

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**САМИБАЕВА УМИДА ХУРШИДОВНА**

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
COVID-19**

**МОНОГРАФИЯ**

**Самарканд -2025 г.**

**УДК: 616.98:578.834.1:616.13-008.331.1**

**Самаркандский Государственный Медицинский Университет**

**“Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе COVID-19”**

**Монография/Самибаева У.Х. – Самарканд, 2026 – 108 стр.**

**Рецензенты:**

**Зиядуллаев Ш.Х.** – Д.м.н., профессор, Института иммунологии и геномики человека АНРУЗ

**Ярмухамедова Н.А.** - Д.м.н., доцент, заведующая кафедрой “Инфекционных болезней” СамГМУ

***Аннотация:** На сегодняшний день COVID-19 по-прежнему представляет собой серьезную проблему, с периодическими всплесками заболеваемости в разных странах. Несмотря на многочисленные исследования и достижения в диагностике и лечении COVID-19 и его осложнений, вопросы, касающиеся маркеров эндотелиальной дисфункции, неблагоприятных исходов и тактики ведения пациентов в раннем постковидном периоде, остаются актуальными. В настоящее время развитие медицины в нашей стране требует адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, изучению распространения, диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний и снижения развития осложнений.*

*Исходя из этих задач, повысить качество оказания медицинской помощи населению, имеющих факторы риска развития тяжелых и осложненных форм COVID-19, и разработки эффективных мер по предупреждению развития заболевания создана данная монография. Монография предназначена профессорам и преподавателям клинических кафедр медицинских вузов, а также магистрам-ординаторам по специальности инфекционные болезни.*

**Самибаева У.Х. 2026**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>3</b>
<b>Глава I. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 (обзор литературы) .....</b>	<b>7</b>
§1.1. Этиопатогенетические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19 .....	7
§1.2 Особенности клинической картины новой коронавирусной инфекции COVID-19 .....	20
§1.3. Ранние и поздние осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	26
§1.4. Эндотелиальная дисфункция при новой коронавирусной инфекции.....	32
§ 1.5. Диагностика, лечение и реабилитация больных COVID-19.....	34
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ COVID-19.....</b>	<b>40</b>
§ 2.1. Общая характеристика обследуемых пациентов.....	40
§ 2.2. Материалы и методы исследования.....	41
<b>Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С COVID-19, АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЕЙ.....</b>	<b>45</b>
§ 3.1. Клиническая характеристика обследованных больных с COVID-19.....	45
§ 3.2. Результаты исследования состояния маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией .....	61
§ 3.3. Результаты наблюдения по клинической эффективности использования глицирризиновой кислоты у больных с COVID-19...76	
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>81</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>85</b>
<b>ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>86</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ СПИСОК .....</b>	<b>108</b>

## **ВВЕДЕНИЕ.**

На сегодняшний день COVID-19 по-прежнему представляет собой серьезную проблему, с периодическими всплесками заболеваемости в разных странах. Несмотря на многочисленные исследования и достижения в диагностике и лечении COVID-19 и его осложнений, вопросы, касающиеся маркеров эндотелиальной дисфункции, неблагоприятных исходов и тактики ведения пациентов в раннем постковидном периоде, остаются актуальными. Эндотелиальная дисфункция, тромбозы, антитела к фосфолипидам и коагулопатия признаны мировым медицинским сообществом как ключевые патогенетические проявления COVID-19 (Zhao Y., et al. 2020). Группа ученых во главе с Ackermann M. и др. (2020 г.) проанализировала повышенную регуляцию генов, связанных с воспалительными процессами и инвагинационным ангиогенезом. Результаты исследования указывают на наличие повышенных уровней ангиогенеза у пациентов при COVID-19. Характерные особенности поражения легких при COVID-19 включают в себя инвагинационный ангиогенез, рост сосудов, нарушение межклеточных соединений, отек клеток и потерю контакта с базальной мембраной (Ackermann M., et al. 2020). При вскрытии умерших больных от COVID-19, было обнаружено явное проявление инвагинационного ангиогенеза в легочном кровообращении не только на ранних стадиях инфекции SARS-CoV-2, но и в легочной ткани пациентов, инфицированных более 20 дней. Различные патологии, включая инфекционные и неинфекционные процессы, сопровождаются значительным увеличением уровня VEGF-A, благодаря чему этот показатель может служить важным биомаркером для диагностики и прогноза течения заболеваний. При COVID-19, поражение респираторного тракта связано действием вируса SARS-CoV-2 на клетки альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток, а

также иммунологическим повреждением, которое приводит к периваскулярному воспалительному процессу. Эти механизмы вместе способствуют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера и проникновению белкового экссудата в альвеолярное пространство, что создает благоприятный фон для прогрессирования бактериально-грибковой флоры. (Datta S.D., et al. 2020). Затяжная форма COVID-19, которая проявляется длительными симптомами и полиорганными нарушениями после выздоровления от острого заболевания, была недавно обнаружена зарубежными учеными. Этот белок может связываться с нейропилином-1 (NRP-1), который обычно служит корецептором для фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)-А. Взаимодействие S белка с NRP-1 может нарушить физиологические механизмы, связанные с ангиогенезом и ноцицепцией. Подобная ситуация способна вызвать рост количества свободного VEGF-А, который способен оказывать влияние на другие клеточные рецепторы. Вероятно, именно поэтому у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию, обнаруживают повышенное содержание VEGF-А в плазме крови как во время активной стадии заболевания, так и на этапе выздоровления (Talotta R., 2022). В ходе исследования российские ученые проанализировали влияние вазомоторных и тромботических факторов при нарушении функции эндотелия, вызванной COVID-19, и выявили, что на ранних стадиях инфекции развивается склонность к образованию тромбов (подтвержденная ростом концентрации D-димера и фибриногена), параллельно происходящей с ухудшением работы эндотелия (определенной повышенными уровнями vWF, ТМ и ЭТ-1) (Некаева Е.С. и др., 2021). На стадии выздоровления наблюдается тенденция к нормализации этих параметров, способствующая восстановлению системы свертывания крови, за исключением vWF, ЭТ-1 и ТМ. Кроме того, исследование показало связь между уровнем vWF

в острый период и во время реабилитации и уменьшением поступления кислорода к тканям тела. При этом, увеличение уровня vWF в начале заболевания более чем на 234,3% может являться предиктором развития проблем с кровообращением в дальнейшем.

В последние годы в нашей Республике ведутся научные работы, посвященные SARS-CoV-2. Были исследованы клинико-лабораторные характеристики COVID-19 как у детского, так и у взрослого населения, выполнен диагностический отбор пациентов после перенесенного COVID-19, выявлены предикторы развития фиброза легких и риска возникновения тромбоэмболических осложнений. (Мусабаев Э.И., 2020; Туйчиев Л.Н., 2020, 2021; Ахмедова М.Д., 2020, 2021; Муминов Д.К., 2022).

Однако, следует отметить, что исследований, посвященных изучению ангиогенной формы эндотелиальной дисфункции при COVID-19 не проведено. Редкие научные работы демонстрируют наличие длительного течения инфекции, обусловленного продолжающимся повреждением сосудистого эндотелия у пациентов, восстанавливающихся после COVID-19, что подтверждается высоким содержанием VEGF-A в их плазме. Проведенное исследование также указывает на потенциальную вероятность появления отдаленных проблем с легкими. В связи с вышеизложенным, следует также отметить, что подобных исследовательских работ недостаточно даже в мировой литературе, что и определяет актуальность данного исследования.

# **Глава I. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19**

## **(обзор литературы)**

### **§ 1.1. Этиопатогенетические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19.**

COVID-19, начавшаяся в конце 2019 года в Ухане (Китай), вызвала серьезную тревогу в медицинском сообществе, так как она стала самой контагиозной пандемией, которая привела к большому числу летальных исходов (более 6,62 млн к ноябрю 2022 года) и множеству осложнений у заболевших (Chiodo F., Bruijns S., Rodriguez E., Li E. et al. 2020; Chousterman, B. G., Swirski F.K., Weber G.F. 2017) Известно, что масштабные изменения климата и экосистем планеты, рост численности населения Земли, активная миграция людей и ряд других факторов способствуют возникновению и широкому распространению новых инфекционных заболеваний в мировом масштабе (Баклаушев В.Л., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. 2020; Попович Ю.Г., Рахимова Р.Ж., Ахметжанова Д.О. COVID 19 – новая инфекция XXI века // Наука и Здравоохранение.- 2020)

Возбудителем COVID-19 является РНК содержащий коронавирус. Коронавирусы содержат односпиральную РНК и обладают спиральной симметрией. Они имеют размер от 80 до 220 нм и имеют сферическую форму. Внешне они напоминают солнечную корону из-за своей оболочки, состоящей из липидов и белковых шипов, благодаря этим шипам они получили свое название. Коронавирусы вызывают острые воспалительные заболевания у людей, животных и представляют собой полиморфную группу вирусов. Исследователи считают, что главной причиной возникновения новых коронавирусов является прямой контакт старого и нового биологического хозяина вируса, недостаточная санитария, что особенно характерно для азиатских рынков (Вологжанин Д. А., Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. 2021; Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина

С.В.2020 и др.).

Ранее, у людей коронавирусные инфекции чаще проявлялись в легкой форме и обычно возникали в холодное время года, чаще всего принимая вид респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Однако в 2002 году SARS-CoV и в 2012 году MERS-CoV вызвали эпидемии, которые характеризовались тяжелыми формами инфекции и вспышками заражений внутри больниц (Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др.2020; Никонова А. А. , Файзулов Е. Б., Грачева А. В., Исаков И. Ю., Зверев В. В. 2021; Шелканов М. Ю. и др.2020).

На сегодняшний день известно, что вирус SARS-CoV-2 постоянно мутирует, что приводит к появлению и исчезновению различных вариантов. На данный момент известно не менее пяти основных штаммов: B.1.1.7 (впервые выявленный в Великобритании), B.1.351 (США), P.1 (Бразилия), B.1.427 и B.1.429 (США, Калифорния), B.1.617, также известный как «Дельта» (Индия), B.1.1.529, или «Омикрон» (ЮАР, Ботсвана), а также мутация подвидов омикрон-штамма BA.1 и BA.2, называемая ХЕ (Великобритания). Некоторые из этих штаммов могут быть более заразными и распространяться быстрее, что может привести к увеличению числа новых случаев заболевания (Шелканов М. Ю. и др.2020).

На данный момент известно, что источником инфекции является больной COVID-19, включая тех, кто находится в инкубационном периоде заболевания, а также бессимптомные носители вируса SARS-CoV-2. Наиболее опасным для окружающих является человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни заболевания. Передача вируса осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путем. Основной путь передачи SARS-CoV-2 - воздушно-капельный, который происходит при кашле, чихании и разговоре на близком расстоянии (менее 2 метров). Возможен также контактный путь передачи, который происходит при рукопожатиях, непосредственном контакте с инфицированным человеком, а также при касании поверхностей и предметов, зараженных вирусом (Chen N.,



Zhou M., Dong X. et al.2020). В образцах кала у больных COVID-19 обнаруживается РНК вируса SARS-CoV-2, однако вероятность заражения через фекально-оральный механизм передачи является невысокой (Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J. et al.2020).

Молекулярно-генетические исследования позволили выявить различные мутации и полиморфизмы, которые могут влиять на структуру и стабильность белков-факторов, восприимчивых к инфекции SARS-CoV-2, а также на склонность к развитию дыхательной недостаточности и потребности в интенсивной терапии. При этом, выявлено, что большинство генетических факторов связано с функциями иммунной системы (Barh D., Tiwari S., Andrade B.S., Weener M.E. et al.2021; Meng B., Kemp S., Papa C., Datir R. et al.2021). Китайские ученые провели исследование потенциальной предрасположенности к COVID-19, изучив полиморфизмы ДНК в АПФ2 и TMPRSS2 (два ключевых фактора хозяина SARS-CoV-2) в 81 000 геномах человека. Исследование показало, что полиморфизмы АПФ2 могут быть связаны с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями через изменение взаимодействия ангиотензиноген - АПФ2, такие как p.Arg514Gly, особенно у афроамериканского населения (Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E. et al. 2021; Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X. et al.2020). Генетический полиморфизм SARS-CoV-2 также оказывает влияние на распространение и тяжесть течения COVID-19 (Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al.2020).

На данный момент выделены три основных варианта SARS-CoV-2 (А, В, С), которые отличаются заменами аминокислот. В основном в Европе и Америке распространены типы А и С, в то время как тип В наиболее распространен в Восточной Азии, и его геном не распространяется за пределами этого региона. Это может свидетельствовать о существовании иммунологической или экологической устойчивости к этому типу за пределами Азии (Gladkikh A., Dolgova A., Dedkov V., Sbarzaglia V. et al.2021; Matsuyama Sh., Nao N., Shirato K., Kawase M. et al.2020).

Центр геномики и биоинформатики Академии наук Республики Узбекистан провел биоинформатический анализ и определил генеалогическое расположение 18 вариантов COVID-19, выявленных в Узбекистане. Вирусы, выявленные в Узбекистане, относятся к группам GR (20B) и S (19B). Группа GR (20B) встречается в странах Европы, Азии, Африки и Австралии, а группа S (19B) включает геномы азиатских и африканских вирусов, что свидетельствует о том, что вирусы попали в Узбекистан из нескольких источников (Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E.2021).

Таким образом, эпидемиологический надзор за циркуляцией вируса и проведение исследований по изучению генетических свойств вируса SARS-CoV-2 позволяет выявить изменения в геноме, что является важным компонентом для мониторинга потенциальных изменений свойств вируса. Мониторинг мутаций также может помочь в отслеживании распространения патогена и формировании более полного представления о потенциальных путях и динамике передачи инфекции. Результаты генетического секвенирования могут помочь выявить мутации, которые могут изменить трансмиссивность, патогенность вируса или уменьшить эффективность лечения, диагностики и вакцинации.

Патогенез COVID-19 представляет собой сложный и многокомпонентный процесс, изучение которых до сих пор продолжается. В патогенезе развития COVID-19 процесс начинается с прикрепления и разрушения коронавирусами эпителиоцитов верхних дыхательных путей. При некоторых обстоятельствах, связанных с недостаточным иммунитетом, процесс может распространиться на нижние отделы дыхательных путей – альвеолы, что приводит к разрушению сурфактанта, избыточной экссудации и снижением газообмена. При этом у переболевших формируется стойкий типоспецифический иммунитет и происходит замещение пораженных участков стенок альвеол соединительной тканью. Данный процесс обусловлен как непосредственным повреждающим воздействием вируса SARS-CoV-2 на ткани и клетки, так и чрезмерной реакцией иммунной системы,

проявляющейся в активации врожденного и приобретенного иммунитета. Это сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, адгезионных молекул, факторов свертывания крови и фибринолиза, а также других биологически активных веществ. Ключевую роль в формировании особенностей патогенеза COVID-19 играет структура вируса SARS-CoV-2, состоящего из четырех основных структурных белков: нуклеокапсидного (N), мембранного (M), оболочечного (E) и гликопротеина шипа (S-Spike). Последний включает в себя две субъединицы – S1 и S2 (Matsuyama Sh., Nao N., Shirato K., Kawase M. et al. 2020).

После воздействия SARS-CoV-2 на дыхательные пути, Toll-подобные рецепторы в эпителиальных клетках определяют наличие вируса и передают информацию к транскрипционному ядерному фактору NF-κB. Это приводит к экспрессии соответствующих генов и выработке различных биологически активных молекул, включая хемокины. Хемокины привлекают макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты, такие как нейтрофилы, базофилы и эозинофилы, к месту инфекции. Эти клетки активируются, фагоцитируют вирус и выделяют провоспалительные медиаторы. Таким образом, патогенез COVID-19 связан с взаимодействием вируса с иммунной системой организма и экспрессией различных биологически активных молекул (Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. 2020).

Ключевым элементом, обеспечивающим проникновение вируса SARS-CoV-2 в человеческий организм, выступает измененная форма рецептора ангиотензина II типа (АПФ2). Данный рецептор обнаруживается не только в клетках дыхательной системы, таких как пневмоциты и альвеолярные моноциты, но и в сосудистой эндотелии, слизистой оболочке желудка и кишечника, а также в почках. Кроме того, он присутствует в различных тканях и органах, включая сердце и некоторые области мозга. Благодаря этому распространению вирус SARS-CoV-2 способен успешно внедряться в клетки эпителия верхней части дыхательных путей и активно размножаться внутри них (Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S. et al. 2020).

Проникновение вирусов в клетку часто зависит от белков прикрепления, экспрессируемых на поверхности клетки-хозяина (Stratton CW, Tang YW, Lu H.2020). Важно отметить, что рецептор CD147 принадлежит к иммуноглобулиновому семейству. После попадания в клетку, РНК COVID-19 инициирует процесс репликации вируса. Вирус собирается из нескольких независимых частей, затем везикулы, содержащие вирионы, сливаются с плазматической мембраной и происходит выделение вируса. Для COVID-19 рецепторами могут служить белки, связанные с ферментом АПФ2 или трансмембранный гликопротеин CD147, которые находятся на эндотелиальной и эпителиальной поверхности альвеол (Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N. et al.2020).

Также известно, что TMPRSS2 обнаруживается в микрососудистых эндотелиальных клетках. Считается, что клетки, в которых АПФ2 и TMPRSS2 выражаются одновременно, являются наиболее подверженными заражению SARS-CoV-2 (Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, Ogbourne SM. et al.2003).

Считается, что при COVID-19 поражаются альвеолоциты одновременно, что может приводить к диффузному альвеолярному повреждению. Альвеолярная фаза этого повреждения может длиться от 4 до 37 суток (Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л. и др.2021; Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., и др.) При COVID-19 развивается ангиогенный отёк лёгких с тромбогеморрагическим синдромом в микроциркуляторном русле и тромбообразованием в артериях и венах путём воздействия на эндотелий кровеносных сосудов малого круга кровообращения. Заболевание проходит через три этапа: этап инвазии (воздействие на носоглотку и ЖКТ), этап генерализации вирусемии и этап полиорганной недостаточности (Кубанов А.А., Дерябин Д.Г., 2020)

Высокая экспрессия АПФ2 на апикальной стороне эпителиальных клеток легких в альвеолярном пространстве позволяет SARS-CoV-2 быстро проникать в них и вызывать их разрушение. Вирус быстро распространяется и перемещается вниз по дыхательным путям. Аналогично SARS-CoV и вирусу

гриппа, SARS-CoV-2 в основном заражает пневмоциты II типа, что приводит к их апоптозу и гибели, что снижает производство сурфактанта (Borczuk A.C., Alain C. Borczuk, Steven P. Salvatore, Surya et al.2020; Zhao Y., Shang Y., Song W., Li Q. et al.2020). Недостаток сурфактанта является важным фактором в развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 повреждает слизистую оболочку легких, изменяя состав нормальной микробиоты, и может способствовать росту определенных бактерий, вызывающих вторичную пневмонию (Ackermann M, Stark H, Neubert L. et al.2020; Fan J, Li X, Gao Y, Zhou J. et al.2020).

Согласно исследованиям, проведенным учеными из Нидерландов, Италии и Кубы, S-белок SARS-CoV-2 способен взаимодействовать не только с белком АПФ2, но и с лектинами иммунных клеток организма. Помимо этого, вирус демонстрирует взаимодействие с полисахаридами бактерий легочного микробиома, которые могут быть причиной инфекций дыхательных путей. Полученные данные указывают на связи между S-белком SARS-CoV-2 и различными лектинами С-типа: белок шипа нового коронавируса связывается с белками – лектинами L-типа, распознающими остатки сиаловой кислоты. Данные лектины экспрессируются на поверхности многих клеток, вовлеченных в иммунный ответ. На поверхности клеток бактерий, живущих в легких человека, присутствуют капсульные полисахариды пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*), которые могут взаимодействовать с четырьмя из семи самых распространенных типов капсульных полисахаридов, которым характерна и для грамотрицательных патогенных бактерий (Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S.2020).

Кроме того, были продемонстрированы специфическое связывание шиповидного белка SARS-CoV-2 с липополисахаридом условно-патогенного микроорганизма человека *Pseudomonas aeruginosa*, одна из ведущих причин острых внутрибольничных инфекций и пневмонии (Hanada S., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C.2018).

Исследования показали, что SARS-CoV-2 может проникать в эндотелиоциты, что приводит к повреждению эндотелия различных органов. У пациентов с COVID-19 и пневмонией было обнаружено повреждение эндотелия с вакуолизацией цитоплазмы и десквамацией эндотелиоцитов (Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. 2020). Вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в эндотелии капилляров легких и в окружающей их жидкости (Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H. et al. 2020).

О.В. Зайратьянц проводит параллели между течением COVID-19 и SARS, отмечая общие черты, такие как развитие вторичной вирусемии, нарушения в работе иммунной системы и гипоксия, приводящие к поражению различных органов. Главное отличие новой инфекции заключается в формировании микроангиопатии и гиперкоагуляционного синдрома, а также в повреждениях органов иммунной системы. Персистирующее воспаление служит стимулятором для активации коагуляционного каскада, что, в совокупности с вирусным поражением эндотелия, ухудшает клиническую картину заболевания и его прогноз. Иммунный ответ организма играет важную роль в повреждении легочной ткани при COVID-19, вызывая диффузные альвеолярные изменения и поражения за пределами легких, вплоть до развития септического шока (Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалёва Л.М. 2020).

При иммуногистохимическом исследовании образцов ткани легких умерших от COVID-19 выявлено увеличение концентрации маркеров, свидетельствующих о нарушении функции эндотелия, а именно молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и каспазы-1. Экспрессия молекулы ICAM-1 связана с развитием стойкого эндотелиита, согласно исследованию, проведенному авторами (Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалёва Л.М. 2020).

Согласно имеющимся данным, при COVID-19 наблюдается специфическое экссудативное распространенное повреждение альвеолярной

стенки легких в сочетании с поражением сосудистого русла. Это приводит к массивному застою крови в капиллярах, образованию микротромбов и альвеолярно-геморрагическому синдрому (Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP. Et all.2020).

По мнению ряда специалистов, течение COVID-19 можно разделить на четыре последовательные этапа. Первая стадия, охватывающая период от 5 до 9 дней после появления первых признаков, характеризуется присоединением вируса к клеткам и его активным воспроизводством в эпителии верхних дыхательных путей. Следующая фаза, известная как продромальная и продолжающаяся до 14 дней, сопровождается появлением воспаления и неспецифических симптомов – лихорадки, слабости, насморка, отека слизистой оболочки носа и незначительной боли в горле. Третья стадия, основное состояние заболевания, занимает от 14 до 21 дня и проявляется сухим кашлем, ощущением затруднения дыхания и повреждением мелких бронхов и воздушных мешочков легких. В четвертой фазе могут возникнуть осложнения, такие как формирование вирусно-бактериальной пневмонии и острой респираторной дистресс-синдрома (ОРДС) (Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалёва Л.М.2020).

Анализ образцов легких пациентов с COVID-19 позволил выделить три основных гистологических типа повреждения легочной ткани: эпителиальные изменения с диффузным альвеолярным повреждением (выявлены в 85% случаев), сосудистый тип поражения с вовлечением микрососудов (в 59%), и фиброзный тип с интерстициальным фиброзом (в 22%) (Polak S.B., van Gool I.C., Cohen D. et al.2020). Гистологические признаки, типичные для интерстициального фиброза, наблюдались приблизительно начиная с третьей недели заболевания COVID-19 и не были связаны с применением искусственной вентиляции легких. Эпителиальные и сосудистые типы изменений могли обнаруживаться на любых этапах течения симптоматического COVID-19, тогда как фиброзный паттерн (характеризующийся гиперплазией фибробластов, фиброзом, отложением

коллагена в перегородках и образованием микрокистозных сотовых структур в легком) проявлялся примерно с третьей недели болезни (Xu Z., Shi L., Wang Y. et al.2020; Ye Q., Wang B., Mao J.2020).

Респираторным вирусам свойственно нарушать нормальную работу как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, создавая условия для размножения бактерий в обычно свободных от микроорганизмов отделах дыхательных путей. Вирусное повреждение эпителия, разрушение легочного сурфактанта и отслоение клеток открывают доступ к богатому питанию и благоприятствуют быстрому росту бактериальных популяций (Santonja C., Heras F., Núñez L. et al.2020; Tale S, Ghosh S, Meitei SP, Kolli M, Garbhapu AK, Pudi S.2021).

Также установлено наличие SARS-CoV-2 в кровотоке, причем состояние сосудистого эндотелия оказывает значительное влияние на формирование тромбов. Эндотелиальные клетки отвечают за поддержание тонуса сосудов, их проницаемости, адгезии клеток и антикоагуляции, обеспечивая баланс между веществами, способствующими свертыванию крови, и теми, что препятствуют ему. Нормальные функционирующие эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO), который препятствует адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке, ограничивает миграцию воспалительных клеток, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, а также ингибирует апоптоз и воспалительные процессы. При нарушении функции эндотелия изменяются его тромботические и коагуляционные свойства, повышая риск развития тромбозов (Escher R., Breakey N., Lämmle B. ; Grobler C., Maphumulo S.C., Grobbelaar L.M., Bredenkamp J.C.et all. 2020; Guo T., Fan Y., Chen M. et all. 2020; Han H., Yang L., Liu R., Liu F. et al.2020; Suess C., Hausmann R.2020).

Значительный интерес вызывают разнообразные циркулирующие биомаркеры воспалительного процесса, связанные со свертыванием крови, такие как фибриноген, D-димер, Р-селектин и фактор фон Виллебранда (VWF), которые активно участвуют в этом процессе. Рецепторы и механизмы передачи сигнала на эндотелиальных клетках, тромбоцитах и эритроцитах



играют ключевую роль в регуляции активности этих биомаркеров (Guo T., Fan Y., Chen M. et al.2020).

Исследование, проведенное Некаевой Е.С., выявило значительные изменения в системе гемостаза во время острого периода заболевания COVID-19. Наблюдается активация гиперкоагуляционного механизма и развитие эндотелиальной дисфункции, характеризующееся повышенными концентрациями фактора фон Виллебранда (vWF), тромбомодулина и эндотелина-1, а также увеличенными уровнями D-димера и фибриногена. На этапе восстановления большинство показателей гемостаза возвращаются к норме, за исключением vWF, тромбомодулина и эндотелина-1. Кроме того, было установлено, что значения vWF как в острую фазу, так и в период выздоровления связаны со снижением индекса доставки кислорода к тканям организма на этапе реабилитации (Некаева Е. С., Большакова А. Е., Малышева Е. С.2021).

Также, наблюдения показали, что COVID-19, характеризуется полиорганными проявлениями, которые продолжаются на протяжении недель или даже месяцев после выздоровления от острого заболевания. Взаимодействие S-белка вируса с нейропилином-1 (NRP-1), который является корецептором для VEGF-A, нарушает физиологические пути ангиогенеза. В результате возрастает концентрация несвязанных форм VEGF-A, которые могут связываться с другими рецепторами (Tale S, Ghosh S, Meitei SP, Kolli M, Garbhapu AK, Pudi S.2020).

Исследования, проведенные российскими учеными показали, что при поступлении в стационар у всех пациентов в крови было высокое количество поврежденных вирусом эндотелиальных клеток, которые имели многочисленные отверстия, сопоставимые по диаметру с размером суперкапсида вируса SARS-CoV-2. Это приводит к разрушению эндотелия и проникновению вируса в кровоток, вызывая развитие отека тканей и воспаления, активацию тромбоцитов и усиленное тромбообразование, что может привести к формированию эритроцитарных сладжей и нарушению

снабжения тканей кислородом. Даже после того, как пациенты покинули стационар и были выписаны, у некоторых из них наблюдались сохраняющиеся негативные эффекты (Бубнова М.Г., Аронов Д.М.2020; Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В.2021).

Исследования показали, что в легких пациентов наблюдался отек, белковый экссудат, очаговая реактивная гиперплазия пневмоцитов с пятнистой воспалительной клеточной инфильтрацией и многоядерными гигантскими клетками (Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F. et al.2020; Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z.2020).

Основным патологическим признаком COVID-19 является острая фибринозная организующая пневмония, которая часто сочетается с диффузным альвеолярным повреждением. Более половины исследований обнаружили микротромбозы легочных сосудов и присоединение бронхопневмонии. Исследователи считают, что распространенное поражение эндотелия является вторичным и вызвано скорее иммунным ответом, чем прямым действием вируса. Гистологические изменения в легких после COVID-19 могут привести к нарушениям микроциркуляции, которые сочетаются с острыми повреждениями легочной ткани. Эти данные важны для понимания постковидного синдрома и необходимости разработки диагностических методов и терапевтических стратегий для лечения нарушений микроциркуляторного русла (Савушкина О.И., Зайцев А.А., Черняк А.В., Малащенко М. М.2020; Ройтман Е.В.2021).

Дополнительно отмечают наличие мегакариоцитарной эмболии, типичной для синдрома «шоковой» легочной ткани, включая случаи септического шока. На этапе интенсивного развития процесса (спустя 7-8 дней от начала заболевания) фиксируют скопление фибрина в альвеолах, образование грануляций и зон обтурирующего бронхиолита и организованной пневмонии, а также участков рыхлой фиброзной ткани с изменением эпителия. Характерно и значительное воспаление межклеточного пространства, обусловленное утолщением и отеком стенок между альвеолами, отеком и

миксоматозом тканей вокруг кровеносных сосудов. Вместе с тем, существуют отчетливые особенности в нарушении сосудистого русла при остром течении COVID-19 и гриппе (Ackermann M, Gaumann A, Mentzer SJ. et al.2020; Ackermann M, Stark H, Neubert L. et al.2020).

Исследования показали, что фиброзное ремоделирование происходит в результате активации эндотелиальных клеток, вызванной гипоксией, а также в результате инвагинационного ангиогенеза, активации мезенхимальных и иммунных клеток (Ackermann M, Gaumann A, Mentzer SJ. et al.2020; Ackermann M, Stark H, Neubert L. et al.202; Meng B., Kemp S., Papa C., Datir R. et al.2021).

Следовательно, важным патогенетическим особенностям новой коронавирусной инфекции, возможно, является одновременное протекание нескольких стадий распространенного поражения легочной ткани, образования микротромбов в артериях легких и способности провоцировать нарушение функции эндотелия, приводящее к развитию полиорганной недостаточности. Вероятно, именно эти взаимосвязанные механизмы определяют высокую степень тяжести клинической картины COVID-19. Также, коинфекция может усугубить течение заболевания и замедлить процесс выздоровления, усиливая системное воспаление в организме. Бактериальная и грибковая коинфекции увеличивают риск смерти в 2,5 раза при заболевании SARS-CoV-2, что указывает на наличие взаимодействия между бактериями/грибами и SARS-CoV-2. В связи с этим, изучение патогенетических аспектов COVID-19, триггерных механизмов развития тяжелых и осложненных форм заболевания остаётся весьма актуальным и позволит разработать более эффективные методы ранней диагностики и прогнозирования развития осложнений, выбрать оптимальные схемы лечения и профилактики заболевания.

## **§ 1.2. Особенности клинической картины новой коронавирусной инфекции COVID-19.**

Анализ существующих научных публикаций свидетельствует о том, что клинические проявления COVID-19 проявляются признаками острой респираторной вирусной инфекции с потенциальными осложнениями, включая первичную вирусную пневмонию. Длительность инкубационного периода варьирует от 2 до 3 дней, хотя в некоторых случаях может растягиваться до 14 дней. В процессе развития COVID-19 выделяют различные клинические формы (Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др.2020): острую респираторную вирусную инфекцию с поражением только верхних дыхательных путей, пневмонию без признаков острой дыхательной недостаточности (ОДН), пневмонию с развитием ОДН и уровнем насыщения крови кислородом ниже 88% (у более чем трети пациентов), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (в 3-4% случаев), сепсис и септический шок (Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией, 9 версия, Министерство здравоохранения Республики Узбекистан от 2021 года 9 сентября, № 223 приказ приложение №2.-2022).

Исследования показывают существование трех степеней тяжести COVID-19: легкой формы (80,9%), среднетяжелой (13,8%) и тяжелой (5,3%). При этом большая часть заболевших (свыше половины) относится к возрастной категории младше 45 лет, примерно 34% - в возрасте от 46 до 65 лет, а дети составляют 4,7% от общего количества инфицированных (Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., at all. 2020).

К категории лиц, подверженных риску тяжелого течения COVID-19, относятся пожилые люди, пациенты с сопутствующими проблемами сердечно-сосудистой системы, включая гипертонию, а также люди с респираторными заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма, страдающие сахарным диабетом, метаболическим синдромом, имеющие иммунные дефициты (включая

онкологические заболевания, медикаментозную иммуносупрессию и прогрессирующую ВИЧ-инфекцию) и другими хроническими недугами (Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н.2020; Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В.2020).

По коду МКБ-10 выделяют следующие диагнозы: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован); U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус не идентифицирован); U10.9 Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19, неуточненный (Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией, 9 версия, Министерство здравоохранения Республики Узбекистан от 2021 года 9 сентября, № 223 приказ приложение №2.-2022).

Отмечено, что COVID-19 может проявляться в разных клинических формах, включая ОРВИ, пневмонию, ОРДС, сепсис, септический шок, и тромбозы. При этом симптомы могут появляться даже при нормальной температуре тела (Tian S., Hu W., Li N., Liuet H. et all.2020).

Результаты исследований, проведенных российскими и китайскими учеными, демонстрируют, что в острой фазе COVID-19 более чем у двух третей (65,5%) пациентов встречались трудоспособные граждане. Среднетяжелое течение заболевания было диагностировано у 56,8%, а тяжелое — у 43,2%. К числу наиболее часто встречающихся симптомов относились кашель, общее чувство слабости, повышение температуры тела, ощущение нехватки воздуха, потеря обоняния и головная боль. В период восстановления после перенесенного заболевания сохранялись такие жалобы, как одышка, кашель, быстрая утомляемость и колебания артериального давления. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет (Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., at all.2020; Chen N., Zhou M., Dong X. et all.2020).

По данным исследования специалистов из КНР, SARS-CoV-2 обнаруживался в образцах стула пациентов с абдоминальными симптомами (Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Zh.et al.2020). Также, исследование

отечественных ученых показало, что у 1030 участников, среди которых 588 (57,6%) были мужчинами, а 432 (42,4%) - женщинами. Средний возраст заболевших составил 37,0 лет, и 70,4% пациентов были в возрасте от 18 до 49 лет, 21,1% - старше 50 лет и 8,5% - младше 17 лет, основными симптомами у пациентов в возрасте от 50 до 84 лет включали сухой кашель (58,8%), усталость (51,8%), одышку (35,1%) и фарингит (27,2%). У пациентов в возрасте от 18 до 49 лет основными симптомами были сухой кашель (46,0%), усталость (46,0%), фарингалгия (31,6%), анорексия (18,4%) и головная боль (15,8%). Участники в возрасте от 0 до 17 лет испытывали сухой кашель (39,1%), усталость (28,3%), одышку (26,1%), фарингалгию (13,0%) и боль в животе (10,2%) [26; с. 35-40]. ОРДС развивался у 42% пациентов с коронавирусной пневмонией и у 61-81% пациентов, которым требовалась госпитализация в ОРИТ (Ким К.Х., Чой Дж.У., Мун Дж., Акилов Х. 2020; Петрушин М. А., Терещенко Е. В., Мельниченко П. И. 2021; Попова А.Ю., Руженцова Т.А., Хавкина Д.А.2021).

В литературе отмечено, что поражения легких при коронавирусной инфекции не следует рассматривать как осложнение, а скорее как один из возможных вариантов течения заболевания (Gao Z., Xu Y., Sun C., Wang X., Guo Y., Qiu S., Ma K. 2020; Kaser A.2020; Lai C.-C., Liu Y.H., Wang C.-Y., Wang Y.-H. 2020; Langford BJ, So M, Raybardhan S. 2020; Nasserie T, Hittle M, Goodman SN.2021).

В тоже время, отмечено, что вирусная инфекция может увеличивать вероятность развития бактериальной инфекции путем усиления прикрепления бактерий к клеткам, снижению иммунной защиты и разрушению тканей, что в свою очередь может способствовать распространению и заражению патогенными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и другими (Morris D.E., Cleary D.W., Clakke S.C.2017; Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y.2020).

Повышенные показатели прокальцитонина (ПКТ) у пациентов с COVID-

19 вероятно указывают на наличие вторичной бактериальной инфекции, которая может быть связана с тяжестью протекания заболевания, интенсивностью воспалительного процесса и риском развития бактериальных осложнений (Зайцев А. А., Синопальников А. И.2020).

Тяжелое течение COVID-19 проявляется постепенным снижением дыхательной функции и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Результаты лабораторных исследований демонстрируют значимые отклонения в уровне острофазовых белков (СРБ, ферритин, церулоплазмин, прокальцитонин), коагуляционных маркеров (D-димер, МНО, АЧТВ, тромбопластин, протромбин), сывороточных ферментов (ЛДГ, АЛТ, АСТ) и других показателей, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности. В крови часто наблюдается лейкопения, а также лимфопения (в большинстве случаев – 82%) и тромбоцитопения (36%) (Yang L-L, Yang T.2020; Zhao Y., Shang Y., Song W., Li Q. et al.2020).

Наиболее выраженные изменения в системе гемостаза отмечаются в период пика заболевания, характеризующегося признаками гиперкоагуляции (повышенным уровнем D-димера и фибриногена) и сопровождающимся эндотелиальной дисфункцией (увеличением концентрации vWF, тромбомодулина и эндотамина-1). В фазу восстановления показатели системы гемостаза обычно возвращаются к норме, за исключением vWF, ЭТ-1 и тромбомодулина. Обнаружена взаимосвязь между уровнем vWF в острую фазу и в процессе восстановления и ухудшением доставки кислорода к тканям организма (Tian S., Hu W., Li N., Liuet H. et all.2020; Ackermann M., Stijn E. V., Kuehnel M., Haverich A. et al.2020).

Помимо воздействия на дыхательные пути, при COVID-19 также может наблюдаться повреждение других органов и систем, таких как почки, печень, мозговые сосуды и желудочно-кишечный тракт (Panina I.Yu., Rummyantsev A.Sh., Menshutina M.A.2020). Так, исследование, проведенное на большой выборке из 1099 пациентов, принимавших лечение в 552 больницах Китая, показало, что пациенты с тяжелой формой заболевания имели повышенные

уровни АЛТ/АСТ по сравнению с пациентами с легкой или среднетяжелой формами (Рахимова В. Ш., Ярмухамедова Н. А.2021; Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В.2020; Хирманов В.Н. 2021; Phipps M.M., Barraza L.H., LaSota E.D., Sobieszczyk M.E. et all.2020).

При этом отмечается, что патофизиологические механизмы могут свидетельствовать как о прямом вирусном воздействии повреждение печени при COVID-19, так и о иммунологическом поражении печени (Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г.2020; Рахимова В. Ш., Ярмухамедова Н. А.2021).

Анализ данных литературы показал, что рецептор ангиотензинпревращающего фермента типа-2 (АПФ2) высоко экспрессируется в эпителии почечных канальцев и подоцитах, что позволяет SARS-CoV-2 инфицировать почки через АПФ2-зависимый сигнальный путь. Хроническая болезнь почек (ХБП) является фактором риска для поражения почек COVID-19.

Часто причинами развития ХБП являются такие заболевания, как сахарный диабет, гипертензия, ожирение, атеросклероз и пожилой возраст. Все эти факторы также повышают риск инфицирования SARS-CoV-2 и ухудшают исходы заболевания. Согласно исследованию Т. Oyelade и соавторов, у почти каждого второго пациента с COVID-19 и ХБП развиваются летальные исходы (Выхристенко Л.Р., Счастливленко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г.2021; Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G.2020).

Коморбидные состояния повышают риск неблагоприятных исходов при COVID-19 [128; с. 1270-1282]. Примерно 80% пациентов с COVID-19, имеющих коморбидности, развивают тяжелую форму заболевания. Американские исследователи, проведя исследование в марте 2020 года в 99 округах 14 штатов, что составляет около 10% от общей численности населения США, сообщили, что практически у всех пациентов, поступивших с COVID-19, имелись сопутствующие заболевания. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (49,7%), ожирение (48,3%), хронические обструктивные болезни легких (34,6%),



сахарный диабет (28,3%) и сердечно-сосудистые заболевания (27,8%) (Morin L, Savale L, Pham T, Colle R. et al. 2021).

Мета-анализ, охватывающий 1576 человек, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, продемонстрировал, что среди этой группы пациентов гипертоническая болезнь (ГБ) была выявлена у 21,1%, сахарный диабет (СД) – у 9,7%, другие заболевания сердечно-сосудистой системы – у 8,4%, а заболевания дыхательной системы – у 1,5% (Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. 2020).

Другие исследования показали, что у более чем половины пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-17 было выявлено одно или несколько сопутствующих заболеваний, среди которых артериальная гипертензия (АГ) составила 33,1%, сахарный диабет (СД) – 21%, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 10,7%, а хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 9,1% пациентов. Авторы также отметили, что АГ является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний, однако продемонстрировали отличия в распространенности сопутствующих заболеваний в зависимости от страны.

Так, частота встречаемости АГ была преобладающей в Китае (39,5%), Италии (35,9%), США (38,9%), Великобритании (27,8%), в Южной Корее – ССЗ (25,6%), в Иране – СД (35%) (Bajgain K.T., Badal S., Bajgain B.B., Maria J. 2021).

Обзор литературы позволяет заключить, что факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь, заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма), сахарный диабет, метаболический синдром и другие эндокринные нарушения, а также иммунодефицитные состояния (онкологические заболевания, медикаментозная иммуносупрессия, поздние стадии ВИЧ-инфекции и другие хронические декомпенсированные заболевания (Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю. 2021; Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В. 2020; Шарипова М.М., Ивкина М.В.,

Архангельская А.Н., Гуревич К.Г., Маев И.В. 2022). Согласно этим исследованиям, у пациентов с тремя и более сопутствующими заболеваниями риск смертельного исхода был примерно в два раза выше, чем у тех, кто не страдает этими состояниями (Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. 2020; Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулькарнаев А.Б. и др.2020).

Таким образом, клинические проявления COVID-19 зависят от многих факторов, ведущими из них являются возраст, наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы и др. Важным является индивидуальное состояние иммунной системы больного заразившегося вирусом, при этом важное значение имеет свойство возбудителя: патогенность и вирулентность самого коронавируса. Благодаря патогенетическим изменениям организма больного в результате воздействия на белковые структуры вируса, развивается та или иная форма заболевания и её осложнения. В связи с этим, изучение патогенетических механизмов заболевания является весьма актуальным, полученные результаты исследования позволят разработать ранние методы диагностики осложнений, оптимизировать лечение больных с различными формами COVID- 19.

### **§ 1.3. Ранние и поздние осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19.**

Обзор литературных данных показывает, что основным осложнением у пациентов с COVID-19, определяющим тяжесть заболевания и летальные исходы, во всех странах мира остается пневмония, этиология которой рассматривается как вирусно-бактериальная ассоциируемая инфекция, при которой сохраняется высокая вероятность развития диффузно-альвеолярного поражения, проявляющегося клинически острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).

При этом, бактериальные осложнения, которые непосредственно влияют на здоровье пациента вместе с коронавирусом, усугубляют тяжесть

течения основной болезни. Иммунная реакция организма на вирус отличается от той реакции, которую он демонстрирует на присутствующие бактерии, из-за чего тяжесть течения COVID-19 усиливается. Исследования показали, что COVID-19 в его самых тяжелых проявлениях вызывает развитие интерстициальной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности. Среди осложнений COVID-19 можно выделить ОРДС (пневмония с острой дыхательной недостаточностью), сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозы и тромбоземболии (Зайцев А.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М., Чернов С.А. 2020; Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. 2020; Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. 2020; Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С. 2020; Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б. и др. 2021; M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel et al. 2020).

У большинства пациентов с COVID-19 ранним осложнением является пневмония, которая обнаруживается у 88% госпитализированных пациентов при помощи компьютерной томографии. Большинство случаев пневмонии имеет благоприятный исход, с уменьшением степени повреждения легких в динамике. Однако более 30% пациентов не показывают улучшения в повреждении легких, что требует дополнительного наблюдения для оценки исходов COVID-19 (Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. 2020; Bradley B.T., Maioli H., Johnston R. et al. 2020; Chan J.F., Yuan Sh., Kok K.H., Kai-Wang To K. et al. 2020; Hou Y., Zhao J., Martin W., Kallianpur A. et al. 2021).

Согласно имеющимся исследованиям, установлено, что летальность от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 в пределах 1,4-4,3 % (Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. 2020).

Проведенные исследования показывают, что в период пика заболевания, в течение 9-14 дней, существует риск развития вирус-бактериальных осложнений, формирования дыхательной недостаточности и

интоксикационного синдрома, а также проявления, такие как сухой кашель или продуктивный кашель с белой мокротой и ощущение нехватки воздуха. Рентгенологическое исследование обычно выявляет признаки инфильтрации в легких. В период с 14 по 21 день возможна прогрессия дыхательной недостаточности, одышка даже в состоянии покоя и потребность в кислородной терапии. На данном этапе возрастает риск развития вторичной бактериальной пневмонии, вызванной микрофлорой медицинского учреждения. После 21 дней может произойти развитие полиорганной недостаточности (Савостьянов В.В.2020; Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 2020; Rambaut A., Holmes E., O'Toole A., Hill V. et al.2020).

Острые осложнения, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), могут возникнуть на любом этапе развития COVID-19, однако чаще всего они проявляются на 3-4 фазах болезни. В этот период могут возникать осложнения, такие как вторичная бактериальная пневмония, особенно у госпитализированных пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Такие осложнения могут наблюдаться как на 5-8 день болезни, так и на 9-14 день болезни, а также на 14-21 день и после 21 суток пневмонии вирусно-бактериального происхождения. Риск вторичного инфицирования возрастает при гиподинамии, возрасте более 65 лет, недавней (<3 месяца) антибактериальной терапии, наличии хронических сопутствующих заболеваний, иммунодефиците или иммуносупрессивной терапии. Наиболее часто в культурах мазка из дыхательных путей госпитализированных пациентов выделяют следующие бактериальные микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Наибольшую распространенность среди микроорганизмов, вызывающих вторичные грибковые инфекции легких, представляет *Aspergillus fumigatus* (Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б. и др. 2021; Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jenks J.D. et al., 2020; Sharov K.S.2020).

Установлено, что повреждение легких при COVID-19 и нарушение иммунного ответа могут создать благоприятную среду для размножения и закрепления микроорганизмов у госпитализированных пациентов. Исследования показывают, что вторичная бактериальная пневмония является потенциальным фактором риска тяжести и осложнений у пациентов с COVID-19 (Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., Shaar B.A. et al.2022; Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B., et al. Kepkoet D. et al. 2020;).

Так, в России в марте-мае 2020 года значительная часть тяжелых осложнений и смертей от COVID-19 была связана с вторичной бактериальной пневмонией, а в меньшей степени - с вирусными коинфекциями. В то же время, большинство смертей у пациентов с COVID-19, которые страдают пневмонией, связано именно с вторичной бактериальной инфекцией (Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С. и др.2020).

Lai et al. провели анализ лабораторных данных о вторичных инфекциях при COVID-19, представленных исследователями из Китая, США, Сингапура и Италии. В результате обследования 18 пациентов в Сингапуре не было выявлено ни одной сопутствующей или вторичной инфекции, тогда как данные десяти других исследовательских групп зафиксировали вторичные осложнения, связанные с COVID-19, с частотой от 0,6% до 45,0%. В шести других независимых исследованиях были зарегистрированы осложнения, вызванные присоединением бактериальной ко-инфекции, которые включали в себя такие этиологические агенты, как *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. pneumoniae* и *K. pneumoniae* (Lai C. C., Wang C. Y., Hsueh P. R.2020).

Выявлено, что бактерии рода *Streptococcus* были самыми распространенными этиологическими агентами бактериальной пневмонии как у пациентов, инфицированных COVID-19, так и у тех, кто отрицательно тестировался на SARS-CoV-2. Пациенты, зараженные коронавирусом, находятся в группе риска по развитию грибковых инфекций легких [Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. 2020; Arastehfar A., Carvalho A., van de

Veerdonk F.L., Jenks J.D. et al., 2020; Lai C.-C., Liu Y.H., Wang C.-Y., Wang Y.-H. et al. 2020).

Исследования показывают, что вторичная бактериальная инфекция при заражении SARS-CoV-2 развивается редко, поэтому в амбулаторной практике не следует часто назначать антибактериальные средства и избегать гипердиагностики состояний, которые могут быть показанием к госпитализации. Однако, стационарам необходимо уделить особое внимание предотвращению нозокомиальных инфекций, в том числе COVID-19. Существуют два основных вывода относительно бактериальных коинфекций при COVID-19. Первый - SARS-CoV-2 реже сопровождается вторичной бактериальной инфекцией, чем грипп. Второй - при госпитализации 8% пациентов с COVID-19 сталкиваются сочетанной бактериальной и грибковой инфекцией.

Тем не менее, обнаружено широкое (72%) использование антибактериальных средств широкого спектра действия, несмотря на недостаточность доказательств бактериальной коинфекции (Хирманов В.Н. 2021; Rambaut A., Holmes E., O'Toole A., Hill V. et al. 2020). Вирусное воздействие SARS-CoV-2 на эндотелий может иметь ключевое значение в развитии как ранних осложнений COVID-19, так и поздних осложнений, возникающих после завершения лечения в стационаре (Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. 2022; Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. 2020; Rawson T.M., Moore L.SP., Zhu N., Ranganathan N. et al. 2020; Tian S., Hu W., Li N., Liuet H. et al. 2020].

Тромботический микроваскулит является наиболее типичной патологической формой, которая часто проявляется в легких при сосудистых поражениях, вызванных COVID-19. Васкулит также характерен для других острых респираторных вирусных инфекций, но в случае COVID-19 вирусы проникают в эндотелиальные клетки, вызывая разрушение их мембран. Это приводит к массивному тромбозу альвеолярных микрососудов, который почти в десять раз выше, чем при гриппе (H1N1), а также к активному образованию

новых сосудов, называемому неоваскулогенезом (Escher R., Breakey N., Lämmle B. 2020; Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. 2020; Wang W.B., Liang Y., Jin Y.Q., Zhang J. et al. 2020).

Среди разнообразных патологических состояний, связанных с COVID-19, обращает на себя внимание поражение миокарда. Частота повреждений миокарда достигает у госпитализированных больных 38% (Gemcioglu E, Erden A, Davutoglu M. et al. 2020). Больные с тяжелым течением COVID-19, включая тех, кто находится в отделениях интенсивной терапии, имеют более высокую частоту повреждения миокарда в 13 раз, чем пациенты с более легкой формой заболевания [78, 101; с. 811-818]. При этом, риск смерти у пациентов с повреждением миокарда увеличивается более чем в 4 раза (Long B., Brady W. J., Koyfman A., Gottlieb M, 2020; Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. 2021; Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, et al. 2020; Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Zh. et al. 2020; Yang L-L, Yang T. 2020).

Важно отметить, что острая гипергликемия наблюдалась при поступлении в стационар у значительного количества пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, независимо от наличия у них в анамнезе СД. Вирус SARS-CoV-2 стимулирует связывание с рецепторами второго типа ангиотензинпревращающего фермента, которые находятся на поверхности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Это может привести к быстрому ухудшению и возникновению таких осложнений, как диабетический кетоацидоз или гипергликемический гиперосмолярный синдром. Существует предположение о возможной связи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием сахарного диабета, основанное на прямом изучении влияния вируса на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы (Коваленко Ю.С., Иванова Л.А., Король И.В., Бижева Т.В. 2021).

Так, О. Л. Барбараш и соавторы указывают на важность более поздних сердечно-сосудистых проявлений, так как они имеют значительное влияние на долгосрочный прогноз. Авторы предполагают, что инфицирование SARS-CoV-2 может быть связано с нарушениями регуляции липидного и

углеводного обмена, а также вызывать хроническое повреждение сердечно-сосудистой системы (Барбараш О.Л., Каретникова В.Н. и др. 2021; Бубнова М.Г., Аронов Д.М.2020; Hann W., Tipih T., Maakoah N. et al.2021).

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно наблюдений и исследований, которые подтверждают важность изучения патогенетических механизмов развития инфекционного процесса при COVID-19 и действие вируса на различные звенья организма. Так, обзор литературных данных показал, что при COVID-19 дисфункция эндотелия является общим звеном между инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, иммунитетом, возрастом и предшествующими сопутствующими заболеваниями. В настоящее время актуальными остаются вопросы различных биомаркеров в зависимости от периода инфекционного процесса COVID-19, а также факторы риска развития бактериальных осложнений в раннем периоде восстановления пациентов.

#### **§ 1.4. Эндотелиальная дисфункция при новой коронавирусной инфекции COVID-19**

Исследования, посвященные изучению патогенетических особенностей COVID-19 показали, что эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии многих заболеваний и состояний, в том числе в активной фазе новой коронавирусной инфекции COVID-19 и постковидном синдроме (Ройтман Е.В.2021; Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л.2021).

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 направленно атакует бокаловидные клетки слизистой оболочки дыхательных путей. COVID-19 прогрессирует через диффузное альвеолярное повреждение, что приводит к образованию гиалиновых мембран и отеку легких. Это повреждение респираторного тракта вызвано воздействием вируса SARS-CoV-2 на клетки альвеолярного эпителия и эндотелиальные клетки, а также иммунологическим воздействием, включая периваскулярное воспаление. Все эти факторы совместно приводят к нарушению эндотелиально-эпителиального барьера и проникновению белкового экссудата в альвеолярное пространство



(Ackermann M., Stijn E. V., Kuehnel M., Haverich A. et al.2020; Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno2020).

Исследования показывают, что эндотелиит при COVID-19 приводит к образованию микротромбов и ангиогенезу, который происходит в первую очередь в легочных капиллярах, но также может затронуть и другие органы. Формирование новых кровеносных сосудов происходит в ответ на возросшую потребность тканей в кислороде, что стимулирует высвобождение факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), факторов роста фибробластов и других веществ, поддерживающих процесс ангиогенеза. VEGF активирует рецепторы на поверхности эндотелиальных клеток, вызывая локальное расширение сосудов, разрушение соединений между эндотелиоцитами, отделение перицитов и повреждение базальной мембраны. Таким образом, VEGF значительно увеличивает проницаемость капилляров — эффект превышает действие гистамина в 20 000 раз. Это ведет к накоплению плазмы в альвеолах, создавая благоприятные условия для микробной инфекции, включая бактериальную и грибковую. Цитокины в плазме способствуют воспалению легких путем привлечения воспалительных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы.

Кроме того, внесосудистая плазма формирует гелеобразное образование, препятствующее газообмену между альвеолярным пространством и капиллярами. Сосудистая утечка, вызванная гипоксией, играет значительную роль в развитии различных патологических процессов во время инфекции COVID-19 [Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. 2021; Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. 2020; Семёнова С. Г., Цыркунов В.М., Кондратович И.А. 2022; Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. 2020; Loeffelholz M. J., Tang Y. W.2020).

Исследования показывают, что при COVID-19 VEGF-A является ключевым фактором в развитии острого повреждения легких (отека легких, снижения насыщения кислородом), а также частично нарушает целостность альвеолярно-капиллярной мембраны. Эти изменения приводят к отложению

фибрина и развитию фибропролиферативной фазы, связанной с острым респираторным дистресс-синдромом, включая образование тромбов (Escher R., Breakey N., Lämmle B. 2020; Ackermann M., Stijn E. V., Kuehnel M., Haverich A. et al. 2020; Fignani D, Licata G, Brusco N, Nigi L. et al. 2020).

Тем не менее, количество работ, направленных на изучение изменений показателей, отражающих состояние эндотелия, у пациентов после COVID-19, остается ограниченным. Существует реальный риск обострения хронических заболеваний на фоне существующей эндотелиопатии (Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. 2022).

Следовательно, нарушение функции эндотелия играет значимую роль в развитии патологических процессов при COVID-19. В настоящий момент ведутся исследования, направленные на определение связи между уровнем фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в крови пациентов с COVID-19 и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и бактериальных осложнений. В связи с этим, анализ литературных данных подтверждает значимость исследуемых маркеров неоангиогенеза в механизмах прогрессирования COVID-19.

### **§ 1.5. Диагностика, лечение и реабилитация больных COVID-19.**

Диагностика COVID-19 включает комплекс эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. К лабораторным исследованиям относятся неспецифические методы (общий анализ крови, биохимические маркеры воспаления, коагулограмма и т. д.), а также специфические методы, позволяющие подтвердить диагноз COVID-19. К специфическим исследованиям относятся: выявление РНК-SARS-CoV-2 с помощью ПЦР или антигенов коронавируса с помощью иммунохимических методов, также используются методы ИФА для выявления иммуноглобулинов (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (Баклаушев В.Л., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. 2020; Горбунов А. А., Сорокина Л. Е., Чегодарь Д. В., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И. 2020; Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. 2020;

Михайлов А.Н., Нечипоренко А.С., Водянова О.В.2020; He X., Lau E., Wu P., Deng X.et al.2020).

Из проведенных 16 исследований, в которых принимали участие прежде госпитализированные пациенты, большинство участников (с медианным значением) - 72,5% - сообщили о наличии по крайней мере одного стойкого симптома, такого как одышка (Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. 2021 Stratton CW, Tang YW, Lu H.2020). Среди наиболее распространенных осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой, можно выделить миокардит, аритмию и ишемию (Agostini F, Mangone M, Ruiu P, Paolucci T. et all. 2021; Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E et al. 2021; Zanforlin A., Strapazzon G., Falk M., Gallina V. et all.2021). Легкие остаются наиболее пораженным органом при инфекции SARS-CoV-2, что может приводить к развитию тяжелых респираторных заболеваний у многих людей. Пациенты, страдающие сопутствующими заболеваниями, включая легочные сосудистые заболевания, находятся в особенно высокой группе риска развития госпитализации и смерти (Agostini F, Mangone M, Ruiu P, Paolucci T. et all. 2020; Погонченкова И. В. 2021; Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J., Wang F., Wu W. et all.2020; Савостьянов В.В.2020).

Согласно имеющимся рекомендациям, важное значение в определении тяжести больного имеет место пульсоксиметрия с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (SpO<sub>2</sub> менее 90%) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, бикарбонатов, лактата (Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, et all.2020)

Электрокардиография в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов (респираторные фторхинолоны, макролиды) (Suvvari T., Kutikuppala S., Tsagkaris C., Corriero A., Kandi V.2021).

Особого внимания требуют эпизоды повторного повышения  $t$  тела после нормализации в течение 1 и более суток. ЧДД оценивается ежедневно, в случае увеличения ЧДД необходимо ориентироваться не только на стандартные нормальные значения показателя, но и на прирост показателя в сравнении с исходным ЧДД. При увеличении ЧДД более 22 в минуту при лечении на дому необходимо решать вопрос о госпитализации пациента в стационар .

Лабораторные показатели, требующие мониторинга: уровни лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов; активность АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, уровни СРБ, глюкозы; протромбиновое время; уровень фибриногена; по показаниям: уровни ферритина, D-димера, ИЛ-6, тропонина; количество Т- и В-лимфоцитов; прокальцитонин (Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, et al.2020).

Инструментальные признаки, требующие мониторинга: характер и площадь поражения легких на КТ (по показаниям) (Терновой С.К., Серова Н.С., Беляев А.С. и др.2021).

Следует отметить, что в настоящее время основной стратегией в лечении COVID-19 является профилактическое назначение лекарственных препаратов до развития жизнеугрожающих состояний, таких как пневмония, ОРДС и бактериальные осложнения (Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E. et al.2021). Ремдесивир - это еще один препарат с противовирусной активностью, который был рекомендован против SARS-CoV-2, который может использоваться только в медицинских учреждениях, предоставляющих стационарную медицинскую помощь по показаниям указанным в временных методических рекомендациях (Huttner B.D., Catho G., Pano-Pardo L.G., Pulcini C. et al.2020; Wang F., Huang S., Gao R., Zhou Y. et al.2020).

Была попытка использования реконвалесцентной плазмы больным с крайне тяжелой формой, однако широкого применения данное лечение не нашло (Duan K, Liu B, Li C, Zhang H. et al.2020).

Совместно с учеными Академии наук РУз и Китая были проведены исследования, которые показали, что Рутан является эффективным лекарством против вируса SARS-CoV-2. Применение Рутана в рекомендуемой дозе вызвало выраженный противовоспалительный эффект, что проявилось в статистически значимом снижении количества С-реактивного белка, основного медиатора воспалительного процесса при COVID-19.

Антикоагулянтная терапия – чрезвычайно важная часть терапии больных с COVID-19 (Peyvandi F, Artoni A., Novembrino C., Aliberti S. et all. 2020; Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y.2020; Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S.2020).

Согласно рекомендациям, антибактериальная терапия назначается строго при клиническим и лабораторным данным указывающим на бактериальную инфекцию. До использования антибиотиков, также необходимо проводить бакпосев материала от больного (Huttner B.D., Catho G., Pano-Pardo L.G., Pulcini C. et al.2020). Имеются исследования, где показано, что антибиотикотерапия бактериальных инфекций требовалась всего 8% больных, госпитализированных в связи с COVID-19, антибиотики «на всякий случай» назначались трем четвертям (75%) таких пациентов. Чаще всего – в среднем в 81% случаев во всем мире – антибиотики назначались тяжелым и критическим пациентам с COVID-19. Сделанные выводы свидетельствуют о необходимости совершенствования практики назначения антибиотиков во всем мире и являются особенно актуальным поводом для обсуждения (Rambaut A., Holmes E., O'Toole A., Hill V. et al.2020; Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y. et all.2020).

При терапии тяжелой формы COVID-19 (пневмония с дыхательной недостаточностью/ОРДС, признаки «цитокинового шторма») рекомендуются различные схемы введения глюкокортикостероидов (Tian S., Hu W., Li N., Liuet H. et all.2020). Респираторная поддержка проводится с целью поддержание уровня  $SP_{O_2}$  в пределах 92-95%.

Также, при лечении крайне тяжелых форм COVID-19 с развитием полиорганной недостаточности рассматривается вопрос об использовании комбинированной экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения (Петрушин М. А., Терещенко Е. В., Мельниченко П. И. и др.2021), а также при развитии клинических и лабораторных показателей цитокинового шторма рекомендуется назначение ингибиторов рецептора ИЛ-6 (Тоцилизумаб) (Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Y. et al. 2020).

После начала пандемии COVID-19 появилось множество публикаций, рассматривающих противовирусный потенциал глицирризиновой кислоты (ГК) в терапии этого серьезного заболевания. Исследование, проведенное Bailly C. и др., показало, что ГК, оказывая прямое ингибирующее воздействие на рецепторы Toll-подобного типа 4 и подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, может препятствовать развитию воспалительных процессов (Bailly C., Vergoten G. 2020; Ding H., Deng W., Ding L., Ye X. et al.2020; ЕАН М., Peng Y., Wang Z., Qiang X., Zhao Q.2022; Santonja C., Heras F., Núñez L. et al. 2020; Strumiliene E., Zeleckiene I., Bliudzius R., Samuilis A. et al.2020).

Глицирризиновая кислота и ее первичный метаболит глицирретиновая кислота являются основными активными ингредиентами корней солодки (виды солодки), которые широко используются в ряде стран мира, особенно в странах Восточной Азии (Китай, Япония) (Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Y. et al.2020).

Дополнительно, глицирризиновая кислота проявляет иммуномодулирующие свойства, обеспечиваемые стимуляцией продукции эндогенного интерферона, активацией природных киллеров, увеличением продукции IL-2, снижением концентрации иммуноглобулина E, IL-4, IL-5, IL-6, оксида азота, и увеличением содержания иммуноглобулинов A и G, а также IL-12 в крови (Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y.2020; Selyutina O. Yu., Polyakov N. E.2020; Su X., Wu L., Hu M., Dong W. et al.2020).

Кроме того, исследования показали, что глицирризиновая кислота может оказывать защитное действие на почки, обладая нефропротективным эффектом. Путем воздействия на уровне почечных канальцев она способна улучшать концентрационную функцию почек (Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y.2020). Также, использование комплексного соединения глицирризиновой кислоты с левомецетином (170) в дозе 50 мг/кг повышает устойчивость животных к экспериментальным инфекциям, вызванным *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Proteus vulgaris* (Ding H., Deng W., Ding L., Ye X. et al.2020).

Таким образом пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 до сегодняшнего дня демонстрирует ряд нерешенных вопросов в сфере инфекционных болезней и в целом общественного здравоохранения. В связи с этим, проведение научных исследований по изучению некоторых звеньев патогенеза COVID-19, в частности процесса развития эндотелиита, продолжительности патологического процесса, определения значимости маркеров, указывающих на эндотелиит является весьма актуальным.

Также открытыми остаются вопросы назначения антибактериальной терапии, что требует изучения и мониторинга спектра бактериальных осложнений при COVID-19. Решение данных вопросов позволит более глубоко понять клинические проявления заболевания, разработать раннюю диагностику осложнений, а также оптимизировать лечебную, в частности патогенетическую и антибактериальную терапию больных с COVID-19.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ COVID-19, АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

### **§ 2.1. Общая характеристика обследуемых пациентов**

Для достижения поставленных целей и решения задач было реализовано проспективное исследование клинико-лабораторных характеристик нти 210 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших лечение в Самаркандском областном специализированном медицинском центре в период с 2020 по 2022 год. Использовался метод проспективного когортного исследования, включающего анализ клинических, анамнестических и лабораторных данных 210 пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение в период с 2020 по 2022 год с подтвержденным диагнозом COVID-19. Диагностика и лечение пациентов с COVID-19 проводились согласно действующим на момент госпитализации версиям Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), утвержденных Министерством здравоохранения Республики Узбекистан.

Из общих 210 больных 163 пациентов с диагнозом COVID-19 пневмонией проведен анализом клинических, анамнестических и лабораторных данных, а также в крови пациентов изучены маркеры эндотелиальной дисфункции (VEGF-A) и на основании значимых предикторов и пороговых значений, клинико-лабораторных инструментальных показателей пациентов прогностической регрессионной модели больные разделены на 2 группы:

Группа II сравнения (n=20) была сформирована для оценки нормативных значений показателей эндотелиальной дисфункции и состояла из пациентов, сопоставимых по полу (11 мужчин (55%), 9 женщин (45%)), возрасту ( $54,5 \pm 11,5$  лет) и наличию сопутствующих заболеваний (сердечно-



сосудистые заболевания – у 7 человек (35%), некоардиоваскулярная сопутствующая патология – у 13 человек (65%)) при отсутствии текущего заболевания, вызванного новым коронавирусом.

## **§ 2.2. Материал и методы исследования**

При оценке состояния пациентов с COVID-19 применялся комплексный подход, который предусматривал сбор информации об истории болезни, описание предъявляемых жалоб и анализ клинико-лабораторных данных. Учитывались следующие параметры: длительность заболевания до поступления в стационар, схема лечения, наличие сопутствующих заболеваний и назначенная базисная терапия.

Пациенты были разделены по полу, тяжести заболевания, возрасту, срокам госпитализации, частоте сопутствующих заболеваний, частоте осложнений и степени дыхательной недостаточности, связанной с тяжестью течения заболевания. Кроме того, были описаны клинические симптомы, физикальные и лабораторные показатели обследованных больных COVID-19. Пациенты обоих полов были включены в исследование без какого-либо предварительного отбора; они попадали в выборку в соответствии с их потребностями и медицинскими критериями.

В исследование включались взрослые пациенты обоих полов в возрасте от 20 до 90 лет, которым был установлен диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», подтвержденный определением РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в носоглоточных мазках. У пациентов также должно было быть выявлено поражение лёгких и распространённость этого процесса согласно результатам инструментальных исследований (компьютерной томографии или рентгенографии), а также наличие сопутствующих заболеваний (гипертонической болезни, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ожирения, хронической почечной недостаточности).

Критерии включения в группы определялись следующими показателями: для идентификации пациентов со среднетяжелым течением требовалось наличие признаков "матового стекла" и повреждения паренхимы

до 50% на компьютерной томографии (КТ-1 и КТ-2), температура тела выше 60°C, насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) в пределах 93-95%, частота дыхательных движений (ЧДД) свыше 22 в минуту с появлением одышки при физической нагрузке, а также уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови выше 10 мг/л. Для диагностики тяжелой формы необходимо было зафиксировать поражение паренхимы от 50 до 75% на КТ (КТ-3), SpO<sub>2</sub> ниже 93%, ЧДД более 30 в минуту, а также нестабильность гемодинамики, выражающуюся систолическим артериальным давлением ниже 90 мм рт. ст. или диастолическим – ниже 60 мм рт. ст.

Из исследования были исключены пациенты, которым было назначено более двух доз антибиотиков до госпитализации, с отрицательным результатом ПЦР-теста на COVID-19, дети и лица моложе 20 лет, беременные женщины, больные ВИЧ-инфекцией, пациенты с онкологическими заболеваниями, а также лица с легким течением заболевания, характеризующимся отсутствием поражения легких по данным КТ (КТ-0), температурой тела ниже 38°C, наличием только кашля и слабости, без проявления признаков среднетяжелой или тяжелой формы. Не подлежали включению пациенты с крайне тяжелым (критическим) течением заболевания, представленным обширным поражением легких на КТ (КТ-4) с повреждением паренхимы более 75%, острой дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких. Лечение осуществлялось в соответствии со стандартами, предусмотренными актуальными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Оценка степени тяжести состояния производилась на основании диагностических критериев, указанных во временных методических рекомендациях.

Для лабораторных исследований использовались образцы носоглоточной слизи, крови и мокроты.

Для проведения исследования были использованы следующие методы:

- сбор анамнестических данных - анамнез развития заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, получение лечения до поступления в стационар;

Клинические исследования заключались в регистрации жалоб пациента, осмотре и оценке тяжести состояния (измерение температуры тела, оценка видимых слизистых оболочек и кожных покровов, оценка состояния верхних и нижних дыхательных путей, частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление, сатурация, пальпация лимфатических узлов, аускультация и перкуссия легких, исследование органов брюшной полости). Для определения дыхательной недостаточности использовали пульсоксиметр Riester Ri-fox N (Rudolf Riester GmbH, Германия) для измерения уровня  $SpO_2$  и оценки уровня гипоксемии у пациентов.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (фибриноген, СРБ, ферритин, прокальцитонин), коагулограмму (АЧТВ, МНО, D-димер, ПТВ, фибриноген). Иммунологический анализ предполагал определение уровня цитокинов в крови (ИЛ-1 и ИЛ-6).

Всем больным проводилось исследование РНК-SARS-CoV-2 мазка из носоглотки больных методом ПЦР в реальном времени на анализаторе открытого типа амплификаторе Real-time Rotor-Gene QIAGEN (США) для подтверждения диагноза COVID-19.

Исследование биохимических показателей крови, включающее определение уровня креатинина (мкмоль/л), глюкозы (ммоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (Ед/л) проводилось методом Ройтамана-Френкеля, а исследование общего билирубина (мкмоль/л) и СРБ (мг/л) – на анализаторе (MINDRAY MR-96A США) с использованием соответствующих реагентов и контрольных материалов. Для количественного определения прокальцитонина применяли мультипараметрический иммунофлюоресцентный автоматический анализатор miniVIDAS, позволяющий определять значение данного маркера с точностью не ниже  $< 0,5$  мкг/мл.

Уровень ферритина определяли путем фотометрического измерения реакции «антиген-антитело» между латексными частицами, покрытыми антителами к ферритину, и ферритином находящимся в образце, с использованием биохимического анализатора Advia 1800 (Siemens, США).

Показатели коагулограммы определяли на автоматическом анализаторе коагулометре CYANS mart (Instrumentation Laboratory Company, Werfen, США) с использованием реагентов согласно инструкции производителя.

Уровень цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем компаний ООО “Цитокин” (Санкт-Петербург, Россия) и АО “Вектор Бест” (Новосибирск, Россия). Проведение иммуноферментного анализа цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и VEGF-A осуществлялось в соответствии с инструкциями производителей.

При поступлении в стационар для первичной оценки тяжести состояния всем пациентам проводилась КТ/рентгенография органов грудной клетки на компьютерном томографе Toshiba Aquilion 32-срезовом (Toshiba, Япония), а также электрокардиография (ЭКГ) с использованием электрокардиографов Cardio 7 (Bionet Co., Ltd., Южная Корея).

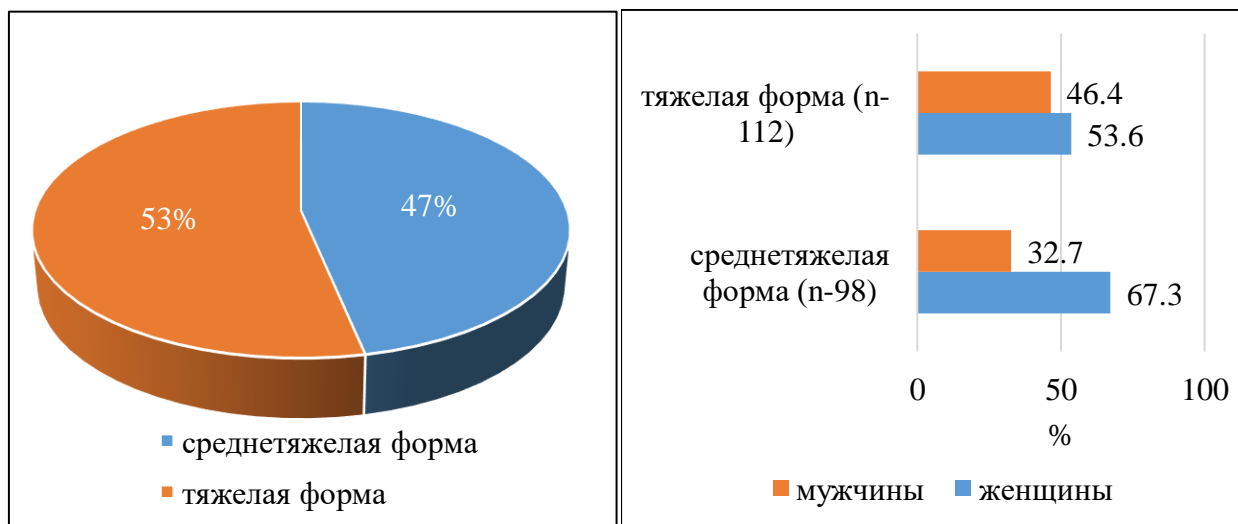
Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и методов медицинской статистики. Рассчитывалась стандартная ошибка среднего. Для оценки статистической значимости использовался t-критерий Стьюдента и оценивалась вероятность ошибки. Распределение данных проверялось по критерию эксцесса, а равенство генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Результаты исследования оценивали с использованием методики для малых выборок.

**Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С COVID-19.**

**§ 3.1. Клиническая и лабораторная характеристика обследованных больных с COVID-19.**

Для достижения поставленных целей был проанализирован комплекс клинических и лабораторных показателей у 210 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, находившихся на госпитализации в клинике Самаркандского областного специализированного медицинского центра в период с 2020 по 2022 год. Согласно результатам распределения пациентов по степени тяжести, среднетяжелое течение отмечено у 98 человек (47%), а тяжелое – у 112 (53%). В ходе сбора анамнеза установлено, что до поступления в стационар 56 человек (26,6%) из общего числа обследованных (210) проходили амбулаторное лечение, включая применение антибиотиков (азитромицина, цефтриаксона, левофлоксацина). Как в группе со среднетяжелой формой, так и в группе с тяжелой формой болезни преобладающее большинство больных составили женщины (рисунок 3.1).

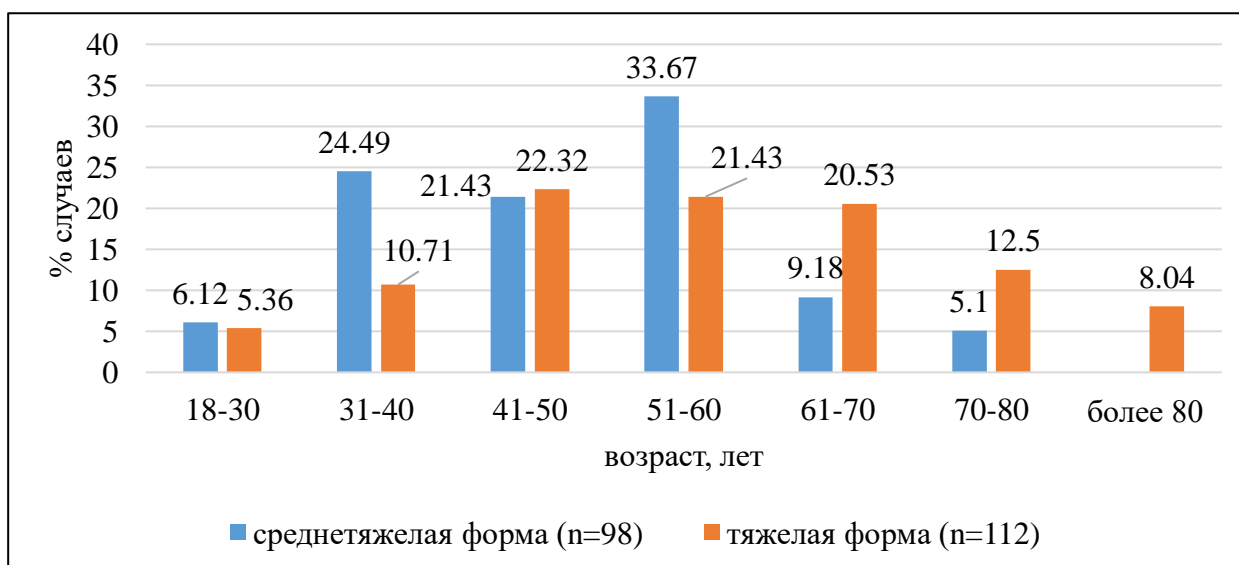


**Рис. 3.1. Распределение обследованных больных по форме тяжести и полу (n=210)**

Анализ распределения обследованных больных COVID-19 по возрасту показал, что наибольшую группу больных составили пациенты в возрасте старше 50 лет, при этом средний возраст в общей группе больных составил  $52,4 \pm 0,99$  лет (среднее значение - 52 года, минимальное значение - 18 и максимальное значение - 89 лет). Группа больных с тяжелой формой заболевания представлена больными, средний возраст которых был  $55,97 \pm 1,19$  лет, при этом средний возраст женщин с тяжелой формой болезни составил  $57,12 \pm 1,17$  лет, мужчин  $54,65 \pm 1,21$  лет. Средний возраст обследованных больных со среднетяжелой формой заболевания составил  $48,48 \pm 1,54$  лет, средний возраст женщин и мужчин в этой группе больных не имел достоверных отличий ( $48,44 \pm 1,54$  и  $48,56 \pm 2,18$  лет, соответственно) (рисунок 3.2).

Из общего числа пациентов, 122 (58,1%), были госпитализированы на 10-й день от начала болезни, 69 пациентов (32,8%) - на 5-й день, а 14 пациентов (6,67%) - на 15-й день заболевания. При этом, среднее значение дня болезни в период поступления больных с тяжелой формой ( $7,85 \pm 0,32$  дней) было несколько больше, чем у больных со среднетяжелой формой ( $6,91 \pm 0,32$  дней), однако достоверности между этими показателями не выявлено ( $P > 0,05$ ).

Больные с тяжелой формой COVID-19 были выписаны с улучшением состояния в среднем на 10-й день госпитализации, при этом в среднем койко-дни составили  $8,10 \pm 0,26$  дней. А больные с среднетяжелой формой COVID-19 были выписаны с улучшением в среднем на 8-й день госпитализации, койко-дни в среднем составили  $7,30 \pm 0,23$  дней.



**Рис. 3.2. Распределение обследованных больных в зависимости от формы тяжести и возраста**

Анализ клинических проявлений обследованных больных с COVID-19 в зависимости от формы тяжести болезни показал, что у больных с тяжелой и среднетяжелой формой болезни клинические проявления начинались остро с повышения температуры (100%), слабости (112; 100% и 95; 96, 94%, соответственно), снижения аппетита (105; 93,75% и 93; 94,9%, соответственно), одышки (94; 83,9% и 86; 87,8%, соответственно). У больных с тяжелой формой достоверно чаще по сравнению с среднетяжелой формой болезни, беспокоили такие симптомы, как озноб (80; 71,43% и 12; 12,24%, соответственно  $P < 0,01$ ), (аносмия/гипосонмия (54; 48,2% и 18; 18,37%, соответственно  $P < 0,01$ ), дисгевзия (43; 38,39% и 9; 9,18%, соответственно  $P < 0,01$ ), потливость (47; 41,9% и 28; 28,57%, соответственно  $P < 0,01$ ), мышечные боли (26; 23,31% и 16; 16,3%, соответственно  $P < 0,01$ ), боли в нижних конечностях (12; 10,7% и 5; 5,1%, соответственно  $P < 0,05$ ). Диарея отмечалась только у больных тяжелой формой заболевания (19; 16,96%) (таблица 3.1).

Таблица 3.1

**Анализ клинических симптомов обследованных больных с  
COVID-19 (n=210)**

Жалобы	Тяжелая форма (n=112)		Среднетяжелая форма (n=98)		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипертермия	112	100,0±0,94	98	100,0±1,01	210	100,0±0,69
Слабость	112	100,0±0,94	95	96,94±0,99	207	98,57±0,68
Снижение аппетита	105	93,75±0,91	93	94,90±0,98	198	94,29±0,67
Миалгия	26	23,21±0,45	16	16,33±0,41*	42	20,0±0,31
Першение в горле	34	30,36±0,52	26	26,53±0,52*	60	28,57±0,37
Озноб	80	71,43±0,80	12	12,24±0,35*	92	43,81±0,46
Одышка	94	83,93±0,86	86	87,76±0,94*	180	85,71±0,64
Кашель	100	89,29±0,89	94	95,92±0,98*	194	92,38±0,66
Аносмия/ гипосонмия	54	48,21±0,65	18	18,37±0,43*	72	34,29±0,40
Дисгевзия	43	38,39±0,58	9	9,18±0,31*	52	24,76±0,34
Диарея	19	16,96±0,39	-	-	19	9,05±0,21
Головокружение	17	15,18±0,37	12	12,24±0,35*	29	13,81±0,26
Потливость	47	41,96±0,61	28	28,57±0,54*	75	35,71±0,41
Боли в ногах	12	10,71±0,31	5	5,10±0,23*	17	8,10±0,20

**Примечание:** \*- P<0.05 достоверна разница показателей относительно тяжелой формы заболевания.

Из исследований, проведенных на данный момент, известно, что у пациентов с COVID-19, у которых есть сопутствующие заболевания, такие как гипертония или сахарный диабет, более вероятно развитие тяжелой формы и нежелательных исходов заболевания (Hann W., Tipih T., Makoah N. et al. 2021; Long B., Brady W. J., Koymfman A., Gottlieb M.2020).

Известно, что тяжелые и осложненные формы COVID-19 в пожилом возрасте связаны с изменениями анатомии легких и атрофией мышц, что приводит к изменениям физиологической функции, уменьшению легочного резерва, уменьшению клиренса дыхательных путей и снижению защитной барьерной функции, а также наличием различных сопутствующих



хронических заболеваний. Нами проведен анализ коморбидных заболеваний у обследованных больных с COVID-19 в зависимости от формы тяжести заболевания (таблица 3.2).

**Таблица 3.2**

**Анализ встречаемости сопутствующих заболеваний у  
обследованных больных с COVID-19**

Сопутствующая патология	Всего больных 210		Тяжелая форма (n=112)		Среднетяжелая форма (n=98)	
	абс	%	абс	%	абс	%
ИБС	69	32,86±0,39	46	41,07±0,60	23	23,47±0,49*
АГ	37	17,62±0,29	28	25,0±0,47	9	9,18±0,31*
Ожирение	10	4,76±0,15	4	3,57±0,18	6	6,12±0,25*
Сахарный диабет	16	7,62±0,19	14	12,50±0,33	2	2,04±0,14*
Анемия	67	31,90±0,39	40	35,71±0,56	27	27,55±0,53*
Бронхиальная астма	7	3,33±0,13	5	4,46±0,20	2	2,04±0,14*
ХПН	3	1,43±0,08	3	2,68±0,15	-	
ХГВ	4	1,90±0,10	2	1,79±0,13	2	2,04±0,14
Гепатоз печени	5	2,38±0,11	2	1,79±0,13	3	3,06±0,18*
Хр.пиелонефрит	22	10,48±0,22	17	15,18±0,37	5	5,10±0,23

**Примечание:** \*- P<0.05 достоверна разница показателей относительно тяжелой формы болезни

В результате собственного исследования отмечалось, что 73,8% (155) исследуемых пациентов имели в анамнезе сопутствующую патологию, причем 56,6% (119) из них имели сочетанную патологию, которая возможно явилась причиной развития тяжелой формы COVID-19 (гипертоническая болезнь, ИБС, СД, ожирение). Из 210 обследованных больных у 69 (32,9%) пациентов отмечалась ИБС, причем у больных с тяжелым течением заболевания в 1,7 раз чаще (46;41,1%), чем у больных со среднетяжелой формой (23;23,5%). Анемия у 67 больных (31,9%), чаще у больных с тяжелым (40;35,7%), нежели со среднетяжелым течением (27;27,6%), гипертоническая болезнь (ГБ) встречается у данной категории пациентов в 37 случаях (17,6%), в три раза

чаще у больных с тяжелой формой (28; 25,0%), чем с среднетяжелой (9; 9,2%); в 10,5% (22 больных) случаях у обследованных нами больных выявлялся хронический пиелонефрит, более чем в 3 раза чаще у больных с тяжелой (17;15,2%) нежели со среднетяжелым течением (5;5,1%),). Также значительно чаще, чем при среднетяжелой форме, при тяжелой форме у больных выявлялся сахарный диабет у 16 пациентов (7,62%), (2;2,04% и 14;12,5%, соответственно), бронхиальная астма (2; 2,04% и 5; 4,46%, соответственно). Ожирение чаще выявлялось у больных с среднетяжелой формой (6;6,12%), чем с тяжелой (4;3,57%) (таблица 3.2).

Сравнительный анализ распределения острой дыхательной недостаточности у обследованных нами больных по полу и тяжести течения заболевания показал, что ОДН1 определялась в основном у больных со среднетяжелой формой заболевания (44;21,0%), но при этом у мужчин больше (30;10,2%), чем у женщин (14;14,3%). При тяжелой форме ОДН1 выявлялась у женщин в 10 (8,9%) случаях и у мужчин в 2 (1,8%) случаях (таблица 3.3).

**Таблица 3.3**

**Анализ выявления дыхательной недостаточности у обследованных больных в зависимости от формы тяжести и пола (n=210)**

Показатель	Среднетяжелая форма (n=98)			Тяжелая форма (n=112)	
	Всего 173 (82,4%)	Жен. Жен.	Муж. Муж.	Жен. Жен.	Муж. Муж.
ОДН 1	56 (26,7%)	14 (14,3%)	30 (10,2%)	10 (8,9%)	2 (1,8%)
ОДН 2	98 (46,7%)	7 (7,1%)	20 (20,4%)	28 (25,0%)	43(38,4%)
ОДН 3	19 (9,0%)	-	-	3 (2,7%)	16 (14,3%)

Так, ОДН-2 определялась в общей группе в 98 (46,7%) случаях, при среднетяжелой форме у женщин в 7 случаях (7,1%) и в 3 раза больше у мужчин (20;20,4%), в группе с тяжелой формой также у мужчин ОДН-2 наблюдалась чаще (43;38,4%), чем у больных женского пола (28;25,0%). ОДН-3 наблюдалась только у больных тяжелой формы у мужчин (16;14,3%) в 5 раз чаще чем у женщин (3;2,7%).

В таблице 3.4. представлены результаты анализа наличия осложнений у обследованных больных.

**Таблица 3.4**

**Частота выявленных осложнений у обследованных больных с COVID-19 в зависимости от формы тяжести**

Осложнения		Тяжелая форма (n=112)		Среднетяжелая форма (n=98)		Всего больных (210)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ковидный сахарный диабет		26	23,21±0,45	10	10,20±0,32*	36	17,14±0,29
2-х ст. интерстициальная пневмония		54	48,21±0,65	59	60,20±0,78*	113	53,81±0,50
2-х сторонняя полисегментарная пневмония		58	51,79±0,68	15	15,31±0,39*	73	34,76±0,41
ДН	<b>1</b>	12	10,71±0,28	44	44,90±0,68*	56	26,71±0,35
	<b>2</b>	71	63,39±0,75	27	27,55±0,53*	98	46,67±0,47
	<b>3</b>	19	16,96±0,39			19	9,05±0,21
ОССН		4	3,57±0,18	-	-	4	1,90±0,10
Энцефалопатия		6	5,36±0,22	2	2,04±0,14*	8	3,81±0,13

**Примечание:** \* P<0.05 достоверна разница показателей относительно тяжелого течения заболевания.

У 36 (17,14%) больных тщательный опрос позволил установить, что ранее у них не определялись признаки гипергликемии (сахар в крови, жажда, зуд). В группе тяжелых больных гипергликемия была выявлена более, чем в 2 раза чаще, чем у больных среднетяжелой формой (26; 23,21% и 10; 10,2 %, соответственно).

В 4-х случаях (3,57%) у больных с тяжелой формой наблюдалась острая сердечно-сосудистая недостаточность. У 6-х больных (5,36%) с тяжелой формой заболевания и у 2-х (2,04%) больных со среднетяжелой формой была выявлена энцефалопатия (таблица 3.4).

В таблице 3.5 представлены показатели физикальных обследований больных с COVID-19.

**Таблица 3.5**

**Показатели физикальных обследований больных с  
COVID-19 (n=210)**

Показатели	Среднетяжелая форма (n=98)	Тяжелая форма (n=112)
А/Д мм.рт.ст.	118,6/72,6	136,4/82,8
Пульс уд/мин.	84,91±0,75	96,41±1,00*
Частота дыхания, уд.в мин.	22,17±0,32	23,30±0,51
SpO <sub>2</sub> , %	90,02±0,27	87,60±0,67*

**Примечание:\***-  $P < 0.05$  достоверна разница показателей относительно показателей больных с тяжелой формой заболевания

Так, повышение температуры тела влечет за собой учащение пульса, как при у больных среднетяжелой формой в среднем до 84,91±0,75 уд. в минуту, так и при тяжелой форме до 96,41±1,00 ударов в минуту.

Так, при среднетяжелой форме данный показатель составлял в среднем 90,02±0,27%, при тяжелой форме наблюдается снижение сатурации до 87,60±0,67%. В свою очередь, степень насыщения кислородом крови

патогенетически связан с уровнем дыхательной недостаточности, которая зачастую развивается при коронавирусной инфекции. От степени дыхательной недостаточности также зависит и частота дыхания.

Результаты анализа клинических и лабораторных данных обследованных больных с COVID-19 с пневмонией показали, что наряду с основными клиническими симптомами пневмонии как температура, кашель, боль в груди, одышка, были выявлены снижение сатурации, локальные изменения в легких на МСКТ/КТ/рентгенограммах. Также были выявлены изменения в общем анализе крови, указывающие на бактериальную инфекцию: лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоформулы влево, повышение уровня СОЭ. Предварительный диагноз бактериальной этиологии пневмонии у обследованных больных подтверждался исследованием уровня прокальцитонина в крови, а также выделением бактериальных микроорганизмов из мокроты больных.

Симптом кашля отмечался у 210 (100%) пациентов. Характер кашля обследованных больных показан в таблице 3.6.

**Таблица 3.6**

**Характер кашля у пациентов с COVID-19 осложненных  
пневмонией в период госпитализации**

Характер кашля	Количество больных (n=210)	
	Абс	%
Малопродуктивный	57	29,38±0,39
Сухой	112	57,73±0,54
Влажный	25	12,89±0,26

В первые дни болезни кашель был малопродуктивным у 57 пациентов (29,38%) и у 112 (57,73%) пациентов отмечался сухой кашель. На 4-5 дни лечения кашель стал влажным продуктивным, порой с отделением гнойной мокроты (табл. 3.6). В среднем в I группе кашель беспокоил  $5,27 \pm 0,43$  дней, во II группе  $8,53 \pm 0,54$  дней ( $P < 0,05$ ).

Как видно из таблицы 3.7, локальные физикальные изменения при аускультации выявлены у всех 210 (100%) пациентов (табл.3.7).

**Таблица 3.7**

**Локальные физикальные изменения, выявленные у  
обследованных пациентов (n=210)**

Характер физикальных изменений	Количество больных	
	Абс	%
Притупление перкуторного звука	29	13,81±0,26
Локальное ослабление дыхания	31	14,76±0,26
Локальное жесткое дыхание	93	44,29±0,46
Локальные хрипы и крепитация	57	27,14±0,36

Аускультативно ослабление дыхания отмечалось у 31 (14,76%) больных, жесткое дыхание у 93 (44,29%) больных, влажные хрипы и крепитация выслушивались у 57 (27,14%) больных.

Нами проведен сравнительный анализ основных лабораторных показателей обследованных больных с коронавирусной инфекцией в зависимости от формы тяжести болезни. Изменения лабораторных показателей зависели от тяжести воспалительного процесса, что учитывалось при мониторинговании состояния больного и проведения лечения. Общий анализ крови позволял выявить изменения лейкоформулы. При этом, среднее значение лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов у больных не превышал референсный показатель, у больных с тяжелой формой отмечалось повышение СОЭ (22,95±1,49) (таблица 3.8).

**Таблица 3.8**

**Показатели общего анализа крови обследованных больных с  
COVID-19 в зависимости от формы тяжести (n=210)**

Общ.анализ крови	Тяжелая форма	Среднетяжелая форма
Гемоглобин (110-160 г/л)	102,13±1,99	109,15±2,31*
Лейкоциты 4-9 тыс/м <sup>3</sup>	11,51±0,47	10,20±0,23

Эритроциты (3,9-5,3 млн/мм <sup>3</sup> )	4,80±0,10	4,75±0,12
Тромбоциты (150-390 тыс/мм <sup>3</sup> )	245,67±4,14	222,42±18,92
С/Я-47-72%	78,4±0,47	60,3±1,0
П/Я- 1-6 %	6,6±0,4	5,1±0,2
Эозинофилы-0,5-5%	3,4±0,5	2,3±0,3
Базофилы 0-1%	0,5±0,1	0,3±0,1
Моноциты 3-11%	5,1±0,6	5,9±0,6
Лимфоциты (19-37%)	30,25±0,85	26,91±0,91*
СОЭ (1-15 мм/ч)	22,95±1,49	17,42±1,19*

**Примечание:** \* -  $P < 0.05$  достоверность между группами с различной формой заболевания

Среди больных с тяжелой формой заболевания (n=112) у 9 больных отмечалась лейкопения. У 23-х пациентов (20,5%) с тяжелой формой лейкоцитоз повышался (до 28,7 тыс/мм<sup>3</sup>), при среднетяжелой форме максимальное значение составляло 11 тыс/мм<sup>3</sup>; лимфопения отмечалась у тяжелых больных в 9,8%, при среднетяжелой форме в 15,3% случаях. Повышение СОЭ при тяжелом случае было отмечено в 27,1%, несколько чаще наблюдалось у больных со среднетяжелой формой болезни (в 35,7% случаях) (таблица 3.6).

Биохимические показатели крови обследованных больных зависели от тяжести COVID-19 (таблица 3.9).

**Таблица 3.9**

**Показатели биохимического анализа крови обследованных больных с COVID-19 до лечения (n=210)**

Показатели (до лечения)	Тяжелая форма	Среднетяжелая форма
Глюкоза (3,3-6,5 ммоль/л)	6,24±0,49	5,24±0,16
АЛТ до 40 Ед/л	20,24±1,92	7,98±1,43*
АСТ до 40 Ед/л	15,26±1,53	0,39±0,01*

Общ.белок (64-85 г/л)	66,09±0,90	62,75±0,58*
Мочевина 2,5-8,3 ммоль/л	9,36±0,31	7,72±0,15*
Креатинин 62-115 ммоль/л	105,46±5,44	90,31±1,57*
Общий бил. до 21,0 мкмоль/л	17,02±0,75	17,95±0,38
Прям 0-5,1 мкмоль/л	2,95±0,17	2,95±0,13
СРБ < 5 мг/л	29,30±1,88	18,86±1,37*

**Примечание:** \*-  $P < 0.05$  достоверна разница показателей относительно тяжелой формы заболевания

Содержание креатинина в сыворотке крови больных с тяжелой формой COVID-19 была несколько выше референсных значений в 25,0% случаях. Возможно, увеличение содержания конечных продуктов азотистого обмена в крови может быть обусловлено поражением почек вирусом SARS-CoV-2, поскольку экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в почках значительно выше, чем в легких (Выхристенко Л.Р., Счастливленко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г.2021).

Также, выявлено, что в группе больных с тяжелой формой заболевания значение мочевины в среднем до 9,36 ммоль/л (превышение значений выше нормы отмечалось в 66,0% случаев), при среднетяжелой форме у 12 (в 12,2% случаях) больных превышали значения нормы.

Оценка уровня общего билирубина показала, что он существенно не отличался от значений в референсном интервале. Это говорит о том, что функция печени не была нарушена у больных с COVID-19 (в 95,2%), которые были включены в исследование.

Уровень С-реактивного белка у всех больных был повышенным, однако в группе с тяжелой формой болезни среднее значение СРБ в 1,5 раза было выше, чем у больных с среднетяжелой формой болезни (29,30±1,88 и 18,86±1,37, соответственно,  $P < 0,05$ ), с превалированием данного показателя у больных женского пола.

Анализ показателей коагулограммы показал значительные изменения в



системе гемостаза (таблица 3.10.)

**Таблица 3.10**

**Показатели коагулограммы обследованных больных с COVID-19  
до лечения (n=210)**

Показатели до лечения	Тяжелая форма	Среднетяжелая форма
Тромбоциты (150-390 тыс/мм <sup>3</sup> )	231,58±5,43	222,42±18,92
Фибриноген А от 2- 4 г/л	3,69±1,09	3,76±0,04
Протромбиновое время 20 <sup>с</sup>	20,11±1,09	18,30±0,80*
Д-димер <250 нг/л	805,52±121,93	114,15±29,86*
ВСК- Начало-30 <sup>с</sup> – 2 мин Конец -3-5 мин	2,34±0,06/2,56±0,06	2,95±0,07 /3,37±0,09
МНО – 0,8-1,25 %	1,28±0,05	2,37±0,06

**Примечание:** \*достоверных различий нет

В группе пациентов с тяжелой формой болезни наблюдается повышенная концентрация D-димера (805,52±121 нг/л), которая статистически отличается от показателей больных с среднетяжелой формой болезни (114,15±29,86 нг/л).

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают данные приведенные в литературе. Гиперкоагуляционное состояние, характерное для новой коронавирусной инфекции, также связано с повышенной концентрацией фибриногена и других важных воспалительных процессов.

У большинства наших пациентов в остром периоде новой коронавирусной инфекции значения протромбинового времени (ПТВ) находились в пределах нормального диапазона (20,11±1,09). Ферритин является одним из биомаркеров, привлекающих внимание, и его концентрация в крови значительно повышается, особенно при тяжелом течении COVID-19 (95; 84,8% обследованных нами больных). Однако информация о влиянии гиперферритинемии на исход заболевания противоречива, так же как и представления о причинах ее возникновения. При неблагоприятном исходе уровень ферритина значительно повышается и достигает максимума к 6-му

дню заболевания. Гиперферритинемия при COVID-19 связана с цитокиновым штормом.

Анализ значений ИЛ1 и ИЛ6 при поступлении у больных тяжелой формой заболевания показал значительное повышение (36,2 и 27,6 пг/мл). Данные проведенного нашего исследования согласуются с описанной в литературе тенденцией (таблица 3.11).

**Таблица 3.11**

**Показатели некоторых маркеров воспаления у обследованных больных с COVID-19 до лечения (n=210)**

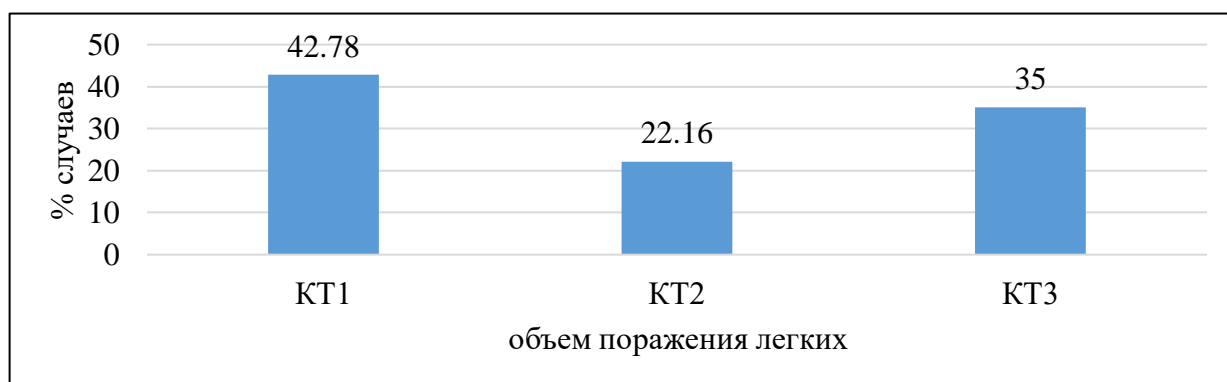
Показатели	Тяжелая форма	Среднетяжелая форма
ПКТ < 0,5 мкм /л	1,06±0,28	1,46±0,46
Ферритин для муж.20-250 мкг/л для жен.10-120 мкг/л	344,04±21,34	
СРБ< 5 мг/л	29,30±1,88	18,86±1,37*
IL- 6 0-7,0 пг/мл	46,09±15,41	27,59±10,0*
IL- 1 до 4,9 пг/мл	49,18±10,01	36,18±5,57

**Примечание:** \*- P<0.05 достоверна разница показателей относительно тяжелого течения заболевания

Одной из отличительных с позиции диагностики особенностей COVID-19 явился КТ (МСКТ/рентген) органов грудной клетки.

При КТ исследовании пациентов с COVID-19 по объему поражения легочной ткани, в I группе со среднетяжелой формой, проведенном через 1,1±0,5 сут. после госпитализации, у 59 (79,73%) пациентов была диагностирована двухсторонняя интерстициальная пневмония, поражение легочной ткани КТ-1 по типу матового стекла, у 15 (20,27%) пациентов была диагностирована двухсторонняя полисегментарная пневмония. В II группе, при КТ органов грудной клетки у 54 (48,21%) пациента выявили двухстороннюю интерстициальную пневмонию по типу матового стекла, и у 58 (51,79%) пациентов диагностирована двухсторонняя полисегментарная пневмония по типу консолидации очагов легочной ткани.

Большей части больным (92,4%) при госпитализации была проведена МСКТ (компьютерная томография, рентгенограмма) органов грудной клетки для определения объема поражения легочной ткани. Результаты полученных исследований показывают, что у 83 (42,8%) больных выявлено до 25% поражения легочной ткани (КТ-1), у 43 (22,2%) больных определялось от 25% до 50% поражения легочной ткани (КТ-2) и у 68 (35%) отмечалось поражение ткани легких выше 50% (КТ-3) (рисунок 3.3). У 32 (23,0%) больных, несмотря на проводимое лечение в динамике отмечался рост процента поражения легочной ткани за время госпитализации, причем это было характерно для пациентов с поражением легких КТ-3. У 20% больных, у которых при поступлении не отмечалось поражение легочной ткани на компьютерной томографии на 3-4 день госпитализации отмечался рост процента поражения легочной ткани до уровня соответствующей КТ-3. При этом снижение  $SpO_2$  ниже 90% отмечено у 61,54% больных COVID-19 (рис.3.3).



**Рис. 3.3. Распределение обследованных больных с COVID-19 в зависимости от объема поражения легочной ткани согласно КТ/МСКТ органов грудной клетки (n=194)**

Анализ продолжительности одышки у обследованных нами больных коронавирусной инфекцией в тяжелой форме заболевания показал в среднем  $7,55 \pm 0,49$  дней, при среднетяжелой форме  $6,85 \pm 0,44$  дней, при тах продолжительности до 12 дней, нормализацию уровня сатурации ( $>93$ )  $7,60 \pm 0,49$  и  $6,95 \pm 0,45$  дней, соответственно ( $P > 0,05$ ).

Анализ исходов обследованных 210 (100%) больных с COVID-19 показал, что с выздоровлением были выписаны домой под наблюдение участкового врача - 186 (88,5%), 16 (7,62%) пациентов переведены в терапевтические отделения, 5 (2,38%) пациентов переведены в кардиологическое отделение, 3 (1,42%) пациента переведены в отделение пульмонологии для продолжения лечения.

Таким образом, согласно проведенным исследованиям было выявлено, что большинство пациентов с тяжелой формой COVID-19 были мужчины в возрасте 50-60 лет, у всех обследованных была выявлена пневмония, что подтверждалось инструментальными исследованиями органов грудной клетки (МСКТ/КТ/ рентгенографии) в момент госпитализации, при этом поражение легочной ткани отмечалось в 98% случаях, и в 42,8% случаях наблюдалось поражение легких КТ-1.

Выявленные коагуляционные нарушения были связаны с тяжестью заболевания, при этом уровень Д-димера у пациентов с тяжелой формой заболевания был значительно выше. Изменения в лейкоцитарной формуле характеризовались лейкоцитозом, лимфопенией и повышением СОЭ. Уровень маркеров воспаления, таких как СРБ, прокальцитонин, ферритин, ИЛ-6 и ИЛ-1, также значительно повышался в остром периоде заболевания у обеих групп пациентов. Выявленные изменения, показывающие состояние гиперкоагуляции на фоне воспалительного повреждения эндотелия сосудов являются важным в патогенезе заболевания, которое требует разработки соответствующих обоснованных подходов к лечению с учетом последствий инфекции. Ясно, что новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, не ограничивается просто острой респираторной вирусной инфекцией или вирусной пневмонией. Она представляет собой системное заболевание, поражающее несколько органов и требует дальнейших исследований. Все пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в последующем наблюдении для выявления, оценки и лечения отдаленных последствий.

### **§ 3.2. Результаты исследования состояния маркеров эндотелиальной дисфункции у обследованных больных с COVID-19**

Литературные данные показывают, что фактор роста эндотелиальной дисфункции (VEGF-A) способствует развитию воспалительных процессов и играет важную роль в патогенезе заболевания, возможно, усиливая цитокиновый шторм при COVID-19 (Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г.).

Нами проведено исследование маркера эндотелиальной дисфункции фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A у 163 больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести состояния, сопутствующих заболеваний, а также изучили связь с маркерами воспаления (прокальцитонин, IL-6, IL-1, СРБ, Ферритин). Исследования уровня VEGF-A у обследованных нами больных с среднетяжелой формой болезни при поступлении при показал превышение показателей нормы в 2,34 раза ( $303,02 \pm 21,47$  при норме  $129,50 \pm 18,29$ ,  $P < 0,01$ ). В группе больных с тяжелой формой болезни уровень VEGF-A достигал в среднем  $390,52 \pm 29,05$ . Также, у пациентов с тяжелой формой заболевания в период разгара клинических симптомов (1 день поступления) у больных отмечались значения выше средних величин ( $344,62$ ), при минимальном уровне в  $69,67$ , превышая достоверно контрольные цифры в 3,02 раза ( $P < 0,01$ ), что возможно связано с компенсаторной ролью VEGF-A в условиях гипоксии при COVID-19, с развитием эндотелиальной дисфункции. При изучении маркера эндотелиальной дисфункции - фактора роста эндотелия сосудов нами выявлено, что уровень VEGF-A ( $N < 129,50$  пг/мл) при поступлении достоверно был выше у больных с тяжелой формой COVID-19 ( $390,52 \pm 29,05$  пг/мл) по сравнению с больными среднетяжелой формой заболевания ( $303,02 \pm 21,47$  пг/мл) ( $P < 0,01$ ). Причем нарастание уровня VEGF-A у больных с тяжелой формой COVID-19 выявлено при выписке из стационара, что составило ( $466,56 \pm 37,59$  пг/мл), а у больных со среднетяжелой формой заболевания уровень VEGF-A снизился до  $237,60 \pm 17,03$  пг/мл ( $P < 0,01$ ) и через 1 месяц после выписки снизился до нормы. Таким образом, у

больных с тяжелой формой заболевания эндотелиальная дисфункция усилилась в период ранней реконвалесценции, что показывало на возможность развития осложнений у больных в этот период заболевания.

Нами также проведено определение таких маркеров воспаления при COVID-19, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин и ферритин, имеющих также немаловажное значение в патогенезе проявлений тяжелых форм коронавирусной инфекции.

При тяжелом течении заболевания показатели ИЛ6 и ИЛ1 при поступлении значительно превышали нормативные значения (39,58 и 37,12 пг/мл при норме, соответственно, до 7,0 и 4,9 пг/мл) в 5,65 и 7,58 раз, соответственно. При среднетяжелом течении заболевания выявлено более выраженное повышение интерлейкинов, чем при тяжелом, как ИЛ6 (46,09 пг/мл), так и ИЛ1 (36,04 пг/мл), превышая значения в норме в 6,6 и 7,09 раз, соответственно (таблица 3.12) При выписке отмечается достоверное снижение ИЛ-1 как у больных с тяжёлой формой заболевания ( $25,3 \pm 2,6$  пг/мл) ( $P < 0,05$ ), как и у больных среднетяжёлой формой ( $19,7 \pm 1,23$  пг/мл) ( $P < 0,01$ ), более интенсивное снижение при этом отмечается у больных среднетяжелой формой заболевания ( $P < 0,05$ ). Однако при выписке ИЛ-6 был выше у больных с тяжёлой формой заболевания ( $23,8 \pm 2,35$  пг/мл) по сравнению с больными среднетяжёлой формой ( $12,5 \pm 1,4$  пг/мл) ( $P < 0,01$ ).

Анализ данных больных с высоким уровнем цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) показал, что у наблюдаемых больных отмечались нарастание гипертермии, проявлений гипоксии и дыхательной недостаточности, повышением острофазного белка СРБ, что указывает на прогрессирование заболевания и является ранним маркером тяжелых форм COVID-19.

Таблица 3.12

**Маркеры воспаления и фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A у  
обследованных больных с COVID-19**

Показатели	Тяжелая форма		Среднетяжелая форма	
	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке
Прокальцитонин $\leq 0,5$ мкг/л	$2,82 \pm 0,38$	$1,78 \pm 0,54^*$	$2,11 \pm 0,44$	$0,72 \pm 0,15$
IL-6 0-7,0 пг/мл	$39,58 \pm 5,19^*$	$23,77 \pm 2,35$	$46,56 \pm 6,07^*$	$12,45 \pm 1,40^*$
IL-1 до 4,9 пг/мл	$37,12 \pm 3,47^*$	$25,26 \pm 2,63$	$36,04 \pm 3,53^*$	$19,68 \pm 1,23$
СРБ $< 5$ мг/л	$29,30 \pm 1,88$	$23,37 \pm 1,48^*$	$18,86 \pm 1,37^*$	$12,74 \pm 0,94$
Ферритин для муж. 20-250 мкг/л для жен. 10-120 мкг/л	$370,73 \pm 22,86$	$307,43 \pm 17,62$	$143,18 \pm 9,77$	$114,04 \pm 5,09$
VEGF-A -129,50 $\pm$ 18,29	$390,52 \pm 29,05^*$	$466,56 \pm 37,59^*$	$303,02 \pm 21,47^*$	$237,60 \pm 17,03^*$

Примечание: \* -  $P < 0.05$  значения достоверны относительно показателей в норме

Если при среднетяжелом течении заболевания его значения при поступлении в 3,82 раза превышали показатели в норме (18,86 мг/л при норме менее 5 мг/л), при тяжелом течении (30,93 мг/л) были в 6,19 раза выше верхней границы референсного интервала. Однако зависимость СРБ ( $N < 5$  мг/л) от тяжести заболевания несколько отличалась. Так, уровень СРБ, в отличие от показателей ИЛ-1 и ИЛ-6 был выше у больных с тяжёлой формой заболевания ( $29,30 \pm 1,88$  мг/л) в сравнении с пациентами с среднетяжёлой формой заболевания ( $18,86 \pm 1,37$  мг/л) ( $P < 0,05$ ). Уровень СРБ при выписке больных с тяжёлой формой заболевания ( $23,37 \pm 1,48$  мг/л), также оставался высоким по сравнению с больными со среднетяжёлой формой ( $12,74 \pm 0,94$  мг/л) ( $P < 0,01$ ),

что указывало на продолжение воспалительного процесса в период ранней реконвалесценции у обследованных больных.

Нами также выявлено повышение значений ферритина в зависимости от тяжести течения заболевания. Так, при тяжелой форме наблюдается достоверное повышение в среднем до 378,74 мкг/л мкг/л, тогда как при средне-тяжелой форме уровень данного маркера воспаления (142,50 мкг/л) не превышает референсные значения (таблица 3.13).

Результаты корреляционного анализа связи изменений уровня VEGF-A с другими маркерами воспалительной реакции в зависимости от формы тяжести показаны в таблице 3.13.

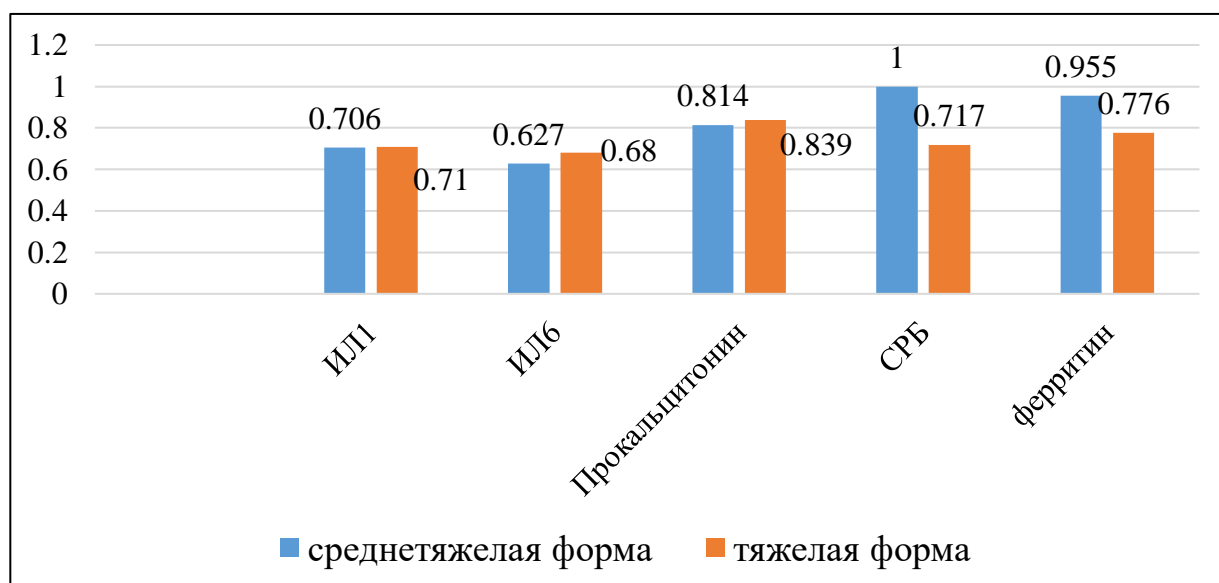
**Таблица 3.13**

**Схема оценки корреляционной связи по коэффициенту корреляции**

<b>Сила связи</b>	<b>Направление связи</b>	
	<b>прямая (+)</b>	<b>обратная (-)</b>
<b>Сильная</b>	от + 1 до +0,7	от - 1 до - 0,7
<b>Средняя</b>	+ 0,699 до + 0,3	от - 0,699 до - 0,3
<b>Слабая</b>	от + 0,299 до 0	- 0,299 до 0

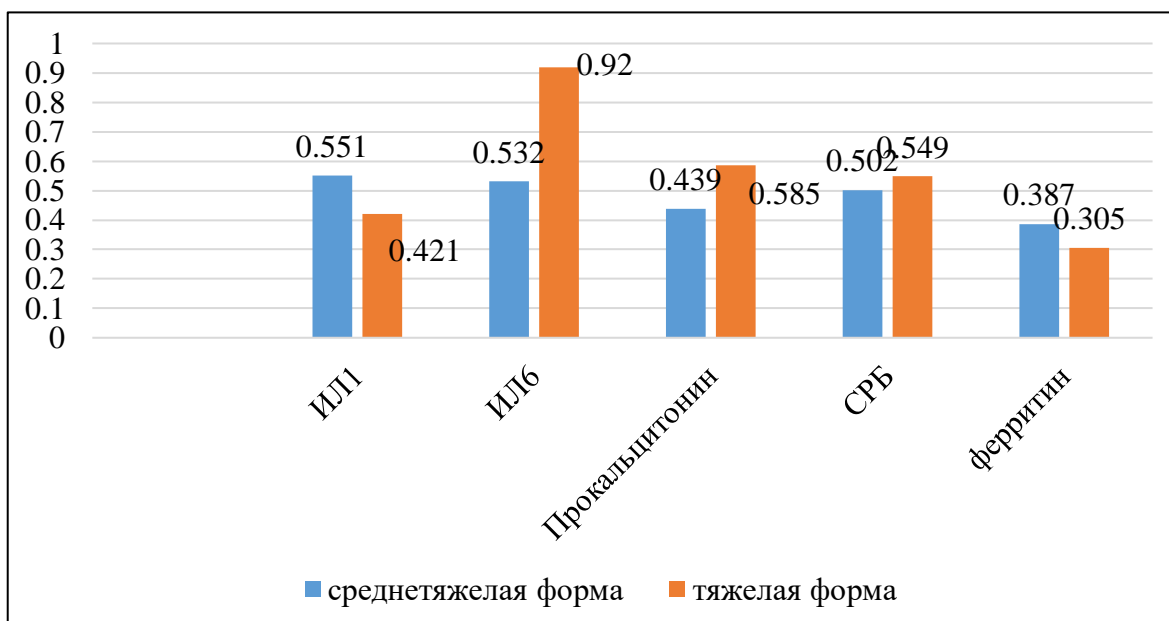
Согласно схемы оценки корреляционной связи по коэффициенту связи статистический анализ данных при поступлении позволил выявить сильную прямую корреляционную связь уровня VEGF-A как при тяжелой, так и при среднетяжелой форме заболевания с цитокином ИЛ1 ( $r=0,711$  и  $0,706$ , соответственно), с С-реактивным белком ( $r=0,718$  и  $1,0$ , соответственно), с ферритином ( $r=0,776$  и  $0,955$ , соответственно) и с прокальцитонином ( $r=0,839$  и  $0,814$ , соответственно), среднюю прямую корреляционную связь с ИЛ6 ( $r=0,681$  и  $0,628$ ) (рисунок 3.4).





**Рис.3.4. Коэффициент корреляции маркера VEGF-A с ИЛ1, ИЛ6, СРБ, прокальцитонином и ферритином при различной форме тяжести обследованных больных при поступлении (n=163)**

В динамике заболевания наблюдается снижение показателей всех изученных нами маркеров воспаления вместе с тем, что уровень маркера фактора роста VEGF-A в среднем продолжает повышаться при тяжелой форме ( $466,56 \pm 37,59$ ), и незначительно снижается при среднетяжелой форме ( $237,60 \pm 17,03$ ) заболевания. При этом сохраняются различной степени корреляционные связи с другими маркерами воспаления. Так, средняя прямая корреляционная связь при тяжелой и среднетяжелой формах болезни VEGF-A наблюдается с ИЛ1 ( $r=0,421$  и  $0,551$ , соответственно), СРБ ( $r=0,548$  и  $0,502$ , соответственно), с ферритином ( $r=0,304$  и  $0,386$ , соответственно), с прокальцитонином ( $r=0,595$  и  $0,439$ , соответственно), сильная прямая корреляционная связь с ИЛ6 ( $r=0,921$  и  $0,532$ , соответственно) (рисунок 3.5).



**Рис.3.5. Коэффициент корреляции маркера VEGF-A с ИЛ1, ИЛ6, СРБ, прокальцитонином и ферритином при выписке (сильная связь – от 1,0 до 0,7; средняя - 0,69 до 0,3; слабая – 0,29 до 0)**

Высокий уровень VEGF-A отмечался у пациентов с признаками дыхательной недостаточности. Предыдущие исследования подтверждают повышение этих показателей при COVID-19. В рамках данного исследования была выявлена четкая взаимосвязь между снижением SpO2 в периферической крови и увеличением концентрации VEGF-A. Уровни VEGF-A статистически значимо превышали норму среди пациентов с признаками респираторной дисфункции: в группе с тяжелым течением – в среднем 87,60%, а в группе со среднетяжелым – в среднем 90,02% при значениях VEGF-A равных 406,26 и 250,43 пг/мл соответственно.

Также было зафиксировано наличие аномально высоких уровней VEGF-A в крови наряду с прогрессирующими множественными тeneвидными изменениями типа "матового стекла" в обоих легких, что указывает на системный воспалительный микрососудистый эндотелиоз.

Уровни VEGF-A, как маркера эндотелиальной дисфункции, значительно превышали нормальный интервал в два и более раз у пациентов с COVID-19.

В исследовании было выявлено, что объем поражения легочной ткани был связан с уровнем маркеров воспалительного процесса (табл. 3.14).

**Таблица 3.14**

**Анализ маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (VEGF-A) у больных COVID-19 в зависимости от объема поражения легочной ткани при поступлении**

Показатели	КТ1	КТ2	КТ3
Прокальцитонин <0,5 мкг/л	1,01±0,12	2,00±0,17	3,79±0,73*
СРБ 5 мг/л	23,98±3,65	28,18±3,52	37,67±4,52*
VEGF-A 129,50± 18,29 пг/мл	268,67±30,79	335,27±31,91	494,17±67,15*
Ферритин для муж.20-250 мкг/л; для жен.10-120 мкг/л	222,94±60,36	347,91±31,49	327,15±52,55
ИЛ-6 до 7,0 пг/мл	11,53±3,39	20,61±5,87•	57,99±13,19*•
ИЛ-1 до 4,9 пг/мл	30,92±5,24	33,82±3,99	27,97±7,55
Д-димер <250 нг/л	399,07±100,92	648,83±120,519	1589,36±334,93*•

Примечание: \* - P<0.05 достоверно относительно значений при КТ1, • - P<0,05 достоверно относительно значений при КТ2

Результаты статистического анализа, отраженных в таблице 3.14 показывают, что с увеличением объема пораженной легочной ткани (КТ-1 – до 25%; КТ-2 при поражении от 25 до 50%; КТ-3 – от 50 до 75% поражения легочной ткани) увеличиваются и показатели как VEGF-A (268,67; 335,91 и 494,17 пг/мл, соответственно), повышение которого коррелирует с повышением прокальцитонина (0,93 при КТ-1 и 3,32 нг/мл при КТ-3), уровнем С реактивного белка (от 23,98мг/л при КТ-1, до 37,67 мг/л при КТ-3), цитокинов ИЛ-1 (от 30,92 при КТ- 1. и 33,82 пг/мл при КТ-2), ИЛ-6 (от 11,53 при КТ-1, 20,61 при КТ-2 и до 57,99 пг/мл при КТ-3), ферритина (от 222,9 при КТ-1 и до 347,9 мкг/л при КТ-2) и Д-димера, уровень которого значительно

повышается с увеличением объема пораженной ткани (от 399,07 нг/л при КТ1, 648,8 при КТ2 до 1589,4 нг/л при КТ3).

Вместе с этим, проведенный анализ уровня воспалительных маркеров в зависимости от объема поражения ткани легких показал также, что средние значения уровня ИЛ-1 и ферритина при КТ-3 поражении от 50 до 75% ткани легких имеют некоторую тенденцию к снижению (ИЛ-1 при КТ2 - 33,82 пг/мл, до 27,97 пг/мл при КТ-3 и ферритина до 327,15 при КТ-3, тогда как при КТ-2 в среднем значения составляли 347,91 мкг/л). ( $P>0,05$ ). Снижение уровня ИЛ-1 и ферритина, по-видимому, связано с назначением глюкокортикостероидов для снижения симптомов воспаления.

Таким образом, результаты изучения маркеров воспаления и VEGF-A, показали, что при КТ-1 степени наблюдается повышение показателей VEGF-A -  $274,17 \pm 30,45$  при норме ( $129,50 \pm 18,29$  пг/мл мг/л), тогда как при КТ-2 и КТ-3 наблюдается повышение относительно референсных значений всех изученных нами маркеров (таблица 3.15).

**Таблица 3.15**

**Значения маркеров воспаления и маркера эндотелиальной дисфункции VEGF – А у больных COVID-19 в зависимости от объема поражения легочной ткани при выписке**

Показатели	КТ-1	КТ-2	КТ-3
Прокальцитонин < 0,5 мкг/мл	$0,47 \pm 0,18$	$1,97 \pm 0,82$	$1,25 \pm 0,19$
СРБ < 5 мг/л	$17,31 \pm 1,90$	$20,87 \pm 2,29$	$25,94 \pm 2,80^*$
VEGF-A $129,50 \pm 18,29$ пг/мл	$274,17 \pm 30,45$	$335,27 \pm 31,91^*$	$578,02 \pm 72,12^{*•}$
Ферритин для муж. 20-250 мкг/л; для жен. 10-120 мкг/л	$188,53 \pm 47,93$	$290,22 \pm 26,07$	$262,67 \pm 41,45$
ИЛ-6 до 7,0 пг/мл	$7,42 \pm 2,02$	$14,23 \pm 3,21$	$27,82 \pm 6,28$
ИЛ-1 до 4,9 пг/мл	$17,72 \pm 2,26$	$24,45 \pm 4,12$	$33,03 \pm 8,47$
Д-димер < 250 нг/л	$262,29 \pm 46,61$	$453,48 \pm 78,71$	$900,72 \pm 176,85$

Примечания: \* -  $P<0,05$  достоверно относительно значений при КТ-1,

• -  $P<0,05$  достоверно относительно значений при КТ-2

Изучение маркеров воспаления и фактора роста VEGF-A обследованных нами пациентов с коронавирусной инфекцией в динамике заболевания в зависимости от объема пораженной легочной ткани показало (таблица 3.15), что с улучшением состояния у больных в результате проведенного лечения наблюдается значительная тенденция к снижению уровня всех маркеров ( $P < 0.05$ ). Но необходимо отметить, что снижение недостоверное, видимо, связано с тем, что морфологическое восстановление пораженной части в динамике требует более длительное время.

Наблюдается несколько иная динамика маркера фактора роста VEGF-A – при всех степенях КТ. Как при поступлении в стационар, наблюдается достоверное повышение относительно нормативных значений, значение VEGF-A при КТ-3 достоверно выше значений при КТ-1 и КТ-2 ( $578,02 \pm 72,12$  относительно  $274,17 \pm 30,45$  и  $335,27 \pm 31,91$  пг/мл, соответственно,  $P < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 наблюдается повышение уровней маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции VEGF-A в остром периоде, и эти высокие значения сохраняются в периоде раннего восстановления преимущественно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Высокий уровень VEGF-A у пациентов с COVID-19 отражает тяжесть заболевания как в остром периоде, так и в период ранней реконвалесценции и коррелирует с уровнем насыщения кислородом, прокальцитонином, ферритином, С-реактивным белком (СРБ) и количеством гемоглобина в крови. Связь показателей VEGF-A с маркерами воспаления в крови подтверждает его роль как биомаркера воспалительного процесса, развития эндотелиальной дисфункции с прогрессированием болезни и возможного признака острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) как в остром периоде, так и в периоде ранней реконвалесценции.

Проведенные нами исследования показали, что значение маркера эндотелиальной дисфункции фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A имеет связь с полом, возрастом и тяжестью течения (таблица 3.16).

Таблица 3.16

**Результаты анализа показателей VEGF-A и маркеров воспаления у  
обследованных больных с COVID-19 в зависимости от формы тяжести и  
пола**

Показатель	Пол	Тяжелая форма n-86		Среднетяжелая форма n-77	
		При поступлении	При выписке	День поступления	День выписки
VEGF-A 129,50±18,29 пг/мл	Жен. Муж.	271,63±42,73* 407,97±56,22*•	357,36±50,06* 492,60±72,63*•	265,67±30,63* 244,72±51,73*•	209,79±25,37* 205,89±58,97*
Прокальцитонин <0,5 мкг/л	Жен. Муж.	2,43±0,50 4,23±1,07*	1,19±0,14 1,44±0,16	1,28±0,68 3,56±1,85	0,90±0,41 0,84±0,47
ИЛ-1 до 4,9 пг/мл	Жен. Муж.	31,46±5,31* 44,33±6,51*•	19,62±3,36* 28,48±5,19*•	26,98±6,43* 17,75±5,04*•	17,94±2,53* 16,08±2,88*
ИЛ-6 до 7,0 пг/мл	Жен. Муж.	41,92±10,78* 50,58±9,90*•	33,40±6,55* 23,34±2,96*•	38,50±6,17* 46,91±26,98*	8,43±1,84* 14,05±5,10*
СРБ<5 мг/л	Жен. Муж.	35,99±4,85* 27,18±2,35*•	20,88±3,59* 16,91±1,60*•	19,12±1,71* 17,63±1,50*	21,47±1,54* 6,88±1,99*•
Ферритин- муж.20-250 мкг/л ,для жен.10-120 мкг/л	Жен. Муж.	370,53±42,01* 427,78±51,26*•	332,0±38,51* 341,57±3,40*•	177,19±22,99* 159,33±30,33*•	135,05±13,29* 106,73±6,5 6*•
Д-димер <250 нг/л	Жен. Муж.	780,32±130,24 1131,67±216,32	461,23±83,33 709,16122±122,67	314,54±55,76 232,00±53,69	225,60±50,32 247,29±62,48

Примечание: \* - P<0,05 достоверно относительно соответствующих показателей по тяжести течения; • - P<0,05 достоверно относительно соответствующих показателей в зависимости от пола

Нами выявлено, что наравне со значительным повышением уровня VEGF-A у всех больных, достоверно выше определяется у мужчин больных коронавирусной инфекцией с тяжелой формой болезни, как при поступлении (407,97±56,22 пг/мл относительно показателей у женщин 271,63±42,73 пг/мл), так и при выписке (492,60±72,63 относительно 357,36±50,06 пг/мл, P<0,05). Такая же динамика выявлена и в показателях ИЛ-1 (44,33±6,51 и 28,48±5,19 относительно показателей женщин 31,46±5,31 и 19,62±3,36 при поступлении и при выписке, соответственно), ИЛ-6 (50,58±9,90 и 23,34±2,96 относительно показателей женщин 41,92±10,78 и 19,62±3,36, при поступлении и при выписке, соответственно), ферритина – у лиц мужского пола они достоверно выше, чем у женщин, как при поступлении, так и при выписке (427,78±51,26

относительно показателей у женщин  $370,53 \pm 42,01$  и  $341,57 \pm 38,40$  относительно  $308,96 \pm 30,44$  мкг/л,  $P < 0,05$ ) (таблица 3.16).

В динамике заболевания наблюдалась схожая тенденция изменения уровня маркеров воспаления: к моменту выписки наблюдалась тенденция к нормализации и снижение всех показателей, за исключением уровня маркера VEGF-A, которые продолжали повышаться при тяжелом и незначительно снижаться при среднетяжелом течении заболевания, превышая достоверно показатели контроля у всех пациентов на уровне значимости ( $P < 0,05$ ).

Несмотря на различия в значениях D-димера между группами в зависимости от полов и тяжестью течения заболевания, их медианные значения оставались в пределах нормального диапазона за исключением у больных в тяжелой форме при поступлении независимо от половых различий ( $780,32 \pm 130,24$  нг/л у женщин и  $1131,67 \pm 216,32$  нг/л у мужчин,  $P < 0,05$ ).

При COVID-19, важным осложнением является пневмония, которая определяет тяжесть заболевания и летальные исходы. Согласно исследованиям пневмония при COVID-19, развивается за счет вирусно-бактериальной инфекции, при которой сохраняется высокая вероятность развития диффузно-альвеолярного поражения, проявляющегося клинически острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Анализ динамики маркера фактора роста VEGF-A показал прямую зависимость развития различной степени осложнений. Так, у больных с 2-хсторонней интерстициальной и полисегментарной пневмонией при поступлении в стационар как у больных в среднетяжелой форме ( $303,81 \pm 31,67$  и  $347,43 \pm 45,07$  пг/мл, соответственно) и при выписке ( $286,51 \pm 28,71$  и  $293,14 \pm 19,30$  пг/мл, соответственно,  $P < 0,05$ ) так и при тяжелой форме заболевания при поступлении в клинику ( $398,26 \pm 55,87$  и  $402,04 \pm 46,31$  пг/мл, соответственно,  $P < 0,05$ ) и при выписке в период реконвалесценции ( $449,67 \pm 59,42$  и  $458,94 \pm 50,50$  пг/мл, соответственно,  $P < 0,05$ ), показали достоверно высокое повышение относительно референских значений ( $129,50 \pm 18,29$  пг/мл) (таблица 3.17).

Таблица 3.17

**Показатели эндотелиальной дисфункции у обследованных больных COVID-19 в зависимости от формы тяжести и наличия осложнений**

Осложнения	Среднетяжелая форма (77) VEGF $129,50 \pm 18,29$ пг/мл		Тяжелая форма (86) VEGF $129,50 \pm 18,29$ пг/мл	
	При поступлении	при выписке	При поступлении	при выписке
Ковидный сахарный диабет	$526,04 \pm 36,02$	$468,67 \pm 51,19$	$686,05 \pm 59,6$	$734,92 \pm 53,39$
2-х сторонняя интерстициальная пневмония	$303,81 \pm 31,67$	$286,51 \pm 28,71$	$398,26 \pm 55,87$	$449,67 \pm 59,42^*$
2-х сторонняя полисегментарная	$347,43 \pm 45,07$	$293,14 \pm 19,30$	$402,04 \pm 46,31$	$458,94 \pm 50,50^*$
ДН 1 ст.	$278,69 \pm 28,81$	$278,33 \pm 5,66$	$234,48 \pm 66,14$	$286,62 \pm 110,76$
ДН 2 ст.	$355,66 \pm 66,28$	$267,58 \pm 47,67$	$359,61 \pm 40,15$	$432,30 \pm 45,64$
ДН 3 ст.	$500,05 \pm 43,18$	$495,83 \pm 75,15$	$686,05 \pm 59,6$	$645,59 \pm 61,69$
ОССН	-	-	$793,11 \pm 193,35$	$845,73 \pm 166,61$
энцефалопатия	-	-	$758,01 \pm 93,51$	$816,78 \pm 102,63$

**Примечание:** \*-  $P < 0,05$  достоверна разница показателей относительно среднетяжелого течения заболевания

Анализ статистических данных, собранных в ходе исследования, продемонстрировал, что даже после улучшения состояния пациентов с выраженной степенью заболевания и их выписки из больницы, уровень VEGF-A оставался повышенным по сравнению с аналогичными показателями у людей с умеренной формой этого же недуга, включая случаи интерстициальной пневмонии ( $449,67 \pm 59,42$  и  $286,51 \pm 28,71$  пг/мл, соответственно  $P < 0,05$ ), так и при полисегментарной пневмонии ( $458,94 \pm 50,50$  и  $293,14 \pm 19,30$  пг/мл, соответственно,  $P < 0,05$ ) (таблица 3.17).

Развитие таких осложнений у обследованных нами больных как сахарный диабет, ДН 3 степени, острой сердечно-сосудистой недостаточности, энцефалопатии сопровождалось высоким уровнем эндотелиальной дисфункции, наиболее выраженный при тяжелом течении заболевания ( $686,05 \pm 59,66$ ;  $86,05 \pm 59,6$ ;  $793,11 \pm 193,35$  и  $758,01 \pm 93,51$ , соответственно,  $P < 0,01$ ), который при СД, ОССН и энцефалопатии продолжался повышаться в период реконвалесценции ( $734,92$ ;  $845,73$  и  $816,78$  пг/мл, соответственно).



Мы проанализировали изменения уровня фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A у исследованной группы пациентов в связи с наличием у них дополнительных заболеваний. Было установлено, что у всех обследованных с хроническими сопутствующими патологиями присутствует эндотелиальная дисфункция.

Исследование данного маркера VEGF-A у пациентов с COVID-19 (n=163), имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистого профиля (ИБС, артериальная гипертензия), а также анемию, сахарный диабет (СД), хронический пиелонефрит (ХП) и ожирение, выявило значимую связь с более тяжелым течением инфекции (таблица 7.17).

В частности, у пациентов с тяжелым течением болезни, осложненным ИБС, показатели VEGF-A как при первичном обследовании, так и при повторном исследовании перед выпиской, существенно превышали аналогичные значения при среднетяжелом течении. ( $615,25 \pm 53,17$  относительно  $405,00 \pm 30,76$  пг/мл и  $675,06 \pm 53,70$  относительно  $353,58 \pm 30,82$  пг/мл, соответственно), СД у больных с тяжелым течением ( $665,77 \pm 108,97$  и  $737,71 \pm 100,11$ ) и среднетяжелым течением ( $227,35 \pm 45,15$  и  $132,50 \pm 11,30$ ), артериальной гипертензией (АГ) ( $576,24 \pm 60,44$  относительно  $354,10 \pm 38,41$  пг/мл и  $651,66 \pm 66,52$  относительно  $316,21 \pm 33,20$  пг/мл, соответственно), хроническом пиелонефрите ( $638,08 \pm 95,05$  относительно  $267,48 \pm 85,67$  пг/мл и  $697,56 \pm 117,72$  относительно  $233,87 \pm 77,14$  пг/мл, соответственно), у больных с бронхиальной астмой (БА) и анемией достоверные различия отмечались при выписке из стационара ( $592,25 \pm 132,60$  и  $656,69 \pm 125,81$ ) и ( $351,17 \pm 34,65$  и  $427,36 \pm 42,99$  соответственно) (таблица 3.18).

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, больные с отягощенным анамнезом, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, хроническим пиелонефритом, бронхиальной астмой, ожирением и анемией имели достоверно высокие показатели эндотелиальной дисфункции фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A в

остром периоде, которое сохранялось повышенным в период ранней реконвалесценции (в период выписки из стационара).

**Таблица 3.18**

**Результаты исследования показателей VEGF-A у больных COVID-19 в зависимости от сопутствующих заболеваний**

Сопутствующая патология	Тяжелая форма (86) VEGF 129,50 ± 18,29 пг/мл		Среднетяжелая форма (77) VEGF 129,50 ± 18,29 пг/мл	
	при поступлении	при выписке	при поступлении	при выписке
ИБС	615,25±53,17	675,06±53,70	405,00±30,76 *	353,58±30,82*
АГ	576,24±60,44	651,66±66,52	354,10±38,41*	316,21±33,20*
Ожирение	457,76±68,84	547,88±89,99	528,74±14,49	457,03±90,12*
Сахарный диабет	665,77±108,97	737,71±100,11	227,35±45,15	132,50±11,30*
Анемия	351,17±34,65	427,36±42,99	289,36±37,06	268,24±27,36 *
Бронхиальная астма	592,25±132,60	656,69±125,81	361,95±32,94	307,84±27,18*
Хр.пиелонефрит	638,08±95,05	697,56±117,72	267,48±85,67*	233,87±77,14 *

**Примечание:** \*- P<0.05 достоверна разница показателей относительно показателей тяжелого течения заболевания

Обследование показывает, что у больных в момент выписки из стационара наблюдалось обострение хронических сопутствующих заболеваний, требующих коррекции лекарственной терапии.

Нами проведен анализ динамики и взаимосвязи маркеров воспаления, коагуляции с маркером эндотелиальной дисфункции фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A у обследованных нами больных с ИБС и без ИБС (табл.3.19).

**Таблица 3.19**

**Сравнительная характеристика показателей маркеров воспаления, VEGF-A у обследованных больных COVID-19 в зависимости от наличия ИБС при выписке**

Показатель	Наличие ИБС (n=35)	Отсутствие ИБС (n=29)
VEGF-A 129,50 ± 18,29 пг/мл	555,66±67,58	427,36±152,99*
Д-димер <250 нг/л	595,42±123,65	490,79±68,75 *
СРБ < 5 мг/л	22,30±2,27	18,26±1,62 *

Прокальцитонин < 0,5мкг/л	0,59±0,08	0,50±0,08
Ферритин для муж.20-250 мкг/л для жен.10-120 мкг/л	258,37±28,08	295,05±47,62*
ИЛ-1 до 4,9 пг/мл	32,76±5,34	25,28±4,85 *
ИЛ-6 от 0-7,0 пг/мл	14,63±4,21	9,54±2,37*

**Примечание:** P<0.05 достоверна разница показателей относительно показателей в группе с отсутствием ИБС

Было проведено сравнение показателей эндотелиальной дисфункции фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A, маркеров воспаления и показателей коагуляции у пациентов (n-64) в момент выписки, т.е. в период ранней реконвалесценции, с учетом наличия или отсутствия ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на значительные различия между группами, в динамике большинство показателей отмечалась положительная направленность изменений (отмечалось значительное снижение показателей относительно значений при поступлении) (Д-димера, прокальцитонина, ферритина) (таблица 3.19). Однако уровень фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A (555,66±67,58 и 427,36±152,99 пг/мл, соответственно, P<0,05) СРБ (22,30±2,27 и 18,26±1,62 мг/л, соответственно, P<0,05), цитокинов (ИЛ1- 32,76±5,34 и 25,28±4,85 пг/мл, соответственно; ИЛ6-1 14,63±4,21 и 9,54±2,37 пг/мл, соответственно, P<0.05) в момент выписки, т.е. в период ранней реконвалесценции были значительно выше референсных значений в группе пациентов с ИБС.

Таким образом, повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A в плазме крови отражает прогрессирование эндотелиальной дисфункции, которое является одним из ключевых звеньев в патогенезе COVID-19. Диагностическая ценность определения маркера заключается в прогнозировании риска тяжелого течения COVID-19, а также риска развития ее отдаленных неблагоприятных последствий. Таким образом, было выявлено, что достоверно высокие показатели фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A и маркеров воспаления отмечались у больных мужского пола с тяжелой

формой болезни.

Маркеры воспаления, показатели эндотелиальной дисфункции и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) представляют собой важные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений как во время активной фазы заболевания, так и в процессе восстановления. Продолжительное нарушение функции эндотелия свидетельствует о повышенном риске обострения хронических заболеваний на фоне устойчивой эндотелиопатии при COVID-19. Таким образом, совершенствование методов лечения пациентов с COVID-19 с учётом состояния эндотелия представляется крайне актуальным и предполагает принятие обдуманных решений, включая возможность добавления эндотелиопротекторных средств в комплексную терапию.

### **§ 3.3. Оценка клинической эффективности использования глицирризиновой кислоты у больных с COVID-19.**

Результаты проведенных исследований по изучению патогенетической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции при COVID-19, осложненных бактериальной пневмонией показали, что маркеры эндотелиальной дисфункции достигают достоверно высоких показателей, имея сильную корреляционную связь с маркерами воспаления как в период поступления в стационар, так и в период выписки. В связи с этим, проведение патогенетической терапии с включением в терапию лекарственных средств, обладающих противовоспалительным, антиоксидантным и антифиброгенным действием в период ранней реконвалесценции COVID-19, является весьма целесообразным. В качестве такого препарата нами был выбран препарат на основе глицирризиновой кислоты (Фосфоглив, производство Россия – комбинированный препарат, действующим веществом являются фосфолипиды (Липоид С 100) (в пересчете на 100 % вещество) 0,50 г, натрия глицирризинат 0,20 г).

Оценка клинической эффективности использования глицирризиновой кислоты у больных с COVID-19 проведена путем проспективного исследования клинических и лабораторных данных 163 пациентов с COVID-19 (основная группа (n=81) больных, принимавшие дополнительную терапию, и контрольная группа (n=82) больных, не получившие препарат). Больные, которые получили стационарное лечение в клинике и были выписаны домой под наблюдение участкового врача, наблюдались нами в периоде ранней реконвалесценции. При этом, основная группа (81 пациента) – продолжали принимать антикоагулянтную терапию и дополнительно препарат фосфоглив на основе глицирризиновой кислоты и фосфотидилхолина, начиная со дня выписки по 2,5 г внутривенно в течение 5 дней, затем перорально по 200 мг х 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Основными критериями эффективности дополнительной терапии явились продолжительность основных клинических симптомов, нормализация (или снижение) уровней маркеров воспаления (СРБ, VEGF-A), а также сроки разрешения воспалительной инфильтрации в легких. Результаты данного анализа представлены в таблицах 3.20, 3.21, 3.22.

**Таблица 3.20**

**Сравнительная характеристика основных клинических симптомов у больных с COVID-19 в период ранней реконвалесценции до и после лечения (n=163)**

Клинические признаки заболевания	Контрольная группа (стандартная терапия) (n=82)		Основная группа (стандартная терапия + ГК) (n=81)	
	до лечения (%)	после лечения (%)	до лечения (%)	после лечения (%)
Кашель	89,3±0,89	55,20±0,13	86,4±0,15	10,29±0,18*
Одышка	65,71±0,64	25,09±0,20	59,4±0,72	4,06±0,25*
Головокружение	10,81±0,26	9,34±0,20	12,81±0,81	3,04±0,20*
Боли в суставах	7,09±0,26	6,90±0,34	8,13±0,16	2,71±0,46*
Слабость	89,57±0,68	72,20±0,15	90,16±0,73	15,29±0,18*

Боль в груди	7,04±0,24	6,07±0,18	6,81±0,56	2,04±0,24*
Потливость	32,71±1,41	4,32±0,28	33,8±0,64	3,34±0,20
Разрешение пневмонической инфильтрации	78,96±0,25	54,86±0,24	81,17±0,71	12,96±0,25*
SpO <sub>2</sub> < 93%	42,02±0,37	27,60±0,64	38,02±0,83	9,02±0,27*

**Примечание:** \* - P < 0,05 при сравнении с контрольной группой после лечения.

Анализ динамики клинических признаков болезни показал, что в основной группе пациентов получавших дополнительно препарат на основе «глициризированной кислоты», по сравнению с контрольной группой больных достоверно быстрее купировались такие клинические симптомы как кашель (P<0,05), одышка, головокружение, боли в суставах, слабость, боль в груди, нормализовались показатели сатурации (P<0,05), а также отмечалось раннее разрешение пневмонической инфильтрации в основной группе.

**Таблица 3.21**

**Показатели общего анализа крови у больных с COVID-19 в группах сравнения до и после лечения глицирризиновой кислотой (n=163)**

Показатели	Контрольная группа (стандартная терапия) (n=82)		Основная группа (стандартная терапия + ГК) (n=81)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гемоглобин (110-160 г/л)	102,13±1,99	109,15±2,31	112,0±1,3	118,10±0,89
Лейкоциты 4-9 тыс/мм <sup>3</sup>	8,51±1,47	7,20±0,23	7,68±1,02	6,41±0,48
Эритроциты (3,9-5,3 млн/мм <sup>3</sup> )	4,80±0,10	4,75±0,12	3,91±1,13	4,90±1,15
Тромбоциты (150-390 тыс/мм <sup>3</sup> )	255,67±4,14	238,42±18,92	247,61±3,82	224,57±3,15
Сегментоядерные нейтрофилы - 47-72%	78,4±0,49	67,3±1,0	72,8±0,63	50,4±0,47*
Палочкоядерные нейтрофилы - 1-6 %	6,9±0,4	6,1±0,2	7,6±1,01	3,6±0,7

Эозинофилы-0,5-5%	3,4±0,5	2,3±0,3	2,7±0,8	3,7±0,3
Базофилы 0-1%	0,5±0,1	0,3±0,1	0,7±0,82	0,4±0,1
Моноциты 3-11%	5,1±0,6	7,9±0,8	4,2±0,7	6,1±0,7
Лимфоциты (19-37%)	20,25±0,85	26,91±0,91	21,3±0,91	29,15±0,78
СОЭ (1-15 мм/ч)	20,95±1,49	17,42±1,13	22,93±1,49	12,12±1,17*

**Примечание:** \* -  $P < 0,05$  при сравнении с контрольной группой после лечения.

Сравнительные наблюдения уровня показателей общего анализа крови показали, что у пациентов, перенесших COVID-19, на фоне терапии «глицирризиновой кислотой» в основной группе показатели лейкоцитов после лечения были в пределах нормативных показателей в обеих группах и достоверных различий между группами не выявили, однако уровень сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ были достоверно снижены по сравнению с группой больных, которые не получали дополнительно препарат фосфоглив (табл.3.21).

В таблице 3.22 представлены результаты сравнительного анализа маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с COVID-19 контрольной и основной группы до и после лечения фосфогливом.

**Таблица 3.22**

**Сравнительная характеристика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с COVID-19 контрольной и основной группы до и после лечения фосфогливом (n=163)**

Клинические признаки заболевания	Контрольная группа (стандартная терапия) (n=82)		Основная группа (стандартная терапия + глицирризиновая кислота) (n=81)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СРБ (менее 5 мг/л)	98,10±1,08	24,60±0,67	87,12±2,03	6,32±0,67*
VEGF-A (<129,50 пг/мл)	146,56±17,59	131,28±12,7	142,13±21,5	106,3±0,15*

**Примечание:** \* -  $P < 0,05$  при сравнении с контрольной группой после лечения глицирризиновой кислотой

Как видно из таблицы 4.17, уровень С-реактивного белка в группах сравнения после лечения достоверно различался ( $P < 0,05$ ) и достигал нормативных показателей в группе больных, которые дополнительно принимали препарат на основе глицирризиновой кислоты. Уровень VEGF-A в обеих группах при выписке из стационара был выше нормативных показателей, в динамике уровень VEGF-A в группах сравнения имел достоверные различия ( $P < 0,05$ ) и достиг пределов нормы в группе больных, которые дополнительно получали препарат на основе глицирризиновой кислоты. При этом у всех пациентов, получавших препарат на основе глицирризиновой кислоты, не было зафиксировано побочных явлений и непереносимости препарата.

Таким образом, в сравниваемых группах больных достоверно чаще отмечалась положительная динамика купирования клинических симптомов, некоторых лабораторных показателей, остаточных проявлений в легких на рентгенограммах/КТ пациентов, которые получали терапию с использованием препарата на основе глицирризиновой кислоты в дополнение к стандартной терапии.

Также, сравнительная характеристика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с COVID-19 контрольной и основной группы после лечения глицирризиновой кислотой показала достоверную разницу в показателях, где в группе больных, которые получали препарат на основе глицирризиновой кислоты (фосфоглив) достоверно чаще нормализовались, тогда как в группе сравнения еще оставались на уровне выше нормальных показателей.

Таким образом, учитывая имеющиеся многочисленные результаты исследований, доказывающих противовоспалительное, антифибротическое действие данного вещества, заключающееся в подавлении пролиферативной фазы воспалительного процесса при воспалительных процессах различной этиологии (Кондратенко Р. М. 2021; Bailly C., Vergoten G. 2020; Ding H., Deng W., Ding L., Ye X. et al. 2020; EAH M., Peng Y., Wang Z., Qiang X., Zhao Q. 2022),



а также результаты нашего наблюдения указывают на целесообразность использования препаратов, включающих в состав глицирризиновую кислоту - фосфоглив при терапии больных с COVID-19.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящее время, несмотря на снижение регистрации тяжелых форм COVID-19, отдаленные последствия данного заболевания до сих пор являются актуальными. Кроме этого, мутирование вируса SARS-COV-2 в будущем может привести к появлению новых вариантов коронавируса, что может способствовать эпидемическим подъемам заболеваемости.

Обзор литературных данных по клинике, патогенетическим особенностям COVID-19 показывает, что эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии многих заболеваний и состояний, в том числе в активной фазе новой коронавирусной инфекции COVID-19 и постковидном синдроме (Ройтман Е.В.2021). При развитии COVID-19 ключевую роль играют продолжающееся воспаление, гипериммунный ответ и нарушение функции эндотелия (Некаева Е. С., Большакова А. Е., Малышева Е. С. и др.2021). На текущий момент существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению механизмов развития эндотелиальной дисфункции в острой фазе заболевания и на этапе раннего восстановления после перенесенной COVID-19 с развитием пневмонии. Все выше сказанное объективно обосновывает необходимость изучения патогенетических звеньев эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19, а также определения спектра бактериальных патогенов, приводящих к осложнениям при COVID-19.

С учетом вышеизложенных, нами была поставлена цель исследования: определение патогенетической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции при COVID-19, ассоциированной пневмонией.

Для решения поставленной задачи предполагалось выполнить следующее:

- определить специфику клинической картины и лабораторных показателей при COVID-19 с сопутствующей пневмонией;
- оценить выраженность эндотелиальной дисфункции посредством измерения концентрации VEGF-A у пациентов с COVID-19 и пневмонией.

Результаты проведенных исследований подтвердили взаимосвязь между уровнем маркера эндотелиальной дисфункции – фактором роста эндотелия сосудов VEGF-A – и такими параметрами, как пол, возраст и степень тяжести заболевания. Было установлено, что, помимо общего повышения уровня VEGF-A у всей исследованной группы, он особенно значительно повышен у мужчин с тяжелым течением коронавирусной инфекции, уже при первоначальном обследовании ( $407,97 \pm 56,22$  пг/мл относительно показателей у женщин  $271,63 \pm 42,73$  пг/мл), так и при выписке ( $492,60 \pm 72,63$  относительно  $357,36 \pm 50,06$  пг/мл,  $P < 0,05$ ). Такая же динамика выявлена и в показателях ИЛ-1 ( $44,33 \pm 6,51$  и  $28,48 \pm 5,19$  относительно показателей женщин  $31,46 \pm 5,31$  и  $19,62 \pm 3,36$  при поступлении и при выписке, соответственно), ИЛ-6 ( $50,58 \pm 9,90$  и  $23,34 \pm 2,96$  относительно показателей женщин  $41,92 \pm 10,78$  и  $19,62 \pm 3,36$ , при поступлении и при выписке, соответственно), ферритина – у лиц мужского пола они достоверно выше, чем у женщин, как при поступлении, так и при выписке ( $427,78 \pm 51,26$  относительно показателей у женщин  $370,53 \pm 42,01$  и  $341,57 \pm 38,40$  относительно  $308,96 \pm 30,44$  мкг/л,  $P < 0,05$ ). Анализ динамики маркера фактора роста VEGF-A показал прямую зависимость развития различной степени осложнений. Согласно исследованиям, при выписке больных с тяжелой формой заболевания наблюдалось достоверно повышенные показатели VEGF-A по сравнению с показателями больных с среднетяжелой формой болезни ( $P < 0,05$ ). Развитие таких осложнений у обследованных нами больных как сахарный диабет, ДН 3 степени, острой сердечно-сосудистой недостаточности, энцефалопатии сопровождались высоким уровнем эндотелиальной дисфункции, наиболее выраженный при тяжелом течении заболевании ( $686,05 \pm 59,66$ ;  $86,05 \pm 59,6$ ;  $793,11 \pm 193,35$  и

758,01±93,51, соответственно,  $P<0,01$ ). При анализе маркеров эндотелиальной дисфункции VEGF-A у обследованных нами больных ( $n=163$ ) с сопутствующими заболеваниями (ИБС, АГ, анемия, сахарный диабет, хронический пиелонефрит и ожирение) показатель VEGF-A был достоверно выше, наиболее выраженный у больных с тяжелой формой заболевания.

Таким образом, повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A в плазме крови свидетельствует о прогрессировании эндотелиальной дисфункции – важного звена в патогенезе COVID-19. Измерение уровня этого фактора в плазме крови у пациентов с сопутствующими заболеваниями может быть использовано для диагностики и прогнозирования риска осложненного течения COVID-19, а также для оценки вероятности развития долгосрочных последствий заболевания. Также, выявлена сильная прямая корреляционная связь уровня VEGF-A при тяжелой форме заболевания с С реактивным белком ( $r=0,714$ ), прокальцитонином ( $r=-0,826$ ), с Д-димером ( $r=0,933$ ), а при среднетяжелой форме заболевания сильную прямую корреляционную связь уровня VEGF-A с С реактивным белком ( $r=0,888$ ), с Д-димером ( $r=0,808$ ), с прокальцитонином ( $r=0,829$ ). Учитывая выраженную взаимосвязь вышеуказанных маркеров, становится понятным, что уровни СРБ, Д-димера, VEGF-A могут указывать на степень воспалительной реакции и тяжесть состояния пациента, следовательно могут использоваться для оценки эффективности проводимой терапии, прогнозировании различных осложнений.

Оценка клинической эффективности использования фосфоглива (глицерризиновая кислота +фосфотидилхолин) у больных с COVID-19 проведена путем проспективного исследования клинических и лабораторных данных 163 пациентов с COVID-19 (основная группа ( $n=81$ ) больных, принимавшие дополнительную терапию, и контрольная группа ( $n=82$ ) больных, не получившие препарат). Больные, которые получили стационарное лечение в клинике и были выписаны домой под наблюдение участкового врача, наблюдались нами в периоде ранней реконвалесценции. При этом,

основная группа (81 пациента) – продолжали принимать антикоагулянтную терапию и дополнительно препарат на основе «глицирризиновой кислоты» начиная со дня выписки по 2,5 г внутривенно в течение 5 дней, затем перорально по 200 мг х 3 раза в сутки в течение 10 дней. Основными критериями эффективности дополнительной терапии явились продолжительность основных клинических симптомов, нормализация (или снижение) уровней маркеров воспаления (уровень лейкоцитов, СРБ, VEGF-A), а также сроки разрешения воспалительной инфильтрации в легких. При этом, сравнительная характеристика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с COVID-19 контрольной и основной группы после лечения глицирризиновой кислотой показала достоверную разницу в показателях, где в группе больных, которые получали препарат на основе глицирризиновой кислоты (фосфоглив) достоверно чаще нормализовались, тогда как в группе сравнения еще оставались на уровне выше нормальных показателей.

В заключение нужно отметить, что полученные результаты исследования по патогенетической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции при COVID-19, ассоциированных пневмонией позволили сделать вывод об основных клинических и лабораторных признаках осложнений, определить основные факторы риска и предикторы тяжелых форм при COVID-19.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-лабораторная картина COVID-19 с сопутствующей пневмонией демонстрировала преобладание случаев средней степени тяжести (47%) и тяжелых случаев (53%). Среди обследованных пациентов число женщин превышало число мужчин, а возраст большинства составлял более 50 лет (средний возраст  $52,4 \pm 0,99$  года; диапазон значений от 18 до 89 лет). При этом в 73,8% случаях больные имели сопутствующую патологию (ИБС, ГБ, СД, хронический пиелонефрит, ожирение), причем сопутствующие заболевания выявлены у больных с тяжелой формой заболевания в 1,7 раз чаще, чем у больных со среднетяжелой формой. В 42,8% случаях выявлено до 25% поражения легочной ткани (КТ-1), в 22,2% случаях от 25% до 50% поражения легочной ткани (КТ-2) и в 35% случаях выше 50% (КТ-3), показатели  $SpO_2 \leq 90\%$  отмечено у 61,54% обследованных больных. С выздоровлением выписаны 88,5% больных, 7,6% пациентов переведены в терапевтические отделения, 2,4% пациентов переведены в кардиологическое отделение, 3 (1,5%) пациента переведены в отделение пульмонологии для продолжения лечения.

2. Выявлена сильная прямая корреляционная связь уровня VEGF-A с маркерами воспаления - цитокином ИЛ-1, с СРБ, с ферритином, с ПКТ, и в периоде ранней реконвалесценции с цитокином ИЛ-6, что подтверждает его роль как биомаркера воспаления, развития эндотелиальной дисфункции как в остром периоде, так и в периоде ранней реконвалесценции.

3. Патогенетическое действие глицирризиновой кислоты в лечении больных COVID-19, ассоциированных пневмонией заключается в достоверно быстром купировании остаточных клинических проявлений (кашель, слабость, поражение легочной ткани, сатурации) и лабораторных показателей (нормализации уровня лейкоцитов, СРБ, VGEF-A) по сравнению с группой больных, которые получали только традиционную терапию, что обусловлено его противовоспалительным действием.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баклаушев В.Л., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика, лечение// Клиническая практика.- 2020.- №11(1).-[С.7-20.]
2. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н. и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечнососудистые заболевания // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2020. - №9 (2). –[С.17-28].
3. [Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19 // Сеченовский вестник.- 2020.- №11 \(2\).- \[С.50-61\]](#)
4. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации// Пульмонология.- 2020.- №30(5).-[С.688-699] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>
5. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19//Consilium Medicum.-2021.-№23 (6).- [С.469–476]. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200939
6. Вологжанин Д. А., Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Генетика COVID-19 //Клиническая практика. – 2021. – Т. 12. – №. 1. [– С. 41-52].
7. Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией, 9 версия, Министерство здравоохранения Республики Узбекистан от 2021 года 9 сентября, № 223 приказ приложение №2.-2022.-[142 с].
8. Всемирная организация здравоохранения. Лекарственная терапия при COVID-19. Вариативные рекомендации. - 2022. – [125 с].
9. Выхристенко Л.Р., Счастливленко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестник ВГМУ.- 2021.- Том20, №1.-[С.7-23].
10. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. Клиническая

характеристика 1007 больных тяжёлой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. -2020.- № 2.- [С. 21–29].

11. Горбунов А. А., Сорокина Л. Е., Чегодарь Д. В., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И. Диагностика COVID-19: современное состояние проблемы и перспективы в отрасли. – 2020. - Т.10, №2.- [С.69-77] DOI: 10.37279/2224-6444.

12. Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.- 2020.- № 9 (3).- [С. 25–32].

13. Жумамуродов С.Т., Нурузова З.А. Инфекции, сопутствующие течению COVID-19// Вестник ТМА.-2021.-№ 3.- [С. 18-21].

14. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований// Клиническая практика.-2020.-№11(2).- [С.60-76] In Press. doi: 10.17816/clinpract34849

15. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалёва Л.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19.-Атлас. М., 2020.- [116 с].

16. Зайцев А. А. Нетяжелая внебольничная пневмония //РМЖ. – 2021. – Т. 29. – №. 3. – [С. 19-23].

17. Зайцев А. А., Синопальников А. И. «Трудная» пневмония. Пособие для врачей //Медконгресс. М. – 2020. [30 с].

18. Зайцев А.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М., Чернов С.А. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) //Лечащий врач. – 2020. – №. 6. – [С. 74-79].

19. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология.- 2020.- №1.- [С.78-81].

20. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. //Методические рекомендации. Consilium Medicum.-2020.-№22 (11).- [С. 91–97], DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
21. Иванова Г.Е., Баландина И.Н., Батышева Т.Т. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 2 от 31.07.2020 [150 с].
22. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени// Архив внутренней медицины.- 2020.-N.10(3).- [С.188–197]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>.
23. Имамова И.А., Ахмедова М.Д., Туйчиев Л.Н. и др. Место и роль глюкокортикостероидных препаратов в лечении COVID-19: от теории к практике// Инфекционные болезни. -2022.- №20 (2).- [С.104–110]. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2- [С.104-110]
24. Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Кореневская И.В. Легочный фиброз как исход COVID-19 пневмонии//Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.-2021.-№18(4). [-С.413-421]. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-413-421>
25. Ким К.Х., Чой Дж.У., Мун Дж., Акилов Х. и др. Клинические особенности COVID-19 в Узбекистане //Журнал корейской медицинской науки. – 2020. – Т. 35.№.45.- [С.35-40] PMID: 33230989 PMCID: PMC7683242 DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e40
26. Коваленко Ю.С., Иванова Л.А., Король И.В., Бижева Т.В. Сахарный диабет и COVID-19. Особенности взаимного влияния двух пандемий // Вестник современной клинической медицины.- 2021.- Т. 14, вып. 4.-[С.58–66]. DOI: 10.20969/VSKM
27. Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений // Системные гипертензии.-2022.-Т.19,№4. – [С.37-44]. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-37-44>



28. Кондратенко Р. М. Глицирризиновая кислота и родственные тритерпеноиды солодкового корня в синтезе перспективных биологически активных соединений: Автореф. дисс. ...докт.хим. наук- ВАК РФ, 2006.- [48с].

29. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез Covid-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легких - вариантом ангиогенного отека легких// Вестник Российской академии медицинских наук.- 2020.- т.75. №2 – [С.115-117].

30. Михайлов А.Н., Нечипоренко А.С., Водянова О.В. КТ-семиотика COVID-19 // Современные достижения белорусской и мировой медицинской науки и практики.- 2020.- № 6.- [С. 4-8].

31. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулькарнаев А.Б. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: Результаты наблюдения 585 больных находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области // Альманах клинической медицины. - 2020.- 48.- [С.1–10]. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-040

32. Муминов Д.К. Ранняя реабилитация больных, перенесших COVID 19 инфекцию (Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты)// Journal of Biomedicine and Practice. -2021.-Т. 6,№ 3.- [С. 220-226].

33. Некаева Е. С., Большакова А. Е., Малышева Е. С. и др. Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и 23 гемореологических нарушений у пациентов с COVID-19 // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. – 2021. – №6.- [С. 1-9] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31221>.

34. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика// Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020.- [71 с].

35. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические

аспекты//Архивъ внутренней медицины.-2020.-Т.10, №2.- [С. 87-93]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93

36. Никонова А. А. , Файзулов Е. Б., Грачева А. В., Исаков И. Ю., Зверев В. В. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств коронавируса SARS-COV-2 в условиях глобального распространения //Acta Naturae - 2021. - Т. 13. - №. 3. – [С. 77-89].

37. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.-2020.-№19(3).- [С.90-98]. [https:// doi.org /10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98](https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98)

38. Петрушин М. А., Терещенко Е. В., Мельниченко П. И. и др. Успешное применение комбинированной экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения при лечении новой коронавирусной инфекции, осложненной развитием полиорганной дисфункции у беременной //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – №. 4. – [С. 37-47].

39. Погонченкова И. В. Особенности реабилитации больных и переболевших COVID-19 //Московская медицина. – 2021. – №. 3. – С. 26-28.

40. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. //Проблемы особо опасных инфекций.- 2020.-№ 4.- [С.99–105].

41. Попова А.Ю., Руженцова Т.А., Хавкина Д.А. и др. Опыт международного сотрудничества по организации учреждениями здравоохранения противоэпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19 в Республике Узбекистан// Проблемы особо опасных инфекций.- 2021.-№ 3.- [С.122–128] DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-122-128.

42. Попович Ю.Г., Рахимова Р.Ж., Ахметжанова Д.О. COVID 19 – новая инфекция XXI века // Наука и Здравоохранение.- 2020.-№ 4 (Т.22).- [С. 15-23] doi:10.34689/SH.2020.22.4.002

43. Рахимова В. Ш., Ярмухамедова Н. А. Некоторые аспекты поражения печени при SARS-COV-2 //Биология. - 2021. - №. 1. –[С. 125].

44. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А.// Проблемы стандартизации в здравоохранении.-2021.-№7-8.- [С.3-96]. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
45. Ройтман Е.В. Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы)// Медицинский совет.-2021.-№14.- [С.78–86]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-78-86>.
46. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19)// The Scientific Heritage.- 2020.-№2(49).- [С. 49–58].
47. Савостьянов В.В. Особенности клинического течения COVID-19 // Научный журнал.- 2020.- №4 (49)- [С.69-71].
48. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Черняк А.В., Малащенко М. М. Диффузионная способность легких при обследовании пациентов, перенесших COVID-19 // Практическая пульмонология.- 2020.- №4.- [С.34-37].
49. Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л. и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19 // Пульмонология. - 2021. Т.-31(5).- [С.571-579]. [https://doi.org/ 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579)
50. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19//Пульмонология.- 2020.- 30(5).- [С.519-532]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>
51. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences.- 2015.- №5.- [С.78-91].
52. Семёнова С. Г., Цыркунов В.М., Кондратович И.А. Фактор роста эндотелия сосудов в оценке степени тяжести COVID-19: материалы

Национального конгресса по инфекционным заболеваниям, Ташкент, 24-25 марта 2022 г. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2022. – № 2 (спец. вып.). – [С. 6-12].

53. Синопальников А. И. Пандемия COVID-19 – Антибактериальная терапия // КМАХ.- 2021.- №1.- [С.5-15].

54. Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С. и др. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии // Современные проблемы науки и образования. - 2020. - №3. – [С.96-101] DOI: 10.17513/spno.29905.

55. Терновой С.К., Серова Н.С., Беляев А.С. и др. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов // Российский электронный журнал лучевой диагностики.- 2020. -№ 10 (1).- С. 8–15.

56. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы)//Медицинский совет.-2021.- № (16).- [С.60–77]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.

57. Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии // Акушерство, гинекология и репродукция. -2020. -№ 14(2).- [С.132-147]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>

58. Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание// Клиническая фармакология и терапия. -2021.-№30(1).- [С.5-15].

59. Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г., Маев И.В. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией // Медицинский совет.- 2022.- Т. 16, № 6.- [С. 44–49]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49.

60. Шелканов М. Ю. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение //Инфекция и иммунитет. - 2020. - Т. 10. - №. 3. – [С. 421-445].

61. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы.// РМЖ.- 2022.-№3.- [С.20-23].
62. Ackermann M, Gaumann A, Mentzer SJ. et al. Plexiform Vasculopathy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. //Am J Respir Crit Care Med.- 2017.-N. 196.-[P.48–51]. doi:10.1164/rccm.201703-0591IMGoogle Scholar.
63. Ackermann M, Stark H, Neubert L. et al. Morphomolecular motifs of pulmonary neoangiogenesis in interstitial lung diseases// Eur Respir J.- 2020.- N.55: 1900933. doi:10.1183/13993003.00933-2019.
64. Ackermann M., Stijn E. V., Kuehnelt M., Haverich A. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 383. – №. 2. – [С. 120-128]. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
65. Agostini F, Mangone M, Ruiu P, Paolucci T. et al. Rehabilitation setting during and after Covid-19: An overview on recommendations.// J Rehabil Med.- 2021.- Jan 5.-53(1): jrm00141. doi: 10.2340/16501977-2776. PMID: 33284353; PMCID: PMC8772378.
66. Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, Ogbourne SM. et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis// Thromb Haemost.- 2003.-89.- [C.561-572]. PMID:12624642
67. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., Shaar B.A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis// Clin Microbiol Infect. -2022 May.- N.28(5).-[P.657-666]. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35124265; PMCID: PMC8812092.
68. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jenks J.D. et al., COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment.//J Fungi (Basel).-2020,Jun 24.- N6(2).-[P.91]. doi: 10.3390/jof6020091. PMID: 32599813; PMCID: PMC7346000.

69. Bailly C., Vergoten G. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2020. - 107618. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107618>.
70. Bajgain K.T., Badal S., Bajgain B.B., Maria J. Santana COVID-19 and Comorbidities: A Summary of Findings. // *Am J Infect Control*. - 2021, Feb. - T. 49(2). - [P.238–246] 2020. PMID: 32659414 PMCID: PMC7351042 DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.213
71. Barh D., Tiwari S., Andrade B.S., Weener M.E. et al. A novel multi-omics-based highly accurate prediction of symptoms, comorbid conditions, and possible long-term complications of COVID-19 // *Molecular omics*. – 2021. – T. 17. – №. 2. – [C. 317-337].
72. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. // *JAMA*. - 2020. - N. 324(8). - [P.799-801].
73. Borczuk A.C., Alain C. Borczuk, Steven P. Salvatore, Surya et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City // *Modern Pathology*. – 2020. – T. 33. – №. 11. – [C. 2156-2168].
74. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series // *The Lancet*. - 2020. - 396(10247). - [P.320–332]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
75. Cai J., Li H., Zhang C., Chen Z. et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 // *Cell metabolism*. – 2021. – T. 33. – №. 2. – [C. 258-269].
76. Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F. et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists // *Virchows archiv*. – 2020. – T. 477. – [C. 359-372].

77. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. About variants of the virus that causes COVID-19. - Atlanta (USA) CDC, 2021.- <https://www.cdc.gov/covid/php/surveillance/vaccine-effectiveness-studies.html>

78. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People at Higher Risk. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>. March 8, 2020

79. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // bioRxiv. 2020.02.03.931766. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>

80. Chan J.F., Yuan Sh., Kok K.H., Kai-Wang To K. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // The Lancet. – 2020. – T. 395. – №. 10223. – [C. 514-523].

81. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. – 2020. – № 395. – [P. 507-513]. doi 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

82. Chiodo F., Bruijns S., Rodriguez E., Li E. et al. Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. // bioRxiv, May 14, 2020; DOI: 10.1101/2020.05.13.092478.

83. Chousterman, B. G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis // Seminars in immunopathology.-2017. - Vol. 39, № 5. – [P. 517-528].

84. Datta S.D., Talwar A., Lee J.T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications.// JAMA.- 2020.- 324(22).-[P. 2251–2252]. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.22717>.

85. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies// Semin

Thromb Hemost.- 2020 Oct.-46(7).-[P.763-771]. doi: 10.1055/s-0040-1715456. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32882719; PMCID: PMC7645842.

86. Ding H., Deng W., Ding L., Ye X. et al. Glycyrrhetic acid and its derivatives as potential alternative medicine to relieve symptoms in nonhospitalized COVID-19 patients//J. Med. Virol.- 2020.-T.92.-[P.2200–2204]. doi: 10.1002/jmv.26064. - DOI - PMC – PubMed.

87. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients // Proc Natl Acad Sci U S A.- 2020.-T.117(17).-P.9490-9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253318; PMCID: PMC7196837.

88. EAH M., Peng Y., Wang Z., Qiang X., Zhao Q. Synthesis, Antiviral, and Antibacterial Activity of the Glycyrrhizic Acid and Glycyrrhetic Acid Derivatives. Russ J Bioorg Chem. 2022;48(5): [P. 906-918]. doi: 10.1134/S1068162022050132. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35919388; PMCID: PMC9333650.

89. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation//Thromb Res.-2020.-T.190.-[P.62]. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014

90. Fan J, Li X, Gao Y, Zhou J. et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19.//J Infect.- 2020, Sep.-T.81(3).-[P.64-67]. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.047. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32579991; PMCID: PMC7306202.

91. Fignani D, Licata G, Brusco N, Nigi L. et al. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic  $\beta$ -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature// Front Endocrinol (Lausanne).- 2020.- N.13.-[P.11]:596898. doi: 10.3389/fendo.2020.596898. PMID: 33281748; PMCID: PMC7691425.

92. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E. et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-



19) patients: a systematic review and meta-analysis //Clinical microbiology and infection. – 2021. – T. 27. – №. 1. – [C. 19-27].

93. Fogarty L. Townsend Morrin H. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // Journal of thrombosis and haemostasis. - 2021. - Vol. 19, № 10. – [P. 2546-2553].

94. Forster P. Forster. M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes //Proc. Natl. Acad. Sci. – 2020. – T. 117. – [C. 9241-9243].

95. Galya V. Klink, Ksenia R. Safina, Sofya K. et all. Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia //MedRxiv. – 2021. – C. 2021.05. 25.21257695.

96. Gao Z., Xu Y., Sun C., Wang X., Guo Y., Qiu S., Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19.// J Microbiol Immunol Infect. -2021.-T.54(1).-[P.12-16]. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.001

97. Gemcioglu E, Erden A, Davutoglu M. et al. Acute ischemic stroke in a lupus anticoagulant-positive woman with COVID-19.// J Clin Rheumatol -2020.-26(6).-[P.236-7].

98. Gladkikh A., Dolgova A., Dedkov V., Sbarzaglia V. et all. Characterization of a Novel SARS-CoV-2 Genetic Variant with Distinct Spike Protein Mutations //Viruses. – 2021. – T. 13. – №. 6. – [C. 1029].

99. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et all. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study.// Lancet Haematol- 2020.-N.7(8).-[P.575-82].

100. Grobler C., Maphumulo S.C., Grobbelaar L.M., Bredenkamp J.C.et all. Covid-19: The rollercoaster of fibrin (ogen), d-dimer, von willebrand factor, p-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes //International journal of molecular sciences. – 2020. – T. 21. – №. 14. – [C. 5168].

101. Guo T., Fan Y., Chen M. et all. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol.-2020.-N. 5 (7).-[P. 811-818].

102. Han H., Yang L., Liu R., Liu F. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection //Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2020. – T. 58. – №. 7. – [C. 1116-1120].
103. Hanada S., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia.//Front Immunol.-2018,Nov.-N16;9.- [P.2640]. doi: 10.3389/fimmu.2018.02640. PMID: 30505304; PMCID: PMC6250824.
104. Hann W., Tipih T., Makoah N. et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis// mBio.- 2021, Feb 9.-N.12 (1).- [P.03647]-20. doi: 10.1128/mBio. 03647-20.
105. He X., Lau E., Wu P., Deng X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 //Nature medicine. – 2020. – T. 26. – №. 5. – [C. 672-675].
106. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor //cell. – 2020. – T. 181. – №. 2. – [C. 271-280].
107. Hou Y., Zhao J., Martin W., Kallianpur A. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study //The Lancet. – 2021. – T. 397. – №. 10270. – [C. 220-232].
108. Hung C.F., Wilson C.L., Schnapp L.M., Pericytes in the Lung. Adv Exp// Med Biol.- 2019.-1122.-[P.41-58]. doi: 10.1007/978-3-030-11093-2\_3. PMID: 30937862.
109. Huttner B.D., Catho G., Pano-Pardo L.G., Pulcini C. et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! //Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – T. 26. – №. 7. – [C. 808-810].
110. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19. Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun. Rev. 2020;19(7). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/>

111. Kaser A. Genetic risk of severe Covid-19 //New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 383. – №. 16. – [C. 1590-1591].
112. Kim O. V., Matlubov M. M., Mukhamedieva N. U. Review of Antibiotik therapy in SARS-COV-2 associated with bacterial diseases. Journal of cardiorespiratory research.- 2020.- Special Issue.-N1, [P.55-56].
113. Koichi Yuki, Miho Fujiogi, Sophia Koutsogiannaki ‘COVID-19 pathophysiology: A review’ //Clinical Immunology. – 2020.-T. 215.-P.345-358
114. Lai C. C., Wang C. Y., Hsueh P. R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2020. – T. 53. – №. 4. – [C. 505-512].
115. Lai C.-C., Liu Y.H., Wang C.-Y., Wang Y.-H. et all. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. J Microbiol Immunol Infect. 2020;53:404-412. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
116. Langford BJ, So M, Raybardhan S. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020;26(12):162-9.
117. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet 2020;395:1517-20.
118. Loeffelholz M. J., Tang Y. W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art //Emerging microbes & infections. – 2020. – T. 9. – №. 1. – [C. 747-756].
119. Long B., Brady W. J., Koyfman A., Gottlieb M.// Cardiovascular complications in COVID-19 / American journal of emergency medicine. - 2020. - Vol. 38, № 7. –[P. 1504-1507].
120. M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel et all. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // The New England journal of medicine. - 2020. - Vol. 383, № 2. – [P. 120-128].

121. Matsuyama Sh., Nao N., Shirato K., Kawase M. et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – T. 117. – №. 13. – [C. 7001-7003].
122. Meng B., Kemp S., Papa C., Datir R. et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B. 1.1. 7 //Cell reports. – 2021. – T. 35. – №. 13. – [C. 109292].
123. Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Y. et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study //Klinicheskaya farmakologiya i terapiya= Clin Pharmacol Ther. – 2020. – T. 29. – №. 4. – [C. 17-25].
124. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R. et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19.//JAMA.- 2021, Apr., 20.-T.325(15).-[P.1525-1534]. doi: 10.1001/Jama.- 2021.3331. Erratum in: JAMA. 2021 Nov 9;326(18):1874. PMID: 33729425; PMCID: PMC7970386.
125. Morris D.E., Cleary D.W., Clakke S.C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics// Front Microbiol.- 2017.-N.8.-[P.1041]. DOI: 10.3389/ fmicb.2017.01041.
126. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP. Et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19// Arterioscler Thromb Vasc. Biol.- 2020, Oct.-T.40(10).-[P.2404-2407]. doi: 10.1161/ATVBAHA. 120. 314860. Epub 2020 Aug 7.
127. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review.//JAMA Netw Open.-2021, May.-N.3;4(5).[P.2111417]. doi: 10.1001 /jamanetworkopen.2021.11417. PMID: 34037731; PMCID: PMC8155823.
128. Noor F. M., Islam M. M. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis //Journal of community health. – 2020. – T. 45. – №. 6. – [C. 1270-1282].

129. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis //Tropical medicine and infectious disease. – 2020. – T. 5. – №. 2. – [C. 80].

130. Panina I.Yu., Rumyantsev A.Sh., Menshutina M.A. Specific functions of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. Nefrologiya. 2007;11 (4):[28-46]. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-4-28-46>

131. Patel, M.A., Knauer, M.J., Nicholson, M. et al. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism.// Mol Med.-2022.-28.- [P.122] <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00548-8>.

132. Peter M George, Shaney L Barratt, Robin Condliffe, Sujal R Desai, Anand Devaraj et all. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia //Thorax. – 2020. – T. 75. – №. 11. – [C. 1009-1016].

133. Peyvandi F, Artoni A., Novembrino C., Aliberti S. et all. Hemostatic alterations in COVID-19.// Haematologica.- 2021,May.-N 1;106(5).-[P.1472-1475]. doi: 10.3324/haematol.2020.262634. PMID: 32855280; PMCID: PMC8094101.

134. Phipps M.M., Barraza L.H., LaSota E.D., Sobieszczyk M.E. et all. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort.// Hepatology.- 2020.- Sep.- 72(3).- [P.807-817]. doi: 10.1002/hep.31404. PMID: 32473607; PMCID: PMC7300739.

135. Polak S.B., van Gool I.C., Cohen D. et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression.// Mod Pathol.- 2020.-33(11).-[P.2128–2138]. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3.

136. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review //Clinical Microbiology and Infection. – 2021. – T. 27. – №. 9. – [C. 1250-1261].

137. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E.; Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after

coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review//Clin Microbiol Infect.-2021, Sep.-N.27(9).-[P.1250-1261]. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.015. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34171458; PMCID: PMC8220864.

138. Rambaut A., Holmes E., O'Toole A., Hill V. et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology //Nature microbiology. – 2020. – T. 5. – №. 11. – [C. 1403-1407].

139. Rawson T.M., Moore L.SP., Zhu N., Ranganathan N. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing//Clin Infect Dis.-2020,Dec.-N3;71(9).-[P.2459-2468]. doi: 10.1093/cid/ciaa530. PMID: 32358954; PMCID: PMC7197596.

140. Santonja C., Heras F., Núñez L. et al. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient// Br J Dermatol.- 2020.-N183(4).-[P.778-80].

141. Selyutina O. Yu., Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier - From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug// International Journal of Pharmaceutics.- 2019.- N. 559.-[P. 271-279].

142. Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B., et al. Kepkoet D. et al. COVID-19 and older adults: what we know //Journal of the American Geriatrics Society. – 2020. – T. 68. – №. 5. –[C. 926-929].

143. Sharov K.S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections// J Glob Health.- 2020, Dec.-N.10(2).-[P.020504]. doi: 10.7189/jogh.10.020504. PMID: 33110587; PMCID: PMC7568231.

144. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet Infect. Dis. 2020. Vol.20, №4. [P.425–434]. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4

145. Sieswerda E., de Boer M., Marc M., Bonten J., Boersma W. et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19—an evidence based guideline //Clinical Microbiology and Infection. – 2021. – T. 27. – №. 1. – [C. 61-66].
146. Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease// J Med Virol.-2021,Mar.-N.93(3).-[P.1320-1342]. doi: 10.1002/jmv.26610. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33073355.
147. Strumiliene E., Zeleckiene I., Bliudzius R., Samuilis A. et al. Follow-up analysis of pulmonary function, exercise capacity, radiological changes, and quality of life two months after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia //Medicina. – 2021. – T. 57. – №. 6. – [C. 568].
148. Su X., Wu L., Hu M., Dong W. et al. Glycyrrhizic acid: A promising carrier material for anticancer therapy// Biomed Pharmacother.- 2017, Nov.-N.95.-[P.670-678]. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.123. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28886526.
149. Suess C., Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation //International journal of legal medicine. – 2020. – T. 134. – [C. 1285-1290].
150. Suvvari T., Kutikuppala S., Tsagkaris C., Corriero A., Kandi V. Post-COVID-19 complications: Multisystemic approach //Journal of Medical Virology. – 2021. – T. 93. – №. 12. – [C. 6451].
151. Tahmasebi S., Khosh E., Esmaeilzadeh A. The outlook for diagnostic purposes of the 2019-novel coronavirus disease //Journal of cellular physiology. – 2020. – T. 235. – №. 12. – [C. 9211-9229].
152. Tale S, Ghosh S, Meitei SP, Kolli M, Garbhapu AK, Pudi S. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. //QJM. -2020, Nov.-N. 1;113(11).-[P.837-838]. doi: 10.1093/qjmed/hcaa255. PMID: 32814978; PMCID: PMC7454835.
153. Talotta R. Impaired VEGF-A-Mediated Neurovascular Crosstalk Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Hypothesis Explaining Long

COVID-19 Symptoms and COVID-19 Vaccine Side Effects? //Microorganisms.- 2022,Dec.12.-N.10(12).-[P.2452]. doi: 10.3390/microorganisms10122452. PMID: 36557705; PMCID: PMC9784975.

154. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy//J Thromb Haemost.- 2020,May.-T.18(5).-[P.1094-1099]. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32220112; PMCID: PMC9906401.

155. Tian S., Hu W., Li N., Liu H. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer //Journal of thoracic oncology. – 2020. – T. 15. – №. 5. –[ C. 700-704].

156. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., et al Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19// Lancet. -2020, Mar 17.-T.323(11).-[P.1061-1069]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

157. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing// J Med Virol.-2020,Jul.-T.-92(7).-[P.797-806]. doi: 10.1002/jmv.25783. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32198776; PMCID: PMC7228368.

158. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China //Jama. – 2020. – T. 323. – №. 11. – [C. 1061-1069].

159. Wang F., Huang S., Gao R., Zhou Y. et al. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility //Cell discovery. – 2020. – T. 6. – №. 1. – [C. 83].

160. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro //Cell research. – 2020. – T. 30. – №. 3. – [C. 269-271].

161. Wang W.B., Liang Y., Jin Y.Q. , Zhang J. et al. E484K mutation in SARS-CoV-2 RBD enhances binding affinity with hACE2 but reduces interactions with neutralizing antibodies and nanobodies: Binding free energy calculation studies //Journal of Molecular Graphics and Modelling. – 2021. – T. 109. – [C. 108035].



162. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, et al. Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study// *Ann Intern Med.*- 2020, Aug 18.-T.173(4).-[P.268-277]. doi: 10.7326/M20-2003. Epub 2020 May 6. PMID: 32374815; PMCID: PMC7240772.

163. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance (13 March 2020). (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>).

164. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. // *JAMA Intern Med.*-2020,Jul.,1.-T.180(7).-[P.934-943]. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.

165. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Zh. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples // *The lancet Gastroenterology & hepatology.* – 2020. – T. 5. – №. 5. – [C. 434-435].

166. Wu Z., McGoogan J. M. 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 // *Jama.* – 2020. – T. 323. – №. 13. – [C. 1239-1242].

167. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome// *Lancet Respir Med.*- 2020, Apr.-N.8(4).-[P.420–2]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846

168. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis// *Int J Infect Dis.*- 2020., May.-T.94.-P.91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638.

169. Yang L-L, Yang T. Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)// *Chronic Dis Transl Med.*- 2020.-N. 6.-[P. 79–86]. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.05.002
170. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARSCoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study// *Lancet Respir Med.* – 2020 May.-N.8(5).-[P. 475-48]1[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
171. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm'in COVID-19 // *Journal of infection.* – 2020. – T. 80. – №. 6. – [C. 607-613].
172. Yihai Cao The impact of the hypoxia-VEGF-vascular permeability on COVID-19-infected patients// *Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institute.*- Volume1, Issue, October, 2021.-[P.71-77].
173. Yuan Hou, Junfei Zhao, William Martin, Asha Kallianpur et all. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis // *BMC medicine.* – 2020. – T. 18. – [C. 1-8].
174. Zanforlin A., Strapazzon G., Falk M., Gallina V. et all. Lung ultrasound in the emergency department for early identification of COVID-19 pneumonia // *Respiration.* – 2021. – T. 100. – №. 2. – [C. 145-153].
175. Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J., Wang F., Wu W. et all. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights // *Infection.* – 2020. – T. 48. –[C. 773-777].
176. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19 // *Annals of internal medicine.* – 2020. – T. 172. – №. 9. – [C. 629-632].
177. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target.// *Intensive Care Med.*- 2020.-46(4).-[P.586–590]. Doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.

178. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 //Journal of thrombosis and haemostasis. – 2020. – T. 18. – №. 6. – [C. 1324-1329].
179. Zhang S., Li H., Huang S. et al. High-resolution CT features of 17 cases of coronavirus disease 2019 in Sichuan province, China.// Eur Respir J.- 2020 Apr 30.- T.55(4): 2000334. <https://doi.org/10.1183/13993003.00334-2020> PMID: 32139463
180. Zhao Y., Shang Y., Song W., Li Q. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery //E.Clinical Medicine. – 2020. – T. 25. –[C. 100463].
181. Zheng K.I., Feng G., Liu W.Y., Targher G. et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease?// J. Med Virol.-2021,Jan.- T.93(1).-[P.323-335]. <https://doi.org/10.1002/jmv.26294>
182. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis //Journal of infection. – 2020. – T. 81. – N. 2. – P.16-25.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

VEGF-A - Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor)

СРБ - С – реактивный белок

ПКТ - Прокальцитонин

МНО - Международное нормализованное отношение

РАI-1 - Ингибитор активатора плазминогена

АПФ2 - Ангиотензинпревращающий фермент -2

VWF - Фактор фон Виллебранда

АСТ - Аспаратаминотрансфераза

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

ИЛ-6 - Интерлейкин -6

ИЛ-1 - Интерлейкин -1

ОРДС - Острый респираторный дистресс синдром

ДВС - Дессиминированное внутрисосудистое свертывание

СПОД - Синдром полиорганной дисфункции

ПОН - Полиорганная недостаточность

SpO<sub>2</sub> - Степень насыщения кислородом крови

PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>- Индекс оксигенации

МНО - Международное нормализованное отношение

ЛДГ - Лактатдегидрогеназа

ТМ - Тромбомодулин

АЧТВ - Активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ИБС - Ишемическая болезнь сердца

ССЗ - Сердечно-сосудистые заболевания

ХСН - Хроническая сердечная недостаточность

ХП - Хронический пиелонефрит

Se - Чувствительность фактора риска

Sp - Специфичность фактора риска

КТ - Компьютерная томография

ПТВ - Протромбиновое время

СД - Сахарный диабет

ГБ - Гипертоническая болезнь

СОЭ - Скорость оседания эритроцитов

ТЭЛА - Тромбоэмболия легочной артерии

ЧСС - Частота сердечных сокращений

ЭКГ - Электрокардиография

ЭТ-1 - Эндотелиин – 1

РНК - Рибонуклеиновая кислота

NRP-1 - Нейропилин-1

АМП - Антимикробные препараты

ТЧА - Тест на чувствительность к антибиотикам

МСКТ - Мультисистемная компьютерная томография

GISAID - (Глобальная инициатива по обмену всеми данными о гриппе)

TMPRSS2 - Мембрано-связанная сериновая протеаза

NF - Ядерный фактор

ICAM-1 - Молекула клеточной адгезии

ОДН - Острая дыхательная недостаточность

ХОБЛ - Хроническая обструктивная болезнь легких

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - Индекс оксигенации

БАЛ - Бронхоальвеолярный лаваж

МНУ - Множественная лекарственная устойчивость