

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

*На правах рукописи*

**ШАРАВИНА ЮЛИЯ АРКАДЬЕВНА**

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 НА  
АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

3.1.22. Инфекционные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

д.м.н. Николаева Светлана Викторовна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Коронавирусная инфекция COVID-19 на современном этапе: этиология, эпидемиология, патогенез.....	12
1.2. Особенности течения болезни в разные периоды пандемии.....	22
1.3. Факторы риска тяжелого течения COVID-19.....	25
1.4. Современные подходы к лекарственной терапии COVID-19 на амбулаторном этапе.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Объект и дизайн исследования.....	32
2.2. Методы исследования.....	34
2.3. Методы статистической обработки материала.....	37
ГЛАВЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	38
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ .....	38
3.1. Характеристика клинико-лабораторных проявлений при Delta- геноварианте вируса SARS-CoV-2 .....	38
3.2. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности Omicron- геноварианта вируса SARS-CoV-2 .....	50
3.3. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов в разные периоды пандемии.....	58
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ COVID- 19 У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ .....	67
4.1. Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19, вызванной геновариантом Delta.....	67
4.2. Факторы риска госпитализации .....	69
4.3. Оценка риска развития пневмонии при COVID-19 в зависимости от геноварианта .....	72

4.4. Генетические факторы риска развития пневмонии при COVID-19 .....	73
ГЛАВА 5. ПОСТКОВИДНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА .....	79
5.1. Наблюдение в катамнезе через 1 мес. ....	79
5.2. Наблюдение в катамнезе через 3 мес. ....	82
5.3. Наблюдение в катамнезе через 6 мес.- 1 год. ....	84
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНО И ПОВТОРНО ИНФИЦИРОВАННЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	88
ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА.....	95
ГЛАВА 8. АЛГОРИТМ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 .....	102
8.1. Алгоритм тактики ведения амбулаторных пациентов .....	102
8.2. Особенности диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является одной из самых актуальных проблем инфекционной патологии. На сегодняшний день в мире зарегистрировано свыше 782 млн. случаев заболевания, из которых 6,9 млн. летальных исходов.

За время пандемии накоплены данные об особенностях течения инфекции COVID-19, клинические проявления которой переменчивы: от бессимптомного течения до развития массивного поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. Из-за мутаций штамма вируса SARS-CoV-2 болезнь может протекать непредсказуемо и вызвать осложнения у людей любого возраста. За период пандемии COVID-19 было отмечено несколько значимых подъёмов заболеваемости, связанных с мутациями вируса SARS-CoV-2, характеризующихся изменчивостью клинико-лабораторных данных и показателей летальности.

Геновариант Delta (B.1.617.2) имеет 8 мутаций, и даже с таким количеством мутаций Delta-вариант вызвал хаос в Индии и других странах в начале 2020 г. Полученные в ходе борьбы с COVID-19 данные показывают, что инфекция, вызванная этим штаммом SARS-CoV-2, привела к расширению ранее известных групп риска тяжелых форм COVID-19 в пользу лиц молодого возраста, включая подростков и детей без коморбидной патологии.

Несмотря на огромные усилия ученых, исследователей и практикующих врачей, появление нового геноварианта SARS-CoV-2 - Omicron - вновь потрясло мир. Новый вариант Omicron вируса SARS-CoV-2 (B.1.1.529) претерпел 32 мутации шиповидного белка, поэтому обладает уникальными эпидемиологическими и биологическими свойствами, в том числе, большей контагиозностью, чем другие варианты SARS-CoV-2. Предварительные данные из Южной Африки показали, что Omicron

вызывает менее тяжелое течение болезни, чем исходные варианты вируса SARS-CoV-2, хотя количество заболевших быстро растет.

В настоящее время исследований по особенностям течения новой коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов в разные периоды подъёма заболеваемости с анализом клинико-лабораторных и инструментальных данных в зависимости от его исходов не проводилось. В доступной литературе нет рекомендаций по терапевтическому наблюдению переболевших в катамнезе. Так как информация о состоянии здоровья и особенностям течения разных геновариантов (Delta и Omicron) COVID-19-инфекции у амбулаторных пациентов является крайне важной для последующей тактики ведения таких пациентов после перенесенной инфекции, это и определило актуальность проведенной работы.

### **Степень разработанности темы**

Основанием для проведения данного исследования является актуальность инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в общей структуре инфекционной патологии. Согласно многочисленным исследованиям отечественных и зарубежных авторов в настоящее время изучены клинико-лабораторные особенности, факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 у госпитализированных больных. Однако исследования по особенностям течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от геноварианта у амбулаторных пациентов ограничены, а публикации – немногочисленны. Так, по данным многоцентровых исследований, проведенных в США, Индии и Китае, гипоксемия, лимфопения и повышение уровня ЛДГ являются предикторами неблагоприятного исхода у лиц молодого возраста (2,3,4). Согласно исследованиям М. Bonifazi и соавт. ожирение является предиктором тяжелого течения COVID-19 у лиц молодого возраста (12). На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные о клинико-лабораторных особенностях COVID-19, в том числе, у лиц молодого возраста в разные периоды пандемии.

В связи с вышеизложенным, данное исследование весьма актуально и своевременно. Работа позволит охарактеризовать особенности течения новой коронавирусной инфекции у лиц молодого и среднего возраста в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2 и выявить группы риска и критерии прогноза неблагоприятного течения.

### **Цель исследования**

Оптимизация тактики ведения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов амбулаторного звена на основании изучения клинико-лабораторных особенностей течения инфекции в разные периоды пандемии.

### **Задачи исследования**

1. Установить клинико-лабораторные особенности COVID-19 у амбулаторных пациентов в разные периоды пандемии.
2. Определить предикторы неблагоприятного течения COVID-19 у амбулаторных пациентов.
3. Определить частоту развития и структуру осложнений после перенесенной COVID-19 в катамнезе через 1, 3, 6 и 12 мес.
4. Разработать алгоритм маршрутизации и диспансерного наблюдения амбулаторных пациентов после перенесенной COVID-19.

### **Научная новизна**

Впервые представлен сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных характеристик течения COVID-19 у амбулаторных пациентов молодого и старшего возраста в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2, а также от повторности инфицирования коронавирусом.

Подтверждена взаимосвязь между клинико-лабораторными параметрами, инструментальными данными и геновариантом вируса SARS-

CoV-2 у амбулаторных больных молодого и старшего возраста с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Раскрыты ранее неизвестные параметры диагностической значимости основных общепринятых лабораторных маркеров периферической крови: уровней лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, СОЭ, а также СРБ, активности АЛТ, АСТ у больных COVID-19 в первые сутки заболевания, что позволило оптимизировать спектр важных лабораторных показателей для определения маршрутизации амбулаторных пациентов.

Впервые получены и проанализированы новые сведения о частоте, структуре, времени возникновения осложнений после перенесенной инфекции COVID-19 у амбулаторных пациентов.

Определена корреляция сроков купирования клинических симптомов заболевания и длительности вирусовыделения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Впервые дана комплексная оценка клинических данных, лабораторных и инструментальных параметров в первые сутки от начала болезни COVID-19 у амбулаторных пациентов молодого и старшего возраста. Полученные новые сведения дополняют знания об особенностях течения новой коронавирусной инфекции.

На современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура осложнений коронавирусной инфекции, установлены факторы прогноза неблагоприятного течения COVID-19 и госпитализации у амбулаторных больных молодого и старшего возраста.

На основании сравнительной оценки различных схем терапии COVID-19 у амбулаторных пациентов определена эффективность различных этиотропных препаратов. Показано отсутствие взаимосвязи частоты возникновения постковидных осложнений и использования различных схем этиотропной терапии.

Предложен научно-обоснованный алгоритм маршрутизации и разработана тактика диспансерного наблюдения пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе, что позволит своевременно оценить прогноз риска развития тяжелых форм болезни, требующих госпитализации.

### **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 разных геновариантов новой коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов 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. Степень выраженности клинических симптомов (лихорадки, боли в горле, утомляемости/слабости, сухого кашля, нарушения обоняния и вкуса), лабораторных и инструментальных показателей зависит от геноварианта (Delta или Omicron) коронавирусной инфекции COVID-19. Инфекция, вызванная Delta-геновариантом, в целом, протекает тяжелее.
2. Факторами риска неблагоприятного течения (госпитализации) COVID-19 у амбулаторных пациентов являются коморбидная патология

(ожирение, сахарный диабет); наличие в 1-е сутки болезни тахипноэ выше 20/мин, лихорадки выше 38°C, тяжести в груди, слабости, тахикардии выше 90 уд/мин; а также гипопроотеинемия, повышение Д-димера выше 440 мкг/л, повышение СРБ выше 5мкг/л, ускорение СОЭ выше 20 мм/час, повышение АЛТ выше 41 Ед/л, лейкопения, лимфопения.

3. После перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, обусловленной геновариантами Delta и Omicron, выявляются различные осложнения с частотой 65% и 11% соответственно, при этом наиболее длительно (до 6 мес.) выявлялись изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и гематологических параметров.

4. Повторно перенесенная коронавирусная инфекция протекает легче первичной, что проявляется в более редком поражении ССС (с развитием синусовой тахикардии) и более редких гематологических изменениях (в виде тромбоцитопении, нейтропении, лимфоцитоза). Длительность симптомов болезни, вызванной геновариантом Omicron, одинакова и не зависит от повторности инфицирования.

5. Назначение противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием (умифеновир) приводит к значимым сокращениям сроков купирования кашля и катаральных симптомов, а также вирусовыделения.

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

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. По материалам диссертации оформлена и получена база данных №2023621812 от 05.06.2023 («Прогноз риска неблагоприятного течения (госпитализации) COVID-19 у амбулаторных пациентов»).

## **Личное участие соискателя**

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

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.

С участием автора проведены статический анализ и оценка полученных результатов, определены научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, проанализированы и оформлены обсуждения с интерпретацией данных, 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. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях: VIII межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы лечения и профилактики» (2022, Москва), «Молекулярная диагностика и биобезопасность» (2023, Москва), XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И.Покровского (2023, Москва),

IX межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы лечения и профилактики» (2023, Москва).

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

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых респираторных инфекций.

### **Публикации**

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Инфекционные болезни», где представлены основные результаты исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 134 страницах печатного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 111 источников, из них 32 отечественных и 79 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 42 таблицами, 19 рисунками.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Коронавирусная инфекция COVID-19 на современном этапе: этиология, эпидемиология, патогенез

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является одной из самых актуальных проблем инфекционной патологии. За время пандемии накоплены данные об особенностях течения инфекции COVID-19, клинические проявления которой переменны: от бессимптомного течения до развития массивного поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. Из-за мутаций штамма вируса SARS-CoV-2 болезнь может протекать непредсказуемо и вызвать осложнения у людей любого возраста, включая детей. За период пандемии COVID-19 было отмечено несколько значимых подъёмов заболеваемости, связанных с мутациями вируса SARS-CoV-2, характеризующихся изменчивостью клинико-лабораторных данных и показателей летальности [2].

Коронавирусы – оболочечные вирусы, которые содержат одну цепочку РНК, одна из самых многочисленных групп. [7]. Семейство Coronaviridae входит в класс Pisoniviricetes, относится к порядку *Nidovirales*, и включает 2 подсемейства – *Orthocoronavirinae* и *Letovirinae*. Подсемейство *Orthocoronavirinae* включает 4 рода:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ - и  $\delta$ .  $\alpha$ - и  $\beta$ -коронавирусы инфицируют млекопитающих, остальные коронавирусы — поражают птиц [3]. Коронавирусы имеют самый крупный геном среди РНК-содержащих вирусов, который содержит от 26 до 32 тысяч нуклеотидов. Вирион подсемейства *Orthocoronavirinae* сферической формы диаметром 120-160нм, имеет липидную оболочку с булавовидными пепломерами длиной 5–10 нм, формируемыми тримерами белка S. Пепломеры напоминают зубцы короны, что и дало название всему семейству *Coronaviridae* [70]. В настоящее время известно, что патогенными для людей являются семь видов коронавирусов:  $\alpha$ -коронавирусы (*Human coronavirus 229E*, *Human coronavirus NL63*) и  $\beta$ -

коронавирусы (*Betacoronavirus 1*, *Human coronavirus HKU1*, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), которые вызывают заболевания с высокой летальностью и SARS-CoV-2, коронавирус, идентифицированный как возбудитель атипичной пневмонии 2019 года (COVID-19) [26].

Изучение коронавирусов началось в 1931 году, когда американские ветеринары A.F. Schalk и M.C. Hawn описали «инфекционный бронхит кур». Источником заболевания был ранее называвшийся вирусом инфекционного бронхита (IBV — *Infectious bronchitis virus*), а в данный момент носит название коронавирус птиц (ACoV — *Avian coronavirus*) [100]. В СССР инфекционный бронхит кур был впервые идентифицирован в 1946 г. у цыплят, выведенных из импортированных яиц. В 1946 г. американскими исследователями L.P. Doyle и L.M. Hutchings был описан вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV — *Transmissible gastroenteritis virus*), который проявляется катарально-геморрагическим гастроэнтеритом тяжелой степени и характеризуется высокой летальностью (до 100%) среди поросят в возрасте до двух недель [60]. В 1949 г. был описан вирус гепатита мышей (MHV — *Murine hepatitis virus*), распространенный среди диких и лабораторных домашних мышей (*Mus musculus*), поражающий печень, сопровождается 100% летальностью. С 2011 г. MHV носит современное название «коронавирус мышей» (MCoV — *Murine coronavirus*) (*Betacoronavirus*, *Embecovirus*) [34]. Считалось, что коронавирусы представляют опасность для животных, но безопасны для человека. Самые ранние сообщения об эндемически значимых коронавирусах человека относятся к 1960-м годам, когда были описаны вирусы OC43 и 229E (Hamre and Procknow, 1966; McIntosh et al., 1967) [11]. В 1965 г. D.A. Tyrrell и M.L. Вупое из Медицинского госпиталя в г. Солсбери (Великобритания) выделили вирусы из назальных смывов больных ОРЗ и получили штамм первого коронавируса человека (HCoV – *Human coronavirus*). Этот штамм был назван

B814 (по маркировке соответствующего смыва) [106]. В 1966 г. D. Hamre и J.J. Procknow из Чикагского университета выделили штамм 229Е от студента с катаральными симптомами [11]. В 1968 г. группа из восьми вирусологов опубликовала в журнале Nature предложение: вследствие характерной морфологии вирионов IBV, MHV, B814, 229Е, OC43 в виде выраженного зубчатого (коронообразного) 7-образного (порядка 20 нм) округлых плейоморфных частиц (120–160 нм) объединить эти вирусы в группу «coronaviruses».

В ноябре 2002 г. в городе Фошань, в южной китайской провинции Гуаньдун, возникли случаи тяжелой «атипичной» вирусной пневмонии. Затем инфекция 21 февраля 2003 года была завезена в Гонконг, где стала распространяться и привела к последующим вспышкам тяжелой пневмонии, был идентифицирован вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) [56]. Клиническая картина заболевания проявлялась поражением верхних и нижних дыхательных путей. В период с ноября 2002 года по июль 2003 года вирус был завезен в 31 страну. Всего было выявлено 8069 случаев подозрений на ТОРС, из которых 775 больных умерли от тяжелой пневмонии (уровень смертности составил 9,6%). Наиболее широкое распространение заболевание получило в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Гонконг, Тайвань, Сингапур, Вьетнам) и в Северной Америке (США, Канада). Несмотря на высокую вирулентность, восприимчивость к вирусу ТОРС оказалась невысокой [31]. В дальнейшем ни одного случая заражения ТОРС-коронавирусом в мире зарегистрировано не было [16].

Коронавирус NL63 (HCoV-NL63 – Human coronavirus NL63) был впервые выделен в Голландии в 2003 году у 7-месячного ребенка, страдающего бронхитом и конъюнктивитом [73]. Наиболее часто коронавирусная инфекция, вызванная NL63, встречалась у детей в возрасте до 5 лет. Коронавирус NL63 вызывает респираторные заболевания средней

степени тяжести, также может вызывать круп. Коронавирус NL63 часто встречается в составе сочетанных инфекций [75].

В январе 2005 г. в университете Гонконга, был выделен коронавирус человека HKU1 (HCoV-NKU1 – Human coronavirus HKU1). Выделяют три генотипа коронавируса HKU1 – А, В и С. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом HKU1, как правило, проявляется гипертермией, насморком, сухим кашлем и осложняется инфекцией нижних дыхательных путей [44].

В июне 2012 года в Саудовской Аравии были выявлены первые случаи тяжелой формой пневмонии, которая сопровождалась острой почечной недостаточностью. В сентябре 2012 года было сообщено о выявлении нового вируса в образцах от пациента из Саудовской Аравии, умершего в июле 2012 года [73]. Поэтому заболевание было именовано как Ближневосточный респираторный синдром, вызванный коронавирусом – MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) [59]. Природные очаги заболевания связаны с летучими мышами в качестве природного резервуара и одногорбыми верблюдами (*Camelus dromedarius*) в качестве резервуарным хозяев [16]. Заражение людей возможно при употреблении инфицированного верблюжьего молока. MERS-CoV стал эндемичным для арабских стран, расположенных на Аравийском полуострове. Все случаи заболевания, имевшие место за пределами Ближнего Востока, были завезены из Саудовской Аравии или Объединенных Арабских Эмиратов. Вирус наиболее интенсивно распространялся в период с апреля 2012 года до 2015 г., затем заболеваемость снизилась, но каждый год продолжают регистрироваться случаи заболевания, вызванные MERS-CoV [39]. К 20 августа 2020 года двадцать семь стран сообщили о случаях MERS, при этом большая часть стран находится на Аравийском полуострове. С 2012 года по настоящее время были выявлены около 2500 лабораторно подтвержденных случаев заболевания, умерли 861 человек, коэффициент летальности – 34,5%.

Седьмым описанным коронавирусом человека стала новая коронавирусная зоонозная инфекция – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2 (SARS-CoV-2). 08.12.2019 г. в г. Ухань, столице провинции Хубэй на востоке центральной части Китая был зарегистрирован первый случай атипичной пневмонии неясной этиологии [109]. 30.12.2019 г. комитет здравоохранения города Ухань выпустил срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии. 03.01.2020 г. ВОЗ объявила эпидемическую вспышку пневмонии в Ухане с 44 заболевшими. К 07.01.2020 г. от больных был выделен коронавирус, идентифицированный как новый вирус. ВОЗ для обозначения агента, вызвавшего вспышку заболевания, сначала использовала термин 2019-nCoV (Novel coronavirus 2019 — новый коронавирус 2019 г. [84]. Оказалось, что новый коронавирус гомологичен коронавирусам SARS-CoV-1 (гомология около 79%), MERS-CoV (гомология – 50%). 30 января 2020 года ВОЗ объявила эпидемическую ситуацию в Китае глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения. Научная группа Международного комитета по Таксономии Вирусов 11 февраля 2020 года присвоила вирусу новое имя – SARS-CoV-2. С конца февраля 2020 г. случаи новой коронавирусной инфекции были зарегистрированы в Италии, Южной Корее, Иране, большинство из которых были связаны с поездками в КНР [99]. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила COVID-19 глобальной пандемией, впервые назвав пандемией инфекционный процесс после пандемии гриппа H1N1 в 2009 году. С конца марта 2020 г. поражение населения США увеличивается с опережающими темпами. В апрель 2020 г. в мире инфицировано более миллиона человек, зафиксировано свыше пятидесяти тысяч летальных исходов.

Всего в мире было выявлено свыше 782 млн случаев заболевания, из них свыше 6,9 млн человек умерло (по данным на 03.05.2023 г.). В Российской Федерации в 2022 г. было выявлено 12 102 028 случаев коронавирусной инфекции (в 2020 г. – 3,159 млн, в 2021 г. – 9,054 млн) в 85 регионах, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 8296,77 (в 2021 г.

– 6181,93). Доля детей среди всех заболевших составила 10,1%. Заболеваемость населения от 0 до 17 лет в 2022 г. показатель 2021 г. в 2 раза и составила 6243,98 на 100 тыс. населения (против 2999,3) [20, 32].

Коронавирусы имеют полицистронную организацию генома и используют уникальный механизм транскрипции для генерации вложенного набора субгеномных (sg) мРНК. Эти мРНК используются для экспрессии открытых рамок считывания (ORF), расположенных ниже ORF репликазы 1a и 1b (см. Фиг. 1a), которые кодируют структурные и вспомогательные белки. Вирусный геном кодирует структурные и неструктурные протеины (NSP). К структурным протеинам относятся (Nc), оболочки (E), мембраны (M) и спайковый гликопротеин (S), участвующий в слиянии вириона с клеткой-хозяином. Эти четыре структурных белка необходимы для сборки вириона. S-протеин (от англ. Spike-шип) является структурным белком пепломеров, который формирует булавовидные отростки на поверхности вириона, с помощью которых вирус прикрепляется к клеточным рецепторам. Он состоит из двух функциональных субъединиц, S1 и S2: S1 составляет глобулярную головку белка S и содержит рецептор-связывающий домен (RBD ответственный за прикрепление к рецептору ангиотензин-превращающего фермента ACE-2, а S2 формирует «ствол» белка S, за которым следуют две гептадные повторяющиеся области (heptad repeat regions - HR1 и HR2), трансмембранный домен и цитозольный хвост. Размер белка M колеблется от 220 до 260 аминокислот, он содержит три трансмембранных домена с коротким N-концевым эктодоменом и крупным C-концевым эндодоменом. Белок M обеспечивает образование каркаса для сборки вириона. Следующим важным структурным элементом коронавируса является нуклеокапсид, который имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N, содержащим 2 домена, в комплексе с вирионной РНК. Нуклеокапсид N-протеин также является антагонистом интерферона и супрессором РНК-интерференции, тем самым способствуя вирусной репликации [32]. Белок E имеет короткий

гидрофильный конец, состоящий из 7–12 аминокислот, за которыми следует гидрофобный трансмембранный домен (TMD) из 25 аминокислот и заканчивается длинным гидрофильным концом, который включает в себя большую часть белка. В последних четырех аминокислотах С-конца белка E коронавируса SARS обнаружен PBM домен, необходимый для вирусной сборки и выхода вируса из клетки, играя важную роль в патогенезе заболевания. Гены неструктурных белков репликативного комплекса занимают две трети генома и транслируются в большой полипротеин, состоящий из 16 белков. Эти белки направляют репликацию вируса в клетке, и именно на них формируется Т-клеточный иммунный ответ [71].

Изначально считалось, что вирус SARS-CoV-2 не может мутировать в ответ на внешние факторы, однако ученые из Сингапурского национального университета пришли к иному выводу [18]. Первая мутация вируса произошла в декабре 2020 г. – появился геновариант B.1.1.7 (альфа, британский) [21], который был впервые обнаружен в Великобритании. Мутация генома привела к снижению его активности на первых этапах заражения. В результате мутаций рецептор-связывающего домена шиповидных клеток SARS-CoV-2, у него появилась способность захватывать рецептор ACE2 в клетках человека. Альфа-вариант («британский штамм COVID-19») оказался более трансмиссивным, чем циркулирующий до этого штамм, и вызывал более тяжелое течение болезни. Бета-вариант коронавируса (B.1.351) был впервые идентифицирован в округе Бухта Восточно-Капской провинции ЮАР в декабре 2020 года («африканский штамм»). За счёт трех мутаций в рецептор-связывающем домене в спайковом белке ему легче прикрепляться к клеткам человека. В дальнейшем, этот штамм распространился и в странах Европы, но все случаи заболевания были связаны с поездками в Южную Африку. Отличительной особенностью этого геноварианта было «уход» от иммунного ответа за счет множественных спайковых мутаций. Гамма-вариант коронавируса (P.1) был выделен в январе 2021 года в Токио. Данный штамм коронавируса имеет 12 мутаций в S-белке.

Сообщалось, что данный штамм в три раза трансмиссивнее уханьского штамма. Однако, широкого распространения данный штамм не получил. В апреле 2021 года, в Индии, был обнаружен геновариант B.1.617.1/B.1.617.2 (дельта/каппа, индийский). Особенностью данного геноварианта является замена аминокислоты P681R в спайковом белке, за счет которой вирус стал более вирулентным. К июлю 2021 года заражение дельта –штаммом SARS-CoV-2 было зарегистрировано в 98 странах. В России первые случаи заражения геновариантом DELTA были зарегистрированы в апреле 2021 года, в июне доля дельта-варианта для секвенированных образцов составила 63%.

Несмотря на все усилия ученых, исследователей и практикующих врачей, направленные на изучение этиологии, эпидемиологии, клиники, иммунопатогенеза коронавирусной инфекции появление нового геноварианта SARS-COV-2 - B.1.1.529 (Omicron), вновь потрясло мир [92]. Первый подтвержденный случай заражения этим геновариантом был зафиксирован в результате секвенирования пробы биоматериала, отобранной 9 ноября 2021 г. в Ботсване. Уже 26 ноября ВОЗ определила штамм B.1.1.529 пятым вариантом, вызывающим озабоченность и назвала его Omicron [85]. Этот новый геновариант коронавируса претерпел 32 мутации шиповидного белка, поэтому обладает уникальными эпидемиологическими и биологическими свойствами, в том числе, большей контагиозностью, чем другие варианты SARS-CoV-2. Omicron распространяется быстрее исходного вируса, и, согласно данным European Center for Disease Prevention and Control, он может быть более заразным, чем Delta-вариант [110]. На конец января 2022 г. новый вариант коронавируса практически вытеснил другие штаммы в мире. В Российской Федерации (РФ) первый случай заражения геновариантом Omicron SARS-Cov-2 выявили 6 декабря, а уже в феврале его регистрировали в 64 регионах страны. К началу июня 2022 года Omicron доминировал на территории РФ, во всех федеральных округах, на его счет приходилось 99% заболеваний коронавирусной инфекцией.

Ранее опубликованные данные из Южной Африки в ноябре 2021г. позволили рассчитать эффективное репродуктивное число ( $Re$ ) в пределах 1,5–3, однако последующий анализ данных показал, что  $Re$  для Omicron составляет всего 0,75 [67], что свидетельствует о том, что Omicron обладает большей инфекционностью и высоким потенциалом вызывать повторное заражение по сравнению со своими предшественниками [67].

Естественным хозяином вируса в природе являются подковоносые мыши [111]. Промежуточными животными, в организме которых произошла рекомбинация коронавирусов животных и сформировался новый коронавирус, способный заражать людей, предположительно стали змеи (многополосный крайт и кобра) или панголины (млекопитающие ящеры), которых население Китая употребляют в пищу [5]. Источником инфекций могут быть больной человек, в том числе бессимптомные носители, животные. Возможные механизмы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный, контактный. Воздушно-капельный путь является доминирующим путем распространения COVID-19 [38]. Коронавирусы адсорбируются на клетках эпителия верхних и нижних дыхательных путей, разрушая эпителиоциты, а также энтероцитах тонкой кишки [65]. Возможен фекально-оральный механизм передачи вируса: РНК SARS-CoV-2 обнаруживаются в моче и кале больных. Контактный путь передачи реализуется путем проникновения вируса через слизистые оболочки глаз, полости рта [106], половых органов при контакте с инфицированным человеком, а также через поверхности различных предметов, контаминированных вирусом. Особенностью коронавируса SARS-CoV-2 является его жизнеспособность вне организма. Оптимальными условиями для его жизнестойкости являются температура воздуха от 5 до 8 градусов, влажность воздуха 35-50%. При этом время выживания штаммов вируса SARS-CoV-2 на коже человека составляет от 9 до 21 часа [58]. На бумаге вирус разрушается в течение 3 часов, на одежде – за 2 дня, на стекле – за 4 дня, на пластиковой поверхности и металле – за 7 дней. Исследования

показали, что антисептические растворы (этанол 70%, повидон-йод 7.5%, хлоргексидин 0.05%) уничтожают вирус в течение 5 минут [10]. Входными воротами инфекции являются верхние отделы респираторного и пищеварительного трактов, на поверхности эпителиоцитов которых находится цинковая пептидаза ангиотензинпревращающего фермента 2-ACE2 [105]. Для проникновения в клетку необходим фермент – трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, которая позволяет вирусу проникнуть в клетку-мишень [24]. Взаимодействие вируса с рецепторами ACE2 происходит с помощью субъединиц S2 через гептад – повторы 1 и 2 [59]. Существует и второй путь попадания вируса в клетку – с помощью трансмембранного протеина –CD 147, который относится к семейству иммуноглобулинов [104]. После попадания вируса в клетку запускается процесс его репликации. Повреждая клетки эпителия респираторного тракта, SARS-CoV-2 проникает в нижние отделы, поражая альвеоциты I и II типов, эндотелиоциты и тканевые макрофаги легких [19]. На начальном этапе возникает активация альвеолярных макрофагов с выбросом цитокинов (в том числе IL-1, IL-6), фактора некроза опухоли- альфа, группы хемоаттрактантов, что способствует перемещению моноцитов и нейтрофилов через альвеолярный эпителий [102]. Развивается повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны клеток, усиление транспорта жидкости в интерстициальную ткань легкого, возникает интерстициальный и альвеолярный отек, микротромбирование в сосудистом русле. Альвеолы заполняются продуктами распада, что приводит к коллапсу альвеол, гипоксемии, нарушению дренажной и вентиляционной функции легких. Развивается острый респираторный дистресс синдром легких. SARS-CoV-2 тропен к нервной ткани, он проникает в обонятельные луковицы через проводящие аксоны [94]. Выявлено, что SARS-CoV-2 реплицируется в почечных канальцах, что может являться причиной дисфункции почек и острой почечной недостаточности [46]. Высокое содержание ACE2 обнаружено в тестикулах — сперматогониях, интерстициальных клетках

Лейдига и сустиноцитах, которые могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [108]. Острая сердечная недостаточность может развиваться вследствие прямого поражения кардиомиоцитов и эндотелия крупных сосудов на фоне дыхательной недостаточности и системного воспаления [37]. SARS-CoV-2 может проникать в мозг несколькими путями (вдоль обонятельного нерва уже на ранних стадиях инфекции; инфицируя эндотелиоциты гематоэнцефалического барьера; используя повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие «цитокинового шторма»), приводя к развитию геморрагической некротирующей энцефалопатии [54].

## **1.2. Особенности течения болезни в разные периоды пандемии**

Спектр клинических проявлений COVID-19 может варьировать от бессимптомных и малосимптомных форм до тяжелых форм, приводящих к летальному исходу. По некоторым данным, бессимптомное течение болезни может регистрироваться до 40% случаев. COVID-19 может протекать как типичная респираторная инфекция с легким насморком и покашливанием, субфебрильной или нормальной температурой тела, состояние пациента остается удовлетворительным (малосимптомные формы) или без внешних признаков респираторной патологии (бессимптомные формы). Клиническая картина COVID-19 в первые дни заболевания характеризуется общеинфекционным синдромом и отсутствием специфических для COVID-19 симптомов [76]. В период начальных проявлений пациентов беспокоят повышение температуры (в 83-99% случаев); кашель (59-82%); одышка (30-40%); астенический синдром (40-70%); ощущение заложенности в грудной клетке, чувства нехватки воздуха (20%), боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, миалгия (11-35%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (2-3%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение [27]. Время от появления первых симптомов до развития

одышки составляет, в среднем, 5 дней, госпитализации - 7 дней, а развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – 3-8 дней [83]. Тахипноэ, гипоксия развивается у 14% инфицированных SARS-CoV-2, а у 5% - дыхательная недостаточность, септический шок и/или полиорганная дисфункция или недостаточность [57]. Чаще всего у пациентов с COVID-19 встречается поражение органов дыхания, однако вирус может поражать и другие системы органов [88]. Симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта может быть изолированной, а также сопровождается симптомами поражения дыхательных путей [103]. Кожные проявления также являются неспецифическими.

В настоящее время насчитывается свыше 1000 различных генетических вариантов SARS-CoV-2. Первая значимая мутация вируса была выявлена в декабре 2020 г. – появился геновариант В.1.1.7 (альфа, британский) [21], который занимал доминирующие позиции в мире до появления геноварианта дельта. Альфа-вариант был более трансмиссивным, чем циркулирующий до этого уханьский штамм, и вызывал более тяжелое течение болезни. В конце 2020 г. в Южной Африке был идентифицирован и циркулировал бета-вариант (В.1.351), который в последующем распространился и в другие страны, но доминирующим в мире не стал. Отличительная особенность этого геноварианта заключалась в более тяжелом течении болезни и уклонении от иммунного ответа. В декабре 2020 г. в Японии был выделен гамма-вариант (Р.1), который также распространился в мире, но доминирующим не стал. В апреле 2021 г. исследователи обнаружили геновариант В.1.617.1/В.1.617.2 (дельта/каппа, индийский), который был связан с высоким риском тяжелого течения и необходимостью госпитализации пациентов. В ноябре того же года стало известно о новом геноварианте В.1.1.529 (Omicron), который отличает наличие множества сублиний, различающиеся несколькими мутациями в шиповидном белке [20]. Геноварианты Delta и Omicron имеют в своем геноме мутации, повышающие контагиозность вируса, а также сродство S-белка вируса к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа и понижающие

узнаваемость вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами [42].

Предварительные данные, полученные из Южной Африки [63] и Соединенных Штатов [66] показали, что Omicron вызывает менее тяжелое течение болезни, чем исходные варианты вируса SARS-CoV-2. За период месячного наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая смерти, несмотря на то, что количество заболевших быстро росло [98]. Клинические симптомы, вызванные Omicron, включают сухой кашель, першение в горле, ломоту в теле, утомляемость, насморк, лихорадку [45]. Согласно публикуемым данным из Южной Африки, никаких специфических симптомов, связанных с этим вариантом, не было зарегистрировано, кроме того, что некоторые пациенты вообще не имели каких-либо клинических симптомов или их проявления были незначительными [68]. Пациенты, инфицированные Omicron, либо вообще не жаловались на изменение вкуса и запаха (симптомы, связанные с нейротропизмом и характерные для ранее циркулирующих вариантов коронавируса), либо эти симптомы были менее выраженными [45], что объясняется меньшей зависимостью Omicron [36]. Возраст заболевших генотипом Omicron среди первоначально зарегистрированных в конце 2021 г. составлял 20-49 лет [107]. Заболеваемость «Omicron» среди женщин была выше, чем среди мужчин. Риск госпитализации и госпитализация в отделения интенсивной терапии был ниже, кроме того, меньшему количеству пациентов требовалась оксигенотерапия и искусственная вентиляция легких, продолжительность пребывания в стационаре сократилась в 2 раза (3–4 дня против 7–8 дней) по сравнению с предыдущими волнами [43]. Согласно публикуемым данным, в Великобритании уровень смертности постоянно снижался, в отличие от показателей, которые наблюдались во время первой волны COVID-19 [40]. Данные литературы также свидетельствуют о том, что каждые 3 из 10 заболевших были полностью вакцинированы, что указывает на способность

Omicron уклоняться от поствакцинального иммунитета [107]. Только около 1-2% пациентов с Omicron нуждаются в госпитализации [97].

Средняя продолжительность коронавирусной инфекции COVID-19 может варьировать от нескольких дней до 3-12 недель – в зависимости от формы тяжести. У части пациентов симптомы заболевания могут сохраняться дольше 12 недель – в этом случае можно говорить о Long COVID (или постковидном синдроме) [51].

### **1.3. Факторы риска тяжелого течения COVID-19**

Были выявлены факторы риска тяжелого течения болезни у пациентов, нуждающихся в госпитализации [13]. Факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются возраст старше 60 лет; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническую болезнь) [96]; заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма); сахарный диабет, метаболический синдром и другие эндокринные нарушения; иммунодефицитные состояния: злокачественные новообразования; поздние стадии ВИЧ-инфекции и другие хронические декомпенсированные заболевания [23]. К факторам риска также являются возраст и коморбидный фон [53]. Так, у половины пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, выявляется несколько сопутствующих хронических заболеваний, причем их частота увеличивается до 72% при тяжелом течении COVID-19 [90]. Наиболее частой коморбидной патологией у пациентов с коронавирусной инфекцией являются сердечно-сосудистые заболевания [17]. В Китае, при анализе данных 1590 стационарных пациентов, у 16.5% встречалась артериальная гипертензия, другие сердечно-сосудистые заболевания – у 53.7% пациентов [47, 72]. В Италии при изучении данных 22500 пациентов из стационара, у 30% встречалась ишемическая болезнь сердца, у 24,5% - фибрилляция предсердий [91]. По данным ученых США, у 56,6% пациентов, находящихся в госпитале,

наблюдалась артериальная гипертензия [52], у 11,1% - ишемическая болезнь сердца [95, 15]. Наиболее вероятным механизмом взаимосвязи артериальной гипертензии с более тяжелым исходом при COVID-19, является роль ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ 2) [4]. Показано, что вирус SARS-Cov-2 вызывает дисбаланс в системе АПФ2, приводит к снижению уровня АТ 1-7, повышает количество ангиотензина II, в результате чего усиливается острое повреждение миокарда, сосудов, внутренних органов [4].

Показатели летальности для коморбидных пациентов существенно выше; в частности, зарегистрированные показатели летальности для COVID-19 составляют 10,5% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25], 7,3% у пациентов с сахарным диабетом и 6,0% у пациентов с артериальной гипертензией [76]. К тяжелому течению COVID-19 склонны также пациенты с сахарным диабетом 2 типа. Проанализировав 8 исследований с участием 50 000 больных, ученые пришли к выводу, что существует прямая связь между тяжестью течения COVID-19 и наличием в анамнезе сахарного диабета [48]. Установили, что сахарный диабет повышает показатель летальности у пациентов с коронавирусной инфекцией, что связано, скорее всего, с наличием исходно высокого уровня ИЛ-6 и других цитокинов у пациентов с сахарным диабетом [69]. Более тяжелое течение заболевания наблюдалось среди пациентов с преддиабетом, что связано с нарастанием провоспалительных факторов и гиперкоагуляцией. Важным фактором риска развития тяжелого течения COVID-19, летального исхода является ожирение [22]. Патологические процессы, связанные с избытком висцерального жира, приводят к усилению иммунологической дисрегуляции, нарушению чувствительности к инсулину, хроническому воспалению [9]. Среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдается высокий процент встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний [77]. Пациенты, страдающие различной онкологической патологией, в большей степени подвержены развитию инфекционного

заболевания в связи с наличием иммуносупрессии и нарушениями иммунитета из-за проводимой терапии [101]. Ряд онкологических заболеваний могут быть ассоциированы с неблагоприятным прогнозом для пациентов с COVID-19 и являются фактором, повышающим вероятность развития тяжелого течения заболевания с летальным исходом, особенно в ситуациях недавно проведенного хирургического лечения и курсов химиотерапии, а также при наличии онкогематологической патологии, сопровождающейся выраженной лимфопенией [74].

По данным Верткина А.Л., обнаружена высокая частота коморбидных заболеваний у умерших больных с вирусной пневмонией: артериальная гипертензия встречалась у 98,9% пациентов, цереброваскулярная болезнь – у 96,9%, ИБС - у 83,9%, ХБП – у 96,7% больных, сахарный 2 типа и фибрилляция предсердий встречались почти у половины пациентов (42,2%), а у каждого третьего больного было ожирение (36,6%) [14].

Иммуновоспалительные ревматические заболевания ассоциируются с увеличением летальности от тотальной или субтотальной COVID-ассоциированной пневмонии с развитием синдрома активации макрофагов и сепсиса при наличии повреждения внутренних органов (значимое снижение функции почек, ХСН и др.), в сочетании с наличием ожирения и сахарного диабета [23].

Наблюдается влияние гендерной принадлежности на смертность при COVID-19. Так, летальность при COVID-19 среди женщин в Китае составляет 2,8%, а среди мужчин – 4,7%, в Италии эти показатели равны 9,1% и 16,6% соответственно [86]. Также гендерная принадлежность в сочетании с возрастом старше 60 лет) и коморбидным фоном являются предикторами неблагоприятного течения коронавирусной инфекции [8].

Определенные лабораторные маркеры могут предсказать прогноз COVID-19 [12]. Прогностически неблагоприятными являются цитопения (тромбоцитопения и лимфопения), коагулопатия (тромбоцитопения, гипофибриногенемия и повышение D-димера крови) [50], повреждение

тканей (повышение активности ЛДГ, АСТ, АЛТ) синдрома активации макрофагов (дву-трехростковая цитопения [82], нарастание уровня ферритина, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипонатремия, гипофибриногенемия, снижение уровня антитромбина III, пролонгирование протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени) [33]. Имеет клиническое значение повышение D-димера в 3-4 раза более возрастной нормы и удлинение протромбинового времени, увеличение фибриногена. Имеет значение уровень прокальцитонина: ниже 0.5 мкг/л – низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; > 0.5 мкг/л – пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция. Снижение уровня тромбоцитов, лимфоцитов [80], повышение СРБ, МВ-фракции креатинфосфокиназы, тропонина и мозгового натрий-уретического пептида (NT pro-BNP) может говорить о развитии сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 [55]. Наблюдается корреляция уровня С-реактивного белка с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации в легких. У пациентов, которые нуждались в госпитализации, повышалась концентрация СРБ, ИЛ-6, СОЭ, ферритина [30]. Тромбоцитопения более отчетлива при тяжелом течении и у лиц, умерших от COVID-19 [28].

#### **1.4. Современные подходы к лекарственной терапии COVID-19 на амбулаторном этапе**

Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России, основной тактикой лечения COVID-19 должно быть превентивное назначение лечения до развития жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, острого респираторного дистресс- синдрома. Целесообразно назначение *этиотропных препаратов*. В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19 на амбулаторном этапе (Таблица 1).

Таблица 1 - Схема применения противовирусных препаратов для лечения на амбулаторном этапе.

Препараты	Терапевтическая схема	Форма выпуска
Молнупиравир	Рекомендуемая доза 800 мг (четыре капсулы по 200 мг или две капсулы по 400 мг) перорально каждые 12 часов. Прием следует начать как можно раньше после подтверждения диагноза COVID-19 и в течение 5 дней с момента появления симптомов. Общий курс не более 5 дней.	капсулы
фавипиравир	Таблетки: для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут в 2-10-й дни; с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.	таблетки
нирматрелвир+ритонавир	Рекомендуемая доза составляет 300 мг нирматрелвира + 100 мг ритонавира (1 таблетка перорально каждые 12 часов). Суточная доза составляет 600 мг нирматрелвира + 200 мг ритонавира. Продолжительность курса лечения - 5 суток.	таблетки
Рекомбинантный интерферон альфа (ИФН-α)	В соответствии с инструкцией по применению препарата	Интраназальные формы: спрей, капли, раствор, гель или мазь
Умифеновир	По 200 мг 4 р/сут в течение 5-7 дней.	Капсулы; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	По 180 мг 1 раз в день первые 3 дня заболевания и далее в дозе 90 мг 1 раз в день в последующие 4 дня.	Капсулы, сироп

### *Антибактериальная терапия.*

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы – синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма» [1], на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия. Поэтому антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз свыше  $12 \times 10^9$  /л (при отсутствии предшествующего применения

глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%). При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч. пребывания в стационаре антибактериальная терапия соответствует таковой при внебольничной пневмонии (ВП) (Таблица 2).

Таблица 2 - Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии [6]

Группа	Препараты выбора
Антибактериальная терапия нетяжелой внебольничной пневмонии на амбулаторном этапе	
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес антибиотики $\geq 2$ дней и не имеющих других факторов риска	Амоксициллин внутрь
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавших за последние 3 мес антибиотики $\geq 2$ дней и/или имеющих другие факторы риска	Амоксициллин/ клавулановая кислота и др. ингибиторозащищенные аминопенициллины (ИЗП)
Антибактериальная терапия нетяжелой внебольничной пневмонии в стационаре	
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес антибиотики $\geq 2$ дней и не имеющих других факторов риска	Амоксициллин/ клавулановая кислота и др. ИЗП в/в, в/м ИЛИ Ампициллин в/в, в/м
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавших за последние 3 мес антибиотики $\geq 2$ дней и/или имеющих другие факторы риска	Амоксициллин/клавулановая кислота и др. ИЗП в/в, в/м ИЛИ цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам, цефотаксим/сульбактам) в/в, в/м ИЛИ респираторный хинолон (РХ) (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в ИЛИ Цефтаролин в/в ИЛИ Эртапенем в/в, в/м ИЛИ Биапенем в/в

*Патогенетическая* и *симптоматическая* терапия показаны во все фазы инфекционного процесса и направлены на восстановление нарушенных функций организма и профилактику осложнений. *Патогенетическая терапия* включает назначение блокаторов янус-киназ, генно-инженерных биологических препаратов и/или глюкокортикостероидов. На амбулаторном этапе противовирусные препараты и/или препараты моноклональных антител могут сочетаться при наличии патологических изменений в легких (КТ1) с ингибиторами янус-киназ (барицитиниб (таблетки: 4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней) / тофацитиниб (таблетки: 10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней) / упадацитиниб (таблетки: 15 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней) при условии наличия 2 и более признаков:

- SpO<sub>2</sub> - 97 и выше, без признаков одышки;

- $3N \leq \text{уровень СРБ} \leq 6N$ ;
- температура тела  $37,5-37,9^{\circ}\text{C}$  в течение 3-5 дней;
- число лейкоцитов -  $3,5-4,0 \times 10^9 /\text{л}$ ;
- абсолютное число лимфоцитов -  $1,5-2,0 \times 10^9 /\text{л}$ .

Пациентам с легким течением COVID-19 в качестве дополнительной терапии возможно назначение ингаляционного будесонида (порошок для ингаляций дозированный) в дозе 800 мкг 2 раза в сутки до момента выздоровления, но не более 14 суток.

Жаропонижающие средства показаны при повышении температуры тела выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ . Препаратами выбора являются парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен. Оптимальная продолжительность приема – 3 дня в качестве жаропонижающего и до 5–7 дней – в качестве болеутоляющего средства.

Антитромботическая терапия рекомендуется только пациентам, госпитализированным в стационар. Находящимся на амбулаторном лечении пациентам со среднетяжёлой формой COVID-19 антитромботическая терапия рекомендуется по индивидуальным показаниям, среди которых – высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений, отсутствие антикоагулянтного лечения по другим показаниям.

Таким образом, коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой заболевание, характеризующееся мультисистемным поражением. Многогранность звеньев патогенеза диктует необходимость в комплексном подходе к диагностике и лечению данного заболевания. Ряд предикторов, выделенных для прогнозирования ухудшения состояния и летального исхода, изучены на стационарных пациентах. Возраст пациентов и наличие коморбидной патологии являются доказанным фактором риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19, в то время как влияние этих факторов у амбулаторных пациентов не определено. Значение постковидных осложнений еще только предстоит оценить, что в настоящий момент не позволяет сформировать единый алгоритм маршрутизации реконвалесцентов коронавирусной инфекции.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объект и дизайн исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и в Лечебно-реабилитационном центре ГЦОД войск национальной гвардии. В исследование включено 400 пациентов в возрасте 21-59 лет, находившихся на амбулаторном лечении с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция в период 01-31.07.20221 г. и 07- 28.02.2022 г. (Рисунок 1).

*Критерии включения:*

- возраст от 21 до 59 лет
- наличие лабораторного подтверждения COVID -19
- информированное согласие на проведение исследования

*Критерии невключения:*

- лица моложе 21 лет и старше 59 лет
- отсутствие лабораторного подтверждения COVID -19
- беременные
- отсутствие информированного согласия на проведение исследования

Все пациенты были разделены на 2 группы по 200 больных с учетом графика циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2. Ретроспективно был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных параметров.

Исследование включает анализ первичной документации (медицинская книжка амбулаторного больного): жалобы, анамнез жизни, заболевания (сопутствующие заболевания, сроки заболевания, сроки лечения, проведенная терапия), анализ клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальной диагностики.

## Дизайн исследования

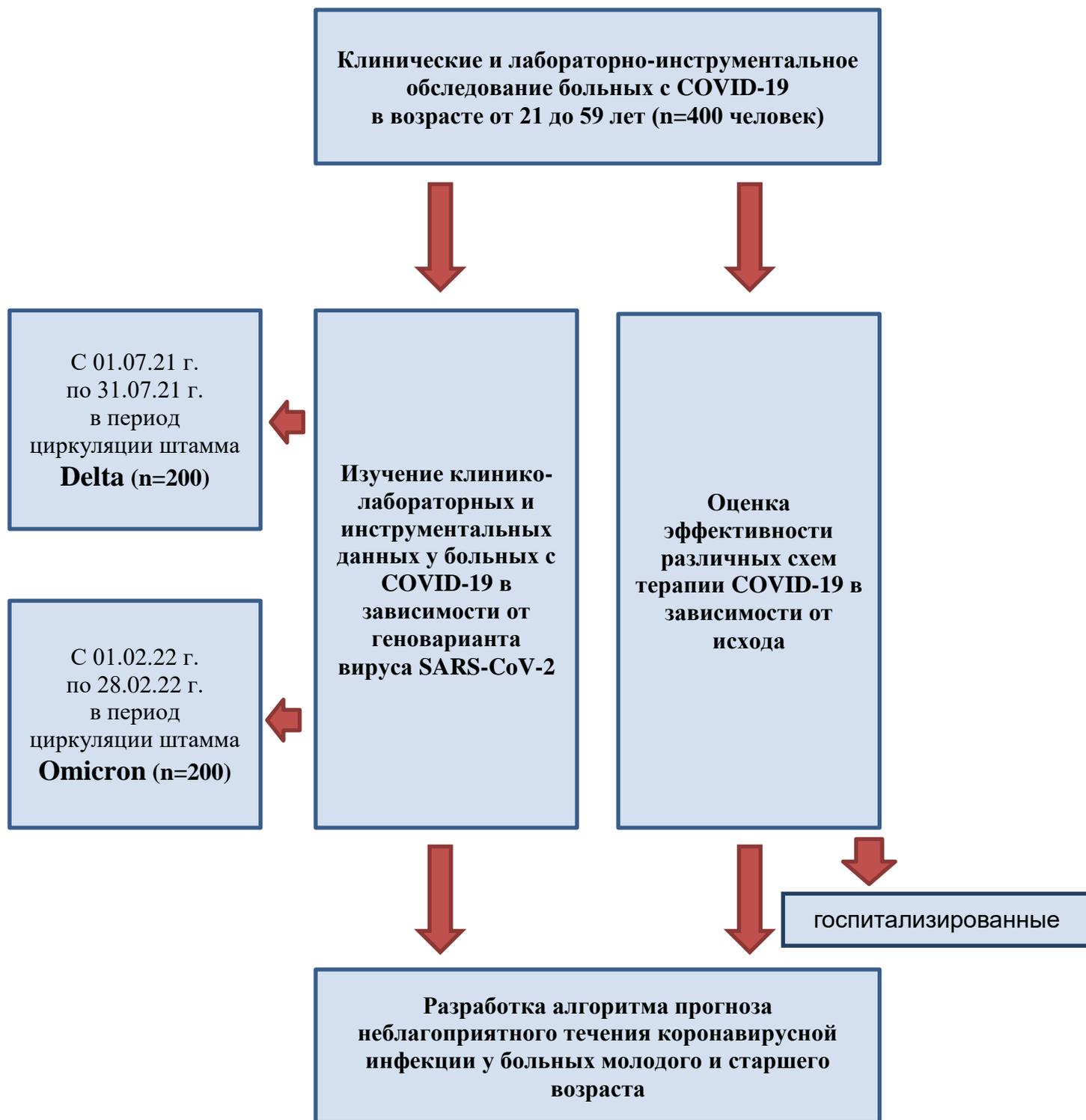


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Форма тяжести COVID-19 определяли в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID -19)».

## 2.2. Методы исследования

### *Клинические методы.*

В настоящем исследовании был проведен ретроспективный анализ данных обследования и лечения 400 больных COVID-19 в возрасте от 21 до 59 лет (средний возраст составил  $42,6 \pm 7,8$  года), проходивших амбулаторное лечение в Лечебно-реабилитационном центре Главного центра обеспечения деятельности войск национальной гвардии Российской Федерации с 01.07.2022 г. по 31.07.2022 г. - период максимальной циркуляции SARS-COV-2 (геновариант Delta) и с 07.02.2022 г. по 28.02.2022 г. – период максимальной циркуляции SARS-COV-2 (геновариант Omicron). Во всех случаях основанием для обследования явилось наличие симптомов острой респираторной инфекции (ОРИ), в связи с чем было проведено исследование мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2. Проводился анализ жалоб пациентов, оценка выраженности основных клинических проявлений болезни, лабораторных показателей (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, по показаниям – рентгенография и/или КТ органов грудной клетки) и результатов инструментальных исследований. При ухудшении состояния пациентов с развитием тяжелых форм болезни пациенты госпитализировались в профильный стационар.

### *Лабораторно-инструментальные методы*

В момент обращения исследование мазков или отделяемого слизистой полости рта, носа на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Лабораторное обследование при обращении и в динамике в зависимости от тяжести состояния больного, согласно ВМП, включал:

- общий анализ крови (уровень лейкоцитов с определением лейкоцитарной формулы, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, СОЭ)

- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, глюкоза, щелочная фосфатаза, общий белок, мочеви́на, креатинин, общий билирубин, глюкоза, сывороточное железо, С-реактивный белок)

- исследование системы гемостаза (АЧТВ, МНО, протромбиновое время, тромбиновое время, Д-димер, фибриноген)

- по показаниям: гормоны ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, АТ-ТПО, гликированный гемоглобин, глюкозо-толерантный тест.

*Инструментальные методы* исследования включали компьютерную томографию органов грудной полости, пульсоксиметрию, по показаниям были использованы электрокардиография, эхокардиография, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, УЗДГ вен и артерий нижних конечностей, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

#### *Молекулярно-биологические исследования*

В работе использованы молекулярно-биологические методики для генотипирования двух однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с патологическими процессами, приводящими к сердечно-сосудистым заболеваниям:

- rs1937506, расположенный в некодирующей области (13q21) ассоциирован с артериальной гипертензией [Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature. 2007 Jun 7;447(7145):661-78. doi: 10.1038/nature05911. PMID: 17554300; PMCID: PMC2719288.];

- rs5186 в гене рецептора I типа ангиотензина II (AGTR1), ассоциированный с повышенным риском артериальной гипертензии.

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%. Изучение генетических полиморфизмов проводилось на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора научной группой разработок новых методов выявления генетических полиморфизмов (руководитель, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Миронов К. О.). Для исследования была использована венозная кровь в объеме 5 мл, полученная путем пункции периферической вены на верхней конечности в пластиковую пробирку «Vacutainer®» с ЭДТА. До исследования образцы хранились при температуре – 20°C. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось стандартным методом 53 фенольнохлороформной экстракции. Исследование анализируемых полиморфизмов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (Real-time PCR) на приборе «Rotor-Gene» – модели «6000». Прибор производства компании «Corbett Research Pty Ltd.», страна-производитель Австралия.

### 2.3. Методы статистической обработки материала

Для обработки данных были использованы стандартизированные статистические методы. С использованием имеющегося ПО проводилась оценка относительных и абсолютных показателей: процентное выражение ряда данных (%), расчет среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (m), медианы (Me), максимального (Max), минимального (Min) значений. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистическая обработка и представление полученных данных производилась с использованием программного обеспечения (ПО) Microsoft Office (Microsoft Excel).

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ

### 3.1. Характеристика клинико-лабораторных и инструментальных проявлений при Delta-геноварианте вируса SARS-CoV-2

Группа наблюдения состояла из 200 больных новой коронавирусной инфекции (Delta-геновариант) мужского (82%) и женского (18%) пола в возрасте от 21 до 59 лет, средний возраст составил  $42,4 \pm 7,3$  лет. Все пациенты были обследованы в первые сутки от начала заболевания.

В соответствии с градацией по возрасту, предложенной Всемирной организацией здравоохранения, пациентов разделили на 2 группы – 100 пациентов вошли в группу 1 (21-44 лет, средний возраст  $36,6 \pm 4,9$  лет) и 100 пациентов вошли в группу 2 (45-59 лет, средний возраст  $48,4 \pm 3,6$  лет). В гендерной структуре преобладали мужчины – 81,5%, что связано с родом деятельности заболевших (военнослужащие) (Таблица 3).

Таблица 3 - Возрастная и гендерная характеристика пациентов.

Показатель	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100
возраст	36,6 [21-44]	48,4 [45-59]
Гендерный состав		
мужчины	78 (78%)	85 (85%)
женщины	22 (22%)	15 (15%)

У 159 (79,5%) пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, при обращении зарегистрировано повышение температуры тела (Рисунок 2).

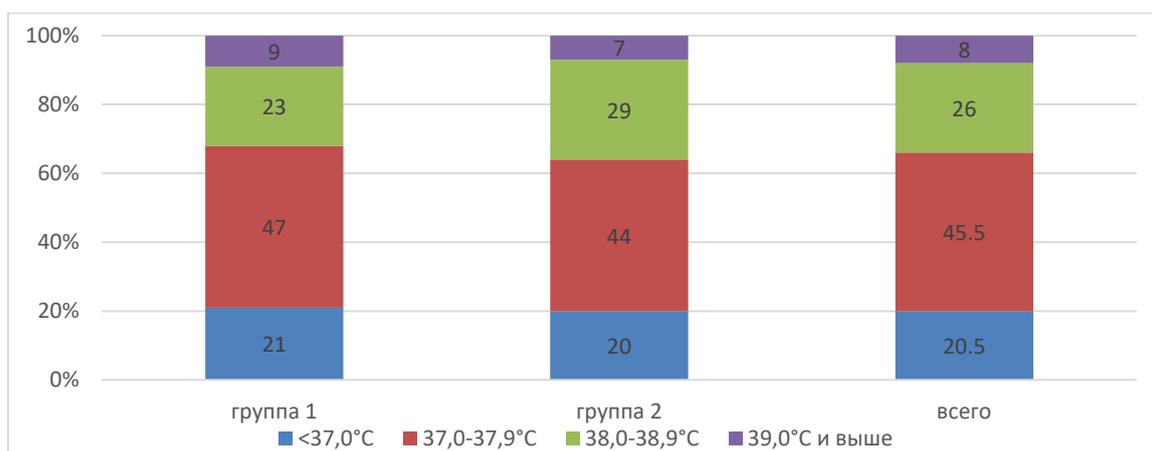


Рисунок 2 - Распределение больных COVID-19 (штамм «Delta») по уровню лихорадки

Только у 34% пациентов температура повышалась выше 38°C (у 32% пациентов молодого возраста и 36% пациентов 45-59 лет,  $p>0,05$ ), у каждого пятого пациента в первые сутки болезни температура не повышалась. При этом, при тяжелой форме НКИ средняя температура тела в первые сутки была 38,6°C, при средней форме – 37,8°C, а при легкой форме – 37,1°C. Лихорадка продолжалась в среднем  $4,7\pm 2,6$  суток.

При оценке клинических проявлений при НКИ, вызванной геновариантом Delta, установили, что у 100% пациентов наблюдались симптомы поражения респираторного тракта и лишь у 1% пациентов они сопровождались симптомами поражения ЖКТ (Таблица 4).

Таблица 4 - Частота основных клинических проявлений COVID-19 в первые сутки болезни у амбулаторных пациентов (в %)

Показатели	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100	Всего, n=200
<b>Респираторные симптомы</b>			
ринорея	25	15	20
заложенность носа	32	26	29
гиперемия зева	97	99	98
боль в горле	<b>34*</b>	<b>48*</b>	41
одышка	<b>8*</b>	<b>18*</b>	13
<b>Кашель</b>			
сухой	46	49	47.5

влажный	15	20	17.5
жесткое дыхание	10	13	11.5
ослабленное дыхание	1	5	3
<b>Хрипы в легких</b>			
сухие	0	1	0.5
влажные	1	0	0.5
дыхательная недостаточность	<b>2*</b>	<b>8*</b>	5
тяжесть в груди	<b>8*</b>	<b>13*</b>	10.5
кишечные симптомы (рвота, диарея)	1	1	1
миалгия	17	21	19
нарушение вкуса	16	11	13.5
нарушение обоняния	<b>39*</b>	<b>23*</b>	31
утомляемость, слабость	70	76	73
тахикардия	24	24	24

Примечание. \*  $p < 0,05$

Ведущими клиническими признаками коронавирусной инфекции, вызванной Delta-геновариантом, являлись проявления интоксикационного синдрома: слабость, общее недомогание, усталость отмечали у 146 (73%) пациентов. Вторым по частоте регистрации симптомом был сухой кашель, который наблюдался у 95 (47,5%) пациентов; влажный кашель регистрировался у 35 (17,5%) пациентов. Заложенность носа встречалась у каждого третьего пациента, боли в горле беспокоили 82 (41%) больных. Пациенты молодого возраста достоверно реже предъявляли жалобы на боли в горле (34% против 48%,  $p < 0,001$ ). Однако одышка, тяжесть в груди, дыхательная недостаточность статистически значимо выше была в старшей возрастной группе. У 4% больных течение заболевания осложнялось острым синуситом, у 1% - острым тонзиллитом. Симптомы интоксикации, такие как слабость и утомляемость, миалгия, наблюдались у 73% пациентов и статистически значимо между группами не различались. Нарушение вкуса проявлялось у 13,5% пациентов. Нарушение обоняния было отмечено у 31% пациента, являлось более характерным для молодых пациентов, статистически значимо различалось между двумя группами больных

( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с тяжелой формой заболевания в первые сутки тахикардия регистрировалась у 90% пациентов, тогда как при средней форме – у 28,4% пациентов, при легкой форме – лишь у 9,5% пациентов.

По результатам анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных исследований был определен уровень поражения органов респираторного тракта. В 47,5% случаев течение COVID-19-инфекции, вызванной геновариантом Delta, характеризовалось преимущественным поражением верхних отделов дыхательных путей (ринофарингит, ринит, ларингит, фарингит) у пациентов обеих возрастных групп (52% и 43%,  $p > 0,05$ ). У 48% пациентов 21-44 лет и у 57% пациентов 45-59 лет течение болезни осложнилось поражением нижних отделов дыхательных путей с развитием пневмонии (Таблица 5).

Таблица 5 - Частота поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта (в %).

<b>Показатель</b>	<b>Группа 1, n=100</b>	<b>Группа 2, n=100</b>	<b>Всего, n=200</b>
Поражение верхних дыхательных путей	52	43	47,5
поражение нижних дыхательных путей	48	57	52,5

Длительность основных клинических проявлений заболевания (респираторная форма) не превышала 5 суток и не имела достоверных различий между сравниваемыми группами больных. Однако кашель, в среднем, продолжался 10,3 дня, без различия в возрастных группах (Таблица 6).

Таблица 6 - Длительность клинических проявлений ( $M \pm m$ , сут.).

<b>Симптом</b>	<b>Группа 1, n=100</b>	<b>Группа 2, n=100</b>	<b>Всего, n=200</b>
лихорадка	4,5 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,3
ринорея	5,0 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,8	3,6 $\pm$ 0,4

гиперемия зева	3,8±0,2	5,8±0,3	5,4±0,2
боль в горле	4,2±0,4	4,6±0,3	4,4±0,4
заложенность носа	3,9±0,4	3,3±0,6	3,6±0,5
кашель	9,5±0,6	11,2±0,8	10,39±0,7

Среди пациентов COVID-19, вызванной Delta- геновариантом, в двух возрастных группах тяжесть болезни регистрировалась одинаково часто, без статистически значимых различий между группами (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Распределение пациентов по степеням тяжести течения COVID-19, вызванной геновариантом Delta в зависимости от возраста (\* -  $p < 0,05$ ).

При изучении лабораторных показателей, определенных в первые сутки заболевания, вызванного Delta-геновариантом, лейкоцитоз наблюдался у 9% пациентов. При сравнении этого показателя между возрастными группами он был статистически значимо выше у пациентов 45-59 лет по сравнению с группой 21-44 года (у 13% против 6%,  $p < 0,05$ ). Ускорение СОЭ проявлялось у 25,5% пациентов, причем отмечалась статистически значимая достоверность между группами ( $p < 0,05$ ) (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительная лабораторная характеристика в зависимости от возраста

Показатели гемограммы	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100	Общая группа, n=200
Лейкоциты, $4,0-10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , $M \pm m$	6,18±2,1	6,60±2,9	6,39±2,5

Лейкоцитоз, %	<b>6*</b>	<b>13*</b>	9
Лейкопения, %	11	10	10,5
Эритроциты, $3,8-5,1 \cdot 10^{12}/л$ , $M \pm m$	4,71	4,83	4,77
Тромбоциты, $180-500 \cdot 10^9/л$ , $M \pm m$	206,34 $\pm$ 48,6	202,98 $\pm$ 51,9	204,67 $\pm$ 50,1
Тромбоцитопения, %	28	37	32,5
Нейтрофилы, %	51,2	55,2	53,2
Нейтрофилез, %	5	11	8
Нейтропения, %	16	10	13
Эозинофилы, 0-5 %	2,4	1,8	2,1
Базофилы, 0-1%	0,7	0,6	0,6
Лимфоциты, 18-40%	34,6	31,3	32,9
Лимфопения, %	6	14	10
Лимфоцитоз, %	40	33	36,5
Моноциты, 2-9 %	10,4	11,2	10,8
Моноцитоз, %	34	36	35
СОЭ, 2-20 мм/ч, ( $M \pm m$ )	11,34 $\pm$ 8,8	16,18 $\pm$ 11,6	13,8 $\pm$ 10,6
Ускоренное СОЭ, %	20	31	25,5

Примечание. \*  $p < 0,05$

При сравнении лабораторных показателей в раннем периоде заболевания у больных COVID-19, оставшихся на амбулаторном лечении с данными пациентов, госпитализированных в стационар, выявили, что у амбулаторных пациентов реже возникали лейкоцитоз/лейкопения, нейтрофилез и ускоренное СОЭ, на чаще – лимфоцитоз (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительная характеристика лабораторных данных амбулаторных и госпитализированных больных COVID-19 в раннем периоде заболевания

Показатели гемограммы	Амбулаторные пациенты, n=148	Госпитализированные пациенты, n=52
Лейкоциты, $4,0-10,0 \cdot 10^9/л$ , $M \pm m$	6,19 $\pm$ 1,7	6,96 $\pm$ 4,1
Лейкоцитоз, %	4,7*	23,1*
Лейкопения, %	6,6*	21,2*
Эритроциты, $3,8-5,1 \cdot 10^{12}/л$ , $M \pm m$	4,74 $\pm$ 0,4	4,85 $\pm$ 0,5
Тромбоциты, $180-500 \cdot 10^9/л$ , $M \pm m$	206,34 $\pm$ 46,7	199,8 $\pm$ 59,3
Тромбоцитопения, %	30,4	38,5

Нейтрофилы, %	51,2	59,3
Нейтрофилез, %	2,0*	25,0*
Нейтропения, %	17,6	5,8
Эозинофилы, 0-5 %	2,5	0,9
Базофилы, 0-1%	0,7	0,4
Лимфоциты, 18-40%	35,0	27,1
Лимфопения, %	4,7	25,0
Лимфоцитоз, %	41,9*	21,2*
Моноциты, 2-9%	11,2	9,8
Моноцитоз, %	36,5	30,8
СОЭ, 2-20 мм/ч, (M±m)	11,71±9,4*	19,67±11,6*
Ускоренное СОЭ, %	17,6*	50,0*

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Провели оценку лабораторных показателей, определенных в первые сутки заболевания, вызванного Delta-геновариантом, в зависимости от формы тяжести болезни (Таблица 9).

Таблица 9 - Средние показатели гемограммы в зависимости от формы тяжести

Показатели гемограммы	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень	P
Гемоглобин, 115-170 г/л	150,45±12,2	146,32±15,9	154,00±17,9	$p > 0,05$
Эритроциты, 3,8-5,1·10 <sup>12</sup> /л, M±m	4,74±0,4	4,79±0,4	4,93±0,6	$p > 0,05$
Тромбоциты, 180-500·10 <sup>9</sup> /л, M±m	<b>207,49±44,2</b>	<b>206,43±55,1</b>	<b>161,30±36,7</b>	$p < 0,05$
Лейкоциты, 4,0-10,0·10 <sup>9</sup> /л, M±m	6,43±1,7	6,42±3,2	5,73±1,9	$p > 0,05$
Нейтрофилы, %	51,45	54,02	62,75	$p > 0,05$
Эозинофилы, 0-5%	2,56	1,70	1,01	$p > 0,05$
Базофилы, 0-1%	0,69	0,56	0,31	$p > 0,05$
Лимфоциты, 18-40%	<b>35,22</b>	<b>31,39</b>	<b>25,56</b>	$p < 0,05$
Моноциты, 2-9%	10,09	11,61	10,41	$p > 0,05$
СОЭ, 2-20 мм/ч., M±m	10,09±8,5	16,77±11,2	22,10±10,2	$p > 0,05$

Как видно из таблицы, у пациентов с тяжелыми формами статистически значимо чаще регистрировали снижение уровня тромбоцитов и лимфоцитов по сравнению с показателями у пациентов с лёгкими и средними формами заболевания.

При изучении биохимических показателей крови у пациентов с НКИ, вызванной Delta-геновариантом, было выявлено, что в старшей возрастной группе в сравнении с пациентами 21-44 лет было выявлено: повышение печеночных ферментов (АЛТ) – 30% пациентов против 15% пациентов,  $p<0,01$ ; снижение креатинина ( $p<0,05$ ); гипергликемия ( $p<0,001$ ); повышение Д-димера ( $p<0,05$ ); повышение уровня СРБ (Таблица 10).

Таблица 10 - Показатели биохимического анализа крови в сравниваемых группах в первые сутки болезни.

Показатели гемограммы	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100	Общая группа, n=200
Белок общий, 66,0-88,0 г/л, $M\pm m$	71,90 $\pm$ 5,8	70,0 $\pm$ 6,4	70,90 $\pm$ 6,1
Гипопротеинемия, n (%)	5	8	6,5
ЛДГ, 0,0-480,0 Ед/л., $M\pm m$	246,43 $\pm$ 87,3	237,96 $\pm$ 86,8	241,71 $\pm$ 86,7
Повышение ЛДГ, %	7		7,5
Железо сывороточное. 11,6-31,6 мкМ/л., $M\pm m$	13,79 $\pm$ 6,7	12,17 $\pm$ 6,4	13,03 $\pm$ 6,6
Снижение железа, %	36	42	39
СРБ (мг/л), 0,0-5,0 $M\pm m$	<b>4,30<math>\pm</math>6,1*</b>	<b>11,23<math>\pm</math>28,4*</b>	7,84 $\pm$ 20,9
СРБ (>5 мг/л), %	32	40	36
Креатинин, 80-115,0 мкМ/л., $M\pm m$	96,90 $\pm$ 16,4	92,25 $\pm$ 16,7	94,57 $\pm$ 16,5
Повышение креатинина, %	10	5	7,5
Снижение креатинина, %	<b>7*</b>	<b>16*</b>	12,5
Глюкоза, 3,9-6,1 ммоль/л., $M\pm m$	4,98 $\pm$ 0,8	5,13 $\pm$ 0,9	5,06 $\pm$ 0,9
Гипергликемия, %	<b>2*</b>	<b>13*</b>	7,5
Билирубин, 0,0-21,0 мкМ/л., $M\pm m$	10,63 $\pm$ 4,9	10,60 $\pm$ 5,2	10,61 $\pm$ 5,0
Амилаза, 0,0-100,0 Ед/л., $M\pm m$	52,06 $\pm$ 17,8	61,53 $\pm$ 21,8	57,33 $\pm$ 20,5
АЛТ, 0,0-41,0 Ед/л., $M\pm m$	29,71 $\pm$ 15,1	38,64 $\pm$ 32,0	34,19 $\pm$ 25,4
Повышение АЛТ, %	<b>15*</b>	<b>30*</b>	22,5
АСТ, 0,0-35,0 Ед/л., $M\pm m$	27,45 $\pm$ 11,4	32,07 $\pm$ 34,8	29,77 $\pm$ 26,0
Повышение АСТ, %	13	20	16,5
ЩФ, 0,0-258,0 Ед/л., $M\pm m$	150,70 $\pm$ 33,6	163,6 $\pm$ 41,3	142,82 $\pm$ 38,2
АЧТВ, 23,4-31,5 сек., $M\pm m$	26,68 $\pm$ 4,9	27,33 $\pm$ 5,6	27,08 $\pm$ 5,3
Тромбиновое время, 15,5-19,4 сек., $M\pm m$	17,54 $\pm$ 1,1	17,53 $\pm$ 1,8	17,54 $\pm$ 1,6
Протромбиновое время, 9,4-11,3 сек., $M\pm m$	11,10 $\pm$ 1,0	11,42 $\pm$ 1,4	11,3 $\pm$ 1,3

Д-димер. 0-440 (мкг/л), М±m	289,47±244,0	349,98±388,5	320,19±326,0
Повышение Д-димера, %	<b>8*</b>	<b>16*</b>	12

Примечание. \* p<0,05

При анализе показателей биохимического анализа крови с легкими, средними и тяжелыми формами COVID-19, вызванного Delta-геновариантом, в первые сутки болезни у больных с тяжелыми формами заболевания обнаружен высокий уровень СРБ (40,34 мг/л при норме 0,0-5,0 мг/л). Достоверное повышение Д-димера наблюдалось у больных с COVID-19, протекающей в тяжелой форме (949,40 мкг/л ФЭЕ). При COVID-19, протекающей в легкой форме, уровень Д-димера в первые сутки был в норме – 256,76 мкг/л ФЭЕ, при средней форме болезни – также в норме – 314,66 мкг/л ФЭЕ. Отмечали снижение сывороточного белка при тяжелых формах болезни (Таблица 11).

Таблица 11 - Средние показатели биохимического анализа крови по степеням тяжести в раннем периоде болезни

Показатели гемограммы	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень	Р
Белок общий, 66,0-88,0 г/л. М±m	72,45±4,9	71,31±5,9	62,34±5,7	p>0,05
ЛДГ, 0,0-480,0 Ед/л., М±m	231,75±81,4	244,61±87,9	297,38±110,1	p>0,05
Железо сывороточное. 11,6-31,6 мкМ/л., М±m	<b>14,17±6,7*</b>	<b>12,05±6,3*</b>	<b>6,58±2,5*</b>	p<0,05
СРБ (мг/л), 0,0-5,0 М±m	<b>3,30±5,8*</b>	<b>8,55±18,1*</b>	<b>40,34±65,5*</b>	p<0,05
Креатинин, 80-115,0 мкМ/л., М±m	98,32±14,3	92,05±17,5	82,17±16,7	p>0,05
Глюкоза, 3,9- 6,1 ммоль/л., М±m	4,81±0,7	5,24±0,8	5,64±1,4	p>0,05
Билирубин, 0,0- 21,0 мкМ/л., М±m	11,02±4,8	10,13±5,2	11,50±4,1	p>0,05
Амилаза, 0,0- 100,0 Ед/л., М±m	63,27±22,2	51,28±19,0	61,17±13,5	p>0,05
АЛТ, 0,0-41,0 Ед/л., М±m	31,72±18,7	35,27±30,7	47,57±23,9	p<0,05
АСТ, 0,0-35,0 Ед/л.,	25,93±9,3	33,72±36,3	29,21±7,4	p>0,05

М±m				
ЩФ, 0,0-258,0Ед/л., М±m	145,42±34,7	143,57±40,9	107,00±36,2	p>0,05
АЧТВ, 23,4-31,5 сек., М±m	27,19±2,6	27,40±6,1	24,46±6,5	p>0,05
Тромбиновое время, 15,5-19,4 сек., М±m	17,41±1,4	17,71±1,6	16,80±1,9	p>0,05
Протромбиновое время, 9,4-11,3 сек., М±m	11,19±0,87	11,32±1,4	11,53±1,9	p>0,05
Д-димер. 0-440 (мкг/л), М±m	<b>256,76±138,4*</b>	<b>314,66±252,3*</b>	<b>949,40±980,4*</b>	p<0,05

При COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, 154 (77%) пациентов по клинико-лабораторным показателям нуждались в проведении КТ органов грудной полости. У 105 (52,5% пациентов) наблюдалось поражение легких. Среди больных с Covid-ассоциированной пневмонией преобладала пневмония с КТ 1 – 90,48% (95 случаев) (Рисунок 4).

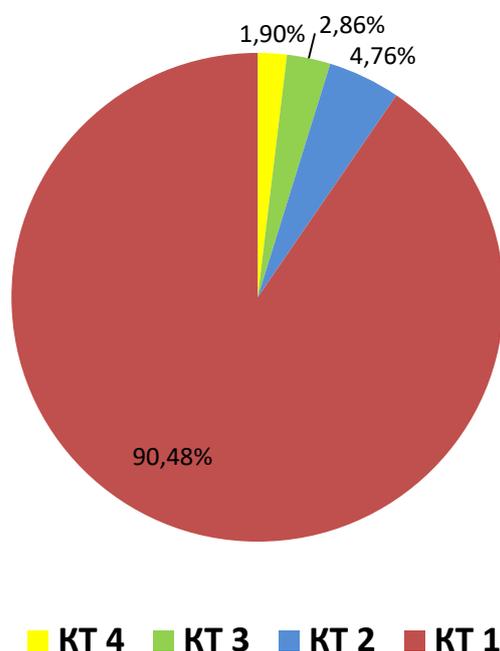


Рисунок 4 - Степень вирусного поражения легких при НКВ дельта - штамм

Госпитализация потребовалась 52 (26%) больным, причем частота госпитализаций зависела от степени тяжести течения заболевания: 1,05% пациентов с легкой формой болезни (из-за обострения сопутствующей патологии), 41 (43,16%) пациентов со среднетяжелой формой потребовалась госпитализация и 100% пациентов с тяжелой формой болезни.

Основанием для выписки пациента с амбулаторного лечения являлся отрицательный тест ПЦР на COVID-19. Таким образом, средняя продолжительность вирусывыделения при COVID-19, вызванной Delta-штаммом, составляла: при легкой форме заболевания  $16,78 \pm 4,9$  суток, при среднетяжелой форме –  $31,79 \pm 9,6$  суток, при тяжелой форме –  $60,2 \pm 13,7$  суток (Рисунок 5). При этом у пациентов молодого возраста по сравнению с пациентами 45-59 лет продолжительность болезни была короче: 21-44 лет –  $23,5 \pm 11,2$  суток, у пациентов 45-59 лет –  $28,6 \pm 14,9$  суток ( $p < 0,05$ ).

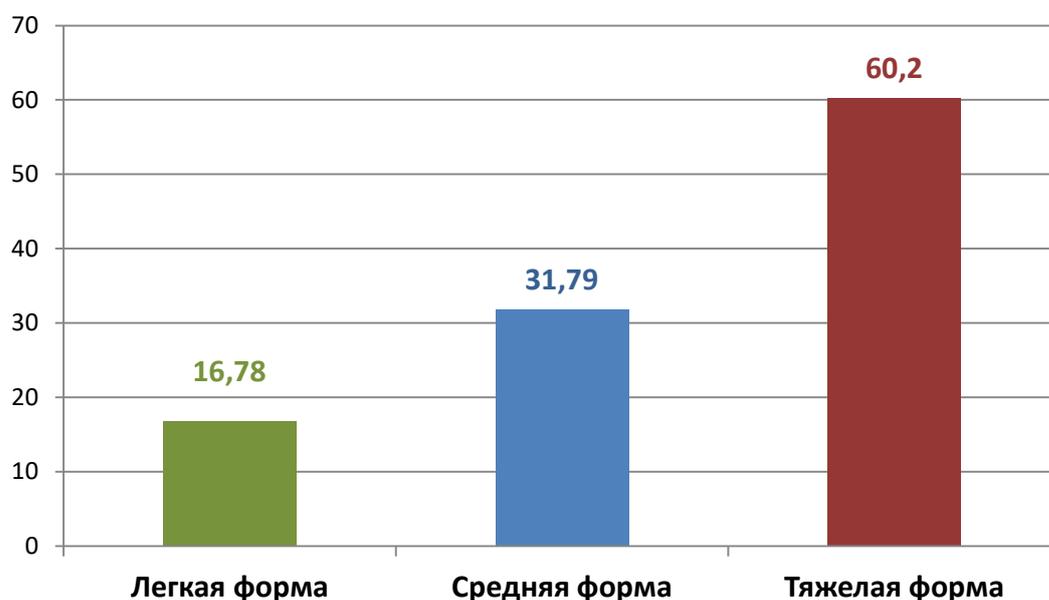


Рисунок 5 - Средняя продолжительность заболевания больных COVID-19

Таким образом, по результатам проведенного исследования были получены сведения о клинико-лабораторных и инструментальных

характеристиках COVID-19, возникшей при заражении геновариантом Delta вируса SARS-CoV-2, у лиц молодого и среднего возраста. Установили, что лихорадка выше 37°C наблюдалась у 79,5% пациентов, при этом почти у половины больных температура поднималась выше 38°C. При тяжелой форме COVID-19 средняя температура тела в первые сутки была 38,6°C, при средней степени тяжести – 37,8°C, а при легком течении – 37,1°C. Ведущими клиническими признаками являлись проявления астенического синдрома у 73%, сухой кашель, который наблюдался у каждого второго больного, влажный кашель регистрировался у каждого шестого, заложенность носа встречалась у каждого третьего пациента. Боли в горле беспокоили почти каждого второго, причем пациенты молодого возраста достоверно реже предъявляли жалобы на боли в горле (34% против 48%,  $p < 0,001$ ). Однако одышка, тяжесть в груди, дыхательная недостаточность достоверно выше была в старшей возрастной группе. Нарушение обоняния было характерным для 31% пациентов, являлось более характерным для молодых пациентов, достоверно различалось между двумя группами больных. Нарушение вкуса проявлялось у 13,5% пациентов, без достоверных различий по группам. При объективном обследовании наиболее часто выявлялась гиперемия зева – у 98% пациентов, в среднем гиперемия зева сохранялась  $5,8 \pm 1,9$  суток. Также наблюдались тахикардия – у 22,5%, среди пациентов с тяжелым течением заболевания в первые сутки тахикардия регистрировалась у 90% пациентов, тогда как при средней степени тяжести – у 28,42% пациентов, при легкой степени – лишь у 9,47% пациентов.

При оценке лабораторных показателей, определенных в первые сутки заболевания в зависимости от степени тяжести регистрировали достоверное снижение уровня тромбоцитов у пациентов с тяжелыми формами ( $161,30 \cdot 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с показателями у пациентов с лёгкими ( $207,49 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и средними ( $206,43 \cdot 10^9/\text{л}$ ) формами заболевания. У каждого третьего пациента было выявлено снижение сывороточного железа и повышение СРБ, у каждого пятого – повышалась АЛТ. Статистически значимая достоверность

между группами получена по моноцитозу ( $p < 0,05$ ). У пациентов с заболеванием, вызванным геновариантом «Delta», в 52,5% случаев поражались нижние дыхательные пути с развитием пневмонии, при этом с КТ-1 – у 90,48% КТ-2 – у 4,76%, КТ-3 – 2,86%, КТ-4 – у 1,90%. 77% пациентов (154 больных) по клинико-лабораторным показателям нуждались в проведении КТ органов грудной полости. При Delta-варианте течение инфекции характеризовалось в 47,5% случаев среднетяжелыми формами и в 5% протекало в тяжелой форме. У людей молодого возраста процент развития среднетяжелых и тяжелых форм был ниже. Госпитализация потребовалась 52 (26%) больным. С легкой формой госпитализирован 1,05% пациентов (по сопутствующей патологии), со среднетяжелой – 41 (43.16%) пациентов, амбулаторное лечение получали 54 (56.84%) пациентов. Все пациенты с тяжелой формой НКИ нуждались в госпитализации. В данной группе пациентов специфическая профилактика от новой коронавирусной инфекции была выполнена 78 больным, что составило 39% среди заболевших.

### **3.2. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности Omicron-геноварианта вируса SARS-CoV-2**

Группа наблюдения состояла из 200 амбулаторных больных коронавирусной инфекцией (Omicron-геновариант) мужского (167 (83,5%) человек) и женского (33 (16,5%) человека) пола в возрасте от 21 до 59 лет, средний возраст составил  $42,7 \pm 8,3$  лет. Все пациенты были обследованы в первые сутки от начала заболевания.

В соответствии с градацией по возрасту, предложенной Всемирной организацией здравоохранения, пациентов разделили на 2 группы – 100 пациентов вошли в группу 1 (21-44 лет, средний возраст  $36,2 \pm 5,4$  лет) и 100 пациентов вошли в группу 2 (45-59 лет, средний возраст  $49,4 \pm 4,6$  лет). В

гендерной структуре преобладали мужчины – 83,5%, что связано с родом деятельности заболевших (военнослужащие) (Таблица 12).

Таблица 12 - Возрастная и гендерная характеристика амбулаторных пациентов сравниваемых групп.

Показатель	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100
возраст	36,2 [21-44]	49,4 [45-59]
<b>Гендерный состав</b>		
мужчины	83 (83%)	84 (84%)
женщины	17 (17%)	16 (22%)

Был проведен анализ основных симптомов болезни. У 115 (57,5%) пациентов в дебюте болезни отмечалось наличие лихорадочной реакции выше 37,0°C (Рисунок 6). Лихорадка продолжалась в среднем 3,05±1,8 суток.

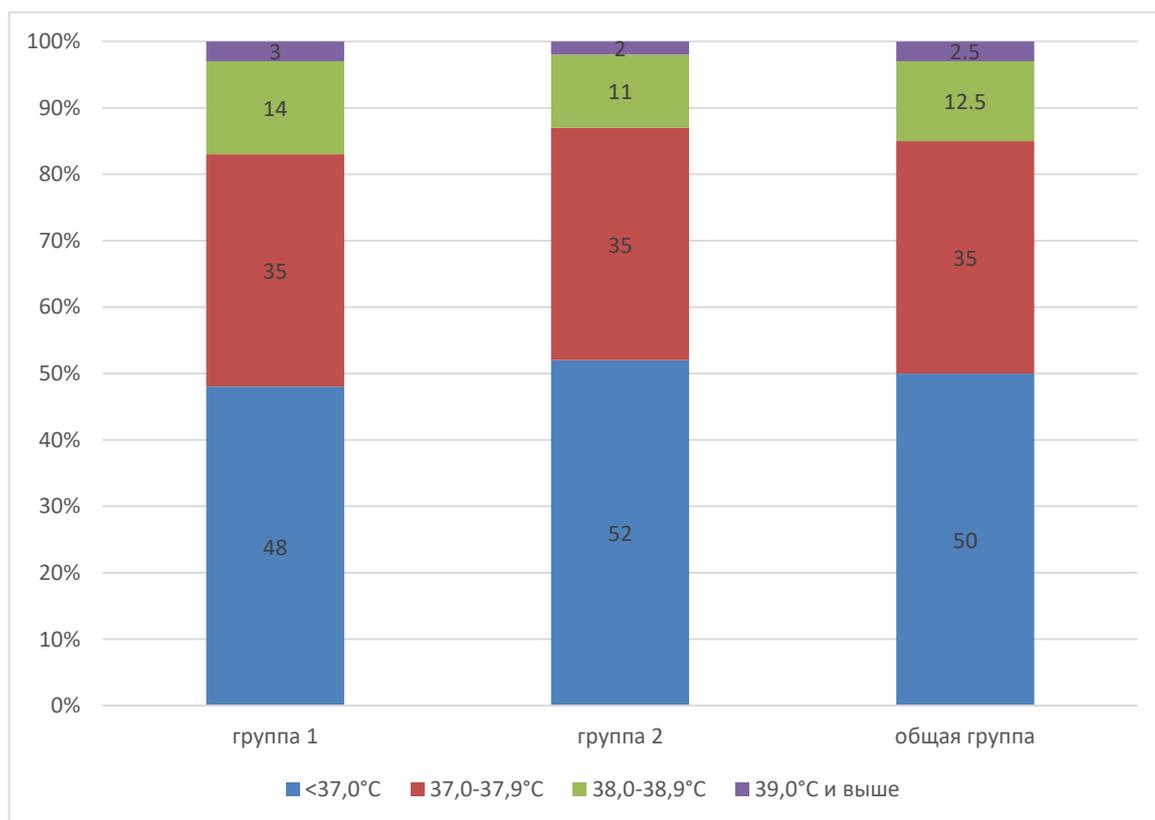


Рисунок 6 - лихорадки у больных COVID-19 (геновариант Omicron).

Был проведен анализ основных клинических проявлений (Таблица 13).

Таблица 13 - основных клинических проявлений COVID-19, вызванных Omicron-геновариантом у амбулаторных пациентов (в %)

Показатели	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100	Общая группа, n=200
<b>Респираторные симптомы</b>			
отделяемое из носа	26	15	20,5
заложенность носа	<b>29*</b>	<b>17*</b>	23
гиперемия зева	95	92	93,5
боль в горле	<b>59*</b>	<b>44*</b>	51,5
одышка	0	0	0
<b>кашель</b>			
сухой	<b>20*</b>	<b>35*</b>	27,5
влажный	12	8	10
жесткое дыхание в легких	4	6	5
<b>хрипы в легких</b>			
сухие	0	0	0
влажные	0	1	0,5
кишечные симптомы (рвота, диарея)	0	0	0
миалгия	11	10	10,5
нарушение вкуса	1	0	0,5
нарушение обоняния	3	2	2,5
утомляемость, слабость	44	48	46
тахикардия	20	22	21
<b>тяжесть течения</b>			
легкая форма	96	93	94,5
среднетяжелая форма	4	7	5,5

Примечание. \*  $p < 0,05$

Как видно из таблицы, наиболее частым симптомом новой коронавирусной инфекции, вызванной геновариантом Omicron, были жалобы на боль в горле (51,5% больных). Вторым по частоте регистрации были

симптомы интоксикации, такие как слабость и утомляемость, которые наблюдались у 46% пациентов. Характерным был кашель (37,5%), преимущественно, сухой (27,5%), статистически значимо чаще в группе 44-59 лет. Заложенность и боли в горле, напротив, статистически значимо чаще регистрировали у молодых пациентов. При объективном обследовании наиболее часто выявлялась гиперемия зева – у 95% пациентов 21-44 лет, и у 92% пациентов 45-59 лет, в среднем, гиперемия зева сохранялась  $4,17 \pm 1,4$  суток. Таким образом, у всех пациентов заболевание протекало с поражением респираторного тракта, симптомов поражения ЖКТ не было зарегистрировано.

По результатам анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных исследований был определен уровень поражения органов респираторного тракта. В большинстве случаев течение COVID-19-инфекции, вызванной геновариантом Omicron, характеризовалось преимущественным поражением верхних отделов респираторного тракта (ринофарингит, ринит, ларингит, фарингит) у пациентов обеих возрастных групп (97% и 94%,  $p > 0,05$ ), а поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии – лишь у 3 и 6 больных (Таблица 14).

Таблица 14 - Частота поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта при геноварианте Omicron у амбулаторных пациентов (в %).

<b>Показатель</b>	<b>Группа 1, n=100</b>	<b>Группа 2, n=100</b>	<b>Общая группа, n=200</b>
Поражение верхних дыхательных путей	97	94	<b>95,5*</b>
поражение нижних дыхательных путей	3	6	<b>4,5*</b>

Примечание. \*  $p < 0,001$

Длительность основных клинических проявлений болезни не превышала 4 суток и не имела достоверных различий между сравниваемыми возрастными группами больных (Таблица 15).

Таблица 15 - Длительность клинических проявлений болезни у амбулаторных пациентов ( $M \pm m$ , сут.).

Симптом	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100	Общая группа, n=200
лихорадка	2,8±1,3	3,3±2,2	3,0±1,8
ринорея	3,4±0,9	3,8±1,8	3,5±1,3
гиперемия зева	4,0±1,3	4,3±1,6	4,2±1,4
боль в горле	3,5±1,3	3,8±1,4	3,6±1,3
заложенность носа	3,6±1,7	3,7±1,3	3,7±1,6
кашель	5,5±2,9	6,5±3,5	6,1±3,3

Примечание. \*  $p < 0,05$

У пациентов наблюдались следующие отклонения в клиническом анализе крови: у 42% пациентов наблюдался относительный лимфоцитоз, у 34% - тромбоцитопения, у 19,5% был выражен моноцитоз, у 18,5% - лейкоцитоз, у 9% пациентов - ускорение СОЭ, у 8,5% - лимфопения, у 5,5% пациентов - нейтрофиллез, у 4% пациентов - лейкопения. У пациентов старшей возрастной группы чаще регистрировали лейкоцитоз (26%), по сравнению с пациентами 18-44 лет (11%),  $p < 0,01$  (Таблица 16).

Таблица 16 - Средние показатели гемограммы у амбулаторных пациентов сравниваемых групп

Показатели гемограммы	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100	Общая группа, n=200
Лейкоциты, $4,0-10,0 \cdot 10^9/л.$ , $M \pm m$	7,1±2,7	7,5±2,3	7,4±2,5
Лейкоцитоз, %	<b>11*</b>	<b>26*</b>	18,5
Лейкопения, %	3	5	4

Эритроциты, $3,8-5,1 \cdot 10^{12}/л.$ , M±m	4,55±0,4	4,55±0,4	4,55±0,4
Тромбоциты, $18-500 \times 10^9 / л.$ ,	196,2±50,8	208,9±60,6	202,5±56,1
Тромбоцитопения, %	34	34	34
Нейтрофилы, %	52,9	54,3	53,6
Нейтрофилез, %	8	3	5,5
Нейтропения, %	15	11	13
Эозинофилы, 0-5%	2,5	2,2	2,4
Базофилы, 0-1%	0,9	0,9	0,9
Лимфоциты, 18-40%	34,5	33,7	34,1
Лимфопения, %	9	8	8,5
Лимфоцитоз, %	46	38	42
Моноциты, 2-9 %	8,6	8,8	8,7
Моноцитоз, %	17	22	19,5
СОЭ, 2-20 мм/ч (M±m)	8,41±7,3	10,43±9,4	9,4±8,4
Ускоренное СОЭ, %	10	8	9

Примечание. \*  $p < 0,05$

Как видно из таблицы, у пациентов обеих возрастных групп не отмечено статистически значимых изменений лабораторных показателей. Те или иные сдвиги в клиническом анализе крови, выявленные у большинства пациентов, были несущественными, статистически значимая достоверность между группами отмечалась только по уровню лейкоцитов ( $p < 0,01$ ). Показатель СОЭ не превышал порога референсных значений у подавляющего большинства пациентов.

При изучении биохимических показателей крови в первые сутки болезни у пациентов с COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, у 37,5% пациентов было выявлено снижение сывороточного железа, у 37,5% пациентов наблюдалось повышение СРБ. АЛТ превышали свои пороговые значения у 28,5% пациентов, при этом статистически значимо чаще – в группе 2 ( $p < 0,001$ ). СРБ как один из маркеров воспаления в организме был выше 5 мг/л почти в половине процентов случаев. Других статистически значимых различий между группами отмечено не было (Таблица 17).

Таблица 17 - Средние показатели биохимического анализа крови в сравниваемых группах в первые сутки болезни

Показатели гемограммы	Группа 1, n=100	Группа 2, n=100	Общая группа, n=200
Белок общий, 66,0-88,0 г/л., М±m	73,9±7,6	75,8±4,8	74,9±6,2
Гипопротеинемия, %	2	2	2
ЛДГ, 0-480 Ед/л., М±m	291,2±65,9	283,1±72,3	286,9±69,2
Повышение ЛДГ, n (%)	1	1	1
Железо сывороточное, 11,6-31,6 мкМ/л., М±m	12,2±6,2	12,2±6,6	12,2±6,4
Снижение железа, %	38	38	38
СРБ, 0,0-5,0 мг/л, М±m	6,1±8,0	7,4±15,0	6,7±12,0
Повышение СРБ, %	38	37	37,5
Креатинин, 80-115,0 мкМ/л., М±m	103,8±14,1	105,3±16,4	104,5±15,3
Повышение креатинина, %	18	18	18
Глюкоза, 3,9-6,10 ммоль/л., М±m	5,1±0,7	5,3±1,0	5,2±0,9
Гипергликемия, %	3	8	5,5
Билирубин, 0,0-21,0 мкМ/л., М±m	6,9±5,4	7,6±5,5	7,3±5,4
Амилаза, 0,0-100,0 Ед/л., М±m	62,5±8,8	46,9±22,2	48,2±21,6
АЛТ, 0,0-41,0 Ед/л., М±m	34,0±22,7	32,0±21,4	33,0±22,0
Повышение АЛТ, %	<b>40*</b>	<b>17*</b>	28,5
АСТ, 0,0-35,0 Ед/л., М±m	28,6±14,0	27,8±12,7	28,2±13,3
Повышение АСТ, %	23	14	18,5
ЩФ, 0,0-258,0 Ед/л., М±m	158,2±54,6	163,6±47,3	161,3±50,3
АЧТВ, 23,4-31,5сек., М±m	26,2±2,2	26,2±3,2	26,2±2,9
Тромбиновое время, 15,5-19,4сек., М±m	16,4±1,0	16,9±2,5	16,8±2,2
Протромбиновое время, 9,4-11,3 сек., М±m	11,1±0,5	11,4±1,4	11,3±1,3
Д-димер, 0-440 мкг/л, М±m	222,8±138,4	269,2±230,7	246,2±191,7
Повышение Д-димер , %	8	16	12

Примечание. \* p<0,05

У амбулаторных пациентов с COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, болезнь протекала, преимущественно, в легкой форме, тяжелых форм заболевания среди пациентов обеих групп зарегистрировано не было (Рисунок 7).



Рисунок 7 - Степень тяжести болезни у пациентов с COVID-19 в зависимости от возраста

При COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, лишь 24 (12%) пациентам потребовалась КТ органов грудной клетки. Лишь у 9 (4,5%) больных выявляли Covid-ассоциированную пневмонию. У 3% пациентов группы 1 течение болезни осложнилось поражением легких, у пациентов 45-59 лет поражение легких зарегистрировали в 6% случаях. Среди пациентов с поражением легких у 88,89% пациентов регистрировали КТ-1, у 11,11% - КТ-2. Тяжелых поражений легких (свыше 50% (КТ-3) и свыше 75% (КТ-4)) не выявляли.

С легкой формой болезни был госпитализирован 1 пациент (из-за обострения сопутствующих заболеваний). С поражением легких свыше 25% (КТ-2) было госпитализировано 27,3% пациентов, а 72,7% пациентов продолжали получать амбулаторное лечение. В данной группе наблюдения специфическая профилактика от коронавирусной инфекции была выполнена 144 пациентам, что составило 72% от общего количества пациентов.

Средняя продолжительность вирусовыделения составляла: у пациентов 21-44 лет –  $13,75 \pm 3,7$  суток, у пациентов 45-59 лет –  $13,79 \pm 5,1$  суток ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, по результатам проведенного исследования были получены сведения о клинико-лабораторных и инструментальных характеристиках COVID-19, возникшей при заражении геновариантом

Omicron вируса SARS-CoV-2, у лиц молодого и среднего возраста. У половины пациентов обеих групп температура не повышалась, у 47,5% больных максимальный подъем температуры тела не превышал 39°C, и лишь у 5 человек лихорадка соответствовала пиретическому уровню (выше 39°C). Болезнь начиналась с першения и болей в горле, заложенности носа, причем в группе 2 эти симптомы регистрировали реже, чем в группе 1 (44% против 59% и 17% против 29%, соответственно). Напротив, сухой кашель чаще регистрировали в группе 2 – 35% против 20%,  $p < 0,01$ . У подавляющего большинства пациентов регистрировали гиперемию зева, без статистически значимых различий в группах. Катаральный синдром был выявлен лишь у каждого четвертого пациента. Аносмию регистрировали в единичных случаях, а одышку не отмечали ни у одного больного. Госпитализация понадобилась 4 пациентам (1 пациент – из группы 1 по сопутствующей патологии и 3 – из группы 2 с поражением легких КТ-2). В клиническом анализе крови в группе 2 у каждого 4 пациента регистрировали лейкоцитоз ( $p < 0,01$  по сравнению с группой 1), лейкопения в первые 2 суток болезни отмечалась в единичных случаях. Уровни СОЭ не превышали референсных значений у подавляющего большинства пациентов. В биохимическом анализе крови значение острофазного белка (СРБ) были выше референсных значений у каждого десятого пациента обеих групп. Повышенный уровень D-димера в первые 2 суток болезни отмечали у каждого 10 пациента.

### **3.3. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов в разные периоды пандемии**

При сравнении клинической картины пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом и COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, наблюдается схожесть клинической картины (лихорадка,

катаральный синдром, кашель), однако есть и различия по частоте регистрации отдельных симптомов. Так, у пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, лихорадка выше 37°C наблюдалась у 80% пациентов, тогда как у пациентов с COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, лишь в 50% случаях ( $p<0,001$ ). При этом у 34% пациентов с Delta-геновариантом COVID-19 в первые сутки болезни температура поднималась выше 38°C, тогда как при COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом – лишь у 15% пациентов (42,8% и 26,6% соответственно,  $p<0,001$ ).

В таблице 18 представлены основные клинические проявления COVID-19, вызванные разными геновариантами коронавируса.

Таблица 18 - Частота основных клинических проявлений COVID-19 у амбулаторных пациентов (в %)

Показатели	Delta, n=200	Omicron, n=200	P
Отделяемое из носа	20	20,5	$p>0,05$
Заложенность носа	29	23	$p>0,05$
Гиперемия зева	98	93,5	$p>0,05$
Боль в горле	<b>41</b>	<b>51,5</b>	$p<0,01$
Одышка	<b>13</b>	<b>0</b>	$p<0,001$
<b>Кашель</b>	<b>65</b>	<b>37,5</b>	$p<0,001$
Сухой кашель	<b>47,5</b>	<b>27,5</b>	$p<0,001$
Влажный кашель	<b>17,5</b>	<b>10</b>	$p<0,01$
Жесткое дыхание в легких	<b>11,5</b>	<b>5</b>	$p<0,01$
Хрипы в легких	1	0,5	$p>0,05$
<b>Кишечные симптомы (рвота, диарея)</b>	1	0	$p>0,05$
<b>Миалгия</b>	<b>19</b>	<b>10,5</b>	$p<0,01$
<b>Нарушение вкуса</b>	<b>13,5</b>	<b>0,5</b>	$p<0,001$
<b>Нарушение обоняния</b>	<b>31</b>	<b>2,5</b>	$p<0,001$
<b>Утомляемость, слабость</b>	<b>73</b>	<b>46</b>	$p<0,001$

<b>Тахикардия</b>	24	21	p>0,05
-------------------	----	----	--------

Примечание. \* p<0,05

Как видно из таблицы, в обеих группах пациентов были выражены гиперемия зева, заложенность носа, ринорея – без статистически значимых различий. Нарушение вкуса, обоняния были характерны для пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом. Интоксикационный синдром (слабость, общая утомляемость), а также миалгия были более выражены у пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом – у 73% пациентов против 46% случаев при Omicron-геноварианте (p<0,001). Статистически различимы были клинические проявления, характерные для поражения респираторного тракта. Так, кашель встречался у 65% пациентов с COVID-19 при геноварианте Delta, тогда как при заболевании, вызванном штаммом Omicron наблюдался лишь у 35% пациентов (p<0,001). Также при болезни, вызванной Delta-геновариантом, по сравнению с Omicron-геновариантом, статистически значимо чаще регистрировали жесткое дыхание, тяжесть и сдавление в груди, одышку, симптомы дыхательной недостаточности.

Был определен уровень поражения органов респираторного тракта. В 90% случаев течение COVID-19-инфекции, вызванной геновариантом Omicron, характеризовалось преимущественным поражением верхних отделов дыхательных путей с развитием ринофарингита, ринита, ларингита, фарингита, а поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии или бронхита – лишь у 10% больных. В то же время у пациентов с заболеванием, вызванным геновариантом Delta пневмония развивалась у 53,5% пациентов (Таблица 19).

Таблица 19 - Частота поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта при различных геновариантах вируса SARS-CoV-2 (в %).

Показатель	Delta, n=200	Omicron, n=200	P
поражение верхних дыхательных путей	47,5	95,5	p<0,001
поражение нижних дыхательных путей (пневмония)	53,5	4,5	p<0,001

Длительность основных клинических проявлений заболевания не превышала 3-5 суток, и не имела достоверных различий между сравниваемыми группами больных. Лишь кашель у пациентов Delta-геновариантом продолжался в среднем 10,4 суток, а при геноварианте Omicron – 6,1 суток (p<0,05).

Были выявлены статистически значимые различия в лабораторных показателях в клиническом анализе крови у пациентов сравниваемых групп (Таблица 20).

Таблица 20 - Сравнение средних показателей в клиническом анализе крови при различных геновариантах коронавируса

Показатели гемограммы	Delta, n=200	Omicron, n=200	P
Лейкоциты, $4,0-10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , M±m	6,39±2,5	7,34±2,5	p>0,05
Лейкоцитоз, %	9	13,5	p>0,05
Лейкопения, %	10,5	4	p>0,05
Эритроциты, $3,8-5,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , M±m	4,77±0,3	4,55±0,4	p>0,05
Тромбоциты, $180-500 \cdot 10^9/\text{л}$ , M±m	204,67±50,1	202,56±56,1	p>0,05
Тромбоцитопения, %	32,5	34	p>0,05
Нейтрофилы, %	53,2	53,6	p>0,05
Нейтрофилез, %	8	5,5	p>0,05

Показатели гемограммы	Delta, n=200	Omicron,	P
Нейтропения, %	13	13	p>0,05
Эозинофилы, 0-5 %, M±m	2,1±0,1	2,4±0,2	p>0,05
Базофилы, 0-1%, M±m	0,6±0,1	0,9±0,1	p>0,05
Лимфоциты, 18-40%, M±m	32,9±1,3	34,1±1,8	p>0,05
Лимфопения, %	10	8,5	p>0,05
Лимфоцитоз, %	36,5	42	p>0,05
Моноциты, 2-9%, M±m	10,8±0,7	8,7±0,6	p>0,05
Моноцитоз, %	<b>35*</b>	<b>19,5*</b>	p<0,001
СОЭ, 2-20 мм/ч, M±m	13,76±10,6	9,42±8,4	p>0,05
Ускоренное СОЭ, %	<b>25,5*</b>	<b>9*</b>	p<0,001

Как видно из таблицы, ускорение СОЭ выше референсных значений, моноцитоз выявляли статистически значимо чаще у пациентов с COVID-19, вызванной геновариантом Delta по сравнению с пациентами с COVID-19, вызванной геновариантом Omicron.

У пациентов обеих групп не отмечено статистически значимых изменений средних показателей биохимического анализа крови, за исключением ЛДГ, ЩФ и креатинина (были ниже референсных значений у пациентов с Delta, что не было зафиксировано у пациентов с Omicron). В биохимическом анализе крови АСТ, АЛТ превышали свои пороговые значения у каждого четвертого больного, без различия в группах. СРБ как один из маркеров повреждения в организме был выше 5 мг/л в 36% при Delta-геноварианте НКИ и в 37,5% при Omicron. У 18 % с НКИ, вызванной Omicron-геновариантом, наблюдалось повышение креатинина, при геноварианте Delta – лишь у 7,5%. У каждого восьмого пациента уровень Д-димера превышал референсные значения, одинаково в сравниваемых группах (Таблица 21).

Таблица 21 - Средние показатели биохимического анализа крови в сравниваемых группах в первые сутки

Показатели гемограммы	Delta, n=200	Omicron, n=200	P
Белок общий, 66,0-88,0 г/л., М±m	70,90±6,1	74,92±6,2	p>0,05
Гипопротеинемия, n (%)	<b>6,5</b>	<b>2</b>	p<0,01
ЛДГ, 0-480 Ед/л., М±m	<b>241,71±86,7</b>	<b>286,94±69,2</b>	p<0,001
Повышение ЛДГ, %	<b>7,5</b>	<b>1</b>	p<0,001
Железо сывороточное, 11,6-31,6 мкМ/л., М±m	13,03±6,6	12,2±6,4	p>0,05
Снижение железа, %	39	38	p>0,05
СРБ (мг/л), 0,0-5,0 мг/л, М±m	7,84±20,9	6,75±12,0	p>0,05
Повышение СРБ, %	36	37,5	p>0,05
Креатинин, 80-115,0 мкМ/л., М±m	<b>94,57±16,5</b>	<b>104,57±15,3</b>	p<0,001
Повышение креатинина, %	<b>7,5</b>	<b>18</b>	p<0,001
Снижение креатинина, %	<b>12,5</b>	<b>0</b>	p<0,001
Глюкоза, 3,9-6,10 ммоль/л., М±m	5,06±0,9	5,19±0,9	p>0,05
Гипергликемия, %	7,5	5,5	p>0,05
Билирубин, 0,0-21,0 мкМ/л., М±m	10,61±5,0	7,29±5,4	p>0,05
Амилаза, 0,0-100,0 Ед/л., М±m	57,33±20,5	48,18±21,6	p>0,05
АЛТ, 0,0-41,0 Ед/л, М±m	34,19±25,4	33,04±22,0	p>0,05
Повышение АЛТ, %	22,5	28,5	p>0,05
АСТ, 0,0-35,0 Ед/л, М±m	29,77±26,0	28,20±13,3	p>0,05
Повышение АСТ, %	16,5	18,5	p>0,05
ЩФ, 0,0-258,0 Ед/л., М±m	<b>142,82±38,2</b>	<b>161,3±50,3</b>	p<0,001
АЧТВ, 23,4-31,5 сек., М±m	27,08±5,3	26,2±2,9	p>0,05
Тромбиновое время, 15,5-19,4сек., М±m	17,54±1,6	16,76±2,2	p>0,05
Протромбиновое время, 9,4-11,3 сек., М±m	11,30±1,3	11,34±1,3	p>0,05
Д-димер, 0-440 мкг/), М±m	320,19±326,0	246,25±191,7	p<0,05
Повышение Д-димер, %	12	12	p>0,05

Течение COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, происходило, в основном, в легкой форме, тогда как заболевание, вызванное, Delta-геновариантом, в 5% случаев протекало в тяжелой форме (Таблица 22).

Таблица 22 - Степень тяжести COVID-19 при различных геновариантах вируса SARS-CoV-2 у амбулаторных пациентов (в %).

<b>Форма тяжести</b>	<b>Delta, n=200</b>	<b>Omicron, n=200</b>	<b>P</b>
Легкая	<b>47,5</b>	<b>94,5</b>	p<0,001
Среднетяжелая	<b>47,5</b>	<b>5,5</b>	p<0,001
Тяжелая	<b>5</b>	<b>0</b>	p<0,001

Средняя продолжительность вирусывыделения составляла: у пациентов при Delta-варианте вируса SARS-CoV-2 – 26,1±13,4 суток, у пациентов при Omicron-варианте вируса SARS-CoV-2 – 13,8±4,5 суток (p<0,05). Продолжительность лечения была обусловлена необходимостью получения отрицательного ПЦР-теста на вирус SARS-CoV-2 при выписке пациента с амбулаторного лечения.

При коронавирусной инфекции, вызванной Delta-геновариантом, 77% пациентов нуждались в проведении КТ органов грудной клетки. При заболевании, вызванном Omicron-геновариантом, лишь 12% пациентам потребовалось проведение данного исследования. Статистически значимо отличалась частота поражения легких в сравниваемых группах. Поражение легких развивалось у каждого второго с Delta-геновариантом SARS-CoV-2, при этом в половине случаев было КТ-2 поражение, другую половину составляли тяжелые формы. При Omicron-геноварианте SARS-CoV-2 поражение легких регистрировали лишь у каждого 20 пациента, причем КТ-1 - поражение лёгких встречалось в 90% случаев, 10% составляли КТ-2, а тяжелые формы отсутствовали. Таким образом, течение COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, характеризовалось более тяжелым течением (в сравнении с Omicron-геновариантом), при этом каждый четвертый пациент

нуждался в госпитализации. Большинство пациентов с COVID-19, вызванным геновариантом Omicron, получали амбулаторное лечение, лишь 2% пациентам понадобилась госпитализация.

Таким образом, в результате проведенного исследования были получены сравнительные клинико-лабораторные и инструментальные характеристики COVID-19, вызванной различными геновариантами вируса SARS-CoV-2 - Delta и Omicron. У пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, лихорадка наблюдалась у 79,5% пациентов, тогда как у пациентов с COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, лишь в 57,5% случаях. При этом у половины пациентов с Delta-геновариантом COVID-19 температура поднималась выше 38°C, тогда как при COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, лишь у каждого 4 пациента (42,8% и 26,6% соответственно), что является статистически значимыми различиями. Интоксикационный синдром (слабость, общая утомляемость) был статистически значимо чаще выражен у пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом – у 73% пациентов, в то время как у пациентов с COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом – лишь в 46% случаев. Нарушение вкуса, обоняния не были характерны для пациентов с COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом (0,5% и 2,5% соответственно), тогда как у 31% пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, наблюдалась anosmia, у 13,5% пациентов – агевзия. У подавляющего большинства пациентов регистрировали гиперемию зева, без статистически значимых различий в группах. Достоверно различимы были клинические проявления, характерные для поражения респираторного тракта. У пациентов с COVID-19 при геноварианте Delta достоверно чаще встречался сухой кашель (у 47,5% против 27,5%), жесткое дыхание (11,5% против 5%). Тяжесть, сдавление в груди, одышка, дыхательная недостаточность не встречались у пациентов с геновариантом Omicron, но были характерны при геноварианте Delta. Заболевание, вызванное геновариантом Omicron, протекало с изолированным поражением респираторного тракта, симптомов поражения ЖКТ не было

зарегистрировано, тогда как при Delta-варианте в 1% случаев были характерны симптомы поражения ЖКТ. В 90% течение COVID-19-инфекции, вызванной геновариантом Omicron, характеризовалось преимущественным поражением верхних отделов респираторного тракта, а поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии или бронхита – лишь у 10% больных. В то же время у 47,5% пациентов с заболеванием, вызванным геновариантом Delta, наблюдалось поражение верхних дыхательных путей, а у 52,5% пациентов поражались нижние дыхательные пути с развитием пневмонии. Превышение референсных значений СОЭ, моноцитоз были достоверно более выражены у пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом. В биохимическом анализе крови АСТ, АЛТ превышали свои референсные значения у каждого четвертого больного, СРБ – у каждого третьего, Д-димер – у каждого восьмого, без различия в группах. Снижение сывороточного железа было характерно для обеих групп в 38% случаях. Уровень креатинина был ниже пороговых значений у пациентов SARS-CoV-2, с Delta-геновариантом в 12,5% случаях, что не было зафиксировано у пациентов с Omicron-геновариантом. Течение COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, происходило без тяжелых форм, тогда как заболевание, вызванное Delta, в 5% случаях осложнялось тяжелыми формами. Статистически значимо отличалась частота поражения легких в сравниваемых группах. Так, поражение легких развивалось у каждого второго с Delta-геновариантом SARS-CoV-2 и лишь у каждого 20 пациента с Omicron-геновариантом SARS-CoV-2. Каждый четвертый пациент с COVID-19, вызванным геновариантом Delta, нуждался в госпитализации. Большинство пациентов с COVID-19, вызванным геновариантом Omicron (98%), получали амбулаторную помощь. Средняя продолжительность лечения составляла: у пациентов при Delta-геновариантом вируса SARS-CoV-2 составляла  $26,1 \pm 13,4$  суток, у пациентов при Omicron-геноварианте вируса SARS-CoV-2 –  $13,8 \pm 4,5$  суток ( $p > 0,05$ ).

## ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

### 4.1. Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19, вызванной геновариантом Delta

Оценка факторов риска развития тяжелой формы COVID-19 у амбулаторных пациентов показала, что такие факторы, как пол, но не возраст, являются факторами риска в данной группе (Таблица 23).

Таблица 23 - Оценка влияния общих факторов на риск развития тяжелой формы НКИ у амбулаторных пациентов

Параметры	Возраст > 45 лет	АГ	ожирение	СД
Отношение шансов (OR)	0,2	1,5	5,2	3,1
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1,13	5,58	20,74	16,24
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,05	0,41	1,29	0,61
Относительный риск (RR)	0,3	1,5	4,7	2,9
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1,15	5,07	17,73	12,42
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,25	1,48	4,74	2,87

Мужской пол как один из факторов риска развития тяжелых форм в нашем исследовании был связан, по-видимому, с контингентом обследованных лиц, вошедших в исследование – военнослужащие, среди которых женщин было всего 9%.

Такие факторы, как ожирение 2-3 степени, сахарный диабет 2 типа также являются факторами риска развития тяжелой формы коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов. Так, риск тяжелой формы был в 4,7 раза (RR) выше при наличии у пациента в анамнезе ожирения, в 2,9 раза –

сахарного диабета, в 1,5 раза артериальной гипертензии (выявленная связь между фактором и исходом статистически значима).

Наличие тромбоцитопении, лимфопении, ускорения СОЭ выше 20 мм/час, гипопроотеинемии, снижения сывороточного железа, повышения СРБ выше 5 мкг/л, повышения АЛТ, повышения Д-димера у амбулаторных пациентов достоверно значимо было прогностически связано с развитием тяжелой формы болезни (Таблица 24).

Таблица 24 - Оценка связи лабораторных показателей в дебюте инфекции с развитием тяжелой формы COVID-19

Параметры	тромбоцитопения	лимфопения	ускорение СОЭ	гипопроотеинемия	Снижение железа	Повышение СРБ	Повышение АЛТ	Повышение Д-димера
Отношение шансов (OR)	5,3	4,4	3,0	22,8	6,3	18,6	5,8	29,3
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	21,26	18,43	10,97	94,83	30,34	149,95	21,59	126,05
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,33	1,03	0,84	5,46	1,30	2,3	1,56	6,83
Относительный риск (RR)	4,8	3,9	2,8	14,44	5,80	16,4	5,2	19,9
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	18,14	13,75	9,44	43,42	26,48	126,47	17,52	71,16
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	4,85	3,86	2,85	14,38	5,76	16,35	5,17	19,89

Оценка факторов риска развития тяжелых форм COVID-19 показала, что шанс в отношении развития тяжелых форм был в 29,3 раза выше у пациентов, у которых отмечалось наличие повышения Д-димера в первые сутки болезни, в 22,8 раза – гипопроотеинемии, в 18,6 – повышение СРБ (выявленная связь между фактором и исходом статистически значима).

Оценка факторов риска развития тяжелого течения COVID-19 показала, что шанс в отношении развития тяжелого течения был в 4,8 раз

выше (RR) у пациентов, у которых отмечалась тромбоцитопения в дебюте заболевания, в 3,9 раз – лимфопения, в 2,8 раз – ускорение СОЭ, в 5,8 раз – снижение уровня сывороточного железа, в 5,2 раз – повышение АЛТ.

Как было показано ранее в нашем исследовании, геновариант Omicron протекал без развития тяжелых форм, поэтому оценку риска не проводили.

Таким образом, значимыми факторами риска развития тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19 (Delta-вариант) является наличие таких симптомов инфекции, как миалгия, общая слабость, лихорадка выше 38°С, тяжесть в груди, тахикардия, тахипноэ, одышка в первые сутки заболевания. Из лабораторных показателей прогностическими маркерами развития тяжелого течения инфекции COVID-19 явились тромбоцитопения, лимфопения, ускорение СОЭ, гипопропротеинемия, снижение сывороточного железа, повышение С-реактивного белка, повышение АЛТ, повышение Д-димера в первые сутки заболевания. Их выявление в дебюте болезни достоверно значимо повышало риск развития тяжелой формы коронавирусной инфекции. Отягощенный преморбидный фон (ожирение 2-3 степени, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия) также достоверно значимо повышал риск развития тяжелой формы коронавирусной инфекции.

#### **4.2. Факторы риска госпитализации**

Оценка факторов риска госпитализации амбулаторных пациентов с COVID-19 определила основные параметры, влияющие на неблагоприятное течение инфекции при геноварианта Delta. При геноварианте Omicron госпитализация понадобилась 4% пациентов, что не позволило в должной мере оценить факторы неблагоприятного течения болезни. Полученные данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Оценка влияния некоторых параметров на риск госпитализации амбулаторных пациентов

Параметры	мужской пол	возраст старше 45	лихорадка	одышка	нарушение обоняния	тяжесть в груди	миалгия	слабость	тахикардия	тахипноэ	дыхательная недостаточность
Отношение шансов (OR)	1,2	2,7	32,9	130,4	0,5	24,7	2,8	4,8	8,6	95,2	6,81
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2,63	5,33	244,90	1001,83	1,04	88,51	5,93	12,83	17,94	1640,01	1190,51
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,50	1,42	4,43	16,96	0,23	6,89	1,35	1,80	4,09	5,53	3,90
Относительный риск (RR)	1,1	2,1	21,2	6,0	0,6	4,4	2,0	3,6	3,9	4,5	4,2
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2,07	3,51	150,04	8,46	1,05	6,19	3,18	8,45	5,90	6,02	5,64
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,11	2,12	21,24	5,98	0,58	4,38	2,01	3,55	3,86	4,49	4,20

Проведенное исследование показало, что наличие ожирения любой степени выраженности, сахарный диабет ассоциируются с неблагоприятным течением COVID-19 у амбулаторных пациентов. Наличие таких показателей, как одышка, тахипноэ, лихорадка, тяжесть в груди, слабость, дыхательная недостаточность, а также тахикардия значительно повышало риск развития госпитализации молодых пациентов.

Наличие изменения таких лабораторных показателей, как гипопротеинемия, повышение Д-димера лимфопения, снижение железа, повышение СРБ выше 5 мкг/л, ускорение СОЭ выше 20 мм/час, повышение АЛТ, лейкопения, повышение АСТ при коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов достоверно значительно повышало риск госпитализации (Таблица 26).

Таблица 26 - Оценка влияния наличия измененных лабораторных показателей в дебюте инфекции на риск госпитализации и критерии тяжести

Параметры	лейкопения	лимфопения	тромбоцитопения	гипопротеинемия	ускорение СОЭ	повышение АСТ	Снижение железа	Повышение СРБ	Повышение АЛТ	Повышение Д-димера
<b>Отношение шансов (OR)</b>	4,0	6,5	1,6	8,3	4,8	5,3	6,2	5,1	4,7	7,2
<b>Верхняя граница 95% ДИ (CI)</b>	9,95	17,38	3,08	24,96	9,65	11,85	19,23	10,05	9,52	19,02
<b>Нижняя граница 95% ДИ (CI)</b>	1,62	2,43	0,84	2,77	2,39	2,37	1,98	2,62	2,32	2,71
<b>Относительный риск (RR)</b>	2,4	2,9	1,4	3,2	2,8	2,8	5,0	3,2	2,8	3,1
<b>Верхняя граница 95% ДИ (CI)</b>	3,78	4,46	2,23	4,74	4,35	4,27	14,30	5,15	4,26	4,61
<b>Нижняя граница 95% ДИ (CI)</b>	2,37	2,92	1,41	3,15	2,83	2,80	5,02	3,18	2,77	3,06

Таким образом, значимыми факторами риска госпитализации при коронавирусной инфекции COVID-19 (Delta-вариант) является наличие таких симптомов инфекции, как одышка, тахипноэ, лихорадка выше 38°C, тяжесть в груди, слабость, дыхательная недостаточность, а также тахикардия в первые сутки заболевания. Из лабораторных показателей предикторами госпитализации при COVID-19 явились гипопротеинемия, повышение Д-димера лимфопения, снижение железа, повышение СРБ выше 5 мкг/л, ускорение СОЭ выше 20 мм/час, повышение АЛТ, лейкопения, повышение АСТ в первые сутки заболевания, что потребовало госпитализации пациентов. Отягощенный преморбидный фон (ожирение 2-3 степени,

сахарный диабет 2 типа) также достоверно значимо повышал риск развития тяжелой формы коронавирусной инфекции.

Проведенный анализ факторов влияющих на госпитализацию пациентов показал увеличение шансов госпитализации, у пациентов имеющих сердечно-сосудистую патологию в 1,5 раза (95% ДИ: 1,185-1,903), онкологическую патологию в 1,496 раза (95% ДИ: 1,159-1,932), эндокринные заболевания в 1,573 раза (95% ДИ: 1,238-1,999), заболевания бронхолегочной системы в 1,439 раза (95% ДИ: 1,133-1,828). В модель вошли клинические симптомы, доступные врачу при обращении пациента в первые сутки заболевания, которые повышали вероятность неблагоприятного течения и госпитализации, такие как повышение температуры и одышка, что повышало шансы на госпитализацию в 1,426 раза (95% ДИ: 1,364-1,490) и в 1,526 раза (95% ДИ: 1,459-1,596), соответственно.

#### **4.3. Оценка риска развития пневмонии при COVID-19 в зависимости от геноварианта**

По результатам проведенного обследования 400 амбулаторных пациентов у 118 (29,5%) было диагностировано поражение нижних дыхательных путей (пневмония) – при геноварианте Delta у 105 из 200 человек (52,5%) и у 13 из 200 (6,5%) при геноварианте Omicron (Таблица 27).

Таблица 27 - Оценка риска развития пневмонии при различных геновариантах коронавируса у амбулаторных пациентов

Параметры	Delta, n=200	Omicron, n=200
Отношение шансов (OR)	15,9	0,1
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	29,76	0,12
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	8,49	0,03
Относительный риск (RR)	8,1	0,1

Верхняя граница 95% ДИ (CI)	13,89	0,21
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	8,08	0,12

Как видно из таблицы, при геноварианте Delta шанс развития пневмонии в 15,9 раз больше, чем при геноварианте Omicron.

#### 4.4. Генетические факторы риска развития пневмонии при COVID-19

Было проведено катамнестическое наблюдение за 161 больными в возрасте старше 25 лет, перенесшими инфекцию COVID-19, подтверждённую методом ПЦР, из которых у 21 (13%) пациента инфекция протекала на фоне артериальной гипертензии («АГ+») и у 140 (87%) артериальная гипертензия не выявлена («АГ-»). У 85 (53%) пациентов болезнь протекала с пневмонией (Таблица 28).

Таблица 28 - Клинико-демографические характеристики групп пациентов

Характеристика	Группа		Критерий статистической значимости
	С пневмонией (n=85)	Без пневмонии (n=76)	
Пол: Женщины (n=79) Мужчины (n=82)	41 44	38 38	$\chi^2=0,004$ , $p=0,95$
Возраст, среднее $\pm$ $\sigma$ Вся выборка Женщины (n=79) Мужчины (n=82)	42,34 $\pm$ 6,42 44,51 $\pm$ 7,09 40,32 $\pm$ 5,01	44,08 $\pm$ 7,66 45,03 $\pm$ 7,66 43,13 $\pm$ 7,64	tStudent's=1,55, p=0,123 tStudent's=0,31, p=0,758 tStudent's=1,94, p=0,057

Между группами пациентов с пневмонией и пациентов без пневмонии не наблюдались статистически значимые различия по возрасту и полу.

Из 161 пациента артериальная гипертензия была коморбидной патологией у 21 пациента (13%). Клинико-демографические характеристики групп представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Клинико-демографические характеристики групп пациентов по диагнозу артериальная гипертензия (АГ).

Характеристика	Группа	
	АГ+ (n=21)	АГ- (n=140)
Пол:		
Женщины (n=79)	14	65
Мужчины (n=82)	7	75
Возраст, среднее $\pm$ $\sigma$		
Вся выборка	49,0 $\pm$ 7,38	42,3 $\pm$ 6,61
Женщины (n=79)	48,9 $\pm$ 8,13	43,9 $\pm$ 6,88
Мужчины (n=82)	49,14 $\pm$ 6,20	40,9 $\pm$ 6,08

Как видно из таблицы, между пациентами с АГ и пациентами без АГ наблюдаются различия по возрасту – пациенты с АГ независимо от пола значительно старше, чем пациенты без АГ.

В выборке пациентов с диагнозом COVID-19 проведён анализ ассоциации однонуклеотидных последовательностей rs1937506 и rs5186 с риском развития пневмонии (Таблица 30).

Таблица 30 - Анализ ассоциации генетических маркеров с риском пневмонии

ОНП	Без пневмонии и	Частота генотипа в группе без пневмонии и	С пневмонией	Частота генотипа в группе с пневмонией	ОШ 95% ДИ*	р
<b>rs5186</b>						
Кодоминантная модель риска						
A/A	35	46,1	41	48,2	1,00	0,95

A/C	36	47,4	39	45,9	0,92(0,49-1,75)	6
C/C	5	6,6	5	5,9	0,85(0,23-3,19)	
Доминантная модель риска						
A/A	35	46,1	41	48,2	1,00	0,78
A/C- C/C	41	53,9	44	51,8	0,92(0,49-1,70)	2
Рецессивная модель риска						
A/A- A/C	71	93,4	80	94,1	1,00	0,85
C/C	5	6,6	5	5,9	0,89(0,25-3,19)	5
Сверхдоминантная модель риска						
A/A- C/C	40	52,6	46	54,1	1,00	0,85
A/C	36	47,4	39	45,9	0,94(0,51-1,75)	0
Аддитивная модель риска						
0,1,2	76	47,2	85	52,8	0,92(0,55-1,54)	0,76 3
<b>rs1937506</b>						
Кодоминантная модель риска						
G/G	30	39,5	41	48,2	1,00	
A/G	41	53,9	38	44,7	0,68(0,36-1,29)	0,49 3
A/A	5	6,6	6	7,1	0,88(0,24-3,15)	
Доминантная модель риска						
G/G	30	39,5	41	48,2	1,00	0,26
A/G- A/A	46	60,5	44	51,8	0,70(0,37-1,31)	3

Рецессивная модель риска						
G/G- A/G	71	93,4	79	92,9	1,00	0,90
A/A	5	6,6	6	7,1	1,08(0,32- 3,69)	4
Сверхдоминантная модель риска						
G/G- A/A	35	46,1	47	55,3	1,00	0,24
A/G	41	53,9	38	44,7	0,69(0,37- 1,28)	1
Аддитивная модель риска						
0,1,2	76	47,2	85	52,8	0,80(0,48- 1,33)	0,38 9

\* - здесь и далее: ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Установлено, что частоты аллелей/генотипов исследуемых локусов не различались между пациентами с диагнозом «пневмония» и без диагноза «пневмония». Это может быть связано как с тем, что данные полиморфизмы не является фактором риска развития пневмонии, так и с тем, что имеются иные (более сильные) факторы риска, которые нивелируют влияние слабых генетических факторов. В дальнейшем требуется выявление этих факторов и учёт при анализе. Соответственно, при увеличении числа анализируемых факторов потребуется кратное увеличение выборки.

При анализе выборки пациентов без АГ (n=140) (Таблица 31), обнаружено, что аллель rs1937506-A, вероятно, является аллелем риска в отношении развития пневмонии, но его влияние в разных моделях расчёта риска носит разнонаправленный характер и не достигает статистической значимости.

Таблица 31 - Анализ ассоциации генетических маркеров с риском пневмонии в контрольной группе (исключая пациентов с АГ).

ОП	Без пневмонии	Частота генотипа в группе без пневмонии	С пневмонией	Частота генотипа в группе с пневмонией	ОШ 95% ДИ	<i>p</i>
<b>rs5186</b>						
Кодоминантная модель риска						
A/A	32	51,6	36	46,2	1,00	
A/C	27	43,5	38	48,7	1,25(0,63-2,48)	0,81
C/C	3	4,8	4	5,1	1,19(0,25-5,70)	2
Доминантная модель риска						
A/A	32	51,6	36	46,2	1,00	
A/C- C/C	30	48,4	42	53,8	1,24(0,64-2,43)	0,52
Рецессивная модель риска						
A/A- A/C	59	95,2	74	94,9	1,00	
C/C	3	4,8	4	5,1	1,06(0,23-4,94)	0,93
Сверхдоминантная модель риска						
A/A- C/C	35	56,5	40	51,3	1,00	
A/C	27	43,5	38	48,7	1,23(0,63-2,41)	0,54
Аддитивная модель риска						
0,1,2	62	44,3	78	55,7	1,18(0,67-2,09)	0,56
						5

**rs1937506**

## Кодоминантная модель риска

G/G	23	37,1	39	50,0	1,00	
A/G	36	58,1	33	42,3	0,54(0,27-1,09)	0,17 4
A/A	3	4,8	6	7,7	1,18(0,27-5,17)	

## Доминантная модель риска

G/G	23	37,1	39	50,0	1,00	
A/G- A/A	39	62,9	39	50,0	0,59(0,30-1,16)	0,12 6

## Рецессивная модель риска

G/G- A/G	59	95,2	72	92,3	1,00	
A/A	3	4,8	6	7,7	1,64(0,39-6,83)	0,48 9

## Сверхдоминантная модель риска

G/G- A/A	26	41,9	45	57,7	1,00	
A/G	36	58,1	33	42,3	0,53(0,27-1,04)	0,06 3

## Аддитивная модель риска

0,1,2	62	44,3	78	55,7	0,76(0,44-1,32)	0,32 7
-------	----	------	----	------	-----------------	-----------

В заключении необходимо подчеркнуть, что на риск неблагоприятного течения (госпитализации) COVID-19 влияют многочисленные факторы – геновариант коронавируса, пол, коморбидная патология, а также клинические проявления болезни.

## ГЛАВА 5. ПОСТКОВИДНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Состояние пациентов оценивалось, в среднем, через 1, 3, 6 и 12 мес. после появления перенесенной инфекции COVID-19.

### 5.1. Наблюдение в катамнезе через 1 месяц

Постковидные осложнения возникли у 130 (65%) пациентов, перенесших COVID-19, вызванную Delta-геновариантом, причем частота возникновения зависела от тяжести болезни. Так, при легких формах осложнения возникали в 53,7% случаев, при среднетяжелых – в 72,6% случаев, при тяжелых – в 100% случаях. При Omicron-геноварианте постковидные осложнения возникали лишь у 23 (11,5%) пациентов: у 11% пациентов с легкими формами заболевания и у 12% - со среднетяжелыми. Таким образом, осложнения после COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, возникали статистически значимо чаще, чем после заболевания, вызванного Omicron-геновариантом ( $p < 0,001$ ).

Частота регистрации постковидных осложнений представлена в таблице 32. Аносмия, выпадение волос, одышка, синдром хронической усталости статистически значимо чаще регистрировали при Delta-геноварианте.

Таблица 32 - Частота регистрации постковидных осложнений в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2

Показатель	Delta, n=200	Omicron, n=200	Общая группа, n=400	P
Аносмия	13,0	0	6,75	$p < 0.05$
Выпадение волос	15,5	0	7,75	$p < 0.05$

Одышка	<b>17,0</b>	<b>0</b>	<b>8,5</b>	<b>p&lt;0.05</b>
Тромбозы	1,5	0	0,75	p>0,05
Изменения функции и структуры щитовидной железы	6	0	3	p>0,05
Гематологические изменения	10,0	4,5	7,25	p>0,05
Психозы	0	0,5	0,25	p>0,05
Нейропатия лицевого нерва	1,0	0	0,5	p>0,05
Судорожный синдром	0	0,5	0,25	p>0,05
Заболевания опорно-двигательного аппарата	3,5	0	1,75	p>0,05
Синдром хронической усталости	<b>8</b>	<b>0,5</b>	<b>4,25</b>	<b>p&lt;0.05</b>
Шум в ушах	0	0,5	0,25	p>0,05
Сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявленные	6	0	3	p>0,05

После перенесенной COVID-19 возникали поражения сердечно-сосудистой системы, при этом у пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геноварианте – в 9,5% случаев, при Omicron-геноварианте – в 5% случаев (p<0,05) (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Структура постковидных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Наиболее распространенными проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы были поражение перикарда (в 60% случаев), которые регистрировались через 1, 3 и 6 мес. после перенесенной болезни. Диагноз выставляли по результатам ЭХО-КГ - как расхождение листков перикарда с/без минимальным количеством жидкости в полости перикарда, незначительное уплотнение листков перикарда. Частота развития поражения перикарда коррелировала со степенью тяжести перенесенного заболевания. При лёгкой форме болезни перикард поражался в 6,3% случаев, при среднетяжелой форме – в 8,4% случаев, при тяжёлой форме – в 40% случаев. Вторым по частоте среди нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы является нарушения ритма сердца (33,3% случаев). В структуре нарушений ритма сердца у 50% пациентов регистрировали синусовую тахикардию, учащенное сердцебиение, у 30% пациентов – впервые

диагностированные пароксизмы наджелудочковой тахикардии, у 10% пациентов – впервые выявленную частую желудочковую экстрасистолию, у 10% пациентов – впервые возникший эпизод пароксизмальной фибрилляции предсердий. У 1 пациента после перенесенной COVID-19 возникла декомпенсация гипертонической болезни, у 1 пациента случился острый инфаркт миокарда. Снижение работоспособности, общая усталость, быстрая утомляемость были характерны для 48% пациентов в течение первых трех месяцев после перенесенного заболевания, вызванного геновариантом Delta. Данные жалобы были не характерны для пациентов с COVID-19, вызванного вариантом Omicron, и регистрировались лишь у 1,5% пациентов.

## **5.2. Наблюдение в катамнезе через 3 месяца**

Структура постковидных осложнений представлена на рисунке 9.

## Постковидные осложнения в зависимости от геноварианта вируса SARs-Cov-2 (%)



Рисунок 9 - Структура осложнений после перенесенной COVID-19

У 27,8% пациентов через 3 мес. после перенесенной COVID-19 после проведенного курса кардиопротективной терапии в условиях Лечебно-реабилитационного центра при контрольной ЭХО-КГ сохранялось уплотнение листков перикарда, но не регистрировалась жидкость в перикарде.

Синдром хронической усталости после перенесенного заболевания наблюдался более 3-х мес., при этом у пациентов, перенесших COVID-19, вызванный геновариантом Delta, выявляли в 9,7% случаев. Частота регистрации астенического синдрома значительно увеличивалась в зависимости от формы тяжести заболевания: у 3,2% пациентов при легкой форме, при среднетяжелой форме – в 6,3% случаев, при тяжелой форме – в 70% случаев.

Также наблюдалось различие показателей диффузионной способности, физической работоспособности и оксигенации у пациентов после COVID-19 в зависимости от формы тяжести перенесенной болезни. Пациенты с тяжелой формой коронавирусной инфекции не только через 1 мес., но и через 3 мес. после перенесенной инфекции имели более низкие объемы легких, сниженные показатели жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1 с.

Изменения в гематологических показателях крови спустя 3 мес. после перенесенной COVID-19 наблюдались у 7,3% пациентов. При этом у 48,3% из них наблюдался цитолитический синдром, а у 51,7% - сохраняющееся повышение Д-димера.

У 43,5% пациентов, предъявлявших жалобы на нарушение обоняния в период COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, в течение 3 мес. после перенесенного заболевания сохранялась anosmia (в общей структуре постковидных осложнений данная патология составляет 6,8%). У пациентов с вариантом Omicron астенический синдром выявляли лишь в 0,5% случаев, что является статистически значимым различием по сравнению с Delta-геновариантом ( $p < 0,001$ ).

### **5.3. Наблюдение в катамнезе через 6 месяцев - 1 год.**

Изменения со стороны органов дыхания в виде одышки у пациентов после перенесенного заболевания (Delta-геновариант) в тяжелой форме сохранялась в течение 6 мес., в среднем, у 8,5% переболевших пациентов

геновариантом Delta и не встречалась у больных после COVID-19, вызванной геновариантом Omicron.

У 52,5% пациентов COVID-19, вызванной Delta, регистрировали двустороннее поражение легких при КТ органов грудной клетки. Среди больных с COVID-ассоциированной пневмонией преобладала пневмония КТ-1 – у 90,48% пациентов, реже встречались КТ-2 – у 4,76%, КТ-3 – у 2,86%, КТ-4 – у 1,9%. Пациентам с перенесенным поражением легких КТ-1 и КТ-2 контрольная КТ легких проводилась по показаниям (сохранение жалоб, снижение дыхательных объемов при спирометрии). Всем пациентам с поражением легких свыше 50% (КТ-3/4) данное исследование проводилось через 1, 6 и 12 мес. после перенесенного заболевания, вызванного геновариантом Delta. У 57% пациентов с КТ-2 наблюдались остаточные изменения (по данным КТ) спустя 6 мес. с наличием паренхиматозных полос, утолщений интерстициальной ткани, диффузного уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с участками ретикулярных изменений, сливными зонами интерстициальной инфильтрации. У 100% пациентов с КТ-3 и КТ-4 остаточные поствоспалительные изменения в легочной ткани сохранялись через 1, 6 и 12 мес. после перенесенной COVID-19. Больные после перенесенной COVID-19, вызванной геновариантом Omicron с поражением легких КТ-1 и КТ-2, в повторной КТ органов грудной клетки не нуждались.

Повторная госпитализация понадобилась 11,2% госпитализированным пациентам с COVID-19.

Выпадение волос у пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19, наблюдалось у 7,75% больных и продолжалось в течение 6 мес., и наблюдалось лишь у пациентов после COVID-19, вызванной геновариантом Delta.

Спустя 6 мес. после перенесенного заболевания изменения в показателях крови (цитолитический синдром, повышение Д-димера) нормализовались у 12 из 15 пациентов. Лишь у 3 пациентов из 15 с

длительно повышенным Д-димером его уровень не пришел к норме в течение 6 мес. после болезни.

Обследования пациентов после перенесенного COVID-19 (геновариант Delta) на предмет возможных эндокринологических последствий показали, что у 3% пациентов в течение 6 мес. после перенесенной COVID-19 были впервые выявлены нарушение толерантности к углеводам либо сахарный диабет. При этом у пациентов с тяжелой формой данные нарушения проявлялись в 20% случаев, а при среднетяжелой и легкой формах – в 2,1% случаев (Таблица 33).

Таблица 33 - Зависимость частоты постковидных осложнений от формы тяжести COVID-19, геновариант Delta (в %).

Показатель	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма	P
Астенический синдром	<b>3.2°</b>	<b>6.3*</b>	<b>70.0*°</b>	p<0,05
Нарушение толерантности к углеводам, впервые выявленный СД.	<b>2.1°</b>	<b>2.1*</b>	<b>20.0*°</b>	p<0,05
Поражение перикарда	<b>6.3°</b>	<b>8.4*</b>	<b>40.0*°</b>	p<0,05

Примечание. \* p<sub>2-3</sub><0,05  
° p<sub>1-3</sub><0,05

У 3% пациентов, перенесших COVID-19, вызванных геновариантом Delta, впервые диагностировались заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит или гипотиреоз).

Все осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата регистрировались у пациентов после заболевания, вызванного геновариантом Delta. У 1,75% пациентов развились изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, которые проявлялись в виде постинфекционного артрита, у одного пациента (0,25%) после COVID-19, перенесенной в тяжелой форме, развился асептический некроз головок обеих тазобедренных составов, потребовавший оперативного лечения.

У 0,75% пациентов диагностировались тромбозы различных локализаций (тромбозы вен нижних конечностей, тромб плечевого ствола).

У 0,5 % пациентов в течение 6 мес. после перенесенного COVID-19 развились нейропатии лицевого нерва.

Частота психического расстройства после перенесенного COVID-19 составила 0,25% и проявилась в виде тревожного синдрома.

Таким образом, после перенесенной коронавирусной инфекции (геновариант Delta) в течение минимум 6 мес. сохранялись изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, при этом статистически значимо чаще – после тяжелых форм болезни. Согласно полученным данным, через 6 мес. после перенесенной COVID-19 у 3% пациентов отмечались развитие заболеваний щитовидной железы, нарушения толерантности к глюкозе (у 2,1-20% - в зависимости от формы болезни), сохранялись выпадение волос (7,75%). Гематологические изменения (цитолитический синдром, повышение Д-димера), проявляющиеся через 1 мес. после перенесенной болезни, через 6 мес. после болезни нивелировались, за исключением повышенного Д-димера, который сохранялся у 3 пациентов из 15. Астенический синдром, аносмия сохранялись в течение 3 мес., через 6 мес. пациенты данных жалоб не предъявляли.

## ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНО И ПОВТОРНО ИНФИЦИРОВАННЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Состояние пациентов оценивалось в среднем через 1, 3, 6 и 12 мес. после перенесенного заболевания COVID-19. Группы наблюдения состояли из 41 больного коронавирусной инфекцией (Delta-геновариант, которые в последующем перенесли COVID-19, вызванный Omicron-геновариантом (группа 1), средний возраст составил  $43,6 \pm 6,3$  лет), а также 51 больного COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, которые до этого коронавирусной инфекцией не болели (группа 2, средний возраст составил  $39,0 \pm 7,9$  лет). Все пациенты были обследованы в первые сутки от начала заболевания. Был проведен анализ основных симптомов болезни у первично и повторно заболевших пациентов, болезнь которых была вызвана Omicron-геновариантом (группа 1 и группа 2). Выраженность лихорадочной реакции представлена на рисунке 10.

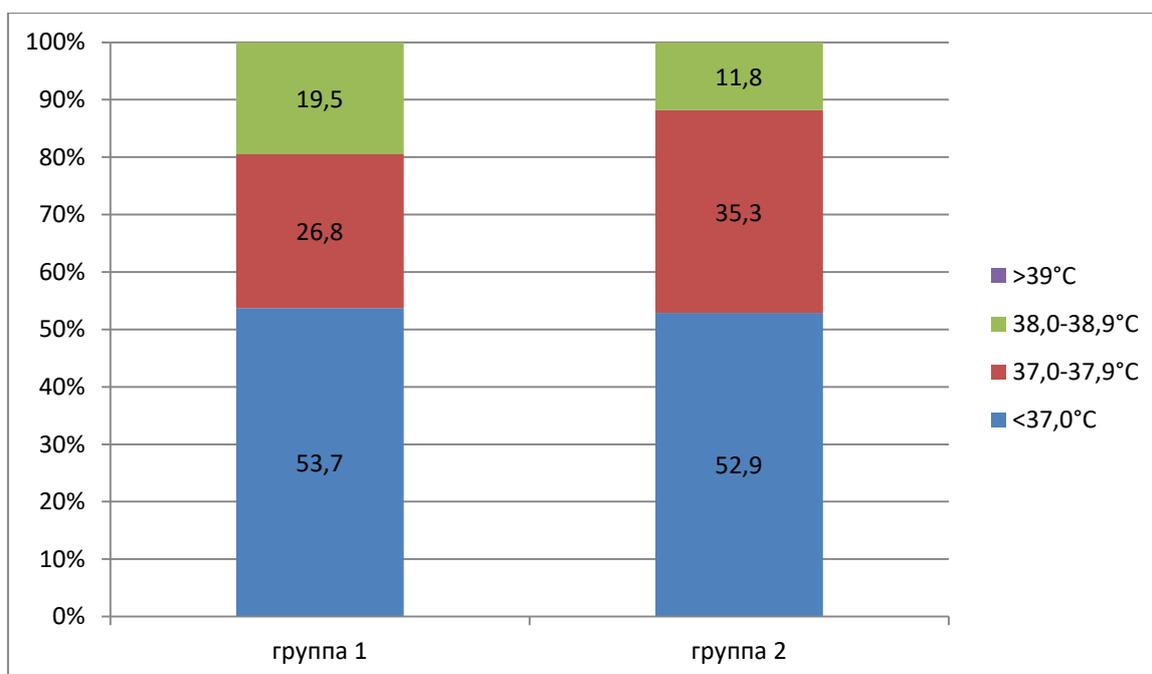


Рисунок 10 - Выраженность лихорадки у больных COVID-19 (в зависимости от повторности инфицирования)

Был проведен анализ основных клинических проявлений (Таблица 34).

Таблица 34 - Частота основных клинических проявлений COVID-19 (в %)

показатель	Группа 2, n=41	Группа 3, n=51	<b>p</b>
Длительность вирусовыделения, дни	13,33	13,34	p>0,05
<b>Респираторные симптомы</b>			
ринорея	29,3	21,6	p>0,05
заложенность носа	29,3	25,5	p>0,05
гиперемия зева	90,3	90,2	p>0,05
боль в горле	<b>63,4</b>	<b>39,2</b>	P<0,05
одышка	0	0	p>0,05
<b>Кашель</b>			
сухой	26,8	27,5	p>0,05
влажный	4,8	7,8	p>0,05
жесткое дыхание	0	0	p>0,05
ослабленное дыхание	0	0	p>0,05
Хрипы в легких	0	0	p>0,05
тяжесть в груди	0	0	p>0,05
кишечные симптомы (рвота, диарея)	0	0	p>0,05
миалгия	12,2	9,8	p>0,05
нарушение вкуса	0	1,9	p>0,05
нарушение обоняния	0	3,9	p>0,05
утомляемость, слабость	43,9	39,2	p>0,05
тахикардия	<b>2,4</b>	<b>17,6</b>	P<0,05
<b>Уровень поражения респираторного тракта</b>			
Верхние дыхательные пути	97,6	98,1	p>0,05
Нижние дыхательные пути (пневмония)	2,4	1,9	p>0,05

Таким образом, по частоте развития основных клинических симптомов статистически значимой разницы между группами получено не было; исключение составила лишь частота регистрации боли в горле (реже – при первичном инфицировании) и тахикардии (чаще – при первичном инфицировании) (Таблица 35).

Таблица 35 - Длительность клинических проявлений (M±m, сут.).

Симптом	Группа 1, n=41	Группа 2, n=51	p
лихорадка	2,6±0,9	2,8±1,3	P=0.899
ринорея	2,9±0,3	3,3±0,6	P=0.552
гиперемия зева	3,5±1,0	4,0±1,2	P= 0.749
боль в горле	3,0±0,6	3,2±0,9	P= 0.854
заложенность носа	3,0±1,0	3,4±1,9	P= 0.853
кашель	4,9±1,7	5,5±2,4	P= 0.839

Таким образом, длительность основных клинических симптомов у пациентов сравниваемых групп статистически значимо не различалась.

Среди пациентов с COVID-19 в группах 1 и 2 структура тяжести болезни не имела различий (Рисунок 11).

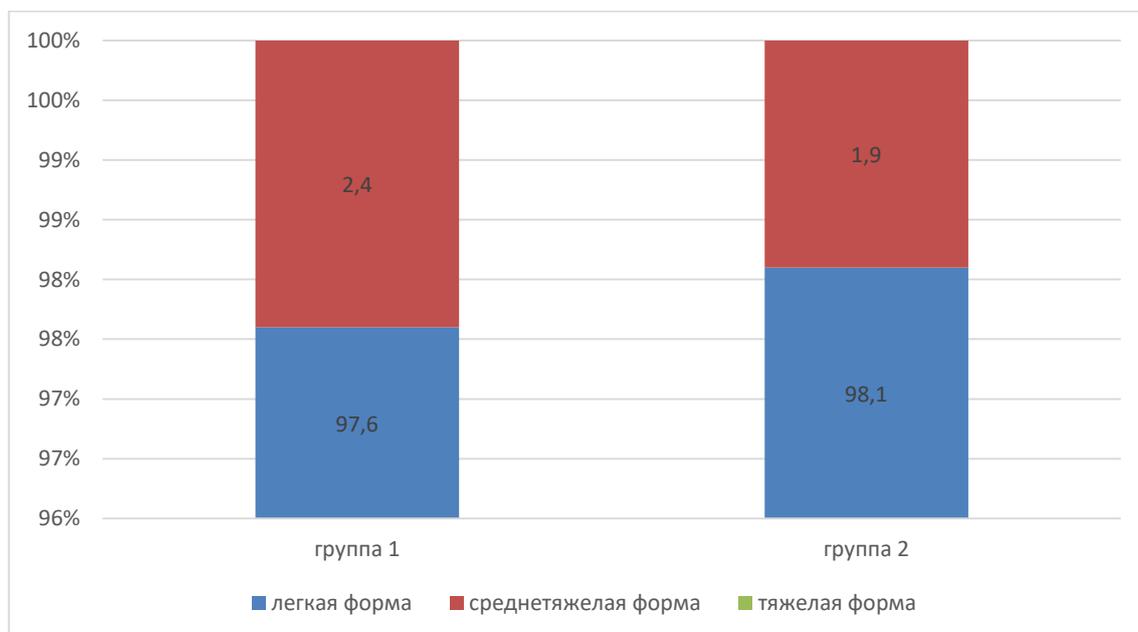


Рисунок 11 - Тяжесть течения болезни в исследуемых группах.

У пациентов, повторно переносящих инфекцию, наблюдались следующие отклонения в клиническом анализе крови: реже – тромбоцитопения, лимфоцитоз, нейтропения, но чаще – моноцитоз (Таблица 36).

Таблица 36 - Сравнительная лабораторная характеристика в группах

Показатели гемограммы	Группа 1, n=41	Группа 2, n=51	p
Лейкоцитоз, n (%)	14,6	17,6	p>0,05
Лейкопения, n (%)	2,4	5,9	p>0,05
Тромбоцитопения, n (%)	<b>19,5</b>	<b>41,2</b>	P<0,01
Нейтрофилез, n (%)	7,3	3,9	p>0,05
Нейтропения, n (%)	<b>2,4</b>	<b>15,7</b>	P<0,01
Лимфопения, n (%)	9,7	3,9	p>0,05
Лимфоцитоз, n (%)	<b>22</b>	<b>52,9</b>	P<0,05
Моноцитоз, n (%)	<b>24,4</b>	<b>11,8</b>	P<0,05
Ускорение СОЭ, n (%)	7,3	13,7	p>0,05

Провели оценку биохимических показателей, определенных в первые сутки заболевания и выявили, что снижение железа, а также повышение креатинина, АСТ, Д-димера чаще регистрировались у первично инфицированных больных (Таблица 37).

Таблица 37 - Показатели биохимического анализа крови в сравниваемых группах в первые сутки болезни

Показатели гемограммы	Группа 1, n=41	Группа 2, n=51	p
Гипопротеинемия, %	0	1,9	p>0,05
Повышение ЛДГ, %	0	1,9	p>0,05
Снижение железа, %	14,6	<b>33,3</b>	P<0,05
СРБ (>5 мг/л), %	31,7	43,1	p>0,05
Повышение креатинина, %	4,8	<b>19,6</b>	P<0,05
Снижение креатинина, %	2,4	0	p>0,05
Гипергликемия, %	0	3,9	p>0,05
Повышение АЛТ, %	17,1	19,6	p>0,05
Повышение АСТ, %	0	<b>11,8</b>	P<0,05

Повышение Д-димера, %	2,4	<b>11,8</b>	P<0,05
-----------------------	-----	-------------	--------

Интересным представлялось оценить частоту развития постковидных осложнений у пациентов сравниваемых групп в различные периоды пандемии и через 1, 3, 6 и 12 мес. после перенесенной болезни (Таблица 38).

Таблица 38 - Частота развития постковидных осложнений при COVID-19 в разные периоды пандемии у амбулаторных пациентов (в %)

Показатель	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
После перенесенного геноварианта Delta, n=41				
Аносмия	0	2,4	2,4	2,4
Одышка	17,6	12,2	2,4	0
Поражение сердечно-сосудистой системы	4,9	2,4	9,8	22,0
Гематологические изменения		2,4	12,2	4,9
Астенический синдром	7,3	2,4	2,4	
Нарушение углеводного обмена	4,9	2,4	9,8	9,8
Тромбоз	0	0	2,4	0
Депрессия, инсомния	0	0	2,4	0
Заболевания щитовидной железы	0	0	4,9	7,3
После перенесенного геноварианта Omicron (повторное инфицирование), n=41				
Поражение сердечно-сосудистой системы	2,4	2,4	7,3	4,9
Гематологические изменения	0	4,9	4,9	4,9
Депрессия, инсомния	0	2,4	0	0
Нарушение остроты зрения	0		2,4	0
Заболевания щитовидной железы	2,4	2,4	0	4,9
После перенесенного геноварианта Omicron (первичное инфицирование), n=51				
Гематологические изменения	2,0	13,7	17,6	5,9

Астенический синдром	5,9	0	0	0
Выпадение волос	0	0	2,0	0
Заболевания щитовидной железы	0	0	0	2,0

Постковидные осложнения после первичного и повторного инфицирования (геновариант Omicron) различались – как по частоте, так и по срокам возникновения (Рисунок 12).

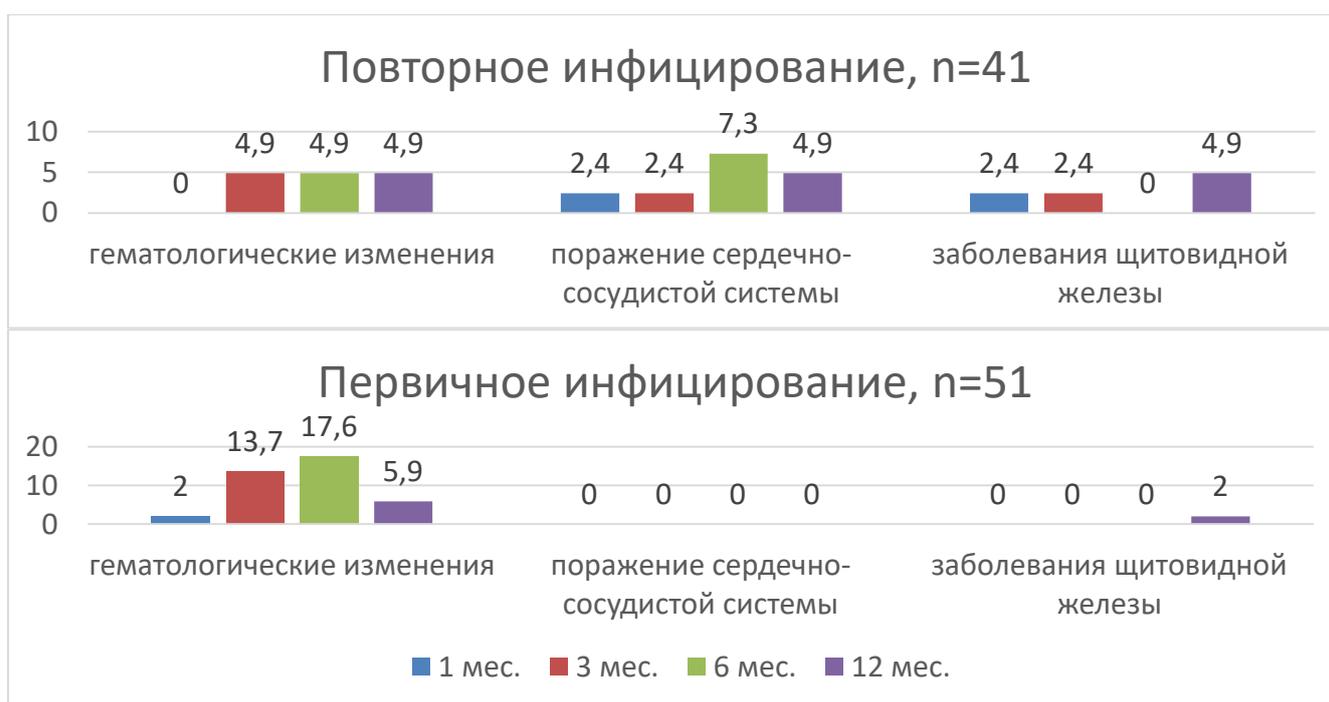


Рисунок 12 - Частота развития осложнений после первичного и повторного инфицирования.

Выявили, что у пациентов, перенесших повторное заражение коронавирусом, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы через 6 мес. возникали в 7,3% случаев (против 0% у первично инфицированных,  $p < 0,05$ ), при этом гематологические изменения возникали реже – 17,6% против 4,9% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, повторно перенесенная коронавирусная инфекция протекает легче первичной, что проявляется в более редком поражении ССС (с развитием синусовой тахикардии) и более редких гематологических изменениях (в виде тромбоцитопении, нейтропении, лимфоцитоза). Эта

тенденция сохраняется и после перенесенной инфекции, что особенно выражено через 6 мес. после выздоровления. Длительность симптомов болезни, вызванной геновариантом Omicron, одинакова и не зависит от повторности инфицирования.

## **ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА**

Стратегия лекарственной терапии COVID-19 направлена на широкое использование всего арсенала современных терапевтических средств, включая этиотропные препараты, однако именно наличие их большого разнообразия диктует необходимость уточнения тактики терапии, в частности, требуется определение места различных препаратов, обладающих противовирусным действием, при данной патологии.

Терапевтические возможности лечения COVID-19 определены Временными Методическими Рекомендациями. Было проведено ретроспективное изучение эффективности терапии умифеновиром и метилтионитрооксодигидротриазолотриазинидом натрия (МН) пациентов амбулаторного звена. Все пациенты получали симптоматическую терапию, единую для всех групп. В исследование было включено 399 пациентов, которые были рандомизированы в 4 группы следующим образом:

- Группа 1А (133 человека) – были инфицированы геновариантом Omicron, получали МН;
- Группа 1Б (66 человек) – были инфицированы геновариантом Omicron, получали умифеновир;
- Группа 2А (121 человек) – были инфицированы геновариантом Delta, получали МН;
- Группа 2Б (79 человек) – были инфицированы геновариантом Delta, получали умифеновир.

Проанализированы начальные симптомы болезни, отмечавшиеся при первичном обращении за медицинской помощью. В дебюте болезни у пациентов сравниваемых групп отмечали патогномоничные для ОРВИ симптомы: лихорадку, ринорею и заложенность носа, гиперемию зева, боли в горле, кашель (Таблица 39).

Таблица 39 - Клинические проявления болезни у пациентов сравниваемых групп (частота, в %)

показатель	Группа 1А, n=133	Группа 1Б, n=66	Группа 2А, n=121	Группа 2Б, n=79
Лихорадка	55,6	47,0	68,6	72,2
Ринорея	20,3	21,2	19,0	21,5
Заложенность носа	<b>18,0*</b>	<b>31,8*</b>	28,9	27,8
Гиперемия зева	94,0	92,4	97,5	98,7
Боли в горле	47,4	59,1	43,8	38,0
Кашель	41,4	33,3	62,0	69,6

Как видно из представленных данных, при клиническом наблюдении за пациентами в сравниваемых группах не выявлено достоверных отличий по основным клиническим проявлениям болезни, за исключением заложенности носа у пациентов, инфицированных геновариантом Omicron.

Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась на основании анализа средней продолжительности симптомов болезни (лихорадки, кашля, катаральных явлений), а также длительности вирусывыделения (Таблица 40).

Таблица 40 - Средняя длительность симптомов заболевания (дни,  $M \pm m$ , \* $p < 0,05$ )

показатель	Группа 1А, n=133	Группа 1Б, n=66	Группа 2А, n=121	Группа 2Б, n=79
заложенность носа	3,7±0,32	3,6±0,37	3,7±0,22	3,5±0,43
ринорея	3,8±0,29	3,0±0,18	3,8±0,23	3,3±0,24
лихорадка	3,2±0,24	2,7±0,18	4,6±0,31	5,1±0,29
кашель	<b>6,5±0,52*</b>	<b>4,9±0,22*</b>	11,0±0,7	9,6±0,64
боли в горле	3,5±0,18	3,7±0,18	4,5±0,24	4,3±0,18
гиперемия зева	4,2±0,14	4,1±0,15	5,4±0,19	5,4±0,20
элиминация вируса	<b>14,1±0,4*</b>	<b>12,9±0,3*</b>	25,9±1,3	26,5±1,4

Кашель быстрее всего купировался у пациентов с COVID-19, вызванный геновариантом Omicron, получавших умифеновир – к окончанию терапии сохранялся лишь у 5%, в то время как у получавших МН – у 79,6% ( $p < 0,05$ ). В отношении длительности сохранения лихорадки и катаральных симптомов статистически значимых различий в группах получено не было. Элиминация вируса осуществлялась статистически значимо чаще в группе 1Б по сравнению с группой 1А.

Нами проведен сравнительный анализ продолжительности лихорадки и катаральных симптомов в зависимости от приема препаратов и геноварианта коронавируса. Лихорадка купировалась быстрее в группе 2А у большего количества пациентов уже к 3 дню (Рисунок 13).

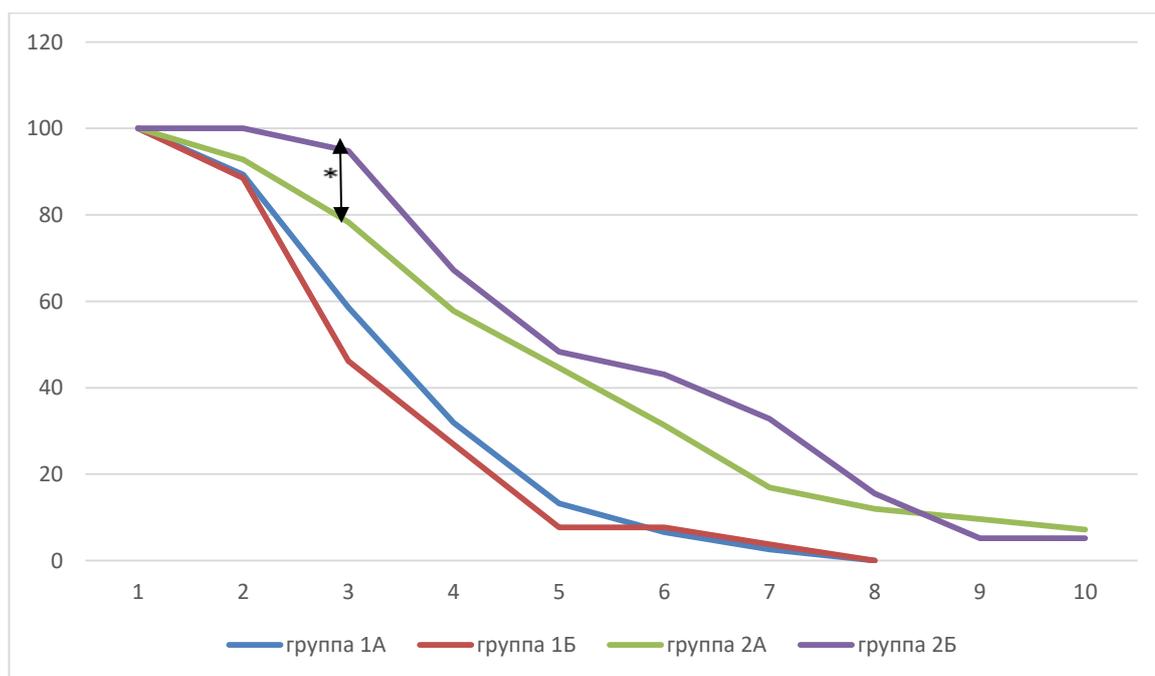


Рисунок 13- Динамика купирования лихорадки в группах (в % по дням наблюдения) ( $*p < 0,05$ )

Статистически значимых значений по гиперемии зева между группами получено не было (Рисунок 14).

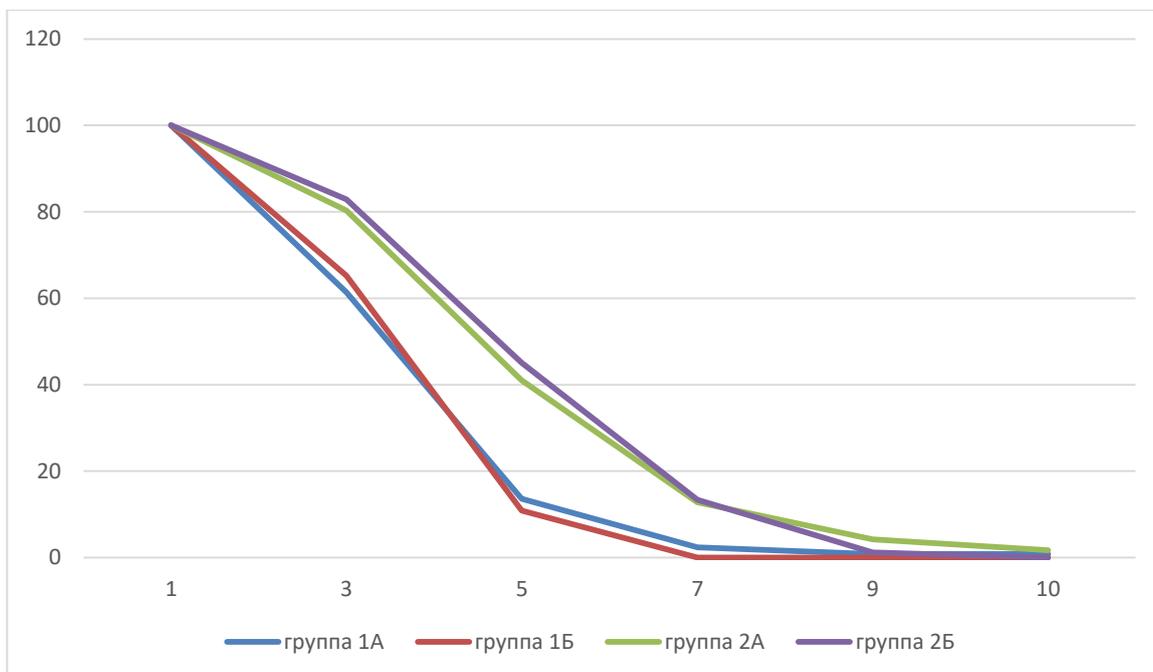


Рисунок 14 - Динамика купирования гиперемии зева в группах (в % по дням наблюдения) (\* $p < 0,05$ )

Кашель регистрировался статистически значимо у меньшей доли пациентов к 5 дню в группе 1Б и к 9 дню в группе 2Б (рисунок 15).

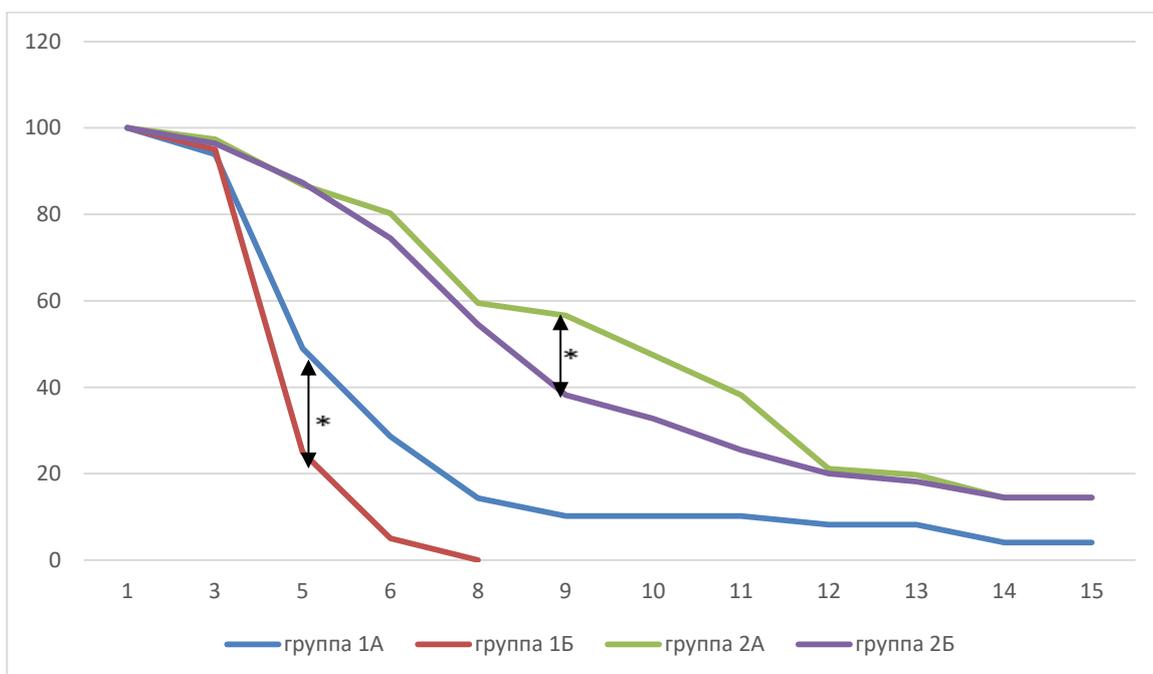


Рисунок 15 - Динамика купирования кашля в группах (в % по дням наблюдения) (\* $p < 0,05$ ).

Заложенность носа купировалась быстрее у пациентов группы 1А (в сравнении с 1Б), и у пациентов группы 2Б (в сравнении с группой 2А) – уже к 3 дню болезни (Рисунок 16).

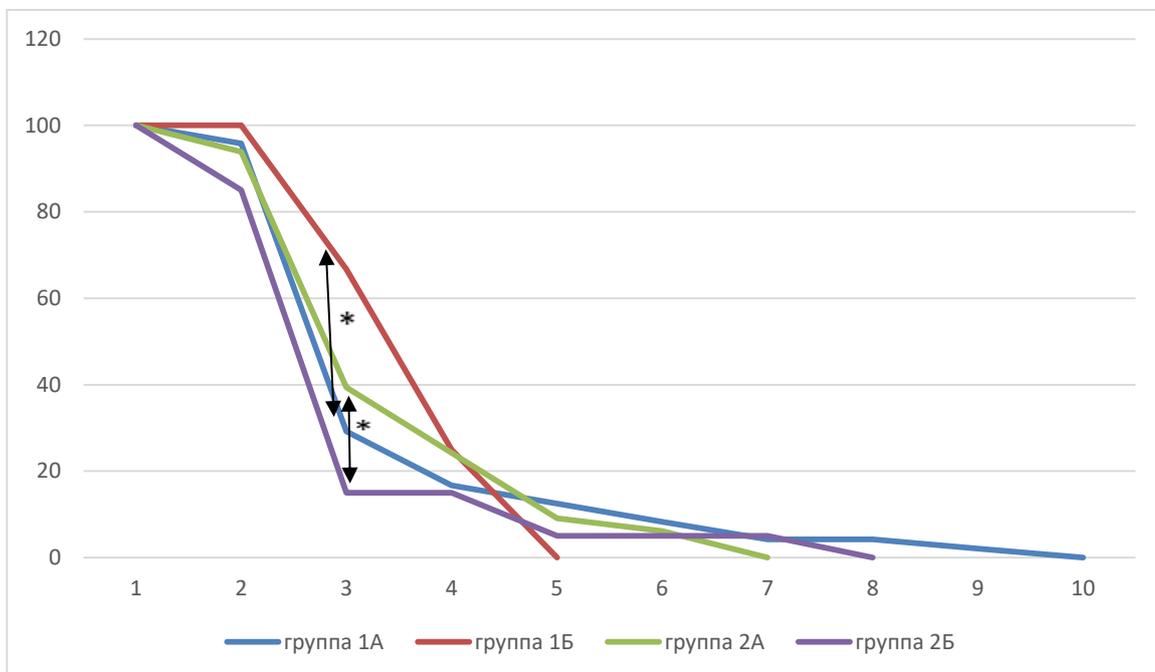


Рисунок 16 - Динамика купирования заложенности носа в группах (в % по дням наблюдения) (\* $p < 0,05$ )

Ринорея регистрировалась статистически значимо у меньшей доли пациентов в группе 1Б уже к 4 дню (Рисунок 17).

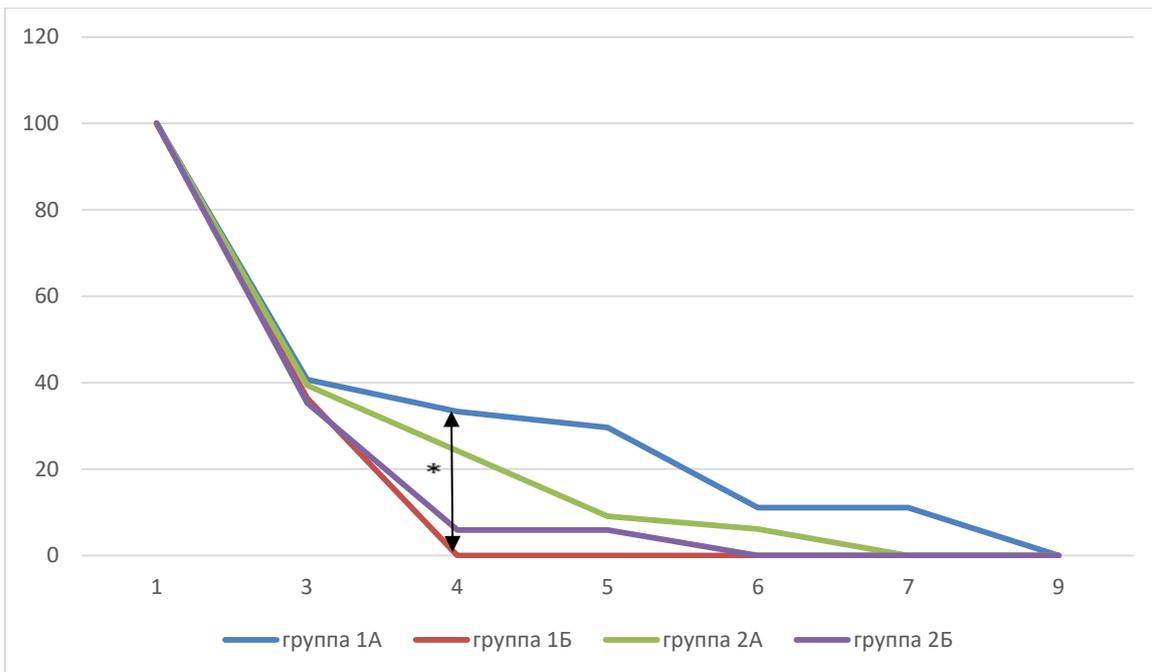


Рисунок 17 - Динамика купирования ринореи в группах (в % по дням наблюдения) (\* $p < 0,05$ ).

Боли в горле статистически значимо быстрее купировались у пациентов группы 2Б (Рисунок 18).

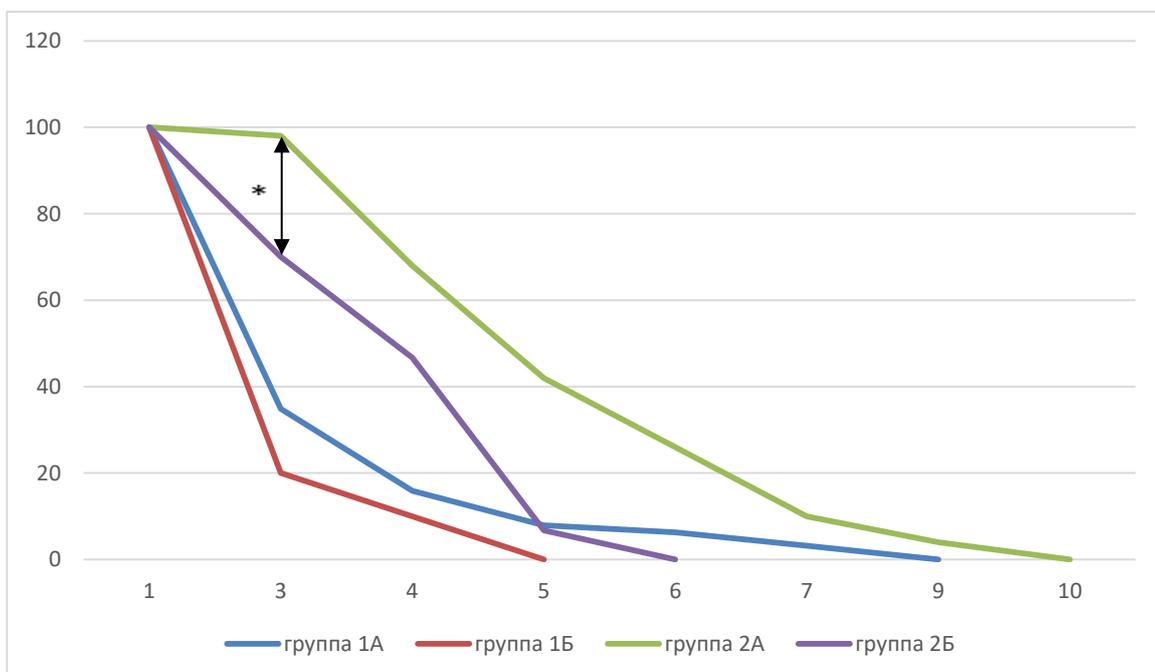


Рисунок 18 - Динамика купирования болей в горле в группах (в % по дням наблюдения) (\* $p < 0,05$ ).

Не выявили статистически значимой разницы при назначении препаратов при разных геновариантах коронавируса ни по частоте госпитализаций, ни по частоте развития пневмонии, ни по тяжести течения (Таблица 41).

Таблица 41 - Частота развития отдельных показателей в сравниваемых группах (в %, \* $p < 0,05$ ).

Показатель	Группа 1А, n=133	Группа 1Б, n=66	Группа 2А, n=121	Группа 2Б, n=79
Частота госпитализации	1,5	0	18,2	19,0
Частота развития пневмонии	6,0	1,5	52,1	54,4
Тяжесть течения				
легкая	94,5	98,5	47,9	45,6
среднетяжелая	5,5	1,5	46,3	50,6
тяжелая	0	0	5,8	3,8

Были зарегистрированы постковидные осложнения через 1, 3, 6 и 12 мес. (Таблица 42). Статистически значимых различий между группами 1А/1Б и 2А/2Б получено не было.

Таблица 42 - Частота развития осложнений в сравниваемых группах (в %).

Показатель	Группа 1А, n=133	Группа 1Б, n=66	Группа 2А, n=121	Группа 2Б, n=79
1 мес.	4,5	4,5	24,0	27,8
3 мес.	15,8	7,8	18,1	20,3
6 мес.	21,8	13,6	23,1	21,5
12 мес.	9,0	3,0	21,5	22,8

Таким образом, применение умифеновира в комплексной терапии COVID-19, в целом, способствует ускорению выздоровления пациентов амбулаторного звена – прежде всего, это касается кашля и катаральных симптомов (за исключением заложенности носа), а также укорочению длительности вирусовыделения.

## **ГЛАВА 8. АЛГОРИТМ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ COVID-19**

### **8.1. Алгоритм тактики ведения амбулаторных пациентов**

По результатам накопленного практического опыта, анализа полученных данных, а также с учетом актуальной на момент проводимого исследования версии (№12) временных методических рекомендаций “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” от 7 мая 2021 г., выпущенных Минздравом России, был разработан алгоритм оказания амбулаторной медицинской помощи пациентам с COVID-19 и подозрением на неё.

Алгоритм разработан с учетом особенностей оказания медицинской помощи в Лечебно-реабилитационном центре ГЦОД войск национальной гвардии. При разработке алгоритма действий учитывалось, что в Лечебно-реабилитационном центре есть возможность получить результаты общего анализа крови в течение 5 минут, биохимического анализа крови и Д-димера - в течение 40-50 минут, но отсутствует КТ легких. По необходимости применялись рентгенография органов грудной полости и УЗИ плевральных полостей, учитывая, что эти методы исследования не исключают КТ легких, в то же время могут способствовать верификации диагноза (Рисунок 19).

Пациентам, обратившимся за медицинской помощью на амбулаторном этапе с клиническими проявлениями целесообразно проведение обследования на РНК SARS-CoV-2, а также клинического и биохимического анализа крови и коагулограммы. При наличии положительного теста на коронавирус дальнейшая тактика ведения пациента зависит от формы болезни (при легких формах – амбулаторное наблюдение, при тяжелых формах – госпитализация, при среднетяжелых формах для тактики ведения пациента необходимо учитывать наличие коморбидной патологии). Целесообразно назначать противовирусные препараты с иммуномодулирующей активностью (умифеновир).

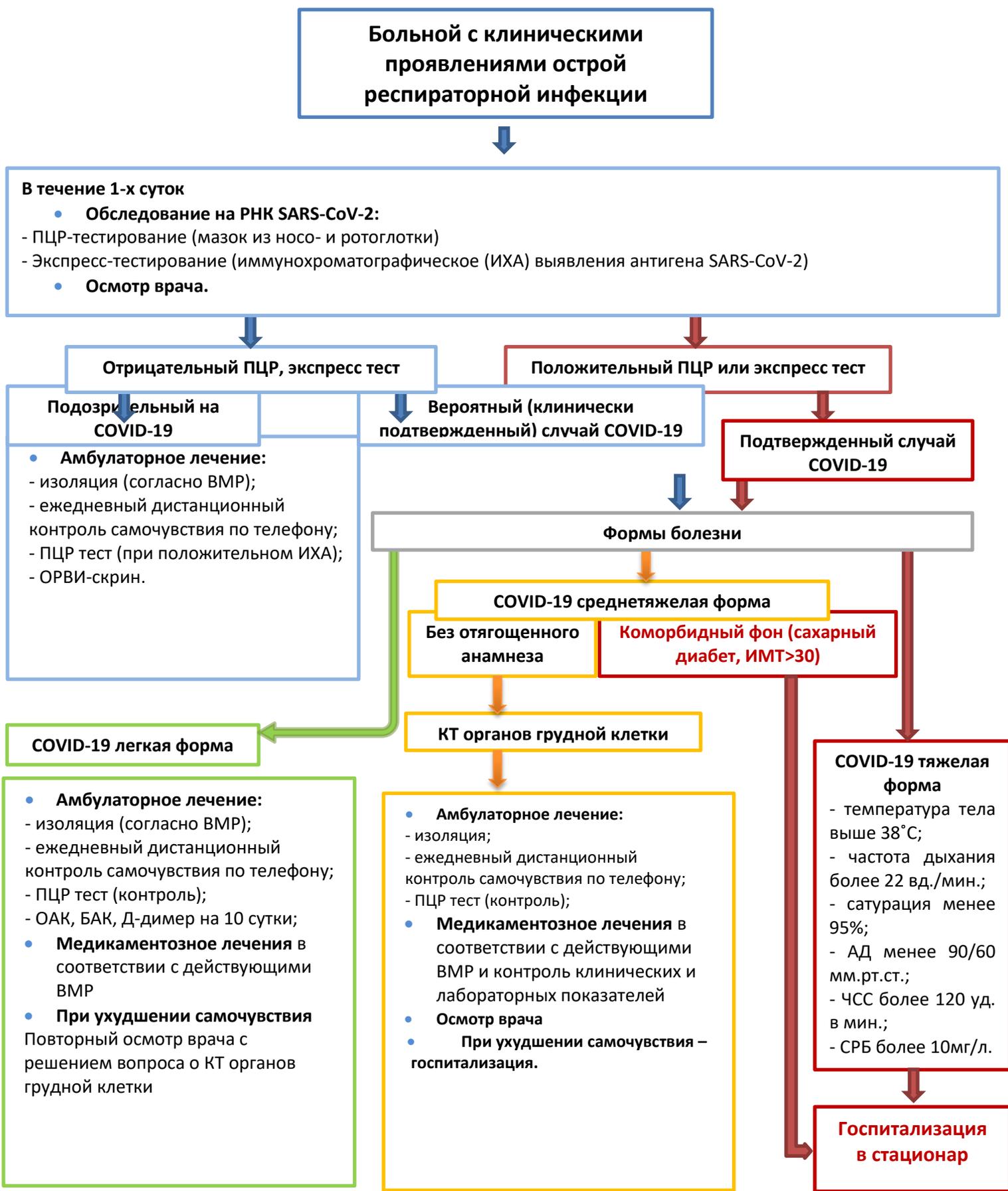


Рисунок 19 - Алгоритм тактики ведения амбулаторных пациентов

Применение данного алгоритма позволяет назначить каждому пациенту индивидуальную схему обследования и терапевтических подходов с позиций доказательной медицины. Детализированные рекомендации оказания помощи на догоспитальном этапе, адаптированные к условиям Лечебно-реабилитационного центра, дают возможность быстрого применения различных вариантов обследования и лечения врачом первичного звена. Несомненно, совершенствование оказания помощи на амбулаторном этапе позволяет осуществлять раннее поступление пациентов с отягощенным прогнозом течения инфекции в стационар, тем самым снижая количество пациентов с тяжелыми формами. Описанный алгоритм обеспечивает преемственность между амбулаторным и стационарным этапами лечения.

## **8.2. Особенности диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию.**

Целью проведения диспансерного наблюдения за пациентами является раннее выявление осложнений, возникших после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Целесообразно проводить следующие мероприятия:

А. Контроль клинического анализа крови, биохимического анализа крови, Д-димера проводить через 1 мес. пациентам, перенесшим COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах, через 3 мес. - в легкой форме, с последующим осмотром врачом-терапевтом.

Б. Углубленное медицинское обследование проводить через 6 и 12 мес. после перенесенного заболевания.

Всех пациенты, перенесшие COVID-19, направлять на I этап (обязательный) углубленного медицинского обследования, который включает:

- клинический анализ крови,

- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЛДГ, креатинин, мочеви́на, глюкоза, СРБ, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, общий белок),
- Д-димер (пациентам, перенесшим среднюю степень тяжести заболевания и выше),
- пульсоксиметрию (насыщение крови кислородом),
- электрокардиографию
- рентгенографию органов грудной клетки (если не проводилась в течение года)
- спирометрию.

По результатам обязательных исследований I этапа пациенты направлялись на осмотр терапевта.

В. При необходимости, по назначению терапевта, пациент направляется на II этап (дополнительный) углубленного медицинского обследования, который включал:

- эхокардиографию (при наличии жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, объективных данных поражения ССС при осмотре, снижении сатурации ниже 94%)
- компьютерную томографию органов грудной полости (при снижении сатурации ниже 94%, всем пациентам с тяжелыми формами заболевания)
- дуплексное исследование вен нижних конечностей (при объективных признаках тромбоза вен нижних конечностей, повышении Д-димера выше 1000
- суточное мониторирование ЭКГ (при жалобах на сердцебиение, перебои в работе сердца, объективных признаках нарушения ритма при осмотре)
- осмотр врачами - специалистами.

По результатам углубленного медицинского обследования выносятся заключение с рекомендациями по дальнейшему наблюдению и обследованию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В декабре 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка тяжелых пневмоний с развитием острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома гиперкоагуляции, с высоким уровнем смертности. У заболевших был выделен коронавирус, которому Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название – SARS-CoV-2. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Однако исследований по особенностям течения коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов в разные периоды подъёма заболеваемости с анализом клинико-лабораторных и инструментальных данных в зависимости от его исходов не проводилось. В доступной литературе нет рекомендаций по терапевтическому наблюдению переболевших в катамнезе на амбулаторном этапе. Так как информация о состоянии здоровья и особенностям течения разных геновариантов (Delta и Omicron) COVID-19-инфекции у амбулаторных пациентов является крайне важной для последующей тактики ведения таких пациентов после перенесенной инфекции, это и определило актуальность проведенной работы [78].

Работа посвящена оптимизации тактики ведения пациентов амбулаторного звена с COVID-19 на основании изучения клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения инфекции в разные периоды пандемии.

Одной из задач нашего исследования было установление клинико-лабораторных особенностей COVID-19 в разные периоды пандемии в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2. Клинические особенности

COVID-19 описаны достаточно подробно в многочисленных работах отечественных и зарубежных исследователей, при этом ведущими и одновременно наиболее объективными клиническими проявлениями являются лихорадка и катаральные симптомы, причем в зависимости от геноварианта коронавируса в разные периоды пандемии клинико-лабораторные данные разнятся.

При геноварианте Delta лихорадка выше  $37^{\circ}\text{C}$  наблюдалась у 79,5% пациентов, при этом почти у половины больных температура поднималась выше  $38^{\circ}\text{C}$ . Ведущими клиническими признаками являлись проявления астенического синдрома у 73%, сухой кашель, который наблюдался у каждого второго больного, влажный кашель регистрировался у каждого шестого, заложенность носа встречалась у каждого третьего пациента. Боли в горле беспокоили почти каждого второго, причем пациенты молодого возраста достоверно реже предъявляли жалобы на боли в горле (34% против 48%,  $p < 0,001$ ). Однако одышка, тяжесть в груди, дыхательная недостаточность достоверно выше была в старшей возрастной группе. Нарушение обоняния было характерным для 31% пациентов, являлось более характерным для молодых пациентов, достоверно различалось между двумя группами больных. Нарушение вкуса проявлялось у 13,5% пациентов, без достоверных различий по группам. При объективном обследовании наиболее часто выявлялась гиперемия зева – у 98% пациентов, в среднем гиперемия зева сохранялась  $5,4 \pm 1,9$  суток. Также наблюдались тахикардия – у 22,5%, причем частота регистрации данного симптома зависела от формы тяжести болезни. При оценке лабораторных показателей, определенных в первые сутки заболевания в зависимости от степени тяжести регистрировали достоверное снижение уровня тромбоцитов у пациентов с тяжелыми формами ( $161,30 \cdot 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с показателями у пациентов с лёгкими ( $207,49 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и средними ( $206,43 \cdot 10^9/\text{л}$ ) формами заболевания. У каждого третьего пациента было выявлено снижение сывороточного железа и повышение СРБ, у каждого пятого – повышалась АЛТ. Статистически

значимая достоверность между группами получена по моноцитозу ( $p < 0,05$ ). У 52,5% пациентов поражались нижние дыхательные пути с развитием пневмонии, при этом с КТ-1 – у 90,48% КТ-2 – у 4,76%, КТ-3 – 2,86%, КТ-4 – у 1,90%. При Delta-варианте течение инфекции характеризовалось в 47,5% случаев среднетяжелыми формами и в 5% протекало в тяжелой форме. У людей молодого возраста процент развития среднетяжелых и тяжелых форм был ниже. Госпитализация потребовалась 52 (26%) больным.

При геноварианте Omicron у половины пациентов обеих возрастных групп температура не повышалась. Болезнь начиналась с катаральных явлений у каждого четвертого пациента, при этом регистрировали першение и боли в горле, заложенность носа, причем в группе 2 эти симптомы регистрировали реже, чем в группе 1 (44% против 59% и 17% против 29%, соответственно). У подавляющего большинства пациентов регистрировали гиперемию зева, без статистически значимых различий в группах. Сухой кашель чаще регистрировали в группе 2 (35% против 20%,  $p < 0,01$ ); anosмию регистрировали в единичных случаях, а одышку не отмечали ни у одного больного. Госпитализация понадобилась 4 пациентам (1 пациент – из группы 1 по сопутствующей патологии и 3 – из группы 2 с поражением легких КТ-2). В клиническом анализе крови в группе 2 у каждого 4 пациента регистрировали лейкоцитоз ( $p < 0,01$  по сравнению с группой 1), лейкопения в первые 2 суток болезни отмечалась в единичных случаях. Уровни СОЭ не превышали референсных значений у подавляющего большинства пациентов. В биохимическом анализе крови значение острофазного белка (СРБ) были выше референсных значений у каждого десятого пациента обеих групп. Повышенный уровень D-димера в первые 2 суток болезни отмечали у каждого 10 пациента. Таким образом, выявленные особенности течения геноварианта Omicron вируса SARS-CoV-2 у амбулаторных пациентов, обследованных методом сплошного скрининга за период с начала февраля по начало марта 2022 г. (преимущественное поражение только верхних дыхательных путей; выраженные изменения в ротоглотке; редкие

аускультативные изменения в легких; отсутствие кашля и выраженных гематологических изменений), по сравнению с описанными ранее в литературе клиническими характеристиками пациентов, переносящих другие геноварианты COVID-19, можно объяснить особенностями самого вируса. Наши данные согласуются с результатами опубликованных ранее исследований, показавших, что геновариант «Omicron» вируса SARS-CoV-2 вызывает менее серьезные клинические симптомы, чем исходные вирусы SARS-CoV-2, и не способствуют более тяжелому течению болезни и более частой госпитализации пациентов [63, 66, 45, 89].

На следующем этапе нашего исследования мы сравнивали клиническую характеристику, лабораторные и инструментальные данные у амбулаторных пациентов в зависимости от геноварианта возбудителя – Delta и Omicron. Так, у пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, гипертермический синдром наблюдался статистически значимо чаще, чем у пациентов с COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, при этом уровень гипертермии в первом случае был выше. В настоящем наблюдении выявлено, что астенический синдром (слабость, общая утомляемость) был достоверно выражен у пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом. Такие клинические проявления как гастроинтестинальный синдром, нарушение вкуса и обоняния жесткое дыхание сухой кашель, тяжесть, сдавление в груди, одышка, дыхательная недостаточность статистически значимо чаще встречались у пациентов с COVID-19, вызванной геновариантом Delta. Катаральный синдром (гиперемия зева, боли в горле, заложенность носа, ринорея) регистрировали одинаково часто при разных геновариантах коронавируса. При обследовании был определен уровень поражения органов респираторного тракта. Течение инфекции COVID-19, вызванной геновариантом Omicron, характеризовалось преимущественным поражением верхних отделов респираторного тракта (в 90% случаев), и лишь в 10% случаев – нижних дыхательных путей с развитием пневмонии или бронхита, в то время как у 52,5% пациентов с

инфекцией, вызванным геновариантом Delta, поражаются нижние дыхательные пути с развитием пневмонии. COVID-19, вызванным геновариантом Delta, статистически значимо чаще протекает в тяжелой форме по сравнению с Omicron-вариантом. Наши данные согласуются с данными других исследователей, которые показали, что Delta-вариант увеличивает риски госпитализации, перевода в отделение реанимации и смертности [64], а Omicron, напротив, вызывает менее тяжелое течение болезни, чем исходные варианты вируса SARS-CoV-2, включая Delta [63] – только около 1-2% пациентов нуждаются в госпитализации [40].

К задачам проводимого исследования относилось определить факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 у лиц молодого и среднего возраста. При сравнительном анализе установлено, что предикторами тяжелого течения COVID-19 при Delta являются тромбоцитопения, лимфопения, ускорение СОЭ, гипопропротеинемия, снижение сывороточного железа, повышение С-реактивного белка, повышение АЛТ, повышение Д-димера в первые сутки заболевания. При Omicron изменения в основных показателях крови не коррелировали с тяжестью течения болезни. Гендерный фактор (мужской пол) у лиц молодого и среднего возраста является предиктором неблагоприятного течения коронавирусной инфекции, что согласуется с данными других авторов [81, 93]. Проведенное исследование показало, что наличие ожирения любой степени выраженности, сахарный диабет ассоциируется с тяжелым течением COVID-19.

С начала вспышки новой коронавирусной инфекции предполагалось, что COVID-19, как и остальные острые респираторные инфекции, продолжается в среднем 14-21 день. Но в ходе наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19, оказалось, что через 3-6 месяцев у пациентов могут сохраняться клинические проявления поражения того или иного органа [6, 79]. К задачам нашего исследования относилась определение частоты развития постковидных осложнений после перенесенной коронавирусной инфекции. В опубликованных ранее обзорах было показано, что

постковидные осложнения могут развиваться у 80-87,4% переболевших, при этом время с момента заражения, тяжесть, географический регион и некоторые социально-демографические характеристики (возраст и пол), относятся к факторам, которые могут влиять на оценку распространенности постковидных осложнений. [41]. Исследования, включавшие только госпитализированных пациентов, как правило, демонстрировали более высокую распространенность состояний после COVID-19, чем среди амбулаторных пациентов. Кроме того, представляется интересным оценить влияние геноварианта коронавируса на частоту и структуру развития постковидных осложнений. Мы установили, что постковидные осложнения развивались у 65% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную геновариантом Delta, при этом частота развития постковидных симптомов достоверно зависела от степени тяжести перенесенного заболевания: при легких формах заболевания осложнения возникали в 53,7% случаев, при средней степени тяжести – в 72,6% случаев, при тяжелых формах – в 100% случаях. Структура постковидных проявлений значительно отличалась в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2. После инфекции, вызванной геновариантом Delta, наиболее часто сохранялась длительная одышка (в 17% случаев), 15,5% пациентов беспокоило выпадение волос, у 13% пациентов длительно сохранялась anosmia, у 9,5% наблюдалось поражение сердечно-сосудистой системы (с преимущественным поражением перикарда), изменения в гематологических показателях крови сохранялись у 10% пациентов, у 8% развивался синдром длительной усталости, у 6% впервые диагностировались заболевания щитовидной железы и сахарный диабет, у 3,5% впервые диагностировали заболевания опорно-двигательного аппарата, у 1,5% пациентов возникали тромбозы различных локализаций, у 1% - нейропатии лицевого нерва. В настоящем наблюдении выявлено, что только у 11,5% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную геновариантом Omicron, развивались постковидные осложнения. При этом 5% случаев занимают

поражения сердечно-сосудистой системы, 4,5% - изменения гематологических показателей, по 0,5% - синдром хронической усталости, шум в ушах, психозы, судорожный синдром. При анализе выявлено, что одышка, синдром длительной усталости, изменения со стороны органов внутренней секреции, anosmia, выпадение волос возникали достоверно чаще после заболевания, вызванного геновариантом Delta. Аналогичные результаты, демонстрирующие значимость инфекции, вызванной Delta, в развитии легочных осложнений (по сравнению с Omicron) отражены в метаанализе [61]. Однако в нашем исследовании не было найдено зависимости между геновариантом и развитием миалгии и нарушений сна, что противоречит данным некоторых авторов [62]. Таким образом, для рассмотрения вопроса о реабилитации пациентов с различными геновариантами коронавируса в будущем необходимо понимание различий в вызываемых постковидных осложнениях.

С первых дней пандемии COVID-19 проводится активный поиск эффективных лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции и профилактики развития осложнений. Несмотря на накопленный за время пандемии опыт лечения коронавирусной инфекции, назначение этиотропных препаратов пациентам амбулаторного звена с COVID-19 остается неоднозначным. Произведен ретроспективный анализ влияния лекарственных препаратов на течение коронавирусной инфекции. Применяемыми этиотропными препаратами в нашем исследовании были умифеновир (36,3%) и метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия (63,7%). Наибольшее положительное влияние на течение инфекции оказал умифеновир, способствуя сокращению продолжительности катаральных проявлений болезни и кашля, при этом не оказывая влияние на возникновение постковидных осложнений. Наши данные согласуются с данными других исследований [35, 87,49]. в которых были выявлены более быстрый регресс лихорадки и кашля, а также ускорение выздоровления на фоне приема препарата.

Представляет интерес влияние вируса SARS-CoV-2 на течение инфекции в зависимости от повторности инфицирования. Выявили, что повторно перенесенная коронавирусная инфекция протекает легче первичной, что проявляется в более редком поражении ССС (с развитием тахикардии) и более редких гематологических изменениях (в виде тромбоцитопении, нейтропении, лимфоцитоза). Эта тенденция сохраняется и после перенесенной инфекции, что особенно выражено через 6 мес. после выздоровления. Длительность симптомов болезни, вызванной геновариантом Omicron, одинакова и не зависит от повторности инфицирования.

Очевидно, что полученные данные о клинической картине COVID-19 в разные периоды пандемии диктуют необходимость новых подходов к реализации терапевтической тактики. Таким образом, был разработан терапевтический алгоритм маршрутизации пациентов на амбулаторном этапе, а также диагностические мероприятия, направленные на выявление и нивелирование постковидных осложнений. Полученные результаты позволили сформулировать ряд выводов.

## ВЫВОДЫ

1. Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная Delta-геновариантом, у амбулаторных пациентов характеризуется развитием фебрильной лихорадки в 34% случаев, поражением нижних дыхательных путей (52,5%), нарушением обоняния (31%) и вкуса (13,5%). Отличительной особенностью инфекции, вызванной данным геновариантом, являлась потребность в госпитализации в 26% случаев и прогрессирование болезни до тяжелых форм в 5% случаев.
2. Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная Omicron-геновариантом, у амбулаторных пациентов протекает, преимущественно, в легкой форме (94,5%). Госпитализация необходима лишь 2% пациентов. Клиническая картина характеризуется лихорадкой выше 38°C в 15% случаев, в 10% случаев наблюдается поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии; нарушение вкуса, обоняния не характерны.
3. Показано, что для инфекции COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, характерны повышение СОЭ – у 25,5% больных, моноцитоз – у 35%, снижение креатинина – у 12,5% уже в первые сутки болезни, что не регистрируется при инфекции, вызванной Omicron-геновариантом. При этом средняя продолжительность вирусовыделения у пациентов при Delta-варианте составляла  $26,1 \pm 13,4$  суток, у пациентов при Omicron-варианте –  $13,8 \pm 4,5$  суток.
4. Установлено прогностическое значение симптомов (одышка, тахипноэ, лихорадка выше 38°C, слабость, дыхательная недостаточность, тахикардия выше 80 уд/мин в первые сутки заболевания) и пороговые значения лабораторных показателей (повышение Д-димера (выше 440 мкг/л), СРБ (выше 5 мкг/л), СОЭ (выше 20 мм/час), снижение уровней белка, лимфоцитов, лейкоцитов, железа) для прогноза неблагоприятного течения заболевания, что позволило сформулировать критерии ранней превентивной госпитализации.

5. В период реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 осложнения возникают в 65% случаев при Delta-геноварианте и 11% случаев при Omicron-геноварианте. Спектр осложнений включает в себя изменения со стороны сердечно-сосудистой (поражение перикарда, нарушение ритма сердца) и гематологические изменения (цитолитический синдром, повышение Д-димера). Выраженность клинических симптомов в период реконвалесценции статистически значимо чаще возникает при тяжелых формах перенесенной инфекции.

6. Клинические проявления повторной инфекции, вызванной Omicron-геновариантом, статистически значимо не отличаются от клинических проявлений, наблюдаемых у впервые заболевших пациентов. Однако постковидный период после повторной инфекции характеризуется более редким поражением сердечно-сосудистой системы в виде синусовой тахикардии (17,6% против 2,4%) и более редких гематологических изменениях в виде тромбоцитопении (41,2% против 19,5%), нейтропении (15,7% против 2,4%), лимфоцитоза (52,9% против 22%).

7. Доказана эффективность применения умифеновира в комплексном лечении больных COVID-19, выражающаяся в ускорении сроков клинического выздоровления пациентов амбулаторного звена – прежде всего, это касается кашля и катаральных симптомов (за исключением заложенности носа), а также вирусовыделения.

8. Определены и научно обоснованы алгоритмы маршрутизации и диспансерного наблюдения пациентов с COVID-19 с учетом факторов риска.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, обратившимся за амбулаторной медицинской помощью с клиническими проявлениями острой респираторной инфекции в период эпидемии COVID-19 целесообразно проведение лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки двумя методами (иммунохроматографическим методом выявления антигена SARS-CoV-2 (экспресс-тестирование) и выявление антигена SARS-CoV-2 методом ПЦР), а также общий анализ крови, биохимический анализ крови (в частности, СРБ). При наличии положительного теста при экспресс-тестировании на РНК SARS-CoV-2, пациенту целесообразно проведение расширенного объема обследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (СРБ, мочевины, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, билирубина, ЛДГ, сывороточное железо, глюкоза, общий белок), исследование системы гемостаза (Д-димер).
2. Тактика ведения пациента зависит от формы болезни. При легкой форме целесообразно амбулаторное наблюдение с ежедневным дистанционным контролем самочувствия пациента (по телефону) и с обязательным контролем лабораторных показателей (ОАК, БАК, Д-димер) на 10 сутки болезни. При ухудшении самочувствия необходим повторный осмотр врача с решением вопроса о КТ органов грудной клетки. При среднетяжелом течении для тактики ведения пациента необходимо учитывать наличие коморбидной патологии. В обязательный объем обследования таким пациентам целесообразно включить контроль вышеперечисленных лабораторных показателей на 5 сутки заболевания. При тяжелой форме COVID-19 обязательна госпитализация пациента в стационар.
3. Наличие у амбулаторных пациентов в первые сутки болезни лихорадки выше 38°C, симптомов поражения нижних дыхательных путей

(одышки, тяжести в груди, дыхательной недостаточности, тахипноэ), выраженной общей слабости может быть предиктором тяжелого течения болезни и госпитализации, в связи с чем необходимо активное динамическое наблюдение за их состоянием с целью возможной госпитализацией COVID-19 в возможно ранние сроки. Группой риска по неблагоприятному течению COVID-19 следует считать наличие сопутствующей артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения.

4. С целью раннего выявления осложнений пациенты COVID-19 в периоде реконвалесценции подлежат диспансерному динамическому наблюдению в течение через 3, 6 и 12 месяцев после перенесенного заболевания. Пациенты с коморбидными заболеваниями (болезни системы кровообращения, сахарный диабет, ожирение), перенесшие новую коронавирусную инфекцию являются приоритетной групп лиц, нуждающихся в диспансерном наблюдении.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные в результате исследования данные нуждаются в дальнейшем изучении. Необходимо совершенствовать диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, не менее 1 года после выздоровления с динамическим мониторингом системы гемостаза, гематологических показателей – с целью накопления фактических данных по длительности и структуре постковидных осложнений.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБТ - антибактериальная терапия
- АГ – артериальная гипертензия
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АПФ 2- ангиотензинпревращающий фермент 2
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- АТ-ТПО - антитела к тиреопероксидазе
- АЧТВ-активированное частичное тромбопластиновое время
- ВДП - верхние дыхательные пути
- ВИЧ-вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ГБ - гипертоническая болезнь
- ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза
- ДИ - доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДП - дыхательные пути
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИЛ -1 – интерлейкин -1
- ИЛ -6- интерлейкин 6
- ИЛ-8 - интерлейкин-8
- ИФА - иммунофлюоресцентный анализ
- ИФН - интерферон
- КТ - компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛПВП - липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МЗ - Министерство здравоохранения
- МНО – международное нормализованное отношение

НДП – нижние дыхательные пути  
НКИ - новая коронавирусная инфекция  
ОР - относительный риск  
ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция  
ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром  
ОРЗ - острое респираторное заболевание  
ОРИ - острая респираторная инфекция  
ОШ - отношение шансов  
ПЦР - полимеразная цепная реакция  
РНК-рибонуклеиновая кислота  
РФ - Российская Федерация  
СОЭ - скорость оседаний эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ТТГ - тиреотропный гормон  
УЗДГ-ультразвуковая доплерография  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХБП - хроническая болезнь почек  
ЦНС - центральная нервная система  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭКГ - электрокардиограмма  
ЭХО-КГ - эхокардиография  
IgA - иммуноглобулин А  
IgE - иммуноглобулин Е  
IgG - иммуноглобулин G  
IgM - иммуноглобулин М

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на неё / М.А. Ливзан, О.М. Драпкина, Ю.П. Скирденко, Р.Н. Шепель, И.А. Викторова, М.В.Кузнецова и др // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021.-№20(4). –с. 2916.- <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2916>.
2. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция - актуальная проблема XXI века/ Е.Д. Баздырев // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний -2020. -№ 9 (2). – с. 6-16. - DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
3. Беляков Н.А. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Е.Б. Ястребова // Вич- инфекции и иммуносупрессии - 2020. - № 12(1). - с.7-21.- <https://doi.org/10.1022328/2070-9828-2020-12-7-21>.
4. Бубнова М.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов// Пульмонология- 2020.-№30 (5).- с. 688–699. -DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 7 (06.03.2020) (in Russian).
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). (Версия 17 (14.12.2022)). Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of

- new coronavirus infection –(COVID-19). Version 17 (14.12.2022) (in Russian).
7. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению / Д.В. Горенков, Л.М. Хантимирова, В.А. Шевцов, А.В. Рукавишников, В.А. Меркулов, Ю.В. Олефир. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика. Лечение - 2020.-№ 20 (1). – с. 6-20. - <https://doi.org/10.30895/221-996X-2020-20-1-6-20>.
  8. Гендерные особенности коморбидного фона у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / М.С. Трепакова, Е.К. Парамонова, С.В. Колбасников, О.В. Радьков // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30479> (дата обращения: 02.11.2022).
  9. Демидова Т.Ю. Ожирение и COVID- 19: фатальная связь. / Т.Ю. Демидова, Е.И. Волкова, Е.Ю. Грицкевич. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - Т.9 №3.- 2020.- с. 25-32.-DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-25-32.
  10. Жизнеспособность штаммов коронавируса SARS-COV-2 на различных типах тест-поверхностей, в питьевой воде, а также их устойчивость к дезинфицирующим средствам. / В.В. Золин, О.П. Оськина, В.В. Солодкий, А.С. Овчинникова, А.П. Агафонов, Р.А. Максютов //Проблемы особо опасных инфекций.- 2022.-№ 2.- с. 86-93.
  11. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М.Ю. Щелканов, А.Ю. Попова, В.Г. Дедков, В.Г. Акимкин, В.В. Малеев // Инфекция и иммунитет. - 2020. - Т. 10, № 2. - с. 221–246. - doi: 10.15789/2220-7619-НОИ-1412.
  12. Киселева В.В. Маркеры острого воспаления у пациентов с COVID-19 в сочетании с гипертонической болезнью / В.В. Киселева , К.С. Ячменев, Л.Ю. Зайцева // Инфекционные болезни: новости, мнения,

- обучение. - 2021. - Т. 10, № 4.- с. 22–28. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-22-28>.
13. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев, М.В. Ежов, А.Л. Комаров, Д.В. Певзнер и др. // Кардиология- 2021.-61(2).- с. 4–14.
  14. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А.Л. Верткин, А.Р. Аскарлов, О.В. Зайратьянц, М.А. Рудницкая // Лечащий врач-2022. - №7-8 (25).- с.10-13.- DOI:10.51793/OS.2022.25.8.001.
  15. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных). / Н.П. Митьковская, И.А. Карпов, Г.П. Арутюнов, Е.А. Григоренко, Д.Ю. Рузанов, Т.В. Статкевич, Е.И. Тарловская // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020 –Т. 4 – № 1. – с. 784–815.
  16. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Лечащий врач. - 2013. - № 10. - с. 49–54.
  17. Коростовцева Л.С. COVID 19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? / Л.С. Коростовцева, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2020.-№26(2).- с. 124–132. - doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
  18. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века / Е.Ю. Малинникова. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.- 2020. - Т. 9, № 2. - с. 18–32. - DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
  19. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я.

- Чернобровкина, Я.Д. Янковская, С.В. Булова // Архивъ внутренней медицины.– 2020. – Т.10, № 1. –с. 87–93.
20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
21. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – с. 256.
22. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями / Л.Г. Стронгин, К.Г. Корнева, А.В. Петров, Т.А. Некрасова, Э.А. Мавиа, Д.В. Беликина, Е.С. Малышева, О.В. Мельниченко // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27(3) – с. 32–38.
23. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. / В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, И.Г. Бакулин, О.В. Инамова, и др.// Русский медицинский журнал. - 2020.-№11 с. 4-8.
24. Полифункциональность CD-147 и новые возможности для диагностики и терапии / Ю.А. Успенская, Ю.К. Комлева, Я.В. Горина, Е.А. Пожиленкова, О.А. Белова, А.Б. Салмина // Сибирское медицинское обозрение. - 2018. - № 4. - с. 22–30.
25. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов / О.В. Благова, Е.А. Коган, Ю.А. Лутохина, А.Д. Куклева, Д.Х. Айнетдинова, В.М. Новосадов и др.// Кардиология -2021.- №61(6). –с. 11–27.

26. Современное представление о коронавирусной инфекции. / А.С. Хикматуллаева, Р.А. Рахимов, М.А. Абдукадырова, И.Н. Эгамова, Н.А. Ярмухамедова // Вестник науки и образования . - 2020.- №22(100).
27. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии. / М.В. Стулова, И.А. Кудряшева, О.С. Полунина и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2020. - № 3. - с. 134.
28. Хайтович А.Б. Специфические лабораторные методы в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2/ А.Б. Хайтович, В.В. Ткач, А.В. Ткач // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. –2021. – Т.11 – №2 – с. 88–105.
29. Характеристика 48 полиморфных локусов – потенциальных маркеров риска развития ишемического инсульта /О.П. Дрибноходова, К.О., Миронов, В.И. Корчагин, Е.А Дунаева, Э.В. Аксельрод, А.В. Титков, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин// Генетика. - 2017.- Т. 53. № 6.- с. 716-721.
30. Черничук О. В. Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции COVID-19 / О. В. Черничук, О. О. Чернова // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2021. – № 2(27). – с. 27–34.
31. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром /. А.Г. Чучалин // Архив патологии. - 2004. - № 3. - с. 5–11. Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome.
32. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. / Н.Ю. Пшеничная, И.А. Лизинфельд, Г.Ю. Журавлев и др. // Инфекционные болезни. - 2020.- № 18(3).- с. 7–14.
33. Abbott S. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts. / S. Abbott, J. Hellewell, R.N.

- Thompson et al. // Wellcome Open Res. – 2020. - № 5. – p. 112. - <https://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16006.2>.
34. A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. / O.T . Bailey., A.M. Pappenheimer, F.S. Cheever, J.B. Daniels // II. Pathology. J. Exp. Med. - 1949, vol. 90,. - pp. 195–212. - doi: 10.1084/jem.90.3.195.
  35. A Study On Clinical Effect Of Arbidol Combined With Adjuvant Therapy On COVID-19. / Y. Chen, M. Yao, Z. Fang, X. Lv, M. Deng, Z. Wu // Journal of Medical Virology. – 2020. – V.92, N11. – P. 2702-2708.
  36. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. / M. Dong,; , J. Zhang, X. Ma,; , J. Tan; Chen et al // Biomed. Pharmacother. - 2020.- № 131.- p. 110678.
  37. Adao R. Inside the heart of COVID-19./ R. Adao // Cardiovasc. Res..- 2020.- pp.086. - doi: 10.1093/cvr/cvaa086.
  38. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV- 2 as Compared with SARS-CoV-1. / N. Van Doremalen, T. Bushmaker, D.H. Morris, M.G. Holbrook, A. Gamble, B.N. Williamson et al. // New England Journal of Medicine. – 2020. - № 382(16). – p.1564–7. - DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
  39. Assiri. A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. / A . Assiri, J.A. Al-Tawfi q, A.A. Al-Rabeeah // Lancet Infect Dis. – 2013. - № 13 (9): 752.– pp.61..
  40. Burki, T.K. Omicron variant and booster COVID-19 vaccines / T.K. Burki // Lancet Respir. Med. – 2021. – Vol.10. – p. 17.
  41. Carfi A. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi; for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group.// JAMA. - 2020. - № 324. – p.603–5.
  42. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant classifications and definitions. 2021. - URL:

- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html> (date of access – 01.12.2022).
43. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared with Previous Waves. / C Maslo, R. Friedland,; M. Toubkin,; A. Laubscher,; T. Akaloo, B. Kama // JAMA. - 2021. - № 327. – p.583–584.
  44. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. / P.C. Woo, S.K. Lau, C.M. Chu, K.H. Chan, H.W Tsoi, Y.Huang, et al // J. Virol. - 2005. - vol. 79. - pp. 884–895. - doi: 10.1128/JVI.79.2.884-895.2005.
  45. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective / S.K. Saxena, S.Kumar, S. Ansari, et al. // J. Med. Virol. - 2022. – Vol. 94(4). – P. 1738-1744.
  46. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. / T. Chen., D. Wu, H. Chen, W. Yan, D. Yang et al // BMJ. - 2020. - vol. 368. - m1091. - doi: 10.1136/bmj.m1091.
  47. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. / D.Wan, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang et al. // JAMA. -2020. - № 323(11). – p. 1061–9. - DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
  48. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. / X. Yuan, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, J. Xia, H. Liu et al. // Lancet Respir Med. – 2020.- № 8(5). – p.475–481. - doi:10.1016/S 2213-600(20)30079-5.
  49. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / Z. Wang, B. Yang, Q. Li, L. Wen, R. Zhang // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – V.71, N15. – P. 769-777.

50. Colling M.E., COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. / M.E. Colling, Y. Kanthi // *Vasc. Med.* – 2020. - №25(5). – p.471-478. - DOI: 10.1177/1358863X20932640.
51. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: Role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. / W.J. Song, C.K.M. Hui; J.H. Hull, S.S. Birring, L. Mcgarver, S.B. Mazzone, K.F. Chung, // *Lancet Respir. Med.* – 2021. - № 9. – p. 533–544.
52. COVID-19 and cardiovascular disease. / K.J.Clerkin, J.A. Fried, J. Raikhelkar, G. Sayer, et al. // *Circulation.* – 2020. -№141 (20). – p.1648–55. - DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
53. COVID-19: клиническая характеристика и исходы в зависимости от коморбидной патологии / Л.В. Генералова, О.А. Бургасова, Л.В. Колобухина, В.Б. Тетова, В.А. Гущин, Г.Г. Мелконян, Е.А. Генералов // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2022. – Т.17 – №3. – с.15–18.
54. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. / N. Poyiadji, G. Shahin, D. Noujaim, M. Stone, S. Patel, B. Griffith // *Radiology.* - 2020. - doi: 10.1148/radiol.2020201187 .
55. COVID-19-associated coagulopathy. / M. Franchini, G. Marano, M. Cruciani, C. Mengoli, I. Pati, F. Masiello, et al. // *Diagnosis (Berl).* - 2020. - Nov 18;7(4). – p. 357- 363. - DOI: 10.1515/dx-2020-0078.
56. Crosshost evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. / H.D. Song, C.C. Tu, G.W. Zhang, S.Y. Wang, K. Zheng, et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* - 2005. - № 102 (7). – p.2430–2435. - DOI: 10.1073/ pnas.0409608102.
57. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. / J.J. Solomon, B. Heyman, J.P. Ko, R. Condos, D.A. Lynch // *Radiology.* – 2021. - № 10. – p. 211396. - doi: 10.1148/radiol.2021211396. Epub ahead of print. PMID: 34374591; PMCID: PMC8369881.

58. Differences in environmental stability among SARS-CoV-2 variants of concern: Omicron has higher stability. / R. Hirose, Y. Itoh, H. Ikegaya, H. Miyazaki, N. Watanabe et al. // bioRxiv. - 2022. - DOI: 10.1101/2022.01.18.476607.
59. Donoghue M. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. / M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas et al. // Circ Res. – 2000. - № 87. –p. 1–9. - doi: 10.1161/01.res.87.5.e1.
60. Doyle L.P. A transmissible gastroenteritis in pigs. / L.P.Doyle, L.M. Hutchings // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1946.- vol. 108,-pp. 257–259.
61. Du M. Comparison of Long COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-Analysis. / M. Du, Y. Ma, J. Deng, M. Liu, J. Liu // J Environ Res Public Health. – 2022.- №19(23). – p.16010. - doi: 10.3390/ijerph192316010. PMID: 36498103; PMCID: PMC9736973.
62. Duong BV, Larpruenrudee P., Fang T., Hossain SI, Saha SC, Gu Y., Islamic MS Является ли вариант SARS CoV-2 Omicron более смертоносным и более заразным, чем вариант Delta? Междунар. Дж. Окружающая среда. Рез. Здравоохранение. - 2022г. - №19. – p. 4586. - DOI 10.3390/ijerph19084586.
63. Dyer O. Covid-19: South Africa's surge in cases deepens alarm over omicron variant. BMJ. 2021. - № 375. – p. 3013.
64. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020 / K Leung [et al.] // Euro Surveill. – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 2002106.
65. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. / Y. Shirogane, M. Takeda, M. Iwasaki et al. // J Virol. – 2008. - № 82 (17) - p. 8942–6. - doi: 10.1128/JVI.00676-08.

66. Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States. Dec 10 2021. [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states). 2021.
67. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts. / , S. Abbott; J. Hellewell,; R.N. Thompson,; K. Sherratt,; , H.P. Gibbs; N.I. Bosse,; J.D. Munday,; S. Meakin,; , E.L. Doughty; , J.Y. Chun; et al. // Wellcome Open Res. - . 2020.- № 5.—pp.112.
68. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological Update: Omicron Variant of Concern (VOC)-Data As of 11 December 2021. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-variantconcern-voc-data-11-december-2021> (accessed on 21 January 2022).
69. Fadaei R. Serumlevelsof IL-632 inpatientswithtipe 2 diabetesmellitusanditsrelationshipwith TNF-a and IL-6. / R. Fadaei, N. Bagheri, E. Heidarian, A. Nouri, Z. Hezari, N. Maradi, A. Ahmadi, R. Ahmad // Cytorine. – 2020. - № 125. - 154832. - Doi: 10.1016/ j.cyto. 2019.154832. Epub 2019 Aug 31/.PMID: 31479874.
70. Fauci A.S. Covid-19: navigating the uncharted. / A.S. Fauci, H.C. Lane, R.R Redfield. // N Engl J Med - 2020. - DOI: 10.1056/NEJMe2002387.
71. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. / D. Hu, C. Zhu, L. Ai, T. He, Y. Wang, F. Ye, L. Yang, et al. // Emerg. Microbes Infect. – 2018. - vol. 7, no. 1. - p. 154. - doi: 10.1038/s41426-018-0155-5.
72. Guan W. J. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan // Eur. Respir. J. - 2020. - Vol. 55, № 5. - p. 2000547.
73. Hamre D. A new virus isolated from the human respiratory tract. / D. Hamre, J.J.Procknow // Proc. Soc. Exp. Biol.

74. Heart COVID-19, and echocardiography. / L Capotosto , B.L Nguyen, M.R Ciardi, C. Mastroianni , A. Vitarelli, // *Echocardiography*. – 2020. - № 37(9). – p.1454–64. - DOI: 10.1111/echo.14834.
75. Hospital associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. / M.M. Al-Abdallat, D.C. Payne, S. Alqasrawi, B. Rha, R.A. Tohme, G.R. Abedi, M. Al Nsour, I. Iblan, N. Jarour, N.H. Farag, A. Haddadin, T. Al-Sanouri, // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. - vol. 59,. -pp. 1225–1233. - doi: 10.1093/cid/ciu359.
76. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. / C. Huang., Y. Wang, X. Li. et al. // *Lancet*. - 2020. - № 395 (10223). – p. 497–506. - DOI: 10.1016/S0140- 6736(20)30183-5.
77. Iba T. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. / T. Iba, J.M. Connors, J.H .Levy // *Inflamm Res.* – 2020. - № 69(12). – p. 1181-1189. - DOI: 10.1007 /s00011-020-01401-644.
78. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. / Y. Wu., L. Kang, Z. Guo., J. Liu, M. Liu, W. Liang. // *JAMA Netw. Open.* - 2022. - № 5. - e2228008. - doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008.
79. Jayadevan R. Diabetes. Long-COVID: An overview.Raveendran AV, / R, Jayadevan, S. Sashidharan // *Metab Syndr.* - 2021. - №3. – p.869-875. - R doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.
80. Lee-Sundlov M.M . Multifaceted role of glycosylation in transfusion medicine, platelets, and red blood cells / M.M. Lee-Sundlov, S.R. Stowell, K.M. Hoffmeister // *J Thromb Haemost.* - 2020 . - № 18(7). – p. 1535-1547. - DOI: 10. 1111/jth.14874.
81. Li X. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. / X. Li, S. Xu, M. Yu et al. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2020. № 146: - p. 110 -116.

82. Li. Q. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–infected pneumonia / Q. Li // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – № 382. – P. 1199–1207.
83. Literature Review of COVID-19, Pulmonary and Extrapulmonary Disease. / F. Yazdanpanah, A. Garg, S. Shadman, H.Y. Asmarz. // *Am J Med Sci.* - 2021. - № 361(5). – p. 567-574. - doi: 10.1016/j.amjms.2021.01.023. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33785204; PMCID: PMC7859706.
84. Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. / R. Lu, X. Zhao, J. Li et al. // *Lancet.* – 2020. - №395 (10224). – p. 565–74. - doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
85. Makoni M. South Africa responds to new SARS-CoV-2 variant. / M. Makoni // *Lancet.* – 2021. - № 397(10271). – p.267.
86. Moreno-Pérez O. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study / O. Moreno-Pérez // *J Infect.* - 2021. - Vol. 82, № 3. - p. 378–383.
87. Nojomi M. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial / M. Nojomi, Z. Yassin, H. Keyvani et al. // *BMC infectious diseases.* – 2020. – V.20, N1. – P. 954.
88. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. / S. Kumar, T.S. Thambiraja,; K. Karuppanan,; G. Subramaniam // *J. Med. Virol.* - 2021.
89. Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex / D. Mannar [et al.]// *Science.*- 2022. - Vol. 375(6582). – P. 760-764.
90. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. / L.A. Henderson, S.W. Canna, G.S Schulert., S. Volpi, P.Y.Lee, K.F. Kernan. et al. // *Arthritis Rheum.* - 2020. - DOI: 10.1002/art.41285.

91. Onder G. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. / G.Onder , G. Rezza, S. Brusaferro // JAMA. – 2020. - № 323 (18). – p.1775–1776. - DOI: 10.1001/ jama.2020.4683.
92. Organization WH. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern). 2021
93. Palaiodimos L. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. / L. Palaiodimos, D.G. Kokkinidis, W. Li // Metabolism. – 2020. - 108:154262 10.1016/j.metabol.2020.154262.
94. Perico L. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. / L. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi // Nephron. – 2020. - vol. 23. - pp. 1–9. - doi: 10.1159/000507305.
95. Richardson S. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan et al. // JAMA. - 2020. - № 323 (20). – p. 2052–2059. - DOI: 10.1001/ jama.2020.6775.
96. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. // C.Wu, X . Chen, Y . Cai, J. X Xia Zhou, Xu S et al. // JAMA Intern Med. - 2020: - e200994. - doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
97. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber; S. Schroeder; N. Krüger, T. Herrler et al. // Cell. - 2020. - № 181. – p. 271–280.
98. SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex. / D. Mannar; J.W. Saville; X. Zhu; S.S.

- Srivastava, A.M. Berezuk,; K.S. Tuttle,; A.C. Marquez,; I. Sekirov, S. Subramaniam // Science. - 2022.
99. SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India / J Singh [et al.] // Nat Med. – 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 1131-1133.
100. Schalk A.F. An apparently new respiratory disease of baby chicks. / A.F. Schalk, M.C. Hawn // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1931. - vol. 78. - p. 19.
101. Singh M.K., A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS- CoV-2 infection? / M.K. Singh, A. Mobeen, A. Chandra, S.ə Joshi. et al. // Comput. Biol. Med. - 2021. - Vol. 130. - Article ID 104219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104219>.
102. The biological significance of angiotensin-converting enzyme inhibition to combat kidney fibrosis. / T. Nagai, K. Nitta, M. Kanasaki, D. Kova, K. Kanasaki // Clin Exp Nephrol. – 2015. - № 19 (1). – p. 65–74.
103. Tian D. The global epidemic of SARS-CoV-2 variants and their mutational immune escape / D Tian, Y Sun, J Zhou, Q Ye // J Med Virol. – 2021. – P. 1-11.
104. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein / A. Heurich, H. Hofmann-Winkler, S. Gierer et al. // J Virol. – 2014. - № 88 (2). – p. 1293–307. - doi: 10.1128/JVI.02202-13.
105. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). / D.W. Lambert, M.Yarski, F. J. Warner et al. // J Biol Chem. – 2005. - p. 280 (34). - doi:10.1074/jbc.M505111200.

106. Tyrrell D.A., Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. / D.A.Tyrrell, M.L. Bynoe // Br. Med. J. - 1965. - vol. 1. - pp. 1467– 1470. - doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467.
107. UK Health Security Agency (UKHSA). SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants Under Investigation in England-Technical Briefing 31. 2021. Available online: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1040076/Technical\\_Briefing\\_31.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1040076/Technical_Briefing_31.pdf) (accessed on 10 January 2022).
108. Wang Z. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. / Z. Wang, X. Xu // Cells. – 2020. - vol. 9, no. 4: E920. - doi: 10.3390/cells9040920.
109. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report22 (11 February 2020). [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2/](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2/).
110. World Health Organization. Update on Omicron 2021. Available online: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-updateon-omicron> (accessed on 6 December 2021).
111. Wu Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. - № 323(13). – p. 1239–42. - DOI: 10.1001/jama.2020.2648.