

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



На правах рукописи

Ма-Ван-дэ Василина Денисовна

**НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ (COVID-19)**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Зайцев Дмитрий Николаевич

Чита-2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 История изучения, таксономическая структура, строение коронавирусов	13
1.2 Современный взгляд на этиологию и эпидемиологию новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	15
1.3 Особенности патогенеза и клинического течения новой коронарусной инфекции (COVID-19)	17
1.4 Гендерные и национальные особенности новой коронарусной инфекции	26
1.5 Особенности иммунного ответа при новой коронарусной инфекции	30
1.6 Сравнительные особенности пандемий XXI века	34
1.7 Регистровые исследования COVID-19	37
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Общая характеристика исследования	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
3.1. Распространенность новой коронарусной инфекции в Забайкальском крае	51
3.2 Клинические и гематологические особенности новой коронарусной инфекции	53
3.3 Этнические особенности новой коронарусной инфекции в Забайкальском крае	71
3.4 Клинико-лабораторные особенности течения пневмоний на фоне гриппа АН1N1 и новой коронарусной инфекции	87
3.5 Прогнозирование тяжелого течения пневмоний на фоне новой коронарусной инфекции	97
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	104
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на успехи здравоохранения в диагностике и этиотропной терапии вирусных и бактериальных пневмоний, данное заболевание остается причиной летального исхода большого количества пациентов во всем мире [39]. В 21 веке актуальным становится вопрос развития инфекционных заболеваний дыхательных путей, вызванных новыми, ранее неизученными возбудителями. Так, в 2002 году причиной развития атипичной пневмонии (ТОРС), которая привела к гибели 774 человек в 37 странах мира, впервые стал коронавирус SARS-CoV из рода Betacoronavirus. В 2012 году коронавирус MERS-CoV, относящийся к тому же роду, вызвал эпидемию, названную ближневосточным коронавирусным синдромом, на Аравийском полуострове. До 2020 г. зарегистрировано 866 летальных исходов от MERS [40]. В нынешнем столетии мир уже дважды охватывали пандемии, возбудителями которых являлись респираторные вирусы, относящиеся к разным семействам: в 2009г. - вирус гриппа А(Н1N1), представитель семейства Orthomyxoviridae; в 2020 г.- SARS-CoV-2, из семейства Coronaviridae [8].

Возбудитель пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) обладает тропностью к клеткам, несущим на своей поверхности ангиотензинпревращающий фермент-2. Такой тип рецепторов присутствует в цитоплазматической мембране альвеолоцитов II порядка, эпителия желудочно-кишечного тракта, эндотелия, клетках тканей сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга [105, 116, 167, 177]. Данная особенность определяет полиморфизм клинических проявлений новой коронавирусной инфекции. Развитие тяжелых форм COVID-19 связано с патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета, дисрегуляцией синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов и является разновидностью

цитокинового шторма. Цитокиновый шторм зачастую приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода [8, 27].

В связи с вышеизложенным представляется актуальным проведение комплексного изучения клинико-гематологических особенностей пневмоний и цитокинового профиля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с целью разработки модели, позволяющей прогнозировать тяжелое течение пневмоний на фоне новой коронавирусной инфекции для своевременной коррекции лечения и профилактики осложнений данного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время по всему миру активно ведутся научные исследования, посвященные вопросам изучения эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции.

Long-Quan Li с соавт. (2020 г.) на основании проведенного метаанализа описали особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [83]. Sertbas Y. и соавт. (2023 г.), Aslaner H. и соавт. (2021 г.) в своих работах подтвердили роль коморбидной патологии как фактора, неблагоприятно влияющего на развитие заболевания и исход у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [74, 164]. В исследованиях Sawadogo W. и соавт. (2021 г.), а также Simonnet A. и соавт. (2020 г.) отдельно рассматривается влияние избыточного веса и ожирения на течение и прогноз у больных новой коронавирусной инфекцией [99, 135].

Описаны сердечно-сосудистые, гастроэнтерологические, неврологические, офтальмологические, дерматологические внелегочных проявления новой коронавирусной инфекции [55, 56, 69, 80, 95, 109, 170].

Особенности лабораторных изменений при COVID-19 отражены в работах Zhang Z. L. и соавт. (2020 г.), Ghahramani S. (2020 г.) и соавт., Ou M. и соавт. (2020 г.) [118, 119, 145].

Ряд исследований посвящен особенностям течения новой коронавирусной инфекции у представителей разных рас и этнических групп. Так, Al Zahmi F. и соавт. рассмотрены этнические особенности COVID-19 среди населения Дубая [93]. Acosta A. M. и соавт. (2022 г.) занимались изучением расовых и этнических различий в показателях госпитализаций и внутрибольничной смертности в связи с COVID-19 в США [143]. Harrison E. M. и соавт. (2020 г.) изучали этнические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в больницы Великобритании [92].

Данные о наличии различий в тяжести течения COVID-19 в зависимости от пола были получены в ходе нескольких исследований, проведенных в Китае. Отмечалось, что частота госпитализаций и смертность среди мужчин были выше, чем среди женщин [69, 91, 178].

Анализу цитокинового профиля у пациентов с различной тяжестью течения новой коронавирусной инфекции посвящены работы Chen L. и соавт. (2020 г.), Choreño-Parra J.A. (2021 г.), Chen G. и соавт. (2020 г.), Yang Y. и соавт. (2020 г.) [66, 67, 138].

Choreño-Parra J.A. и соавт. (2021 г.), Tang X. (2020 г.) и соавт. проведено сопоставление двух пандемий нынешнего столетия- пандемии новой коронавирусной инфекции и пандемии гриппа АН1N1/09 [66, 76].

Следует отметить, что клинические, гематологические, этнические особенности новой коронавирусной инфекции, осложнившейся развитием пневмонии у пациентов в России, и, в частности, в Забайкальском крае, остаются малоизученными. В связи с этим представляется актуальным изучение региональных клинико-лабораторных и этнических особенностей COVID-19.

Цель исследования

Изучить клинические, лабораторные и этнические особенности пневмоний при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у жителей Забайкальского края в период «первой волны» пандемии и разработать прогностические критерии их тяжелого течения.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности новой коронавирусной инфекции в период «первой волны» пандемии у жителей Забайкальского края в зависимости от степени тяжести заболевания, наличия осложнений, коморбидного фона и этнической принадлежности пациентов.
2. Исследовать некоторые гематологические показатели и уровень цитокинов (IL-4, IL-2, IP-10, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IL-17A, IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-12p70, IL-8, FA TGF- β 1) в сыворотке крови у больных новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести пневмонии и этнической принадлежности пациентов.
3. Сравнить изученные клинические и гематологические параметры при пневмониях на фоне новой коронавирусной инфекции и гриппе A/H1N1/09.
4. На основании полученных данных разработать программу для прогнозирования тяжелого течения пневмоний у больных с новой коронавирусной инфекцией.

Научная новизна

Впервые выявлены клинические особенности у больных новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся развитием пневмоний, пациентов

русской и бурятской популяций. При нетяжелом течении пневмонии на фоне COVID-19 у пациентов русской популяции чаще, чем бурятской популяции, отмечалось нарушение носового дыхания, ринорея, миалгии и астенический синдром. У пациентов бурятской популяции с COVID-19 и тяжелой пневмонией наиболее часто встречались цефалгии и синдром кишечной диспепсии по сравнению с русскими пациентами.

Впервые определено отсутствие различий в структуре сопутствующей патологии и параметрах физикального обследования (ЧДД, ЧСС, АД, температура тела, ИМТ) у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся развитием пневмоний.

Показано, что пациенты бурятской популяции имели более выраженный нейтрофильный лейкоцитоз и больший объем поражения легочной ткани по данным КТ по сравнению с пациентами русской популяции.

Впервые установлены особенности цитокинового профиля пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести течения пневмонии, в частности, более высокое содержание IL-1b и снижение MCP-1 у пациентов с тяжелой пневмонией относительно пациентов с нетяжелой пневмонией.

Впервые у пациентов бурятской популяции при нетяжелом течении пневмонии на фоне COVID-19 выявлены более высокие показатели IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-12p70, TNF- α , IF- γ по сравнению с русскими, в то время как при развитии тяжелой пневмонии параметры цитокинового профиля практически не различались.

Впервые установлено, что нарушения вкусового восприятия и обоняния более часто встречались у пациентов с COVID-19, а у пациентов с пневмонией на фоне гриппа A/H1N1/09 чаще отмечались катаральные явления, боли в грудной клетке, кровохарканье и гнойный характер мокроты, пиретическая лихорадка.

Впервые выявлено, что у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 в структуре коморбидной патологии чаще регистрировались гипертоническая болезнь и алиментарно-конституциональное ожирение, а у больных с гриппом A/H1N1/09 - хроническая обструктивная болезнь легких.

Впервые отмечены более низкие значения эритроцитов и тромбоцитов и более высокие показатели лимфоцитов у больных с тяжелым течением пневмонии на фоне гриппа АН1N1 по сравнению с пациентами с COVID-19, осложнившейся тяжелой пневмонией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный комплексный анализ клинических, гематологических параметров и показателей цитокинового профиля выявил факторы риска тяжелого течения пневмонии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что позволило разработать модель прогнозирования её возникновения.

Разработанная программа для ЭВМ дает возможность на основании оценки показателей общего анализа крови и физикальных параметров выделить группу повышенного риска развития тяжелых пневмоний при COVID-19, что обеспечит своевременную маршрутизацию таких пациентов и поможет определить тактику их эффективного лечения.

Наличие различий в цитокиновом профиле у пациентов русской и бурятской популяции демонстрирует целесообразность исследования уровня IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-12p70, TNF- α , IF- γ , что определяет дифференцированный подход к назначению терапии у данных категорий пациентов.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование являлось наблюдательным продольным проспективным. В исследуемых группах осуществлялась оценка клинических, гематологических, иммунологических показателей, результатов рентгенологического обследования с последующим их сопоставлением.

Объектом исследования являлись больные, находившиеся на лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита с диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19 в 2020 г. и пациенты, госпитализированные в ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Чита" и ГУЗ «ГКБ №1» в период с октября по декабрь 2009 г. с диагнозом грипп А/Н1N1/09. Предмет исследования – данные клинического, лабораторного, иммунологического, рентгенологического обследования больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и гриппом А/Н1N1/09.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, алиментарно-конституционального ожирения являются факторами риска более тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. Изменения гематологических показателей и уровня цитокинов крови при COVID-19 имеют особенности в зависимости от тяжести течения пневмонии.

2. У пациентов русской и бурятской популяции при новой коронавирусной инфекции существуют отличительные клинические и гематологические характеристики, а также особенности цитокинового профиля (IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-12p70, TNF- α , IF- γ).

3. Пневмонии на фоне гриппа АН1N1 и новой коронавирусной инфекции COVID-19 имеют клинические особенности и закономерности гематологических сдвигов с развитием вирус-специфических симптомокомплексов.

4. Модель, включающая в себя показатели температуры тела, факт наличия у пациента признаков дыхательной недостаточности, относительное количество нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов, базофилов в общем анализе крови, позволяет с высокой точностью осуществлять прогнозирование тяжелого течения пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов определена достаточной выборкой исследуемых, оптимальным количеством методов клинического, лабораторного, инструментального исследований, а также статистической обработкой полученных данных методами, соответствующими поставленным задачам.

Результаты настоящего исследования представлены на X съезде терапевтов Забайкальского края в 2022 году (г. Чита), XXI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в 2022 году (г. Чита), I ежегодной Научной сессии ФГБОУ ВО ЧГМА в 2022 году (г. Чита), XIII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XVII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIX Ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» в 2023 году (г. Тюмень), XII съезде терапевтов Забайкальского края в 2024 году (г. Чита).

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн диссертационного исследования, определены цели и задачи работы, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Автором осуществлен отбор пациентов для включения в исследование, забор биологического материала с последующим проведением оценки результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Автор провел статистическую обработку и интерпретацию полученных данных, по результатам которых были выполнены публикации и устные доклады в рамках диссертационного исследования.

Внедрение результатов исследования

Полученные в результате проведенного исследования данные внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, в лечебно-диагностическую работу терапевтического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, входящих в список, определенный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS; получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 5 тезисов в сборниках региональных и всероссийских научных конференций, съездов и конгрессов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов и списка литературы, состоящего из

42 отечественных и 140 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 5 рисунками и 26 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История изучения, таксономическая структура, строение коронавирусов

Лидирующие позиции среди инфекционных заболеваний занимают острые респираторные вирусные инфекции. В Российской Федерации ежегодно болеют гриппом и ОРВИ более 30 млн. человек, доля этих нозологий в структуре инфекционной заболеваемости составляет более 90% [13]. Около 12% среди всех острых респираторных вирусных инфекций, диагностированных у пациентов, нуждающихся в госпитализации, приходится на долю коронавирусной инфекции [19]. В XXI веке мир уже дважды охватывали пандемии, возбудителями которых являлись респираторные вирусы, относящиеся к разным семействам: в 2009г. - вирус гриппа А(H1N1), представитель семейства Orthomyxoviridae; в 2020 г.- SARS-CoV-2, из семейства Coronaviridae [8].

Коронавирусы (лат. Coronaviridae) представляют собой семейство РНК-содержащих сложно организованных вирусов, способных вызывать инфекционные заболевания у животных и людей (зоонозы и антропозоонозы) [161]. История изучения коронавирусов началась в 1931 г. с открытия вируса, вызывающего инфекционный бронхит (IBV — Infectious bronchitis virus), в настоящее время именующегося коронавирусом птиц (ACoV — Avian coronavirus) [34, 57]. Коронавирус, поражающий млекопитающих- вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV- Transmissible gastroenteritis virus) был впервые описан 1946 г. [88]. Первый штамм коронавируса человека (HCoV — Human coronavirus) был выделен в 1965 г. сотрудниками Медицинского госпиталя в Великобритании из назальных смывов больных ОРЗ. Данный штамм был обозначен B814 в соответствии с маркировкой соответствующего смыва [173].

В последующем было открыто большое количество различных по происхождению видов коронавирусов (HCoV), объединенных в 1968 г. в группу Coronavirus [174].

В 1971г. Международным комитетом по таксономии вирусов коронавирусы были выделены в отдельную группу (род), а в 1976 г. коронавирусам был присвоен статус семейства [64, 65]. Согласно современной таксономической классификации коронавирусов семейство Coronaviridae включает в себя подсемейство Orthocoronavirinae, четыре рода - Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Deltacoronavirus и более 40 видов [18]. Бетакоронавирусные подроды Sarbecovirus (SARS-CoV и SARS-CoV-2) и Merbecovirus (MERS-CoV) являются особо опасными для человека.

К началу XXI в. считалось, что коронавирусы не представляют серьезной угрозы развития инфекционных заболеваний у человека. В 2002г., когда в Южных провинциях Китая возникла эпидемия, причиной которой стал вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus), эти представления кардинально поменялись. За период данной эпидемии летальность на территории Китая составила 9,2%, в мире - 9,6% [30, 34, 41, 42, 160].

В 2004 г. голландскими учеными при исследовании материала, полученного от пациента с клиникой острой респираторной инфекции, был выделен ранее неизвестный коронавирус, получивший название HCoV-NL63 — Human coronavirus NL63 [49, 106, 121].

В 2005 г. сотрудниками Гонконгского университета выявлен новый коронавирус человека HKU1 (HCoV-HKU1 — Human coronavirus HKU1) у пожилого пациента с клиникой двухсторонней пневмонии. Зачастую заболевания, вызванные обоими вирусами, протекали с клиникой острой респираторной вирусной инфекции, но в некоторых случаях осложнялись развитием атипичной пневмонии [61].

Изучение вируса Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) началось в 2012г., когда в носоглоточных смывах пациента, скончавшегося от внебольничной пневмонии в Саудовской Аравии, был изолирован данный штамм [97, 112]. Установлено, что летучие мыши, обитающие на территории Аравийского полуострова, являются природным резервуаром MERS-CoV, в качестве

промежуточных хозяев выступают одnogорбые верблюды [34, 130, 163]. Заражение человека может происходить при контакте с выделениями летучих мышей либо от промежуточных хозяев [129]. Ретроспективно посредством серологических обследований патологического материала удалось определить, что не менее чем у 9 пациентов с внебольничной пневмонией, находившихся на лечении в госпиталях Иордана в марте-апреле 2012 г., заболевание было обусловлено MERS-CoV [101]. Масштабная эпидемическая вспышка, связанная с MERS-CoV, была зарегистрирована в 2014 г. на природноочаговой территории Саудовской Аравии, летальность при этом составила 42,1% (110/261) [87].

Во второй половине 2015 г. MERS-CoV послужил причиной эпидемической вспышки на территории Республики Корея, летальность составила 18,5% (35/189) [44, 113]. На начало января 2020 г. по данным ВОЗ от MERS-CoV скончалось 34,4% (866/2519) пациентов в 27 странах мира [128].

К концу 2019 г. семейство Coronaviridae включало 6 коронавирусов человека. Развитие пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 привело к открытию седьмого представителя данного семейства, способного вызывать заболевание у человека [9, 42, 45].

1.2 Современный взгляд на этиологию и эпидемиологию новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Впервые вспышка новой коронавирусной инфекции произошла в городе Ухань провинции Хубэй, расположенной на востоке центральной части Китая в конце декабря 2019 г., когда стали регистрироваться случаи атипичной пневмонии неясной этиологии [146]. 7 января 2020 г. был идентифицирован возбудитель заболевания, которым оказался вирус, относящийся к семейству Coronaviridae,

получивший временное название 2019-nCoV (novel coronavirus 2019) [48]. Полный геном первого штамма вируса 2019- nCoV был расшифрован 10 января 2020 г. [62].

Благодаря высокой плотности населения в провинции Хубэй и развитой транспортной сети, эпидемия стремительно развивалась в эпицентре, охватив в последующем соседние провинции и некоторые близлежащие страны [113, 176]. На основании этого 30 января 2020 г. Комитет ВОЗ по чрезвычайным ситуациям назвал эпидемическую вспышку в провинции Хубэй, вызванную 2019-nCoV, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения. Общая летальность на тот момент составляла 2,2% по миру (170/7818); вне Китая — 0,0% (0/82) (в 18 странах) [131]. 12 февраля 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения присвоено официальное название инфекции, вызываемой новым коронавирусом, - COVID-19 (от англ. Coronavirus disease - 2019) и определено ее положение в Международной классификации болезней, а возбудителю инфекции Международный комитет по таксономии вирусов присвоил название SARS-CoV-2 [132]. Учитывая географический масштаб распространения эпидемии и вовлечение в эпидемический процесс почти всех стран мира на большинстве континентов, 11 марта 2020 г. эпидемия новой коронавирусной инфекции была объявлена ВОЗ пандемией COVID-19 [113, 133, 176].

В России первый случай COVID-19 был зарегистрирован 2 марта 2020 г. в г. Москва у жителя города, прилетевшего из Италии. 5 марта 2020 г. установлен следующий новый случай COVID-19 в Санкт-Петербурге. Позже выявлены заболевшие в Казани, Тюмени и Чите. Число инфицированных увеличивалось по мере возвращения граждан из зарубежных поездок в Россию [2].

В структуре общей заболеваемости в Российской Федерации на долю новой коронавирусной инфекции в 2021 г. приходилось 8063,4 случаев на 100 тыс. населения, в 2022 г. - 8538,0 на 100 тыс. населения, в ДФО в 2021г. 7366,7 на 100 тыс. населения, в 2022г. - 8550,3 на 100 тыс. населения, в Забайкальском крае данные показатели составляли в 2021 г. 9376,8 случаев на 100 тыс. населения, в 2022 г. - 9562,1 на 100 тыс. населения, что составило 5,9% от числа всех зарегистрированных заболеваний [6].

Возбудитель пандемии SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, геном которого на 50% схож по структуре с геномом MERS-CoV, на 79% - с SARS-CoV и на 88% - с BtRsCoV, в связи с этой особенностью Международным комитетом по таксономии вирусов SARS-CoV-2 отнесен к подроду Sarbecovirus, роду Betacoronavirus [150].

Передача возбудителя реализуется воздушно-капельным, воздушно-пылевым, а также контактно-бытовым путями. В качестве источника инфекции выступают заболевшие люди и носители SARSCoV-2. Инкубационный период при COVID-19 составляет от 2 до 14 дней, в среднем 5-7 суток. Жизнеспособность вируса на различных поверхностях зависит от температуры окружающей среды. В исследовании Ren S.Y. и соавторов (2020 г.) было установлено, что при температуре воздуха +22 °С и влажности 65% на бумаге вирус разрушается за 3 ч, а на металле и пластике при данных условиях способен сохраняться до 7 дней. При нагревании до 37 °С полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению дозой не менее 25 мДж/см² и к действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации [3, 157].

1.3 Особенности патогенеза и клинического течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Все коронавирусы, за исключением некоторых видов, обладают одинаковой морфологической структурой и свойствами, и, как все представители семейства Coronaviridae, вирус SARS-CoV-2 несет в своем составе структурные и неструктурные белки, определяющие его антигенные, иммуногенные свойства, тропизм вируса и принимающие участие в адгезии и инвазии вируса в клетки организма-хозяина [4, 36, 94, 183].

Вирусные частицы имеют сферическую форму, диаметр их составляет от 80 до 229 нм, среди РНК-содержащих вирусов являются самыми крупными. Спиральная РНК располагается внутри нуклеопротеина (N-белка) и вместе с ним формирует нуклеокапсид. Снаружи нуклеокапсид покрывает двухслойная липидная оболочка - суперкапсид, под которым находятся белки, определяющие структуру вируса, а также обеспечивающие создание новых вирусных частиц и выход их из инфицированной клетки. N-белок по своей структуре является фосфорилированным белком, основная роль которого заключается в защите вирусного генома [37, 96, 98, 127, 166]. S-белок- гликопротеин, располагающийся на поверхности бислойной липидной оболочки вируса в виде булавовидных отростков, формирующих «зубцы короны», обеспечивает адгезию и проникновение вируса в соматическую клетку. Данные протеины определили название таксономической группы вирусов. М-белок, по своей химической структуре также представляющий собой гликопротеин, располагается ближе к нуклеокапсиду и является трансмембранным структурным белком, который обеспечивает форму вириона [98]. Мембранный структурный белок Е является важным фактором патогенности. Показано, что он принимает участие в репликации, сборке, высвобождении, инвазии вирусных частиц [148, 182]. Вирус SARSCoV-2 проникает через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, желудка и кишечника в периферическую кровь [33].

Патогенез развития коронавирусной инфекции начинается с взаимодействия вируса с восприимчивой клеткой. Данный процесс реализуется при помощи S1 и S2 субъединиц поверхностного протеина S. S1-субъединица определяет специфическое взаимодействие с рецептором клеток-мишеней, S2 субъединица способствует слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной и внедрению вируса в клетку [38, 78, 98, 158, 159, 169]. Контакт структурного S-белка с внеклеточным доменом ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) инициирует адгезию и проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки мишени [38]. Установлено, что прочность связывания SARS-CoV-2 с АПФ2 в 10-20 раз выше, чем SARS-CoV [43, 85].

Ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2) на своей поверхности имеют клетки альвеолярного эпителия, эпителия органов желудочно-кишечного тракта, клетки печени, почек, сердца. Также АПФ2 экспрессируется на эндотелии артерий и вен, гладкомышечных клетках сосудистой стенки [81, 103, 110]. В ряде исследований АПФ2 определялся на клетках конъюнктивы, лимба и собственного вещества роговицы [124, 134]. АПФ2 представляет собой трансмембранный белок, имеющий внеклеточный N- и внутриклеточный C-концевой домен. Для проникновения в клетку SARS-CoV использует N-концевой участок [172]. АПФ2 принимает участие в регуляции активности ренин-ангиотензиновой системы, обеспечивая вазодилатацию, угнетение апоптоза и снижение артериального давления путём уменьшения синтеза ангиотензина-II.

Поражение легочной ткани при COVID-19 связано с разрушением вирусом SARS-CoV-2 АПФ2, что приводит к повышению концентрации ангиотензина II и вследствие этого сокращению гладкой мускулатуры бронхов, синтезу соединительной ткани в легких, апоптозу альвеолоцитов, повышению проницаемости сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции [165]. Разрушение альвеолоцитов II порядка вследствие вирусной инвазии ведет к нарушению синтеза ими белков сурфактанта, в первую очередь, белков SP-A и SP-D [126]. Данные белки принимают участие в узнавании и элиминации микробных, в том числе, вирусных патогенов [63, 180]. SP-A и SP-D белки сурфактанта играют важную роль в формировании иммунного ответа против вирусной инфекции, выступая в качестве связующего звена между компонентами врожденного и адаптивного иммунитета через взаимодействие с дендритными клетками. Помимо этого, SP-A и SP-D обладают иммуномодулирующим эффектом, который заключается в снижении чрезмерной активности воспалительной реакции, предупреждая развитие цитокинового шторма, контролируют синтез цитокинов и свободных радикалов, обеспечивают фагоцитоз клеток, подвергшихся апоптозу [162, 175].

Повышение сосудистой проницаемости способствует формированию интерстициального, а затем и альвеолярного отека вследствие повышенного транспорта жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань и просвет

альвеол, что усугубляется спазмом и тромбозом микроциркуляторного русла. Нарушение синтеза сурфактанта обуславливает коллапс альвеол, угнетение газообмена и развитие острого респираторного дистресс-синдрома [3, 24, 73, 122].

Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции вариабельна и определяется наличием и объемом поражения легочной ткани, и развитием жизнеугрожающих осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, инфекционно-токсический шок, ДВСК-синдром.

Установлено, что коморбидные состояния, включая сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек и легких, сахарный диабет, злокачественные новообразования, алиментарно-конституциональное ожирение, повышает риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов при COVID-19.

В исследовании Sertbas Y. и соавт. (2023 г.), охватывающем 1516 пациентов средний возраст которых составлял $58,05 \pm 18,51$ года, было отмечено, что у 68,9% пациентов с COVID-19 имелось хотя бы одно хроническое заболевание. Пациенты с хроническими заболеваниями в анамнезе были значительно старше и имели более длительный срок пребывания в больнице, чем те, у кого коморбидная патология отсутствовала. Пациенты с сопутствующими заболеваниями в 5,49 раза чаще госпитализировались в отделения интенсивной терапии, а уровень смертности у них был в 2,52 раза выше, чем у остальных пациентов. После регрессионного анализа гипертоническая болезнь, сахарный диабет и злокачественные новообразования рассматривались как независимые факторы риска при госпитализации в отделения интенсивной терапии. Сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек и психические расстройства расценены как независимые факторы риска смертности пациентов с COVID-19 [74].

В работе Aslaner H. И соавт. (2021 г.), включавшей 807 пациентов с COVID-19, нацеленной на изучение влияния сопутствующей патологии на заболеваемость и смертность пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) во время эпидемии в Турции, показано, что летальность среди пациентов с хроническими заболеваниями достигала 11,1%, тогда как среди пациентов без коморбидной

патологии она составила 0,2%. Цереброваскулярные заболевания, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь и сахарный диабет были диагнозами со статистически значимо высоким уровнем смертности (66,7%, 27,3%, 21,7% и 15,5% соответственно). Из 34 умерших пациентов 33 (97,1%) имели хотя бы одно сопутствующее заболевание. Госпитализация также чаще требовалась пациентам с гипертонической болезнью, хроническим вирусным гепатитом, хронической болезнью почек и ишемической болезнью сердца [164].

Изучению влияния избыточного веса и ожирения на течение и прогноз у больных новой коронавирусной инфекцией посвящен систематический обзор и метаанализ, выполненный группой американских ученых, который включил 208 исследований и охватил 3 550 977 участников из более чем 32 стран. В работе продемонстрировано, что избыточный вес определяет повышенный риск госпитализаций, связанных с COVID-19, однако связи между избыточным весом и повышенным риском летального исхода от COVID-19 выявлено не было, тогда как у пациентов с ожирением имелся высокий риск как госпитализаций, так и смерти, обусловленных новой коронавирусной инфекцией, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [135].

Учеными из Франции была проанализирована взаимосвязь между ожирением и острым респираторным дистресс-синдромом при новой коронавирусной инфекции. В исследовании принимали участие 124 пациента, госпитализированные в отделение интенсивной терапии по поводу новой коронавирусной инфекции. Обращала на себя внимание высокая частота встречаемости ожирения у лиц, госпитализированных в реанимационное отделение. В целом, 47,5% страдали ожирением (ИМТ (индекс массы тела) ≥ 30), включая ожирение II степени (ИМТ 35-39,9) у 13,7% и ожирение III степени (ИМТ ≥ 40) у 14,5%. Потребность в ИВЛ постепенно увеличивалась с увеличением степени ожирения, достигая почти 90% у пациентов с ИМТ ≥ 35 [99].

Инкубационный период COVID-19 в среднем составляет 5-7 дней, за исключением случаев, вызванных вариантом Омикрон, который определяет более

короткий инкубационный до 3-4 - суток. Свойственными для клинической картины новой коронавирусной инфекции являются симптомы острой респираторной вирусной инфекции - лихорадка, сухой либо малопродуктивный кашель, одышка, слабость, ощущение заложенности в грудной клетке [3].

В метаанализе, обобщившем результаты 10 исследований, проведенном Long-Quan Li и соавт., в качестве основных симптомов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией отмечались лихорадка (88,5%), кашель (68,6%), миалгия или утомляемость (35,8%), отделение мокроты (28,2%) и одышка (21,9%), более редкими симптомами являлись головная боль или головокружение (12,1%), диарея (4,8%), тошнота и рвота (3,9%) [83].

Высокая экспрессия АПФ2, опосредующего проникновение вируса в клетки, в органах и тканях вне респираторного тракта, определяет наличие экстрапульмональных проявлений новой коронавирусной инфекции. Это связано как с прямым цитотоксическим действием вируса на клетки, так и с обусловленной им дисрегуляцией иммунного ответа и эндотелиальной дисфункцией [100]. К таким проявлениям относятся острые инфаркты миокарда (ИМ), острые повреждения миокарда, не связанные с тромбозом, венозные и артериальные тромбозы и тромбоэмболии в различных сосудистых бассейнах, миокардиты, нарушения ритма сердца, острое повреждение почек, поражения желудочно-кишечного тракта, повреждение печени, неврологические, офтальмологические, дерматологические проявления [55, 56, 69, 80, 95, 109, 170].

В исследовании, проведенном Y. Du и соавт., была установлена роль острого коронарного синдрома как одной из причин смерти пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Так, при анализе 81 случая летального исхода, на долю ОКС (острого коронарного синдрома) приходилось 4,9% [72].

Следствием коагулопатии при новой коронавирусной инфекции являются тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которые часто осложняют ее течение [59, 104, 140]. Согласно данным опубликованных работ, ТЭЛА у госпитализированных пациентов развивается в 25-27% случаев [109, 170].

При этом смертность среди пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией, осложненной ТЭЛА, по данным Cui S. и соавт., достигает 40% [139].

Предполагается, что при новой коронавирусной инфекции происходит непосредственное повреждающее воздействие на миокард. По данным Akhmerov A. и Marban E., повышение уровня маркеров повреждения миокарда выявлялось у 20-30% госпитализированных во время вспышки новой коронавирусной инфекции в Китае пациентов [52]. Повышение кардиоспецифических маркеров, указывающих на острое повреждение миокарда, чаще отмечалось у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, получающих лечение в отделении реанимации [54, 56, 70]. Более высокий риск развития данного осложнения имеют пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В работе T. Guo и соавт., которая включала пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистой патологией, осложнившейся острым повреждением миокарда, смертность достигала 69,4% [56].

Среди гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции наиболее часто встречающимися являются диарея, тошнота и рвота [144]. В исследовании, включавшем анализ клинических характеристик новой коронавирусной инфекции, проведенном в Китае, которое охватило более 1 тыс. пациентов, показано, что среди гастроэнтерологических проявлений COVID-19 тошнота и рвота встречались с частотой 5%, а диарея- 3,8% [69]. В метаанализе, посвященном изучению гастроэнтерологических проявлений и прогноза поражения пищеварительной системы у пациентов с COVID-19, обобщившем результаты 29 исследований, частота желудочно-кишечных симптомов составила 15%. При этом диарея отмечалась у 9% пациентов, тошнота/рвота - у 7%, снижение аппетита регистрировалось в 21% случаев, абдоминальная боль встречалась у 3% больных. В 10% случаев манифестация новой коронавирусной инфекции сопровождалась наличием в клинической картине лишь гастроэнтерологических симптомов без признаков поражения дыхательной системы. Лабораторные признаки поражения печени отмечались в 19% случаев. Так, повышение уровня

аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина наблюдалось у 18%, 21% и 6% пациентов соответственно [125].

В ряде публикаций, посвященных изучению клинических особенностей новой коронавирусной инфекции, показано, что у пациентов с тяжелым течением заболевания частота развития поражения печени значительно выше, чем у пациентов с легким течением COVID-19 [69, 73, 82]. А в случаях заболевания, завершившегося летальным исходом, процент поражения печени достигал 58-78% [68]. Также у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечалось снижение уровня альбумина сыворотки до 26,3-30,9 г/л [91].

В когортном исследовании, выполненном Wang F. и соавт., у 17% больных новой коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, отмечалось повышение амилазы и липазы в сыворотке крови, что авторами трактовано как субклиническое поражение поджелудочной железы [136]. Однако, позже группа зарубежных ученых выдвинула предположение, что повышение уровней данных ферментов не несет специфический характер, а может быть обусловлено наличием у пациентов ацидоза, сахарного диабета, почечной недостаточности [86].

Наиболее частым офтальмологическим проявлением COVID-19 является конъюнктивит. Так, в одной из когорт, включавшей 38 пациентов с клинически подтвержденным COVID-19, у 31,6% наблюдались глазные симптомы, характерные для конъюнктивита - гиперемия конъюнктивы, хемоз, эпифора или слезотечение [60, 117].

Изучением лабораторных особенностей занимались Zhang, Z. L. и соавт., выполнившие систематический обзор, в ходе которого отобраны для дальнейшего анализа 28 и 7 исследований. По результатам 28 исследований, соответствующих заранее определенным критериям включения и исключения, в которые входило 4663 пациента, установлено, что наиболее частыми лабораторными изменениями в крови у больных COVID-19 было повышение СРБ (73,6%), снижение альбумина (62,9%), повышение СОЭ (61,2%), снижение уровня эозинофилов (58,4%), повышение IL-6 (53,1%), лимфопения (47,9%) и повышение ЛДГ (46,2%). Метаанализ семи исследований, в которых 1905 пациентов были

разделены на две группы- с нетяжелым и тяжелым течением COVID-19 в зависимости от состояния пациента, показал, что пациенты имели повышенный уровень СРБ 73,6%, лимфопению 44,0%, и повышение ЛДГ 41,7%. Проанализировав связь между тремя индексами и состоянием пациентов, ученые установили, что пациенты с повышенным уровнем СРБ, лимфопенией и повышенным уровнем ЛДГ в тяжелой группе имеют более неблагоприятный прогноз, чем пациенты в нетяжелой группе [119].

Метаанализ, направленный на изучение лабораторных особенностей у пациентов с тяжелым и нетяжелым течением COVID-19 в азиатских популяциях, включивший 22 исследования, позволил выявить значительное снижение уровней лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, гемоглобина и тромбоцитов, повышенное количество нейтрофилов среди показателей общего анализа крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с группой с нетяжелым течением заболевания. Также в данной группе отмечались более высокие показатели печеночных трансаминаз, общего билирубина, азота мочевины крови и креатинина, уровень альбумина при этом был ниже. Маркеры воспаления (СОЭ, СРБ, ЛДГ и прокальцитонин), показатели коагулограммы (фибриноген, ПВ и D-димер) и глюкоза коррелировали с тяжестью COVID-19 [118].

Аналогичные результаты были получены в ходе исследования, проведенного Ou M. и соавт., с участием 5872 пациентов с COVID-19. Средний возраст пациентов с тяжелой формой COVID-19 был выше. У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдалось значительно более низкое количество тромбоцитов и лимфоцитов, но более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), ЛДГ, прокальцитонина, D-димера, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и креатинина. У умерших пациентов наблюдалось значительно более высокое количество лейкоцитов, D-димера, АЛТ, АСТ и креатинина, но уровень тромбоцитов и ЛДГ не отличался от уровня данных показателей у выживших пациентов. Эти результаты показывают, что пожилой возраст, низкое количество тромбоцитов, лимфопения, повышенные уровни ЛДГ, АЛТ, АСТ, прокальцитонина, креатинина и D-димера коррелируют с тяжестью

COVID-19 и, таким образом, могут использоваться в качестве раннего выявления или даже прогнозирования заболевания [145].

1.4 Гендерные и национальные особенности новой коронавирусной инфекции

В ходе исследований, выполненных зарубежными учеными, удалось выявить некоторые особенности течения новой коронавирусной инфекции у представителей разных рас и этнических групп. В работе Al Zahmi F. и соавт., направленной на изучение этнических особенностей COVID-19 среди населения Дубая, включавшей 560 пациентов, среди которых 43,8% были выходцами из Южной Азии, 26,4% — с Ближнего Востока, 16,8% — выходцами из Восточной Азии, 10,7% — европеоидами, наблюдалось заметное несоответствие в распределении пациентов с различной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции в этнических группах ($p < 0,0005$). У европеоидов доля пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 была выше, чем у выходцев из Южной Азии и Ближнего Востока (38,98% против 22,22% и 30,41%), несмотря на наименьшее количество сопутствующих заболеваний в европеоидной группе. Напротив, у пациентов с Ближнего Востока, имеющих большее число сопутствующих заболеваний (хронические заболевания сердца 7%, диабет 25%, курение 10%) и существенно более высокий средний ИМТ, была гораздо меньшая доля пациентов с критическим течением заболевания — 4,73% против 11%. В отношении показателей смертности от COVID-19 статистически значимых различий между этническими группами не наблюдалось. Общая смертность составила 2,68%. Двадцать процентов всей когорты нуждались в кислородной поддержке, а меньшая доля пациентов с Ближнего Востока нуждалась в госпитализации в отделение интенсивной терапии по сравнению с другими группами (8,11% против 12,86% в общей выборке; $p = 0,044$). Частота осложнений

была сходной в разных этнических группах, за исключением нарушения функции печени, которое наблюдалось у большей части пациентов из Восточной Азии (17,02% против 9,64% в общей когорте; $p = 0,008$) [93].

В проспективном когортном наблюдательном исследовании пациенты, госпитализированные с COVID-19 в больницы Англии, Шотландии и Уэльса, 30693 (88%) относились к следующим этническим группам: выходцы из Южной Азии (1 388, 5%), Восточной Азии (266, 1%), чернокожие (1094, 4%), другие этнические меньшинства (2398, 8%) (в совокупности этнические меньшинства) и европеоиды (25547, 83%), выявлено, что представители этнических меньшинств, поступавших в больницу с COVID-19, имели более высокий риск госпитализации в отделения интенсивной терапии и нуждались в проведении ИВЛ, чем европеоиды, несмотря на аналогичную тяжесть заболевания при поступлении, одинаковую продолжительность симптомов и более молодой возраст с меньшим количеством сопутствующих заболеваний. Жители Южной Азии имеют более высокий риск смерти, предположительно из-за более высокой распространенности ранее существовавшего диабета [92].

Acosta A. M. и соавт. занимались изучением расовых и этнических различий в показателях госпитализаций, в том числе в отделения интенсивной терапии, и внутрибольничной смертности в связи с COVID-19 в США. В анализ были включены 143 342 пациента. Из них 28 762 (20,1%) были латиноамериканцами, 2056 (1,4%) - неиспаноязычными американскими индейцами или коренными жителями Аляски, 7737 (5,4%) - неиспаноязычными жителями Азии или островов Тихого океана, 40 806 (28,5%) - неиспаноязычными чернокожими и 63 981 (44,6%) были представителями европеоидной расы. По сравнению с европеоидами, американские индейцы или коренные жители Аляски, латиноамериканцы, чернокожие, а также жители азиатских или тихоокеанских островов с большей вероятностью имели более высокие совокупные скорректированные по возрасту показатели госпитализации, поступления в отделения интенсивной терапии и смертности [143].

В Забайкальском крае наиболее многочисленным является русское население. Второе место по численности населения края занимают буряты. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов русской и бурятской популяции остаются недостаточно изученными, однако, в литературе имеются данные, подтверждающие разнонаправленность течения патологических процессов у представителей данных популяций.

Колесникова Л.И. и соавт. (2006 г.) изучали особенности липидного и углеводного обмена у пациентов русской и бурятской популяций, страдающих сахарным диабетом 1 типа. Установлено, что процессы перекисного окисления липидов у пациентов русской популяции протекают более интенсивно, отмечена тенденция к накоплению малонового диальдегида, по сравнению с больными сахарным диабетом 1 типа бурятской популяции, у пациентов русской популяции зарегистрирован более высокий индекс атерогенности по результатам липидограммы [47].

Орловой Г.М. и соавт. (2015 г.) изучались показатели липидного профиля у пациентов русской и бурятской этнических групп, страдающих метаболическим синдромом. В исследовании показано, что артериальная гипертензия и алиментарно-конституциональное ожирение являлись наиболее часто встречающимися компонентами метаболического синдрома у представителей обеих этнических групп, пациенты русской этногруппы с метаболическим синдромом имели более высокие уровни ХС ЛПНП и более низкие уровни ХС ЛПВП [26].

Ковалевой А.Я. и соавт. (2020 г.) выполнено исследование по изучению влияния генетических факторов на степень повышения артериального давления и поражение органов мишеней при эссенциальной гипертензии у русских и бурят. Установлено, что в развитии эссенциальной артериальной гипертензии у пациентов русской и бурятской популяций существуют этнические особенности, обусловленные полиморфизмом генов GNB3, EDN1, ACE [46].

Данные о наличии различий в тяжести течения COVID-19 в зависимости от пола были получены в ряде исследований, проведенных в Китае. Отмечалось, что

частота госпитализаций и смертность среди мужчин были выше, чем среди женщин [69, 91, 178].

Те же особенности выявлены в ходе более масштабного исследования Qian J. и его коллег по изучению половых различий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на территории материкового Китая. Для анализа использовались данные национального реестра, включающего свыше 80 000 зарегистрированных случаев COVID-19 в материковом Китае по состоянию на конец апреля 2020 года. Отмечено, что при более частом инфицировании пациентов женского пола, доля тяжелых или критических случаев, уровень летальности по сравнению с пациентами мужского пола были ниже. Более низкие показатели тяжести течения и уровня летальности у пациенток женского пола оставались значимыми в многофакторном логистическом регрессионном анализе после учета потенциальных факторов, влияющих на результат [51]. Предполагается несколько потенциальных причин половых различий, обнаруженных при COVID-19. К ним относятся биологические факторы, такие как расположение ангиотензинпревращающего фермента-2 (который участвует в проникновении SARS-CoV-2 в клетки) и генов, связанных с иммунитетом, на X-хромосоме, а также выработка более высоких уровней IgG против SARS-CoV-2 у женщин. Также значение имеют социальные и поведенческие различия, такие как тот факт, что женщины чаще берут на себя функции опекунов, а мужчины чаще курят [179].

В Южной Корее, где общественное тестирование было широко распространено, около 60% пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 составляли женщины, что позволило предположить, что женщины с большей частотой заражаются вирусной инфекцией, но при этом имеют более низкий уровень смертности [89].

В Соединенных Штатах при тестировании пациентов, имеющих симптоматику, позволяющую заподозрить наличие новой коронавирусной инфекции, выявление положительных результатов на SARS-CoV-2 было одинаковым у мужчин и женщин, но смертность у мужчин была в 1,5 раза выше [79]. Аналогичные данные были получены в Италии, где уровень смертности

у мужчин составил 16,6% против 9,1% у женщин. Более того, предварительные данные об эпидемиях в Италии также предполагают наличие значительных гендерных различий в уровне инфицирования- 52,5% у женщин и 47,5% у мужчин [50].

В обобщающем исследовании Scully E.P. и соавт. показано, что средний уровень смертности мужчин от COVID-19 в 38 странах в 1,7 раз выше, чем средний уровень смертности женщин ($p < 0,0001$). С возрастом данный показатель увеличивается для обоих полов, но во всех возрастах старше 30 лет мужчины имеют значительно более высокий риск смерти, чем женщины ($p < 0,05$).

Хотя отличия в значениях данного показателя могут быть обусловлены некоторыми социальными факторами, такими как курение, сроки обращения за медицинской помощью и некоторые сопутствующие заболевания, наличие повышенного риска смерти от COVID-19 у мужчин в разных странах мира может указывать на биологические детерминанты риска [77, 91, 151].

1.5 Особенности иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени приводит к активации механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа [141]. Сразу после инфицирования организма могут возникать неспецифические иммунные реакции врожденного иммунитета, способствующие уничтожению вируса путем прямого распознавания [114]. Поверхностные белки и нуклеиновые кислоты вируса могут быть распознаны клеточными (макрофагами, гранулоцитами, НК-клетками, ТНК-клетками и субпопуляциями Т-клеток и В-1 лимфоцитов) и гуморальными (интерфероны, система комплемента, медиаторы воспаления) компонентами системы врожденного иммунитета [108, 141]. Распознавание вирус-специфических структур активирует синтез и выделение интерферонов I типа ($IFN\alpha$ и β) и III типа, и стимулирует выработку воспалительных цитокинов ($IL-1$, $IL-6$, $TNF-\alpha$), секрецию

хемокинов и миграцию лейкоцитов [107]. Эти реакции ограничивают распространение вируса и ускоряют фагоцитоз вирусных антигенов макрофагами [120, 141, 147].

Клетки адаптивного иммунитета также принимают участие в распознавании вируса. Важную роль в этом процессе играют цитотоксические Т-клетки [84, 156]. Данная субпопуляция лимфоцитов способствует индукции апоптоза инфицированных клеток и их лизису посредством выработки гранул с перфорином и гранзимами, а также продуцирует провоспалительные и регуляторные факторы при взаимодействии с клетками-мишенями. Контакт субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов с антигенсвязывающим комплексом антигенпрезентирующих клеток приводит к их активной дифференцировке в различные типы Т-хелперов (Th), участвующих в процессах гуморального иммунного ответа, повышению продукции IFN γ , IL-2, TNF- α и активации В-лимфоцитов [168]. Интернализация вируса активирует В-лимфоциты, появление плазматических клеток и выработку антител, продукция которых, в частности IgM и IgG, имеет решающее значение для быстрой элиминации вируса [149].

Группа зарубежных ученых при изучении клинических особенностей новой коронавирусной инфекции в своем исследовании установила определенные особенности цитокинового профиля у пациентов с COVID-19, осложнившейся развитием пневмонии. Так, у пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии по сравнению с пациентами, не требующими госпитализации в отделение реанимации, отмечались более высокие уровни IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP-10, MCP-1, MIP-1A и TNF- α в плазме [73].

В исследовании Chen L. и соавт., целью которого являлся анализ клинических характеристик новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложнившейся развитием пневмонии, и изучение корреляции между сывороточными воспалительными цитокинами и тяжестью заболевания, были выявлены статистически значимые различия в уровнях экспрессии рецептора интерлейкина-2 (IL-2R) и IL-6 в сыворотке крови пациентов анализируемых групп (P<0,05), при этом отмечалась прямая корреляция между значениями данных

параметров и степенью тяжести заболевания. Однако, статистически значимых различий в сывороточных уровнях фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), IL-1, IL-8, IL-10, hs-CRP, количества лимфоцитов и ЛДГ между тремя группами ($P > 0,05$) выявлено не было [53].

Исследование Choreño-Parra J.A. показало, что у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 наблюдались повышенные уровни IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-9 и CXCL-10 в сыворотке крови, а также более низкие уровни IL-2 и IL17A по сравнению со здоровыми донорами-добровольцами. Эти данные соответствуют иммунным профилям, которые были зарегистрированы у китайских пациентов с COVID-19 [66]. Так, в исследовании Chen G. и соавт., у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением COVID-19 чаще наблюдались более высокие уровни IL-2R, IL-6, IL-10 и TNF- α . Экспрессия IFN- γ была ниже в тяжелых случаях (14,1%), чем в случаях среднетяжелого течения (22,8%) [67].

В работе Yang Y. и соавт. проведен скрининг концентрации 48 цитокинов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией различной степени тяжести. По сравнению со здоровыми пациентами из группы контроля у пациентов с COVID-19 в общей сложности 30 цитокинов, включая как провоспалительные, так и противовоспалительные, были значительно повышены при поступлении. Четырнадцать цитокинов, включая IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-13, IL-18, HGF (фактор роста гепатоцитов), MCP-3 (моноцитарный хемотаксический белок-3), MIG (монокин-индуцированный гамма-интерферон), M-CSF, G-CSF, MIP-1 α (макрофагальный воспалительный белок 1 альфа), MIP-1 β , STACK (кожный хемокин, привлекающий Т-клетки) и IP-10 (белок 10, индуцируемый IFN- γ) показали дифференциальную экспрессию среди пациентов с различной тяжестью заболевания. При этом, MCP-3, HGF, MIG и MIP-1 α не выявили статистических различий между лицами из группы контроля и пациентами со среднетяжелым течением COVID-19 на разных стадиях заболевания, в то время как у пациентов с тяжелым и критическим течением заболевания наблюдалось значительное повышение этих цитокинов. Более того, уровни экспрессии IL-1ra, IL-6, M-CSF,

HGF, IP-10, MCP-3, MIP-1 α и MIG были самыми высокими у пациентов в критическом состоянии, за ними следовали тяжелые пациенты, а затем - пациенты средней степени тяжести [138].

Активно ведутся исследования, посвященные изучению патофизиологической роли цитокинов при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Так, Shibabaw T. рассматривает цитокин IL-17A в качестве одного из ведущих агентов, инициирующих развитие цитокинового шторма и легочного повреждения у больных с новой коронавирусной инфекцией. С избыточной продукцией IL-17A автор связывает повышение синтеза ряда цитокинов и хемокинов, в частности, IL-6 и IL-8, ответственных за легочный фиброз. Опосредованная IL-6 активация фибробластов приводит к аномальному отложению коллагена, и, помимо этого, может сопровождаться повышением продукции IL-8, что, в свою очередь, способствует привлечению нейтрофилов к месту повреждения. В совокупности с повышенным на фоне воспаления уровнем MMP3/9, вызывающей альтерацию тканей, и PGE2, повышающим проницаемость капилляров, это ведет к нейтрофильной инфильтрации, альвеолярному отеку и развитию экссудативного плеврита [153].

В исследовании Singh S. и соавт. рассмотрена роль MCP-1 не только в развитии COVID-19, но и в патогенезе нейровоспалительных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, ревматоидного артрита. Показано, что чрезмерная экспрессия MCP-1 вызывает дисфункцию микроглии, повышенное количество MCP-1 приводит к активации клеток Th1 при COVID-19, MCP-1 регулирует рекрутирование моноцитов в воспалительных участках при заболеваниях суставов, кроме того, MCP-1 отвечает за миграцию моноцитов, вызывает активацию и дисфункцию эндотелия [154].

1.6 Сравнительные особенности пандемий XXI века

Острые респираторные вирусные инфекции по распространенности занимают лидирующие позиции среди инфекционных заболеваний. Более 30 млн. человек ежегодно болеют гриппом и ОРВИ в Российской Федерации. На долю данных нозологий в структуре инфекционной заболеваемости приходится более 90% [12].

В нынешнем столетии респираторные вирусы, относящиеся к разным семействам, уже дважды становились причинами пандемий, охвативших весь мир. Причиной пандемии в 2009г. послужил вирус гриппа А(Н1N1), представитель семейства Orthomyxoviridae, в 2020 г.- SARS-CoV-2 из семейства Coronaviridae [8].

Пандемия, вызванная вирусом гриппа АН1/N1/09, возникшая за десять лет до начала пандемии новой коронавирусной инфекции, затронула около 30% населения земного шара в 214 странах, где было официально зарегистрировано более 18 тысяч смертей от лабораторно подтвержденного гриппа [11].

Две пандемии XXI века сближает тот факт, что обе они были вызваны оболочечными РНК-вирусами сферической формы, подверженными частым мутациям и способными инфицировать различных хозяев [62, 137, 150, 152, 181].

Отличительной эпидемиологической особенностью пандемии 2009 года была наибольшая подверженность инфицированию детей и молодых людей. Dawood F.S. и коллеги обнаружили, что среди более чем ста подтвержденных случаев гриппа 40% пациентов были в возрасте 10–18 лет, в то время как на долю пациентов старше 51 года приходилось лишь 5% случаев [90]. Предполагается, что такое возрастное распределение связано с наличием частичного иммунитета к вирусу у пожилых людей [58]. При новой коронавирусной инфекции уровень заболеваемости, напротив, был выше среди пациентов старше 40 лет, на их долю приходилось около 73% случаев, тогда как пациенты в возрасте до 30 лет составляли лишь 10%. Показано, что уровень госпитализации по поводу COVID-19 повышается с увеличением возраста пациентов. Эта положительная связь подтверждается тем, что у лиц старше 85 лет самый высокий уровень

госпитализации (833 случая на 100 тыс.). Для пациентов в возрасте старше 65 лет, 18-49 лет, 0-4 лет данный показатель составляет 460 на 100 тыс., 116 на 100 тыс. и 17 на 100 тыс. населения соответственно [71, 99, 123].

Как при гриппе АН1/Н1/09, так и при новой коронавирусной инфекции COVID-19 коморбидность являлась фактором риска осложненного течения заболевания и повышала вероятность неблагоприятного исхода. Однако, в некоторых исследованиях отмечалось, что лишь половина умерших от гриппа АН1/Н1 пациентов имела сопутствующую патологию. Наиболее частыми сопутствующими нозологиями, выявленными у пациентов, умерших от гриппа АН1/Н1, являлись артериальная гипертензия (23%), сахарный диабет (5,7%), ожирение (4,2%), неврологические заболевания (4%), почечная недостаточность (3,8%) и заболевания легких (3,7%) [102, 142].

Среди пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, также отмечается высокая частота коморбидной патологии. При этом, у значительной части пациентов в возрасте 60 лет и старше наблюдаются несколько сопутствующих заболеваний. Наиболее распространенными состояниями являлись гипертония (64,6%), хроническая болезнь почек (29,3%), диабет (28,1%), хронические респираторные заболевания (17,1%), сердечная недостаточность (11,9%), ожирение (6,6%), злокачественные новообразования (5,4%) и хронические заболевания печени (2,3%) [75].

На выявление клинических и иммунологических различий между новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и пандемическим гриппом АН1Н1 было направлено исследование Choreño-Parra J.A. и соавт. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на три группы: больные с среднетяжелым течением COVID-19, не требующие проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ); пациенты с тяжелым течением COVID-19, нуждающиеся в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и проведении ИВЛ; лица с подтвержденной инфекцией вируса гриппа А/Н1Н1/09, которая прогрессировала до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и требовала госпитализации в отделение интенсивной терапии и проведения ИВЛ.

Установлено, что сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких и синдром обструктивного апноэ сна встречались одинаково часто у исследуемых пациентов, а ожирение чаще встречалось у больных гриппом А/Н1N1. Лихорадка, кашель, утомляемость, миалгии, артралгии и головная боль были наиболее частыми симптомами среди всех участников исследования. Одышка наблюдалась у 10% пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и пандемическим гриппом А/Н1N1 одышка отмечалась в 80% случаев. Ринорея, боль в горле, боль в грудной клетке и выделение мокроты чаще беспокоили пациентов с гриппом А/Н1N1, тогда как сухой кашель, диарея и рвота чаще встречались среди пациентов с COVID-19.

При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции и у пациентов с гриппом А/Н1N1 уровни лейкоцитов, нейтрофилов, глюкозы, общего билирубина и аспартатаминотрансферазы не отличались, но превышали значения данных показателей у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Лимфопения с одинаковой частотой встречалась у пациентов исследуемых групп. Пациенты с гриппом А/Н1N1 по сравнению с пациентами с COVID-19 имели более высокие значения щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы и прокальцитонина. Также пациенты с пандемическим гриппом А(Н1N1) имели большее количество баллов при оценке по шкале SOFA и АРАСНЕ II. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 уровни провоспалительных (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-9, IL-12p70, CCL11) и противовоспалительных (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) цитокинов, а также фактор роста эндотелия сосудов были выше по сравнению с пациентами гриппом А/Н1N1. Повышение уровней IL-1RA, IL-2, TNF- α , CCL3 и G-CSF наблюдалось у пациентов с пандемическим гриппом А/Н1N1 [66].

Tang X. и соавт. проведен сравнительный анализ клинических проявлений пневмоний, вызванных COVID-19 и гриппом А/Н1N1, у пациентов с ОРДС. Были выделены две независимые когорты пациентов с ОРДС, инфицированных COVID-19 (n = 73) и гриппом А/Н1N1 (n = 75). Средний возраст пациентов с новой

коронавирусной инфекцией был выше, чем у пациентов с гриппом А/Н1N1, среди когорты пациентов с гриппом АН1N1 была выше доля лиц мужского пола ($p < 0,05$). У пациентов с COVID-19 чаще, чем у пациентов с гриппом А/Н1N1 наблюдался непродуктивный кашель, утомляемость, миалгии и желудочно-кишечные проявления ($p < 0,05$). Пациенты с гриппом АН1N1 имели более высокие показатели последовательной оценки органной недостаточности (SOFA), чем пациенты с COVID-19 ($p < 0,05$). Индекс оксигенации (PaO_2 / FiO_2) в когорте с COVID-19 превышал значения данного показателя у пациентов с гриппом А/Н1N1 ($p < 0,001$). Отмечены более высокие показатели аспартаттрансаминазы, лактатдегидрогеназы и тропонина I у пациентов с гриппом А/Н₁N₁ (70,0 против 25,5 Ед/л, 767 против 483 Ед/л и 0,14 против 0,03 нг /мл соответственно; $p < 0,001$ для каждого). При выполнении визуализации помутнение по типу «матового стекла» чаще встречалось у пациентов с COVID-19, чем у пациентов с гриппом А/Н1N1 ($p < 0,001$), а консолидация чаще наблюдалась у пациентов с гриппом А/Н1N1 ($p = 0,042$). Внутрибольничная смертность пациентов с COVID-19 составила 28,8%, тогда как у пациентов с Н1N1 — 34,7% ($p = 0,483$) [76].

1.7 Регистровые исследования COVID-19

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) проводится регулярный мониторинг эпидемиологической обстановки по новой коронавирусной инфекции в мире. На основании предоставляемых отчетов, ВОЗ формирует и размещает в открытом доступе ежедневные и еженедельные глобальные и региональные данные [1].

В 2020 году для своевременного сбора статистической информации в нашей стране создана система информационных ресурсов Министерства здравоохранения РФ для мониторинга эпидемиологической обстановки по COVID-19, целью которой является учет информации о пациентах для предотвращения

распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Федеральный регистр лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, является ключевой составляющей данной системы. Благодаря информационному ресурсу обеспечивается сбор и учет информации о заболевших и контактных лицах, обмен информацией между пользователями ресурса, что позволяет проводить оценку распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Российской Федерации. Внесение данных на уровне регионального сегмента информационного ресурса согласно Постановлению Правительства РФ от 31 марта 2020 г. № 373 «Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», должно осуществляться органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья [29].

Первые популяционные регистры в России появились во второй половине прошлого века, одним из первых был регистр острого инфаркта миокарда. Федеральные популяционные регистры содержат информацию о случаях заболевания среди населения определенной популяции на федеральном, региональном, муниципальном уровнях [32].

Регистр представляет собой информационную систему, в которую осуществляется непрерывный ввод данных о новых случаях заболевания, выявленных в популяции, соответствующих определенным медицинскими и демографическим критериям. Регистры позволяют осуществлять мониторинг распространенности заболеваний, выявлять социально-демографические черты пациентов, отмечать особенности клинического течения определенных нозологий, определять факторы риска, проводить оценку эффективности профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий [15].

В настоящее время в России действует большое количество регистров хронических неинфекционных заболеваний, таких как регистр больных сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями, орфанными заболеваниями и др.

Регистр лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, обеспечивает учет пациентов с лабораторно подтвержденными случаями новой коронавирусной инфекции COVID-19, пациентов, у которых при наличии отрицательного результата теста на коронавирусную инфекцию диагноз подтвержден иными диагностическими методами, госпитализированных пациентов с пневмонией неуточненной этиологии, а также лиц, имевших контакт с больными коронавирусной инфекцией [29].

Популяционные регистры представляют ценный ресурс для проведения научных исследований [111, 155, 171]. Благодаря большому объему выборки исследования на основе регистровых данных имеют высокую статистическую мощность, сплошной сбор данных на уровне популяции позволяет уменьшить вероятность смещения и, вследствие этого, возникновения ошибок выборки [115]. Сбор информации осуществляется независимо от задач, поставленных исследователем, что обеспечивает непредвзятость и проспективный сбор данных. Так как регистры предполагают долговременный сбор информации, появляется возможность оценки отдаленных последствий заболевания [155].

На базе ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (НМХЦ) был создан проспективный госпитальный регистр пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). В регистр включены 1130 пациентов, госпитализированных в НМХЦ им Н.И. Пирогова, средний возраст которых составил $57,5 \pm 12,8$ лет, доля пациентов мужского пола - 51,2%. Исследование состояло из госпитального и амбулаторного этапа, включающего проспективное наблюдение в течение 24 мес. Согласно результатам госпитального этапа 60,7% пациентов имели положительный ПЦР-тест на COVID-19, у 29,6% диагноз был установлен по данным компьютерной томографии при отрицательном результате ПЦР-теста. У 94,2% пациентов была выявлена пневмония. Коморбидная патология отмечалась у 75,8% больных, при этом более половины пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания, около четверти страдали заболеваниями органов

пищеварения, на долю сахарного диабета приходилось 16,3%, наиболее редко в качестве сопутствующего заболевания встречались бронхиальная астма и анемия- 3,1% и 3,5% соответственно. В 35,2% случаев ИМТ превышал 30 кг/м². Наиболее часто назначаемыми препаратами при лечении новой коронавирусной инфекции были гидроксихлорохин (84,3% случаев), антикоагулянты (84,2%), антибиотики (70,0%). Для лечения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний более чем у половины пациентов применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны, бета-адреноблокаторы получали 45,6% пациентов. Летальность в стационаре составила 4,2%. Смертность пациентов в возрасте старше 65 лет в 6 раз превышала данный показатель у молодых пациентов. Умершие пациенты, независимо от пола и возраста, чаще страдали ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек [25]. В последующем была проведена оценка отдаленных исходов у 827 пациентов после выписки из стационара, средний возраст пациентов 58,0±14,8 лет, лица мужского пола составили 51,3%. За 12 месяцев наблюдения умерло 4,2% пациентов, при этом в первые 90 суток наблюдения - 54%. В течение периода наблюдения госпитализации потребовались 17% пациентов, 26,2% пациентов болели респираторными вирусными инфекциями и гриппом, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения возникли в 0,73% и 0,48% случаев соответственно. Факт нахождения в реанимационном отделении и более старший возраст повышали риск смерти от всех причин, а также риск развития нефатальных сердечно-сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и инсульт в постковидном периоде наблюдения [16].

Евразийской ассоциацией терапевтов (ЕАТ) с целью оценки влияния новой коронавирусной инфекции на течение хронических заболеваний спустя 3, 6, 12 месяцев после выздоровления, а также для определения влияния сопутствующей патологии на течение COVID-19 организованы регистры “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2” (АКТИВ) и “Анализ госпитализаций Коморбидных пациенТов ИнфицироВанных SARS-CoV-2” (АКТИВ 2). Регистры являются международными

и учреждены на уровне 25 центров в 5 федеральных округах РФ, центры в Республике Армения, в Республике Казахстан, в Республике Кыргызстан, в Республике Беларусь, в Республике Молдова, в Республике Узбекистан. Расчетная мощность регистра 5400 пациентов [20]. По данным регистра АКТИВ выполнено исследование по оценке влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз, включавшее 5808 пациентов с COVID-19, 81,8% из которых находились на стационарном лечении и 18,2% получали лечение амбулаторно. Средний возраст пациентов составил 58 лет, среди них 53,6% женщин и 46,4% мужчин. Сопутствующие заболевания исходно имели 79,8% пациентов. Лидирующие позиции среди коморбидной патологии занимали гипертензивная болезнь, которая регистрировалась у каждого второго пациента, у каждого третьего пациента отмечалось ожирение различной степени, ишемическая болезнь сердца встречалась у каждого четвертого пациента, на долю сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий приходилось 17,5%, 16,3%, 6,9% соответственно. 4,27% пациентов ранее переносили острое нарушение мозгового кровообращения. Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма в качестве сопутствующей патологии присутствовали у 7,93% больных, хронической болезнью почек страдали 7,53% пациентов, у 2,12% в анамнезе были злокачественные новообразования различной локализации. Отмечено, что четверть пациентов исходно имели одно сопутствующее заболевание, в 33,87% случаев у пациентов имелось 2-3 коморбидных патологии, 4 и больше заболеваний было у 20,63% больных. Установлено, что с увеличением возраста пациентов повышалось и количество сопутствующих заболеваний, что усугубляло течение новой коронавирусной инфекции. Более половины умерших пациентов имели 4 и более сопутствующих заболеваний и лишь в 4,88% случаев коморбидность отсутствовала [31].

Таким образом, в настоящее время новая коронавирусная инфекция COVID-19 является объектом пристального внимания исследователей по всему миру. Но, несмотря на большое количество проводимых исследований, эпидемиологические,

клинические, иммунологические, этнические особенности новой коронавирусной инфекции у жителей Забайкальского края изучены недостаточно. В связи с этим большой научный интерес представляет изучение клинико-гематологических особенностей пневмоний и цитокинового профиля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с целью прогнозирования тяжелого течения пневмоний на фоне новой коронавирусной инфекции для своевременной коррекции лечения и профилактики осложнений данного заболевания.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

С целью предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Российской Федерации Правительство Российской Федерации постановило организовать информационный ресурс учета информации. Регистр COVID является ключевой составляющей Информационного ресурса учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), правила ведения которого утверждены постановлением Правительства Российской Федерации от 31 марта 2020 г. № 373 [13]. На базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» в марте 2020 года была начата работа над Федеральным регистром лиц, инфицированных COVID-19.

Включению в регистр подлежат пациенты с лабораторно подтвержденным референсной клинико-диагностической лабораторией положительным результатом исследования на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19, пациенты с положительным результатом лабораторного исследования на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе еще не подтвержденным референсной клинико-диагностической лабораторией, пациенты при наличии отрицательного результата лабораторного обследования в случае подтверждении диагноза новой коронавирусной инфекции COVID-19 с помощью других методов диагностики, пациенты, госпитализированные с диагнозом пневмонии неуточненной этиологии.

Исключению из регистра подлежат выздоровевшие пациенты, умершие пациенты, пациенты с отрицательным результатом лабораторного обследования на

наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19 по данным референсной клинико-диагностической лаборатории при отсутствии подтверждённого диагноза.

Система содержит общие сведения о пациенте, медицинскую информацию, лабораторные исследования, результаты ежедневного динамического наблюдения, сведения о прибытии из других стран, информацию о контактных лицах.

С момента начала работы Федерального регистра на базе ГУЗ «ГКБ № 1», в него включены данные 1308 пациентов с диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 (данные на 22.06.2020 года), из них 1208 больных с подтвержденным диагнозом (U07.1), 100 пациентов — с вероятным диагнозом (U07.2). Исследование проводилось в так называемую «первую» волну новой коронавирусной инфекции COVID-19, когда в качестве возбудителя выступали вирусы SARS-CoV-2 α -штамма.

В дальнейшем из пациентов, зарегистрированных в информационной системе, были сформированы 3 группы исследования:

1 группа включала 33 пациента с неосложненным течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), находившихся на лечении в стационаре. Верификация диагноза осуществлялась на основании наличия клинических проявлений острой респираторной инфекции и положительного результата лабораторного исследования на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 методом ПЦР.

2 группа включала 58 пациентов, находившихся на лечении в стационаре по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся развитием пневмонии нетяжелого течения, в случае наличия лабораторного или клинического подтверждения, когда диагноз COVID-19 установлен на основании клинических проявлений острой респираторной инфекции в сочетании с характерными рентгенологическими изменениями в легких при проведении компьютерной томографии. Пневмония расценивалась как нетяжелая при отсутствии признаков тяжелого течения согласно критериям АТО/АОИБ, при оценке по шкале SMRT-CO 1-2 балла.

3 группа включала 66 пациентов, находившихся на лечении в стационаре по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся развитием пневмонии тяжелого течения, в случае лабораторного или клинического подтверждения, когда диагноз COVID-19 установлен на основании наличия клинических проявлений острой респираторной инфекции в сочетании с характерными рентгенологическими изменениями в легких при проведении компьютерной томографии. Пневмония расценивалась как тяжелая при наличии признаков тяжелого течения согласно критериям АТО/АОИБ, оценке по шкале SMRT-CO равной 3 и более баллам.

С целью выявления этнических особенностей новой коронавирусной инфекции COVID-19 у жителей Забайкальского края во 2 и 3 группах проводилась дифференцировка пациентов в соответствии с национальной принадлежностью - русские и буряты. Национальную принадлежность устанавливали методом опроса о прямых родственниках не менее 2-3-х предшествующих поколений.

Для проведения сравнительного анализа клинических и лабораторных параметров у пациентов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и гриппе АН1N1/09 в исследование были включены результаты обследования 96 больных, находившихся на лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница №1» и ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Чита" в октябре-декабре 2009 г. с диагнозом грипп А/Н1N1/09. Источником информации служили медицинские карты стационарного пациента формы №003/у-80. Дополнительно сформированы две группы исследования - группа 4, состоявшая из 45 больных с нетяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09, 5 группа, включавшая 51 пациента с пневмонией тяжелого течения на фоне гриппа А/Н1N1/09. Грипп А/Н1N1/09 верифицирован методом ПЦР или РТГА. Тяжесть течения внебольничной пневмонии устанавливалась на основании степени дыхательной недостаточности, выраженности интоксикации, объема воспалительной инфильтрации, степени декомпенсации сопутствующих заболеваний в соответствии с рекомендациями по диагностике внебольничной пневмонии у взрослых Российского респираторного общества [14].

Критерии включения в исследование

1. Возраст старше 17 лет
2. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании
3. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в случае наличия лабораторного или клинического подтверждения, когда диагноз COVID-19 установлен на основании наличия клинических проявлений острой респираторной инфекции в сочетании с характерными рентгенологическими изменениями в легких при проведении компьютерной томографии
4. Пневмония на фоне гриппа A/H1N1/09, при лабораторном подтверждении методом ПЦР или РТГА

Критерии исключения

1. Возраст моложе 17 лет
2. Отказ от участия в исследовании
3. Беременность
4. Иная этиология пневмоний, кроме SARS-CoV-2 и гриппа A/H1N1/09
5. ВИЧ-инфекция
6. Онкологические заболевания в активной стадии
7. Любые другие заболевания воспалительной этиологии

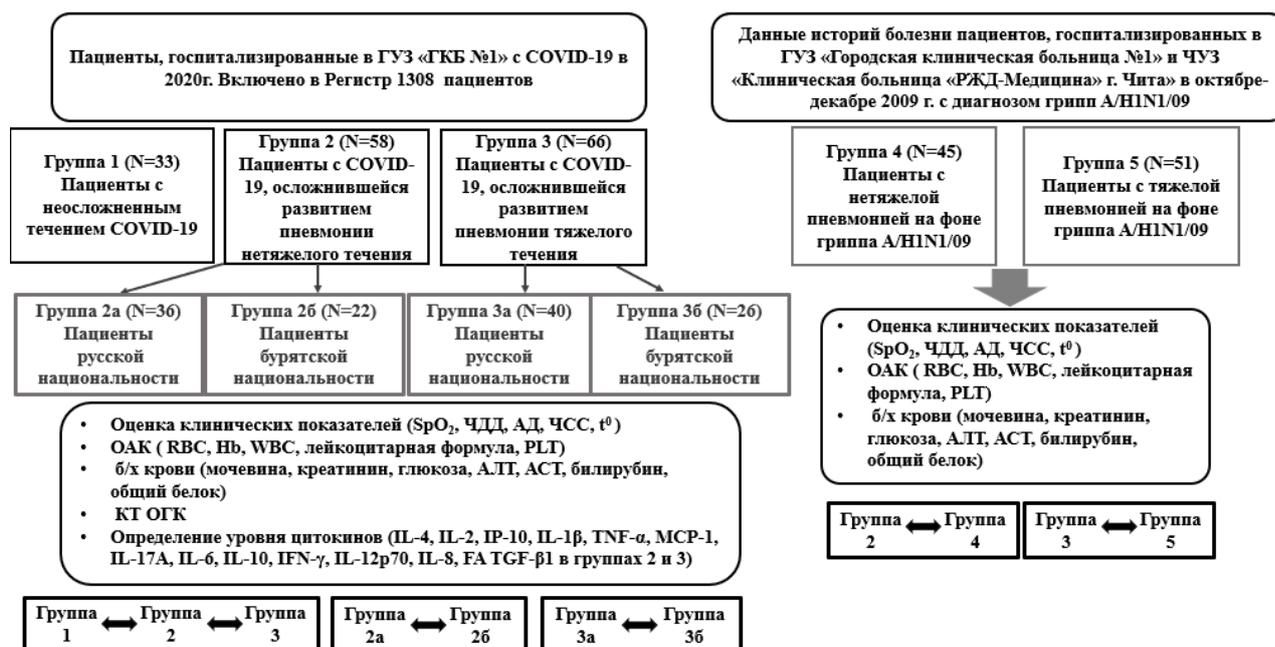


Рисунок 1. Дизайн исследования

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол № 104 от 11.11.2020 г.). Перед проведением комплекса исследований получено информированное добровольное согласие пациентов, работа выполнена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации (2013).

Общеклиническое обследование включало детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания, анализ медицинской документации (история болезни стационарного больного) и физикальное обследование с оценкой таких клинических показателей, как уровень сатурации кислорода, частоты дыхательных движений, величины артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела. Проведено лабораторное обследование пациентов в объеме общего и биохимического анализов крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, мочевины, креатинина, глюкозы, трансаминаз, билирубина, общего белка. Оценка лабораторных показателей проводилась по двум контрольным точкам, первая контрольная точка - первые-вторые сутки от момента поступления пациента в стационар, вторая - 7-14 сутки от момента госпитализации. Выявление антигенов возбудителя новой коронавирусной инфекции COVID-19 SARS-CoV-2 в материале, полученном при

заборе мазка из носо- и ротоглотки, проводилось с применением полимеразной цепной реакции методом амплификации нуклеиновых кислот.

КТ органов грудной клетки выполнялась на мультисрезовом КТ-сканере премиум-класса Toshiba Aquilion 64 с применением стандартного протокола «Thorax» без контрастного усиления с толщиной срезов – 0,5-1-2 мм в положении пациента лежа на спине с заведенными за голову руками при задержке дыхания на вдохе. Анализ изменений легочной ткани выполняли на изображениях с высокоразрешающим фильтром реконструкции. Оценка объема поражения проводилась отдельно для каждого легкого и основывалась на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани, степень изменений устанавливалась по легкому с наибольшим процентом поражения. При отсутствии характерных изменений легочной паренхимы по типу «матового стекла» и «булыжной мостовой» рентгенологическая картина описывалась как КТ-0. Минимальный объем поражения, составляющий менее 25% объема легких, оценивался как КТ-1, при среднем объеме, составляющем 25-50% объема легких диагностировалась КТ-2 степень, КТ-3 соответствовал объем поражения, составляющий 50-75% объема легких, КТ-4 соответствовал субтотальный объем поражения легочной ткани, превышающий 75% легочного объема.

Определение уровня цитокинов IL-4, IL-2, IP-10, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IL-17A, IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-12p70, IL-8, FA TGF- β 1 в сыворотке крови проводилось на 1-3 сутки от момента госпитализации методом проточной цитометрии с использованием панели для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Essential Immune Response Panel (13-plex) w/FP в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Читинской Государственной Медицинской Академии.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При распределении признаков, отличном от нормального, полученные данные представлялись в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Для сравнения трех независимых исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони [23]. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Номинальные данные были описаны путем указания абсолютных и относительных значений. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (при значениях ожидаемого явления менее 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 5). Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяло уровень значимости p). Для определения силы взаимосвязи выполнялось определение критерия V Крамера [22]. Для выявления связи между независимыми переменными (факторы риска) и зависимой бинарной переменной (вероятность тяжелого течения пневмонии) выполняли логистический регрессионный анализ. Прогностическая ценность разработанной модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [21]. Сравнение двух зависимых групп (оценка значимости изменений исследуемых параметров в динамике) проводилось при помощи критерия

Уилкоксона. Учитывая наличие малых выборок, критерий Уилкоксона был автоматически преобразован в Z (z-score) [23].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Распространенность новой коронавирусной инфекции в Забайкальском крае

С момента начала работы Федерального регистра на базе ГУЗ ГKB № 1, в него включены данные 1308 пациентов с диагнозом новая коронавирусная инфекция (данные на 22.06.2020 года), из них 1208 больных с подтвержденным диагнозом (U07.1), 100 пациентов — с вероятным диагнозом (U 07.2), при этом 58,5% (765) пациентов, внесенных в регистр, составили женщины; 41,5% – (543) мужчины. Средний возраст женщин, заболевших новой коронавирусной инфекцией, составляет $41,9 \pm 15,6$ года, мужчин – $39,3 \pm 16,9$ года ($t=0,11$; $p=0,91$).

Из всех пациентов, зарегистрированных в информационной системе, 570 (43,6%) имели неосложненное течение заболевания, у 738 (56,4%) заболевших коронавирусная инфекция осложнилась пневмониями различной степени тяжести.

За анализируемый период времени госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии потребовалась 124 пациентам (9,4% госпитализированных). Всего умерло 30 пациентов (летальность в ОРИТ – 24,1%), летальность по стационару – 2,29%. В структуре пролеченных больных в ОРИТ преобладали женщины – 74 (59,7%), из которых 4 беременных (5,4%), 50 человек (40,3%) – мужчины. Старше трудоспособного возраста были 93 пациента (75%), в трудоспособном возрасте находился 31 пациент (25%). Наиболее распространенной коморбидной патологией у больных в ОРИТ были сердечно-сосудистые заболевания – 91 (73%), онкогематологические заболевания – 58 (47%), а также морбидное ожирение в сочетании с сахарным диабетом – 37 (30%). Всего среди пациентов, находившихся в ОРИТ, респираторная поддержка проводилась в

43,5% случаев (54 пациента), среди методов респираторной поддержки преобладала НВЛ - 34 случая (27,4% больных, находившихся в ОРиТ).

Всего от инвазивной ИВЛ было отлучено 5 пациентов (25% среди интубированных), из них 2 беременные. Среди умерших от новой коронавирусной инфекции пациентов 13 (43,3%) составляют женщины, 17 (56,7%) – мужчины. Старше трудоспособного возраста были 25 умерших пациентов (83,4%), в трудоспособном возрасте находились 5 больных (16,6%). Все умершие больные имели тяжелую соматическую патологию: 14 человек (46,6%) страдали злокачественными новообразованиями различной локализации, 22 (73%) – заболеваниями сердечно-сосудистой системы (наиболее часто отмечалась хроническая сердечная недостаточность, другие формы хронической ишемической болезни сердца), алиментарно-конституциональным ожирением – 9 пациентов (30%), сахарным диабетом – 9 пациентов (30%), хроническими заболеваниями дыхательной системы – 8 больных (26,6%).

Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с Временными клиническими рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» согласно обновленных в динамике версий (на момент анализа – версия № 7 Федеральных клинических рекомендаций (ФКР)).

Пациенты с легкими формами заболевания в качестве этиотропной терапии получали гидроксихлорохин, либо комбинацию рекомбинантного интерферона альфа и противовирусного препарата «умифеновир». Для этиотропной терапии у пациентов со среднетяжелыми формами заболевания применялся гидроксихлорохин (в том случае, если пациент был младше 60 лет и не имел сопутствующей патологии) или же гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином у пациентов старше 60 лет и/или наличием сопутствующей патологии. Терапия тяжелых форм заболевания включала назначение препарата гидроксихлорохин или комбинации препаратов с антиретровирусной активностью – лопинавир+ритонавир и рекомбинантного интерферона бета-1b внутримышечно.

При наличии клинических симптомов присоединения бактериальной инфекции проводилась антибактериальная терапия комбинацией защищенных

пенициллинов, либо цефалоспоринов третьего поколения с азитромицином или левофлоксацином. В случае неэффективности проводимой антибактериальной терапии, возникновения нозокомиальной инфекции лечение проводилось препаратами из группы резерва (ванкомицин, линезолид, карбапенемы).

В связи с развивающимся выраженным системным воспалением (цитокиновым штормом) у ряда больных применялась биологическая (генно-инженерная) терапия в соответствии с ФКР №7. За отчетный промежуток указанными препаратами пролечено 30 пациентов. Используемыми группами препаратов были: ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб), ингибиторы JAK-киназ (барицитиниб). Всего 22 пациента получили лечение тоцилизумабом, 8 – барицитинибом.

Таким образом, ведение единой системы учета больных COVID-19 позволяет оценить заболеваемость новой коронавирусной инфекцией в Забайкальском крае. Согласно результатам работы регистра, среди заболевших преобладают лица женского пола, средний возраст заболевших $41,9 \pm 15,6$ лет. Заболеванию подвержены все возрастные группы населения. Возраст самого младшего пациента, внесенного в регистр, составляет 28 дней, самого пожилого – 93 года. Каждый десятый из больных, госпитализированных в моностационар, нуждался в лечении в ОРиТ. Примерно половине из поступающих в ОРиТ проводилась респираторная поддержка, чаще всего она реализовывалась в виде неинвазивной ИВЛ. Все умершие пациенты имели тяжелую сопутствующую патологию, 47,8% умерших в качестве фонового заболевания имели злокачественное новообразование той или иной локализации.

3.2 Клинические и гематологические особенности новой коронавирусной инфекции

Первые симптомы новой коронавирусной инфекции у всех заболевших возникали остро. В клинической картине заболевания у пациентов с COVID-19 наиболее частыми симптомами были общая слабость (98%), кашель (89%) и лихорадка (82%) (Таблица 1).

Таблица 1 - Клинические симптомы у больных с новой коронавирусной инфекцией при поступлении в стационар

Клинические симптомы	Исследуемые группы			Тестовая статистика Хи-квадрат Пирсона, df=2
	Группа 1, n=33	Группа 2, n=58	Группа 3, n=66	
Заложенность носа	9,1% (3/33)	6,9% (4/58)	0,0% (0/66)	$\chi^2=8,01$, p=0,02
Насморк	9,1% (3/33)	1,7% (1/58)	1,5% (1/66)	$\chi^2=3,73$, p= 0,16
Снижение вкуса и обоняния	15,2% (5/33)	6,9% (4/58)	7,6% (5/66)	$\chi^2=1,80$, p= 0,41
Боли в горле	30,3% (10/33)	6,9% (4/58)	1,5% (1/66)	$\chi^2=19,00$, p<0,001
Слабость	93,9% (31/33)	98,3% (57/58)	100% (66/66)	$\chi^2=4,50$, p= 0,11
Боли в грудной клетке	6,1% (2/33)	12,1% (7/58)	22,7% (15/66)	$\chi^2=5,45$, p=0,06
Лихорадка 37-37,9°C	30,3% (10/33)	22,4% (13/58)	7,6% (5/66)	$\chi^2=9,07$, p= 0,01
Лихорадка 38-38,9°C	18,2% (6/33)	53,4% (31/58)	72,7% (48/66)	$\chi^2=26,38$, p<0,001
Лихорадка более 39°C	3% (1/33)	6,9% (4/58)	16,7% (11/66)	$\chi^2=5,84$, p= 0,05
Сухой кашель	57,6% (19/33)	36,2% (21/58)	40,9% (27/66)	$\chi^2=4,07$, p= 0,13
Кашель со слизистой мокротой	24,2% (8/33)	46,6% (27/58)	48,5% (32/66)	$\chi^2=5,85$, p= 0,05
Кашель с гнойной мокротой	3% (1/33)	0% (0/58)	7,6% (5/66)	$\chi^2=6,57$, p= 0,04
Миалгии и утомляемость	36,4% (12/33)	60,3% (35/58)	68,2% (45/66)	$\chi^2=9,30$, p= 0,01
Одышка в покое	0% (0/33)	0% (0/58)	18,2% (12/66)	$\chi^2=22,18$, p<0,001
Головная боль	21,2% (7/33)	20,7% (12/58)	22,7% (15/66)	$\chi^2=0,08$, p= 0,96
Тошнота	0% (0/33)	0% (0/58)	3% (2/66)	$\chi^2=3,50$, p= 0,17
Рвота	0% (0/33)	0% (0/58)	3% (2/66)	$\chi^2=3,50$, p= 0,17

Продолжение таблицы 1

Клинические симптомы	Исследуемые группы			Тестовая статистика Хи-квадрат Пирсона, df=2
	Группа 1, n=33	Группа 2, n=58	Группа 3, n=66	
Диарея	0% (0/33)	3,4% (2/58)	6,1% (4/66)	$\chi^2=3,36$, p= 0,37
Абдоминальные боли	0% (0/33)	1,7% (1/58)	0% (0/66)	$\chi^2=2,00$, p= 0,37
Артралгии	0% (0/33)	0% (0/58)	1,5% (1/66)	$\chi^2=1,74$, p= 0,42

Стоит отметить, что пациентов с неосложненным течением новой коронавирусной инфекции, а также пациентов с пневмонией нетяжелого течения на фоне COVID-19 на 9,1% (p <0,05) и 6,9% (p <0,05) чаще, чем больных тяжелой пневмонией беспокоила заложенность носа. Пациенты первой группы на 23,4% (p=0,004) и 28,8% (p <0,05) чаще, чем пациенты второй и третьей групп испытывали боли в горле.

Лихорадка у больных тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 на 54,5% (p <0,001) и 19,3% (p=0,026) чаще, чем у пациентов первой и второй групп достигала фебрильных значений. При этом частота встречаемости фебрильной лихорадки у пациентов второй группы, в свою очередь, превышала данный показатель у пациентов первой группы на 35,2% (p <0,001).

Миалгии и утомляемость на 23,9% (p=0,028) и 31,8% (p=0,003) чаще испытывали пациенты второй и третьей групп по сравнению с пациентами первой группы. Частота встречаемости данного симптома у пациентов второй и третьей групп практически не отличалась.

Кашель с мокротой гнойного характера чаще наблюдался у пациентов третьей группы, что, вероятно, связано с более частым присоединением вторичной бактериальной инфекции у этой категории больных (p=0,04, V=0,18).

Одышка в покое беспокоила 18,2% пациентов третьей группы, тогда как у пациентов первой и второй групп данный симптом не встречался вовсе ($p < 0,001$, $V=0,34$).

При новой коронавирусной инфекции наиболее выраженные нарушения происходят со стороны дыхательной системы, что клинически проявляется увеличением частоты дыхательных движений и снижением насыщения крови кислородом. Обращает на себя внимание, что в исследуемых группах не выявлено статистически значимых различий по уровню систолического артериального давления. Установлено, что по мере нарастания тяжести течения пневмоний, увеличивается выраженность лихорадки.

При оценке некоторых параметров физикального обследования у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в первые сутки от момента госпитализации установлено, что при поступлении в стационар частота дыхательных движений в 3 группе была выше на 5,3 [5,2; 11,2] % по сравнению с аналогичным параметром лиц первой группы ($p < 0,001$), и на 5,3 больше [3,6; 8,6] % по сравнению с пациентами второй группы ($p < 0,001$).

Частота сердечных сокращений при поступлении у пациентов третьей группы была выше на 14,6% [5,9; 15,4], чем аналогичный показатель больных первой группы ($p < 0,001$) и на 10,0% [4,4; 11,1] по сравнению с лицами второй группы ($p < 0,001$).

SpO_2 при поступлении у пациентов третьей группы была статистически значимо ниже данного параметра лиц первой и второй группы ($U=164,0$; $p < 0,001$) и ($U=805,0$; $p < 0,001$), соответственно.

Температура тела в дебюте заболевания у пациентов 3 группы была статистически значимо выше по сравнению с лицами первой и второй группы ($U=290,5$; $p < 0,001$) и ($U=1096,0$; $p < 0,001$), соответственно. У пациентов второй группы значения температуры тела также значимо превышали данный параметр лиц первой группы ($U=546,5$; $p=0,001$) (Таблица 2).

Таблица 2 - Параметры физикального обследования у пациентов исследуемых групп

Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика, df=2	
	1 группа, n=33	2 группа, n=58	3 группа, n=66	Краскела- Уоллиса	Манна-Уитни
ЧДД	18,0 (17,5; 18,0)	18,0 (18,0;18,3)	19,0 (19,0; 19,7)	H=33,71, p<0,001	U₁₋₂=684,5, p₁₋₂=0,014; U₁₋₃=422,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=1161,5, p₂₋₃<0,001;
ЧСС	76,0 (76,0;81,8)	80,0 (79,9;83,1)	89,0 (86,9; 89,9)	H=20,68, p<0,001	U ₁₋₂ =775,0, p ₁₋₂ =0,1; U₁₋₃=553,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=1240,0, p₂₋₃<0,001;
SpO ₂	97,0 (96,0; 97,0)	96,0 (95,0; 97,0)	93,0 (90,0; 95,0)	H=61,38, p<0,001	U₁₋₂=565,0, p₁₋₂=0,001; U₁₋₃=164,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=805,0, p₂₋₃<0,001;
САД	130,0 (126,5;133,5)	133,0 (127,0; 135,0)	134,0 (127,0;137, 0)	H=1,02, p=0,61	U ₁₋₂ =933,5, p ₁₋₂ =0,84; U ₁₋₃ =971,0, p ₁₋₃ =0,37; U ₂₋₃ =1758,5, p ₂₋₃ =0,43;
Температура тела	37,0 (36,7; 37,5)	38,0 (37,0; 38,5)	38,5 (38,0; 39,0)	H=42,84, p<0,001	U₁₋₂=546,5, p₁₋₂=0,001; U₁₋₃=290,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=1096,0, p₂₋₃<0,001;
Примечание: n- количество пациентов (абсолютное число); p- уровень статистической значимости; p ₁₋₂ - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и нетяжелой пневмонией; p ₁₋₃ - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и тяжелой пневмонией; p ₂₋₃ - между пациентами с нетяжелой и тяжелой пневмонией					

У подавляющего большинства пациентов новая коронавирусная инфекция протекала на фоне различной сопутствующей патологии. Наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (56%), алиментарно-конституциональное ожирение (41 %), ишемическая болезнь сердца (32%).

Три четверти пациентов с COVID-19, осложнившейся пневмонией тяжелого течения, в качестве сопутствующей патологии имели гипертоническую болезнь, что на 40,9% и 4,18%, соответственно, превышало количество пациентов с гипертонической болезнью в первой и второй группе (p=0,001, V=0,31).

Ишемическая болезнь сердца в качестве сопутствующей патологии также чаще отмечалась у пациентов третьей группы (p=0,006; V=0,25). Также следует отметить, что половина пациентов с новой коронавирусной инфекцией,

осложнившейся развитием тяжелой пневмонии, страдали алиментарно-конституциональным ожирением (Таблица 3).

Таблица 3 - Коморбидная патология пациентов с COVID-19

Нозология	Исследуемые группы			Тестовая статистика, Хи-квадрат Пирсона df=2
	1 группа, n=33	2 группа, n=58	3 группа, n=66	
Гипертоническая болезнь	30,3% (10/33)	53,4% (31/58)	71,2% (47/66)	$\chi^2=15,20$, p= 0,001
Ишемическая болезнь сердца	9,1% (3/33)	36,2% (21/58)	39,4% (26/66)	$\chi^2=10,11$, p= 0,006
Бронхиальная астма	3% (1/33)	1,7% (1/58)	4,5% (3/66)	$\chi^2=0,83$, p= 0,66
Хроническая обструктивная болезнь легких	9,1% (3/33)	15,5% (9/58)	7,6% (5/66)	$\chi^2=2,09$, p= 0,35
Сахарный диабет	9,1% (3/33)	15,5% (9/58)	19,7% (13/66)	$\chi^2=1,86$, p= 0,39
Алиментарно-конституциональное ожирение	27,3% (9/33)	37,9% (22/58)	50% (33/66)	$\chi^2=5,01$, p= 0,08
Онкологические заболевания	0% (0/33)	1,7% (1/58)	3,0% (2/66)	$\chi^2=1,71$, p= 0,43

Анализ лабораторных данных позволил выявить определенные особенности изменений в общем и биохимическом анализе крови при новой коронавирусной инфекции.

Обращает на себя внимание, что в первые двое суток от момента госпитализации содержание нейтрофилов в крови пациентов с тяжелым течением пневмонии превышало число нейтрофилов у пациентов с неосложненным течением COVID-19 на 24,3% (p <0,001) и на 15% (p <0,001) по сравнению с пациентами с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19.

Количество лимфоцитов в крови у пациентов третьей группы, напротив, ниже значений данного показателя пациентов 2 группы на 11,7% (p <0,001) и на 17,8% (p <0,001) по сравнению с пациентами первой группы.

Та же тенденция имеется и в отношении моноцитов, число которых в крови пациентов с тяжелым течением было на 3,5% ниже, чем у пациентов с нетяжелым

течением пневмонии и на 5,1% ниже, чем у пациентов с неосложненным течением коронавирусной инфекции ($p < 0,001$), соответственно.

Содержание эозинофилов в крови пациентов третьей группы было ниже значений данного показателя у пациентов 2 группы на 0,4 % ($p < 0,001$), и на 1,7 % ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами первой группы.

Содержание базофилов в крови пациентов третьей группы было ниже значений данного показателя пациентов 2 группы на 0,1 % ($p < 0,001$), и на 0,3 % ($p < 0,001$) ниже аналогичного параметра пациентов первой группы. Кроме того, отмечаются статистически значимые отличия в показателях нейтрофилов, эозинофилов и базофилов в периферической крови пациентов первой и второй групп. Так, уровень нейтрофилов у пациентов второй группы на 9,2% ($p=0,007$) превышал значения данного параметра у пациентов из первой группы, а уровень эозинофилов и базофилов, напротив, был ниже на 1,3% ($p < 0,001$) и 0,2% ($p=0,003$) соответственно (Таблица 4).

Таблица 4 - Показатели общего анализа крови в исследуемых группах в 1-й контрольной точке

Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=33	2 группа, n=58	3 группа, n=66	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
Rbc, $\times 10^{12}/л$	4,89 (4,58; 5,18)	4,61 (4,41; 4,97)	4,8 (4,46; 5,12)	H= 5,20, df=2, p=0,07	U ₁₋₂ =681,5, p ₁₋₂ =0,023; U ₁₋₃ =917,0, p ₁₋₃ =0,202; U ₂₋₃ =1672,5, p ₂₋₃ =0,226
Hb, г/л	143,0 (128,0; 149,0)	139,0 (121,8; 149,0)	139,0 (128,75; 151,25)	H= 1,11, df=2, p=0,58	U ₁₋₂ =835,0, p ₁₋₂ =0,314; U ₁₋₃ =1018,5, p ₁₋₃ =0,601; U ₂₋₃ =1782,5, p ₂₋₃ =0,510
PLT, $\times 10^9/л$	221,0 (185,0; 259,5)	219,0 (159,25; 252,75)	201,5 (148,0; 257,75)	H= 2,26, df=2, p=0,32	U ₁₋₂ =828,5, p ₁₋₂ =0,289; U ₁₋₃ =880,0, p ₁₋₃ =0,121; U ₂₋₃ =1848,0, p ₂₋₃ =0,741
WBC, $\times 10^9/л$	5,96 (4,40; 8,23)	5,09 (4,19; 6,72)	6,72 (5,06; 9,28)	H= 9,69, df=2, p=0,008	U ₁₋₂ =782,0, p ₁₋₂ =0,149; U ₁₋₃ =912,0, p ₁₋₃ =0,189; U₂₋₃=1303,5, p₂₋₃=0,002
NEUT%	52,05 (40,38; 61,77)	61,25 (74,4; 72,38)	76,35 (67,03; 87,83)	H= 49,53, df=2, p<0,001	U₁₋₂=605,5, p₁₋₂=0,007; U₁₋₃=244,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=873,0, p₂₋₃<0,001
LYMPH%	34,55 (26,33; 46,8)	28,25 (19,38; 37,35)	16,8 (8,7; 25,1)	H= 43,06, df=2, p<0,001	U ₁₋₂ =653,0, p ₁₋₂ =0,02; U₁₋₃=289,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=944,5, p₂₋₃<0,001

Продолжение таблицы 4

Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа, n=33	2 группа, n=58	3 группа, n=66	Краскела- Уоллиса	Манна-Уитни
MONO%	10,5 (8,3; 11,47)	8,9 (6,98; 11,6)	5,4 (3,48; 8,35)	H=33,82, df=2, p<0,001	$U_{1-2}=718,5$, $p_{1-2}=0,077$; $U_{1-3}=378,0$, $p_{1-3}<0,001$; $U_{2-3}=1036,0$, $p_{2-3}<0,001$
EO%	1,70 (0,93; 2,5)	0,4 (0,0; 1,3)	0,0 (0,0; 0,13)	H=44,58, df=2, p<0,001	$U_{1-2}=514,0$, $p_{1-2}<0,001$; $U_{1-3}=300,0$, $p_{1-3}<0,001$; $U_{2-3}=1036,0$, $p_{2-3}<0,001$
BASO%	0,5 (0,4; 0,6)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,2; 0,3)	H= 38,69, df=2, p<0,001	$U_{1-2}=573,5$, $p_{1-2}=0,003$; $U_{1-3}=272,0$, $p_{1-3}<0,001$; $U_{2-3}=1213,5$, $p_{2-3}<0,001$
Примечание: n- количество пациентов (абсолютное число); p- уровень статистической значимости; p_{1-2} - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и нетяжелой пневмонией; p_{1-3} - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и тяжелой пневмонией; p_{2-3} - между пациентами с нетяжелой и тяжелой пневмонией					

Можно предположить, что повышение уровня нейтрофилов в общем анализе крови у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 связано с присоединением вторичной бактериальной инфекции и развитием вирусно-бактериальной ассоциации. При этом лимфопения связана с тропностью коронавируса к лимфоцитам и их гибелью в результате цитопатического действия вируса. Более низкие значения моноцитов у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне COVID-19, вероятно, можно объяснить миграцией моноцитов в очаг воспаления и трансформацией их в тканевые макрофаги.

При оценке параметров биохимического анализа крови пациентов исследуемых групп обращало на себя внимание повышение уровня аспаратаминотрансферазы у пациентов третьей группы на 45% ($p < 0,001$) и 28,9% ($p=0,015$) по сравнению с аналогичным параметром пациентов первой и второй групп, что может быть обусловлено как кардио- и гепатотоксическим действием лекарственных препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции, в частности, гидроксихлорохина, так и непосредственным повреждающим действием вируса на органы-мишени, к которым относятся сердце

и печень, в которых активность данного фермента наиболее высокая. В остальном статистически значимых различий между показателями биохимического анализа крови в первой контрольной точке у пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции не отмечено (Таблица 5).

Таблица 5 - Оценка биохимических показателей в 1-й контрольной точке

Параметр	Исследуемые группы			Статистическая значимость	
	1 группа, n=33	2 группа, n=58	3 группа, n=66	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
АЛТ, ЕД/л	25,76 (15,75; 38,25)	21,0 (16,81; 39,5)	28,23 (18,0; 47,72)	H=1,59, df=2, p=0,45	U ₁₋₂ =853,5, p ₁₋₂ =0,989; U ₁₋₃ =835,5, p ₁₋₃ =0,368; U ₂₋₃ =1573,5, p ₂₋₃ =0,243
АСТ, ЕД/л	18,0 (14,43; 25,01)	23,25 (17,51; 35,41)	32,7 (21,59; 44,0)	H= 18,91, df=2, p<0,001	U₁₋₂=532,5, p₁₋₂=0,005; U₁₋₃=480,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=1351,5, p₂₋₃=0,015
Креатинин, мкмоль/л	84,6 (72,5; 105,1)	92,2 (76,75; 107,0)	92,0 (77,0; 107,95)	H=0,72, df=2, p=0,70	U ₁₋₂ =742,5, p ₁₋₂ =0,443; U ₁₋₃ =864,5, p ₁₋₃ =0,432; U ₂₋₃ =1845,5, p ₂₋₃ =0,971
Мочевина,м моль/л	4,7 (3,9; 6,0)	4,85 (3,84; 6,15)	5,6 (4,09; 7,9)	H= 3,85, df=2, p=0,15	U ₁₋₂ =881,5, p ₁₋₂ =0,986; U ₁₋₃ =777,5, p ₁₋₃ =0,135; U ₂₋₃ =1436,5, p ₂₋₃ =0,079
Общий белок, г/л	68,0 (56,5; 70,4)	66,41 (58,96; 70,0)	68,01 (64,0; 72,56)	H= 4,62, df=2, p=0,10	U ₁₋₂ =174,5, p ₁₋₂ =0,887; U ₁₋₃ =195,0, p ₁₋₃ =0,279; U₂₋₃=843,0, p₂₋₃=0,039
Глюкоза, ммоль/л	4,87 (4,32; 5,94)	5,5 (4,53; 8,08)	5,72 (3,97; 8,42)	H= 3,06, df=2, p=0,22	U ₁₋₂ =675,0, p ₁₋₂ =0,071; U ₁₋₃ =846,5, p ₁₋₃ =0,168; U ₂₋₃ =1749,0, p ₂₋₃ =0,953
Общий билирубин, мкмоль/л	9,6 (7,5; 11,95)	8,43 (5,87; 11,17)	8,97 (5,93; 13,55)	H= 1,35, df=2, p=0,51	U ₁₋₂ =751,0, p ₁₋₂ =0,208; U ₁₋₃ =996,0, p ₁₋₃ =0,736; U ₂₋₃ =1684,5, p ₂₋₃ =0,481
Примечание: n- количество пациентов (абсолютное число); p- уровень статистической значимости; p ₁₋₂ - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и нетяжелой пневмонией; p ₁₋₃ - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и тяжелой пневмонией; p ₂₋₃ - между пациентами с нетяжелой и тяжелой пневмонией					

При проведении оценки показателей общего анализа крови во второй контрольной точке установлено, что разница в отношении количественного содержания нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов сохранялась у исследуемых пациентов и на 7-14 сутки от момента госпитализации.

Так, уровень нейтрофилов у пациентов третьей группы превышал уровень нейтрофилов пациентов первой и второй групп на 15,8% ($p < 0,001$) и 8,9% ($p = 0,005$) соответственно, а уровень лимфоцитов у пациентов данной группы был ниже, чем у лиц первой и второй групп на 11% ($p < 0,001$) и 8,2% ($p = 0,002$), соответственно. Содержание эозинофилов у пациентов второй и третьей групп не имело статистически значимой разницы и было ниже уровня эозинофилов пациентов первой группы на 1,2% ($p = 0,004$) и 1,2% ($p = 0,002$) (Таблица 6).

Таблица 6 - Показатели общего анализа крови в исследуемых группах во 2-й контрольной точке

Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа n=33	2 группа n=58	3 группа n=66	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
Rbc, $10^{12}/л$	4,93 (4,68; 5,4)	4,58 (4,06; 5,05)	4,58 (4,21; 5,1)	H=7,76, df=2, p=0,02	U₁₋₂=392,5, p₁₋₂=0,007; U ₁₋₃ =487,5, p ₁₋₃ =0,026; U ₂₋₃ =1579,5, p ₂₋₃ =0,399
Hb, г/л	143,0 (132,0; 154,0)	129,0 (119,25; 145,75)	134,5 (122,25; 149,0)	H= 4,4, df=2, p=0,11	U ₁₋₂ =453,5, p ₁₋₂ =0,40; U ₁₋₃ =560,5, p ₁₋₃ =0,131; U ₂₋₃ =1574,0, p ₂₋₃ =0,382
PLT, $10^9/л$	240,0 (206,0; 274,0)	276,0 (213,25; 321,5)	286,5 (220,0; 376,0)	H= 5,46, df=2, p=0,07	U ₁₋₂ =512,5, p ₁₋₂ =0,156; U ₁₋₃ =487,0, p ₁₋₃ =0,025; U ₂₋₃ =1504,5, p ₂₋₃ =0,212
WBC, $10^9/л$	6,36 (5,53; 7,12)	6,02 (4,55; 7,71)	7,31 (5,42; 24,4)	H= 8,4, df=2, p=0,015	U ₁₋₂ =583,5, p ₁₋₂ =0,156; U ₁₋₃ =541,5, p ₁₋₃ =0,090; U₂₋₃=1222,0, p₂₋₃=0,006
NEUT%	46,7 (42,5; 51,3)	53,6 (45,85; 61,35)	62,5 (52,55; 74,1)	H= 20,86, df=2, p<0,001	U₁₋₂=421,0, p₁₋₂=0,016; U₁₋₃=284,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=1210,5, p₂₋₃=0,005
LYMPH%	39,6 (36,6; 44,5)	34,05 (25,73; 41,55)	25,9 (15,85; 35,42)	H= 20,22, df=2, p<0,001	U ₁₋₂ =467,5, p ₁₋₂ =0,057; U₁₋₃=305,5, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=1155,5, p₂₋₃=0,002
MONO%	9,6 (8,2; 11,0)	9,65 (7,43; 11,6)	8,9 (6,75; 10,9)	H= 2,09, df=2, p=0,35	U ₁₋₂ =623,0, p ₁₋₂ =0,821; U ₁₋₃ =602,0, p ₁₋₃ =0,272; U ₂₋₃ =1502,5, p ₂₋₃ =0,208
EO%	3,0 (1,8;4,4)	1,8 (0,45; 2,8)	1,8 (0,9;2,8)	H= 10,32, df=2, p=0,006	U₁₋₂=379,0, p₁₋₂=0,004; U₁₋₃=403,0, p₁₋₃=0,002; U ₂₋₃ =1711,0, p ₂₋₃ =0,893

Продолжение таблицы 6

Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика	
	1 группа n=33	2 группа n=58	3 группа n=66	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
BASO%	0,6 (0,5;0,8)	0,4 (0,33; 0,77)	0,4 (0,28; 0,7)	H= 5,23, df=2, p=0,073	U ₁₋₂ =484,0, p ₁₋₂ =0,082; U ₁₋₃ =490,0, p ₁₋₃ =0,027; U ₂₋₃ =1588,0, p ₂₋₃ =0,421
Примечание: n- количество пациентов (абсолютное число); p- уровень статистической значимости; p ₁₋₂ - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и нетяжелой пневмонией; p ₁₋₃ - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и тяжелой пневмонией; p ₂₋₃ - между пациентами с нетяжелой и тяжелой пневмонией					

Статистически значимых различий при оценке биохимических показателей во второй контрольной точке у пациентов исследуемых групп выявлено не было, за исключением более высокого уровня аланинаминотрансферазы у пациентов третьей группы, который превышал на 72% ($p < 0,001$) и 21% ($p = 0,611$), соответственно, значения данного показателя у пациентов первой и второй групп. У пациентов второй группы также отмечался более высокий уровень аланинаминотрансферазы - на 64% ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами первой группы. Повышение уровня данного фермента, вероятно, связано с гепатотоксическим действием лекарственных препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции (Таблица 7).

Таблица 7 - Оценка биохимических показателей во 2-й контрольной точке

Параметр	Исследуемые группы			Статистическая значимость	
	1 группа n=33	2 группа n=58	3 группа n=66	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
АЛТ, ЕД/л	17,29 (15,29; 23,99)	48,21 (34,0; 81,0)	61,0 (26,07; 98,0)	H= 15,61, df=2, p<0,001	U ₁₋₂ =159,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =192,0, p ₁₋₃ <0,001; U ₂₋₃ =1468,5, p ₂₋₃ =0,611
АСТ, ЕД/л	21,18 (15,94; 39,5)	32,26 (23,31;48,8)	30,0 (20,0;68,5)	H=4,51, df=2, p=0,11	U ₁₋₂ =271,5, p ₁₋₂ =0,045; U ₁₋₃ =330,0, p ₁₋₃ =0,047; U ₂₋₃ =1535,5, p ₂₋₃ =0,907
Креатинин, мкмоль/л	93,1 (74,1; 100,1)	86,7 (74,4; 99,37)	83,8 (70,43; 90,85)	H= 3,21, df=2, p=0,2	U ₁₋₂ =290,5, p ₁₋₂ =0,558; U ₁₋₃ =285,0, p ₁₋₃ =0,13; U ₂₋₃ =1273,0, p ₂₋₃ =0,173

Продолжение таблицы 7

Параметр	Исследуемые группы			Статистическая значимость	
	1 группа n=33	2 группа n=58	3 группа n=66	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни
Мочевина, ммоль/л	4,7 (4,2; 6,85)	4,41 (3,68; 5,65)	5,0 (4,25; 6,11)	H= 5,27, df=2, p=0,072	U ₁₋₂ =231,0, p ₁₋₂ =0,110; U ₁₋₃ =358,0, p ₁₋₃ =0,850; U ₂₋₃ =1090,0, p ₂₋₃ =0,036
Общий белок, г/л	62,27 (50,83; 67,34)	61,61 (59,62; 69,16)	63,0 (57,63; 66,9)	H= 0,66, df=2, p=0,72	U ₁₋₂ =52,0, p ₁₋₂ =0,751; U ₁₋₃ =59,0, p ₁₋₃ =0,760; U ₂₋₃ =773,0, p ₂₋₃ =0,438
Глюкоза, ммоль/л	5,12 (4,25; 5,57)	5,05 (4,05; 5,6)	5,6 (4,38; 7,1)	H= 5,02, df=2, p=0,08	U ₁₋₂ =295,5, p ₁₋₂ =0,858; U ₁₋₃ =218,5, p ₁₋₃ =0,099; U ₂₋₃ =861,5, p ₂₋₃ =0,047
Общий билирубин, мкмоль/л	6,16 (5,66; 11,57)	7,45 (5,75;11,6)	7,22 (6,05; 10,69)	H= 0,44, df=2, p=0,8	U ₁₋₂ =238,5, p ₁₋₂ =0,769; U ₁₋₃ =247,5, p ₁₋₃ =0,486; U ₂₋₃ =1145,5, p ₂₋₃ =0,719
Примечание: n- количество пациентов (абсолютное число); p- уровень статистической значимости; p ₁₋₂ - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и нетяжелой пневмонией; p ₁₋₃ - между пациентами с неосложненным течением COVID-19 и тяжелой пневмонией; p ₂₋₃ - между пациентами с нетяжелой и тяжелой пневмонией					

В дальнейшем нами было выполнено сравнение лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп в первую и вторую контрольную точки с целью выявления значимых динамических изменений исследуемых маркеров (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с COVID-19 в динамике

Параметры		Исследуемые группы			Сравнение исследуемых групп, df=2
		1 группа, n=33	2 группа, n=58	3 группа, n=66	
Rbc, 10 ¹² /л	1-2 сутки	4,89 (4,58; 5,18)	4,61 (4,41; 4,97)	4,8 (4,46; 5,12)	H= 5,20, p=0,074
	7-14 сутки	4,93 (4,68; 5,4)	4,58 (4,06; 5,05)	4,58 (4,21; 5,1)	H=7,76, p=0,02
Оценка значимости динамических изменений		Z=-0,81, p=0,42	Z=-1,87, p=0,06	Z=-2,63, p=0,008	

Продолжение таблицы 8

Параметры		Исследуемые группы			Сравнение исследуемых групп, df=2
		1 группа, n=33	2 группа, n=58	3 группа, n=66	
Hb, г/л	1-2 сутки	143,0 (128,0; 149,0)	139,0 (121,8; 149,0)	139,0 (128,75; 151,25)	H= 1,11, p=0,58
	7-14 сутки	143,0 (132,0; 154,0)	129,0 (119,25; 145,75)	134,5 (122,25; 149,0)	H= 4,40, p=0,11
Оценка значимости динамических изменений		Z=-0,26, p=0,79	Z=-2,41, p=0,016	Z=-2,77, p=0,006	
PLT, 10 ⁹ /л	1-2 сутки	221,0 (185,0; 259,5)	219,0 (159,25; 252,75)	201,5 (148,0; 257,75)	H= 2,26, p=0,32
	7-14 сутки	240,0 (206,0; 274,0)	276,0 (213,25; 321,5)	286,5 (220,0; 376,0)	H= 5,46, p=0,07
Оценка значимости динамических изменений		Z=-2,73, p=0,006	Z=-4,27, p<0,001	Z=-5,43, p<0,001	
WBC, 10 ⁹ /л	1-2 сутки	5,96 (4,40; 8,23)	5,09 (4,19; 6,72)	6,72 (5,06; 9,28)	H= 9,69, p=0,008
	7-14 сутки	6,36 (5,53; 7,12)	6,02 (4,55; 7,71)	7,31 (5,42; 24,4)	H= 8,40, p=0,015
Оценка значимости динамических изменений		Z=-1,54, p=0,13	Z=-2,62, p=0,009	Z=-0,92, p=0,35	
NEUT%	1-2 сутки	52,05 (40,38; 61,77)	61,25 (74,4; 72,38)	76,35 (67,03; 87,83)	H= 49,53, p<0,001
	7-14 сутки	46,7 (42,5; 51,3)	53,6 (45,85; 61,35)	62,5 (52,55; 74,1)	H= 20,86, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-1,07, p=0,29	Z=-2,42, p=0,015	Z=-4,85, p<0,001	
LYMPH%	1-2 сутки	34,55 (26,33; 46,8)	28,25 (19,38; 37,35)	16,8 (8,7; 25,1)	H= 43,06, p<0,001
	7-14 сутки	39,6 (36,6; 44,5)	34,05 (25,73; 41,55)	25,9 (15,85; 35,42)	H= 20,22, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-1,31, p=0,19	Z=-1,93, p=0,05	Z=-4,1, p<0,001	
MONO%	1-2 сутки	10,5 (8,3; 11,47)	8,9 (6,98; 11,6)	5,4 (3,48; 8,35)	H=33,82, p<0,001
	7-14 сутки	9,6 (8,2; 11,0)	9,65 (7,43; 11,6)	8,9 (6,75; 10,9)	H= 2,09, p=0,35
Оценка значимости динамических изменений		Z=-2,04, p=0,04	Z=-1,31, p=0,19	Z=-3,78, p<0,001	
EO%	1-2 сутки	1,70 (0,93; 2,5)	0,4 (0,0; 1,3)	0,0 (0,0; 0,13)	H=44,58, p<0,001
	7-14 сутки	3,0 (1,8;4,4)	1,8 (0,45; 2,8)	1,8 (0,9;2,8)	H= 10,32, p=0,006
Оценка значимости динамических изменений		Z=-3,2, p=0,001	Z=-4,35, p<0,001	Z=-6,3, p<0,001	

Продолжение таблицы 8

Параметры		Исследуемые группы			Сравнение исследуемых групп, df=2
		1 группа, n=33	2 группа, n=58	3 группа, n=66	
BASO%	1-2 сутки	0,5 (0,4; 0,6)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,2; 0,3)	H= 38,69, p<0,001
	7-14 сутки	0,6 (0,5;0,8)	0,4 (0,33; 0,77)	0,4 (0,28; 0,7)	H= 5,23, p=0,073
Оценка значимости динамических изменений		Z=-2,68, p=0,007	Z=-3,88, p<0,001	Z=-5,46, p<0,001	
АЛТ, ЕД/л	1-2 сутки	25,76 (15,75; 38,25)	21,0 (16,81; 39,5)	28,23 (18,0; 47,72)	H=1,59, p=0,45
	7-14 сутки	17,29 (15,29; 23,99)	48,21 (34,0; 81,0)	61,0 (26,07; 98,0)	H= 15,61, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-0,66, p=0,51	Z=-4,28, p<0,001	Z=-4,02, p<0,001	
АСТ, ЕД/л	1-2 сутки	18,0 (14,43; 25,01)	23,25 (17,51; 35,41)	32,7 (21,59; 44,0)	H= 18,91, p<0,001
	7-14 сутки	21,18 (15,94; 39,5)	32,26 (23,31;48,8)	30,0 (20,0;68,5)	H=4,51, p=0,11
Оценка значимости динамических изменений		Z=-0,66, p=0,51	Z=-2,32, p=0,02	Z=-1,34, p=0,18	
Креатинин, мкМ/л	1-2 сутки	84,6 (72,5; 105,1)	92,2 (76,75;107,0)	92,0 (77,0; 107,95)	H=0,72, p=0,7
	7-14 сутки	93,1 (74,1; 100,1)	86,7 (74,4; 99,37)	83,8 (70,43; 90,85)	H= 3,21, p=0,2
Оценка значимости динамических изменений		Z=-0,39, p=0,7	Z=-1,83, p=0,07	Z=-4,38, p<0,001	
Мочевина,мМ/л	1-2 сутки	4,7 (3,9; 6,0)	4,85 (3,84; 6,15)	5,6 (4,09; 7,9)	H= 3,85, p=0,15
	7-14 сутки	4,7 (4,2; 6,85)	4,41 (3,68; 5,65)	5,0 (4,25; 6,11)	H= 5,27, p=0,072
Оценка значимости динамических изменений		Z=-0,45, p=0,66	Z=-0,71, p=0,48	Z=-2,35, p=0,02	
Глюкоза, мМ/л	1-2 сутки	4,87 (4,32; 5,94)	5,5 (4,53; 8,08)	5,72 (3,97; 8,42)	H= 3,06, p=0,22
	7-14 сутки	5,12 (4,25; 5,57)	5,05 (4,05; 5,6)	5,6 (4,38; 7,1)	H= 5,02, p=0,08
Оценка значимости динамических изменений		Z=-1,3, p=0,2	Z=-2,78, p=0,005	Z=-0,46, p=0,65	
Общий билирубин, мкМ/л	1-2 сутки	9,6 (7,5; 11,95)	8,43 (5,87; 11,17)	8,97 (5,93; 13,55)	H= 1,35, p=0,51
	7-14 сутки	6,16 (5,66; 11,57)	7,45 (5,75;11,6)	7,22 (6,05; 10,69)	H= 0,44, p=0,8
Оценка значимости динамических изменений		Z=-1,27, p=0,2	Z=-1,43, p=0,15	Z=-2,45, p=0,01	

Так, в динамике у пациентов третьей группы отмечалось снижение уровня эритроцитов и гемоглобина по сравнению с исходным ($p=0,008$). У пациентов всех трех групп наблюдалось значимое повышение уровня тромбоцитов в общем анализе крови ($p=0,006$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Показатели лейкоцитов у пациентов первой и третьей групп в динамике статистически не изменялись, тогда как у пациентов второй группы отмечалось значимое их повышение ($p=0,009$).

Определенные изменения позволил выявить анализ лейкоцитарной формулы. Уровень нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов с неосложненным течением COVID-19 в динамике значимо не менялся, в то время как в общем анализе крови пациентов с пневмонией как нетяжелого, так и тяжелого течения выявлены значимые динамические изменения в виде снижения уровня нейтрофилов и повышения уровня лимфоцитов. Уровень моноцитов у пациентов первой группы на 7-14 день снизился по сравнению с исходным, а у пациентов второй и третьей группы, напротив, отмечалось их значимое повышение. Показатели эозинофилов, базофилов имели тенденцию к повышению у пациентов всех трех групп.

Повышение уровня тромбоцитов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, снижение уровня нейтрофилов у пациентов второй и третьей групп может отражать эффективность иммунного ответа и свидетельствовать о восстановлении пула клеток, участвующих в иммунной защите организма.

Отсутствие нарастания нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов первой группы можно объяснить отсутствием присоединения вторичной бактериальной инфекции и успешной элиминацией вируса в первые 7-14 дней от момента заболевания.

Хотя роль эозинофилов, в первую очередь, состоит в иммунной защите организма от макропаразитов, для них также свойственна рибонуклеазная активность, благодаря чему обеспечивается и противовирусный иммунитет. Можно предположить, что при новой коронавирусной инфекции происходит более активное вовлечение в воспалительный процесс эозинофилов, так же, как и базофилов, которые помимо участия в противопаразитарной защите и

осуществлении аллергических реакции, обеспечивают регуляцию гуморального иммунитета и даже могут выступать как антигенпрезентирующие клетки.

У пациентов с нетяжелым и тяжелым течением пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции отмечались значимые динамические изменения показателей трансаминаз, креатинина, мочевины, общего билирубина в виде их повышения. Количественное увеличение данных маркеров в динамике, вероятно, можно объяснить нарастанием мультисистемного вирусного поражения, а также токсическим действием лекарственных препаратов, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции.

На следующем этапе исследования было определено содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов, которое осуществлялось на 3-4 сутки от момента поступления в стационар. Учитывая отсутствие значимых отклонений в цитокиновом профиле у пациентов с неосложненным течением COVID-19, дальнейшее сравнение параметров с данной группой не проводилось (Таблица 9).

Таблица 9 - Цитокиновый профиль у пациентов исследуемых групп

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	2 группа n=58	3 группа n=66	
IL-4	17,74 (17,45; 22,95)	19,93 (19,43;29,57)	U=1513,0, p=0,06
IL-2	9,76 (9,72; 16,85)	8,9 (8,56;16,12)	U=1775,5, p=0,58
IP-10	232,06 (229,05; 554,4)	220,95 (217,28; 403,26)	U=1816,0, p=0,73
IL-1 β	37,07 (36,66;54,33)	52,75 (50,89; 58,25)	U=1400,0, p=0,014
TNF- α	6,17 (6,14; 18,36)	8,84 (8,6; 18,33)	U=1582,5, p=0,13
MCP-1	319,06 (318,4; 411,51)	178,19 (176,71; 421,93)	U=1354,0, p=0,007

Продолжение таблицы 9

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	2 группа n=58	3 группа n=66	
IL-17A	2,95 (2,95; 16,58)	8,24 (8,24; 13,29)	U=1639,0, p=0,213
IL-6	16,73 (16,23; 52,4)	15,36 (15,34; 85,77)	U=1857,0, p=0,89
IL-10	7,42 (7,1; 17,26)	8,64 (8,47; 18,1)	U=1607,5, p=0,16
IFN- γ	27,4 (26,56; 54,66)	32,0 (32,0; 77,0)	U=1724,0, p=0,42
IL-12p70	2,68 (2,68; 13,37)	5,17 (4,74; 15,56)	U=1588,5, p=0,13
IL-8	40,86 (40,05; 132,57)	30,74 (30,33; 262,5)	U=1664,0, p=0,26
FA TGF- β 1	15,79 (14,99; 39,23)	9,0 (9,0; 23,76)	U=1540,5, p=0,08

При сравнении показателей цитокинового профиля пациентов второй и третьей групп было установлено, что у пациентов с COVID-19, осложненной развитием тяжелой пневмонии, отмечался более высокий - на 30% - уровень IL-1 β (p=0,014) по сравнению с пациентами с нетяжелой пневмонией. Данный цитокин является провоспалительным и индукция его синтеза происходит в ответ на внедрение микроорганизмов. Клетками-мишенями IL-1 β являются Т-клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки.

Можно предположить, что более высокий уровень провоспалительного IL-1 β у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне COVID-19 обуславливает преобладание в клинической картине у данных пациентов фебрильных и высоких фебрильных значений температуры тела, а также таких системных проявлений

воспалительного процесса как слабость, миалгии, повышенная утомляемость, что связано с действием IL-1 β на ЦНС. Также IL-1 β стимулирует выход лейкоцитов, в первую очередь нейтрофилов, из костного мозга, чем можно объяснить более высокий уровень нейтрофилов у пациентов третьей группы по сравнению с пациентами первой и второй групп.

Помимо этого, у пациентов третьей группы наблюдалось снижение уровня MCP-1 относительно аналогичного показателя пациентов 2 группы на 44% ($p=0,007$). Одной из функций моноцитарного хемотаксического протеина-1 является инициирование транспорта моноцитов из костного мозга в очаг воспаления, усиление хемотаксиса моноцитов и базофилов. Возможно, именно снижением содержания MCP-1 у пациентов 3 группы можно объяснить более низкое содержание моноцитов и базофилов в крови у данных больных. В отношении других параметров статистически значимых различий в цитокиновом профиле у пациентов с тяжелым и нетяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 не установлено.

3.3 Этнические особенности новой коронавирусной инфекции в Забайкальском крае

Ряд исследований зарубежных ученых позволил выявить определенные особенности течения новой коронавирусной инфекции у представителей разных рас и этнических групп [92, 93, 143]. В Забайкальском крае наиболее многочисленным является русское население. Второе место по численности населения края занимают буряты. Это определяет необходимость выявления этнических особенностей течения новой коронавирусной инфекции у жителей Забайкальского края.

С целью выявления этнических особенностей новой коронавирусной инфекции у жителей Забайкальского края во 2 группе (пневмония нетяжелого течения) проведено разделение пациентов в соответствии с этнической принадлежностью – русские (группа 2а) и буряты (группа 2б) (Таблица 10).

Таблица 10 - Клинические симптомы у больных русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения

Клинические симптомы	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	Группа 2а, n=36	Группа 2б, n=22	
Заложенность носа, насморк	13% (5/36)	0% (0/22)	F=0,15, p>0,05
Снижение вкуса и обоняния	5,6% (2/36)	9,1% (2/22)	F=0,49, p=0,63
Боли в горле	8,3% (3/36)	4,5% (1/22)	F=0,58, p=1,0
Слабость	92,2% (35/36)	100% (22/22)	F=1,0, p>0,05
Боли в грудной клетке	13,9% (5/36)	9,1% (2/22)	F=0,56, p=0,7
Лихорадка 37-37,9°C	19,4% (7/36)	27,3% (6/22)	F=0,7, p=0,53
Лихорадка 38-38,9°C	52,8 (19/36)	54,5% (12/22)	F=0,13, p=1,0
Лихорадка более 39°C	8,3% (3/36)	4,5% (1/22)	F=0,58, p=1,0

Продолжение таблицы 10

Клинические симптомы	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	Группа 2а, n=36	Группа 2б, n=22	
Сухой кашель	33,3% (12/36)	40,9% (9/22)	F=0,58, p=0,59
Кашель со слизистой мокротой	44,4% (16/36)	50,0% (11/22)	F=0,41, p=0,79
Головная боль	16,7% (6/36)	27,3% (6/22)	F=0,95, p=0,51
Миалгии и утомляемость	47,2% (17/36)	81,8% (18/22)	F=2,75 p=0,01

Анализ симптомов у пациентов русской и бурятской популяций с COVID-19, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения, позволил установить, что у пациентов бурятской популяции на 34,6% (p=0,01) чаще наблюдались боли в мышцах и повышенная утомляемость, а такие симптомы как диарея и абдоминальные боли у них не встречались вовсе.

Далее, по такому же принципу, в 3 группе (пневмония тяжелого течения) проведено разделение пациентов в соответствии с этнической принадлежностью - лица, не относящиеся к бурятской популяции (группа 3а) и буряты (группа 3б) (Таблица 11).

Таблица 11 - Клинические симптомы у больных русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией тяжелого течения

Клинические симптомы	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	Группа 3а, n=40	Группа 3б, n=26	
Заложенность носа, насморк	2,5% (1/40)	0% (0/26)	F=1,0, p>0,05
Снижение вкуса и обоняния	10% (4/40)	3,8% (1/26)	F=1,0, p=0,64

Продолжение таблицы 11

Клинические симптомы	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	Группа 3а, n=40	Группа 3б, n=26	
Боли в горле	2,5% (1/40)	0% (0/26)	F=1,0, p>0,05
Слабость	100% (40/40)	100% (26/26)	NaN
Боли в грудной клетке	20% (8/40)	26,9% (7/26)	F=0,65, p=0,56
Лихорадка 37-37,9°C	7,5% (3/40)	7,7% (2/26)	F=0,03, p=1,0
Лихорадка 38-38,9°C	70% (28/40)	76,9% (20/26)	F=0,62, p=0,59
Лихорадка более 39°C	20% (8/40)	11,5% (3/26)	F=0,93, p=0,51
Сухой кашель	42,%% (17/40)	38,5% (10/26)	F=0,32, p=0,8
Кашель со слизистой мокротой	45% (18/40)	53,8% (10/36)	F=0,69, p=0,62
Кашель с гнойной мокротой	7,5% (3/40)	7,7% (2/26)	F=0,03, p=1,0
Одышка в покое	15% (6/40)	23,1% (6/26)	F=0,83, p=0,52
Головная боль	12,5% (5/40)	38,5% (10/26)	F=2,45, p=0,02
Тошнота	2,5% (1/40)	3,8% (1/26)	F=0,29, p=1,0
Рвота	2,5% (1/40)	3,8% (1/26)	F=0,29, p=1,0
Диарея	0% (0/40)	15,4% (4/26)	F=0,02, p<0,05
Артралгии	2,5% (1/40)	0% (0/26)	F=1,0, p>0,05
Миалгии и утомляемость	77,%% (31/40)	53,8% (14/26)	F=2,01, p=0,06

Пациентов бурятской популяции, страдающих пневмонией тяжелого течения, на 26% (p=0,02) и 15,4% (p<0,05) чаще, соответственно, беспокоили головные боли и диарея, чем пациентов русской популяции с тяжелой пневмонией

на фоне COVID-19. В отношении остальных симптомов у пациентов русской и бурятской популяций, как при нетяжелом, так и при тяжелом течении пневмонии, статистически значимых различий не отмечалось.

Параметры физикального обследования у пациентов русской и бурятской популяций с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения, при поступлении в стационар значимо не отличались (Таблица 12).

Таблица 12 - Параметры физикального обследования у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	2а группа n=36	2б группа n=22	
ИМТ	28,9 [28,4; 30,6]	26,8 [26,8; 29,3]	U=329,0, p=0,28
ЧДД	18,0 [17,7; 18,1]	18,0 [18,0; 18,7]	U=281,0, p=0,04
ЧСС	80,0 [78,1; 81,5]	86,0 [81,3; 87,3]	U=276,0, p=0,054
SpO ₂	96,0 [95,2; 96,1]	96,0 [95,0; 96,0]	U=344,5, p=0,4
САД	132,0 [128,0; 136,0]	133,0 [129,0; 135,0]	U=370,5, p=0,68
Температура тела	38,0 [37,7; 38,0]	38,0 [37,6; 38,0]	U=360,5, p=0,56

Параметры физикального обследования у пациентов русской и бурятской популяций с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией тяжелого течения, при поступлении в стационар значимо не отличались (Таблица 13).

Таблица 13 - Параметры физикального обследования у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией тяжелого течения

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	3а группа n=40	3б группа n=26	
ИМТ	29,2 [28,6; 30,5]	30,7 [30,0; 31,8]	U=429,0, p=0,23
ЧДД	19,0 [19,0; 20,0]	19,0 [18,8; 19,4]	U=514,0, p=0,93
ЧСС	89,0 [87,1; 90,8]	90,5 [85,0; 90,2]	U=516,0, p=0,96
SpO ₂	93,0 [88,8; 93,0]	93,0 [91,4; 93,1]	U=501,0, p=0,8
САД	137,0 [131,6; 142,0]	138,0 [133,1; 140,0]	U=466,5, p=0,47
Температура тела	38,5 [38,4; 38,6]	38,1 [38,1; 38,4]	U=431,5, p=0,24

Среди коморбидной патологии лидирующие позиции у исследуемых пациентов занимает гипертоническая болезнь, которая встречалась с частотой 63,2% у лиц русской популяции, 62,5% - у лиц бурятской популяции (p=0,94), ишемическая болезнь сердца - 38,2% и 37,5% (p=0,94) и алиментарно-конституциональное ожирение - 40,8% и 50% (p=0,32), соответственно (табл. 14).

Таблица 14 - Коморбидная патология у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	2а группа n=36	2б группа n=22	
Гипертоническая болезнь	55,6% (20/36)	50% (11/22)	F=0,41, p=0,79
Ишемическая болезнь сердца	41,7% (15/36)	27,3% (6/22)	F=1,12, p=0,4
Бронхиальная астма	0% (0/36)	4,5% (1/22)	F=0,38, p>0,05

Продолжение таблицы 14

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	2а группа n=36	2б группа n=22	
Хроническая обструктивная болезнь легких	11,1% (4/36)	22,7% (5/22)	F=1,16, p=0,28
Сахарный диабет	19,4% (7/36)	9,1% (2/22)	F=1,11, p=0,46
Алиментарно-конституциональное ожирение	38,9% (14/36)	36,4% (8/22)	F=0,19, p=1,0
Онкологические заболевания	2,8% (1/36)	0% (0/22)	F=1,0, p>0,05

Структура сопутствующей патологии у пациентов русской и бурятской популяций с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией тяжелого течения, статистически значимо не различалась (Таблица 15).

Таблица 15 - Коморбидная патология у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией тяжелого течения

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	3а группа n=40	3б группа n=26	
Гипертоническая болезнь	70% (28/40)	73,1% (19/26)	F=1,54, p=1,0
Ишемическая болезнь сердца	35% (14/40)	46,2% (12/26)	F=0,91, p=0,44
Бронхиальная астма	7,5% (3/40)	0% (0/26)	F=0,27, p>0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких	10% (4/40)	3,8% (1/26)	F=1,0, p=0,64
Сахарный диабет	12,5% (5/40)	30,8% (8/26)	F=1,8, p=0,11
Алиментарно-конституциональное ожирение	42,5% (17/40)	61,5% (16/26)	F=2,31, p=0,21
Онкологические заболевания	2,5% (1/38)	3,8% (1/26)	F=0,29, p=1,0

При оценке лабораторных показателей у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения, отмечено, что уровень лейкоцитов у пациентов бурятской популяции превышает уровень лейкоцитов у пациентов русской популяции на 25,8% ($p=0,010$), при этом уровень лимфоцитов на 1,5% ($p=0,042$) ниже у пациентов бурятской популяции по сравнению с пациентами русской популяции. Также у пациентов бурятской популяции на 11% ($p=0,005$) был выше уровень общего белка и на 14,8% ($p=0,05$) ниже уровень глюкозы по сравнению с пациентами русской популяции (Таблица 16).

Таблица 16 - Лабораторные показатели у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения в 1 контрольной точке

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни $df=1$
	2а группа $n=36$	2б группа $n=22$	
Rbc, $10^{12}/л$	4,6 (4,3;4,7)	4,8 (4,5; 5,1)	U= 315,5, $p=0,197$
Hb, г/л	133,0 (124,6; 136,1)	141,0 (134,7; 144,7)	U= 313,5, $p=0,186$
PLT, $10^9/л$	170,0 (152,5; 188,4)	175,0 (140,2; 193,2)	U= 367,5, $p=0,648$
WBC, $10^9/л$	4,6 (4,3; 5,5)	6,2 (5,9; 11,0)	U= 235,0, $p=0,010$
NEUT%	65,6 (59,1; 67,6)	68,6 (58,7; 74,8)	U= 282,0, $p=0,068$
LYMPH%	24,5 (23,7; 30,6)	23,0 (18,4; 32,6)	U= 269,0, $p=0,042$
MONO%	8,1 (7,7; 9,9)	7,5 (6,1; 8,4)	U= 342,0, $p=0,387$
EO%	0,3 (0,3; 0,7)	0,2 (0,2; 0,3)	U= 380,5, $p=0,802$
BASO%	0,25 (0,23; 0,34)	0,2 (0,17; 0,37)	U= 309,5, $p=0,16$

Продолжение таблицы 16

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1
	2а группа n=36	2б группа n=22	
АСТ, ЕД/л	28,2 (28,2; 49,7)	24,0 (24,0; 43,3)	U= 300,0, p=0,253
АЛТ, ЕД/л	22,6 (22,4; 35,0)	22,0 (22,0; 57,8)	U= 335,5, p=0,482
Креатинин, мкМ/л	91,8 (91,4; 120,5)	84,8 (73,8; 114,0)	U=270,5, p=0,075
Мочевина, мМ/л	4,2 (4,2; 7,3)	5,9 (4,6; 9,0)	U= 324,5, p=0,376
Общий белок, г/л	61,5 (60,4; 65,0)	69,1 (67,1; 70,9)	U= 94,0, p=0,005
Глюкоза, мМ/л	6,1 (6,0; 7,4)	5,2 (5,1; 6,9)	U= 244,0, p=0,05
Общий билирубин, мкМ/л	8,7 (8,5; 12,4)	8,3 (6,7; 10,8)	U= 296,0, p=0,274

У пациентов русской и бурятской популяции с пневмонией тяжелого течения на фоне новой коронавирусной инфекции уровень лейкоцитов значимо не отличался, однако при анализе лейкоцитарной формулы установлено, что уровень нейтрофилов у лиц бурятской популяции выше, чем у пациентов русской популяции на 11% (p=0,01), а уровень моноцитов у пациентов данной группы, напротив, ниже на 10,7% (p=0,015). Показатели биохимического анализа крови значимо не отличались (Таблица 17).

Таблица 17 - Лабораторные показатели у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией тяжелого течения в 1 контрольной точке

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	3а группа n=40	3б группа n=26	
Rbc, 10 ¹² /л	4,58 (4,58; 4,92)	4,89 (4,31; 5,06)	U= 497,0, p=0,76

Продолжение таблицы 17

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	3а группа n=40	3б группа n=26	
Нб, г/л	140,5 (136,7; 146,4)	144,0 (121,7; 145,4)	U= 425,0, p=0,21
PLT, 10 ⁹ /л	185,5 (169,1; 334,1)	201,0 (174,5; 240,4)	U= 516,0, p=0,96
WBC, 10 ⁹ /л	5,7 (5,7; 8,7)	8,1 (7,3; 10,6)	U= 421,5, p=0,2
NEUT%	73,6 (72,1; 78,3)	82,7 (79,3; 85,8)	U= 324,0, p=0,01
LYMPH%	17,9 (15,7; 20,7)	14,7 (10,9; 15,7)	U= 376,0, p=0,06
MONO%	5,6 (5,3; 7,0)	5,0 (4,2; 6,3)	U= 334,0, p=0,015
EO%	0,0 (0,0; 0,4)	0,1 (0,0; 0,3)	U= 495,5, p=0,71
BASO%	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,3)	U= 390,0, p=0,07
АЛТ, ЕД/л	34,0 (33,3; 76,1)	23,9 (22,5; 31,6)	U= 459,0, p=0,82
АСТ, ЕД/л	37,5 (36,8; 84,9)	31,0 (27,8; 36,8)	U= 470,0, p=0,62
Креатинин, мкмоль/л	95,0 (90,1; 104,7)	89,7 (89,1; 102,1)	U= 428,0, p=0,29
Мочевина, ммоль/л	6,0 (5,9; 7,5)	5,6 (4,8; 6,9)	U= 339,0, p=0,11
Общий белок, г/л	70,0 (67,7; 72,1)	70,5 (64,9) 4 70,5	U= 340,0, p=0,51
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,7; 8,1)	5,9 (5,5; 7,2)	U= 476,0, p=0,81
Общий билирубин, мкмоль/л	11,0 (10,8; 13,9)	12,0 (10,8; 13,9)	U= 479,0, p=0,89

При оценке лабораторных показателей пациентов русской и бурятской популяций с нетяжелой пневмонией во второй контрольной точке выявлены

статистически значимые различия в уровнях креатинина крови и общего белка (Таблица 18).

Таблица 18 - Лабораторные показатели у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения во 2 контрольной точке

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	2а группа n=36	2б группа n=22	
Rbc, $10^{12}/л$	4,3 (4,2; 4,6)	4,7 (4,3; 4,9)	U=323,5, p=0,53
Hb, г/л	123,5 (120,9; 131,7)	138,0 (127,0; 140,3)	U= 345,0, p=0,8
PLT, $10^9/л$	241,5 (227,4; 287,2)	264,0 (220,3; 274,8)	U= 324,0, p=0,54
WBC, $10^9/л$	4,6 (4,6; 5,7)	7,1 (5,8; 7,9)	U= 251,0, p=0,06
NEUT%	55,2 (52,1; 58,5)	50,7 (48,1; 61,7)	U= 348,0, p=0,84
LYMPH%	33,9 (29,6; 35,3)	40,0 (28,6; 41,6)	U= 340,5, p=0,74
MONO%	9,4 (9,0; 11,5)	7,5 (7,3; 9,5)	U= 252,0, p=0,07
EO%	1,2 (1,0; 2,1)	1,0 (0,8; 1,7)	U= 282,5, p=0,19
BASO%	0,4 (0,37; 0,54)	0,40 (0,35; 0,47)	U= 339,0, p=0,72
АЛТ, ЕД/л	72,1 (71,6; 121,8)	81,0 (68,8; 138,8)	U= 301,0, p=0,86
АСТ, ЕД/л	52,2 (51,7; 78,2)	40,4 (28,7; 75,1)	U= 232,0, p=0,13
Креатинин, мкмоль/л	90,7 (87,3; 100,8)	83,0 (76,5; 94,4)	U= 162,0, p=0,006
Мочевина, ммоль/л	3,8 (3,8; 5,4)	5,0 (4,6; 6,2)	U= 225,0, p=0,14
Общий белок, г/л	61,8 (60,8; 64,0)	61,6 (61,5; 68,7)	U= 98,0, p=0,02

Продолжение таблицы 18

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	2а группа n=36	2б группа n=22	
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,9; 5,5)	5,0 (4,7; 5,3)	U= 187,5, p=0,11
Общий билирубин, мкмоль/л	9,4 (8,4; 11,7)	6,0 (5,1; 7,3)	U= 222,5, p=0,51

Лабораторные показатели пациентов русской и бурятской популяции с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 статистически значимо не отличались (Таблица 19).

Таблица 19 - Лабораторные показатели у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией тяжелого течения во 2 контрольной точке

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	3а группа n=40	3б группа n=26	
Rbc, $10^{12}/л$	4,46 (4,42; 4,67)	4,4 (4,3; 4,8)	U= 397,0, p=0,39
Hb, г/л	134,5 (130,9; 139,2)	130,0 (121,5; 136,7)	U= 336,5, p=0,08
PLT, $10^9/л$	267,0 (250,2; 312,3)	267,0 (239,8; 395,7)	U= 448,0, p=0,91
WBC, $10^9/л$	8,69 (8,0; 11,3)	6,3 (6,2; 9,7)	U= 435,0, p=0,76
NEUT%	63,9 (59,2; 68,3)	63,0 (61,3; 76,7)	U= 352,0, p=0,13
LYMPH%	26,4 (22,1; 29,4)	23,7 (15,2; 26,3)	U= 340,5, p=0,09
MONO%	8,5 (7,5; 9,2)	8,3 (5,9; 10,2)	U= 391,5, p=0,35

Продолжение таблицы 19

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни df=1
	3а группа n=40	3б группа n=26	
ЕО%	1,6 (1,3; 2,0)	1,4 (1,3; 2,4)	U= 405,5, p=0,46
ВАСО%	0,6 (0,5; 0,6)	0,4 (0,3; 0,5)	U= 357,5, p=0,15
АЛТ, ЕД/л	69,4 (62,1; 102,2)	50,1 (39,0; 109,8)	U= 338,0, p=0,14
АСТ, ЕД/л	33,1 (32,8; 55,1)	29,2 (28,8; 45,5)	U= 341,5, p=0,16
Креатинин, мкмоль/л	85,5 (77,7; 89,3)	77,0 (77,0; 86,8)	U= 339,0, p=0,19
Мочевина, ммоль/л	4,9 (4,8; 5,5)	4,0 (4,0; 5,1)	U= 360,0, p=0,61
Общий белок, г/л	63,0 (58,9; 64,1)	64,0 (57,6; 63,6)	U= 219,0, p=0,72
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,8; 7,4)	5,5 (5,4; 6,4)	U= 263,0, p=0,72
Общий билирубин, мкмоль/л	7,3 (7,3; 10,2)	11,5 (8,6; 11,5)	U= 241,0, p=0,14

В дальнейшем, проведенная нами оценка параметров цитокинового профиля у пациентов русской и бурятской популяции с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19 позволила выявить определенные особенности (Таблица 20).

Таблица 20 - Цитокиновый профиль у пациентов русской и бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией

Параметр исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика	
	Группа 2а, n=36	Группа 2б, n=22	Группа 3а, n=40	Группа 3б, n=26	Сравнение степеней тяжести	Сравнение между популяциями
IL-4	12,83 (12,29; 17,3)	20,35 (20,35; 34,54)	19,23 (19,17; 26,97)	26,06 (24,66; 37,08)	U_{2а-3а}=983,0, p_{2а-3а}=0,006, U _{2б-3б} =275,0, p _{2б-3б} =1,20	U_{2а-2б}= 227,0, p_{2а-2б} =0,007, U _{3а-3б} = 53,0, p _{3а-3б} =0,53

Продолжение таблицы 20

Параметр исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика	
	Группа 2а, n=36	Группа 2б, n=22	Группа 3а, n=40	Группа 3б, n=26	Сравнение степеней тяжести	Сравнение между популяциями
IL-2	10,53 (10,22; 17,08)	9,39 (9,15; 18,87)	8,08 (8,06; 17,56)	9,86 (9,26; 15,68)	U _{2а-3а} =621,5, p _{2а-3а} =0,31, U _{2б-3б} =287,0, p _{2б-3б} =0,79	U _{2а-2б} = 374,0, p _{2а-2б} =0,72, U _{3а-3б} = 441,0, p _{3а-3б} =0,43
IP-10	213,0 (212,57; 788)	273,59 (257,51; 370,97)	213,29 (212,52; 383,31)	220,95 (217,91; 502,16)	U _{2а-3а} =816,0, p _{2а-3а} =0,32, U _{2б-3б} =242,0, p _{2б-3б} =0,48	U _{2а-2б} = 341,0, p _{2а-2б} =0,38, U _{3а-3б} = 442,0, p _{3а-3б} =0,43
IL-1β	23,68 (23,12; 50,33)	55,96 (53,59; 65,82)	49,17 (48,55; 58,13)	59,79 (50,57; 62,52)	U_{2а-3а}=1074,5, p_{2а-3а}<0,001, U _{2б-3б} =249,5, p _{2б-3б} =0,59	U_{2а-2б} = 168,0, p_{2а-2б} <0,001, U _{3а-3б} = 452,0, p _{3а-3б} =0,52
TNF-α	4,5 (4,5; 10,81)	18,69 (18,31; 32,68)	8,55 (8,51; 15,66)	10,67 (10,37; 25,1)	U_{2а-3а}=980,0, p_{2а-3а} =0,007, U _{2б-3б} =226,5, p _{2б-3б} =0,30	U_{2а-2б} = 135,5, p_{2а-2б} <0,001, U _{3а-3б} = 362,0, p _{3а-3б} =0,06
MCP-1	331,81 (325,33; 438,64)	260,51 (260,31; 431,58)	191,34 (191,01; 517,84)	158,0 (158,46; 319,65)	U_{2а-3а}=498,0, p_{2а-3а} =0,021, U _{2б-3б} =198,0, p _{2б-3б} =0,10	U _{2а-2б} = 362,0, p _{2а-2б} =0,59, U _{3а-3б} = 478,0, p _{3а-3б} =0,77
IL-17A	2,03 (2,02; 8,39)	19,27 (19,26; 31,77)	5,59 (5,39; 12,35)	9,43 (9,42; 16,78)	U_{2а-3а}=1030,5, p_{2а-3а} =0,001, U_{2б-3б}=161,0, p_{2б-3б} =0,02	U_{2а-2б} = 76,0, p_{2а-2б} <0,001, U _{3а-3б} = 413,5, p _{3а-3б} =0,24
IL-6	16,73 (16,15; 55,28)	16,77 (16,44; 58,52)	20,77 (20,34; 109,11)	13,48 (13,44; 69,13)	U _{2а-3а} =776,5, p _{2а-3а} =0,56, U _{2б-3б} =238,0, p _{2б-3б} =0,43	U _{2а-2б} = 386,0, p _{2а-2б} =0,87, U _{3а-3б} = 423,5, p _{3а-3б} =0,3
IL-10	4,13 (4,07; 11,21)	18,55 (18,36; 29,13)	8,41 (8,19; 17,08)	15,85 (14,12; 22,3)	U_{2а-3а}=1005,0, p_{2а-3а} =0,003, U _{2б-3б} =205,0, p _{2б-3б} =0,14	U_{2а-2б} = 135,5, p_{2а-2б} <0,001, U _{3а-3б} = 428,0, p _{3а-3б} =0,33
IFN-γ	20,89 (20,48; 33,31)	62,35 (62,24; 93,86)	27,8 (26,89; 5,02)	35,86 (35,14; 137,53)	U_{2а-3а}=922,0, p_{2а-3а} =0,036, U _{2б-3б} =207,0, p _{2б-3б} =0,15	U_{2а-2б} = 163,0, p_{2а-2б} <0,001, U _{3а-3б} = 397,0, p _{3а-3б} =0,17
IL-12p70	1,53 (1,46; 6,10)	20,1 (17,29; 26,35)	3,64 (8,45; 12,87)	9,34 (8,93; 22,34)	U_{2а-3а}=1053,5, p_{2а-3а} =0,001, U _{2б-3б} =184,0, p _{2б-3б} =0,05	U_{2а-2б} = 80,0, p_{2а-2б} <0,001, U _{3а-3б} = 424,5, p _{3а-3б} =0,31
IL-8	52,88 (51,35; 169,78)	31,05 (31,03; 89,58)	26,3 (20,93; 387,08)	40,64 (40,54; 82,6)	U _{2а-3а} =565,0, p _{2а-3а} =0,11, U _{2б-3б} =284,0, p _{2б-3б} =0,85	U _{2а-2б} = 329,0, p _{2а-2б} =0,28, U _{3а-3б} = 459,0, p _{3а-3б} =0,58

Продолжение таблицы 20

Параметр исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика	
	Группа 2а, n=36	Группа 2б, n=22	Группа 3а, n=40	Группа 3б, n=26	Сравнение степеней тяжести	Сравнение между популяциями
FA TGF- β 1	15,79 (15,21; 51,06)	15,76 (114,48; 24,38)	9,14 (9,09; 27,56)	7,36 (7,05; 22,02)	U _{2а-3а} =558,5, p _{2а-3а} =0,09, U _{2б-3б} =243,0, p _{2б-3б} =0,49	U _{2а-2б} = 337,5, p _{2а-2б} =0,35, U _{3а-3б} = 463,0, p _{3а-3б} =0,62
Примечание: n- количество пациентов (абсолютное число); U критерий Манна-Уитни; p- уровень статистической значимости; p _{2а-3а} - между пациентами русской популяции с нетяжелой и тяжелой пневмонией; p _{2б-3б} - между пациентами бурятской популяции с нетяжелой и тяжелой пневмонией; p _{2а-2б} - между пациентами русской и бурятской популяции с нетяжелой пневмонией; p _{3а-3б} - между пациентами русской и бурятской популяции с тяжелой пневмонией						

Так, уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A, IL-12p70, TNF- α , IFN- γ был значимо выше у пациентов бурятской популяции с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19, по сравнению с пациентами русской популяции с COVID-19 и нетяжелой пневмонией. Но, наряду с этим, у данной группы пациентов отмечается более высокий уровень противовоспалительных IL-4 и IL-10, которые предотвращают развитие неконтролируемого воспаления в ходе иммунного ответа путем подавления синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также функционального антагонизма с IFN- γ .

Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых отличий в цитокиновом профиле пациентов русской и бурятской популяции с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19.

Вместе с этим, при сравнении показателей цитокинового профиля в зависимости от тяжести течения пневмоний у пациентов русской популяции отмечались более выраженные изменения цитокинового профиля. Так, уровень IL-4, IL-1 β , TNF- α , IL-17A, IL-10, IFN- γ , IL-12p70 у больных русской популяции с COVID-19, осложнившейся тяжелой пневмонией, был на 33% (p=0,006), 51,8% (p <0,001), 47,4% (p=0,007), 63,7% (p=0,001), 49,1% (p=0,003), 24,9% (p=0,036), 58% (p=0,001) выше, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями пациентов русской популяции с нетяжелой пневмонией, а уровень MCP-1, напротив, был ниже на 42,3% (p=0,02).

У пациентов бурятской популяции, при сравнении показателей цитокинового профиля в зависимости от тяжести течения пневмонии, таких изменений выявлено не было, за исключением более низкого - на 51,1% ($p=0,02$) уровня цитокина IL-17A у пациентов с тяжелой пневмонией. Этот факт может свидетельствовать о том, что новая коронавирусная инфекция у лиц бурятской популяции сопровождается более мощным иммунным ответом независимо от тяжести течения пневмонии по сравнению с пациентами русской популяции. Еще одной особенностью является разнонаправленный характер изменений цитокинового профиля у пациентов исследуемых групп. Так, уровень IL-17A у пациентов русской популяции увеличивался с нарастанием тяжести пневмонии, а у пациентов бурятской популяции, напротив, отмечалось его значимое снижение.

Большую роль в диагностике и определении тяжести пневмонии при новой коронавирусной инфекции играет компьютерная томография органов грудной клетки.

При выполнении компьютерной томографии отмечено, что 50% (62/124) обследованных пациентов имели минимальный и средний объем поражения легочной ткани (КТ 1-2), у 50% (62/124) объем поражения оценен как значительный и субтотальный (КТ 3-4). Установлено, что среди пациентов бурятской популяции объем поражения легочной ткани был больше, по сравнению с пациентами русской популяции. Так, у пациентов бурятской популяции на 17% ($p=0,05$) чаще развивалась тяжелая пневмония, объем поражения при которой соответствовал 3-4 рентгенологической стадии.

Таким образом, в ходе исследования удалось выявить некоторые особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у жителей Забайкальского края русской и бурятской популяции. В клинической картине у пациентов бурятской популяции с нетяжелой пневмонией чаще, чем у пациентов русской популяции встречались миалгии и повышенная утомляемость. Пациентов бурятской популяции с тяжелой пневмонией чаще, чем пациентов русской популяции беспокоили головные боли и диарея. Параметры физикального обследования при поступлении в стационар и структура сопутствующей патологии

у пациентов русской и бурятской популяции значимо не отличались. В первые сутки от момента госпитализации у пациентов бурятской популяции с нетяжелой пневмонией отмечались более высокие значения лейкоцитов крови, преимущественно за счет нейтрофилов, но более низкое содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, а также более высокое содержание общего белка по сравнению с пациентами русской популяции с нетяжелой пневмонией. Эти изменения могут быть обусловлены более частым развитием у пациентов бурятской популяции вирусно-бактериальной ассоциации; более низкое количество лимфоцитов, вероятно, можно объяснить более высоким уровнем противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, а более высокий уровень общего белка, возможно, объясняется повышением глобулиновой фракции за счет синтеза антител. У пациентов бурятской популяции с тяжелой пневмонией наблюдался более высокий уровень нейтрофилов, но меньшее, чем у пациентов русской популяции содержание моноцитов; можно предположить, что это связано с присоединением вторичной бактериальной инфекции, а более низкий уровень моноцитов можно объяснить их выходом в очаг воспаления и трансформацией в тканевые макрофаги.

Цитокиновый профиль пациентов бурятской популяции с нетяжелой пневмонией отличался повышением провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A, IL-12p70, TNF- α , IFN- γ и противовоспалительных IL-4 и IL-10.

У пациентов с тяжелой пневмонией статистически значимые отличия в цитокиновом профиле не отмечались.

3.4 Клинико-лабораторные особенности течения пневмоний на фоне гриппа АН1N1 и новой коронавирусной инфекции

В нынешнем столетии мир дважды сталкивался с масштабными пандемиями, вызванными респираторными вирусами. Учитывая тот факт, что причиной заболевания являлись возбудители, имеющие высокую контагиозность, вирулентность, обеспечивающие повсеместный масштаб распространения заболевания, актуальным представляется выявление клинико-лабораторных особенностей заболеваний вирусной этиологии, приобретших масштабы пандемий в XXI веке.

Для выявления клинических и гематологических особенностей течения пневмоний на фоне гриппа АН1N1 и новой коронавирусной инфекции нами был проведен ретроспективный анализ 96 больных, находившихся на лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница №1» и ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Чита" в октябре-декабре 2009 г. с диагнозом грипп А/Н1N1/09. Источником информации служили медицинские карты стационарного пациента формы №003/у-80. Дополнительно сформированы две группы исследования - группа 4, состоявшая из 45 больных с нетяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09, 5 группа, включавшая 51 пациента с пневмонией тяжелого течения на фоне гриппа А/Н1N1/09.

Анализ симптомов позволил выявить некоторые различия в клинической картине у пациентов с пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции и гриппа А/Н1N1/09 (Таблица 21).

Таблица 21 - Клинические симптомы у больных с COVID-19 и гриппом А/Н1N1/09 при поступлении в стационар

Клинические симптомы	Исследуемые группы				Тестовая статистика, df=3	
	Группа 2, n=58	Группа 3, n=66	Группа 4, n=46	Группа 5, n=51		
Снижение вкуса и обоняния	6,9% (4/58)	7,6% (5/66)	0,0% (0/46)	0,0% (0/51)	$\chi^2=10,7$ p=0,013	F ₂₋₄ =NaN, p ₂₋₄ =0,13, F ₃₋₅ =NaN, p ₃₋₅ = 0,007
Заложенность носа, насморк	6,9% (4/58)	0,0% (0/66)	39,1% (18/46)	15,7% (8/51)	$\chi^2=40,5$ p<0,001	F ₂₋₄ = 4,15 , p ₂₋₄ < 0,001 , F ₃₋₅ =NaN, p ₃₋₅ = 0,001
Боли в горле	6,9% (4/58)	1,5% (1/66)	41,3% (19/46)	21,6% (11/51)	$\chi^2=38,1$ p<0,001	F ₂₋₄ = 4,38 , p ₂₋₄ < 0,001 , F ₃₋₅ = 3,87 , p ₃₋₅ = 0,001
Слабость	98,3% (57/58)	100,0% (66/66)	87,0% (40/46)	78,4% (40/51)	$\chi^2=25,9$ p<0,001	F ₂₋₄ = 2,41 , p ₂₋₄ = 0,004 , F ₃₋₅ =NaN, p ₃₋₅ < 0,001
Боли в грудной клетке	21,1% (7/58)	22,7% (15/66)	50% (23/46)	58,8% (30/51)	$\chi^2=38,8$ p<0,001	F ₂₋₄ = 4,36 , p ₂₋₄ < 0,001 , F ₃₋₅ = 4,05 , p ₃₋₅ < 0,001
Лихорадка 37-37,9°C	22,4% (13/58)	7,6% (5/66)	30,4% (14/46)	3,9% (2/51)	$\chi^2=19,1$ p<0,001	F ₂₋₄ =0,92, p ₂₋₄ =0,35, F ₃₋₅ =0,86, p ₃₋₅ =0,47
Лихорадка 38-38,9°C	53,4 (31/58)	72,7% (48/66)	26,1 (12/46)	41,2% (21/51)	$\chi^2=26,0$ p<0,001	F ₂₋₄ = 2,87 , p ₂₋₄ = 0,005 , F ₃₋₅ = 3,48 , p ₃₋₅ = 0,001
Лихорадка более 39°C	6,9% (4/58)	16,7% (11/66)	43,5 (20/46)	54,9% (28/51)	$\chi^2=40,3$ p<0,001	F ₂₋₄ = 4,6 , p ₂₋₄ < 0,001 , F ₃₋₅ = 4,43 , p ₃₋₅ < 0,001
Сухой кашель	36,2 (21/58)	40,9% (27/66)	28,3% (13/46)	29,4% (15/51)	$\chi^2=2,7$ p=0,45	F ₂₋₄ =0,86, p ₂₋₄ =0,39, F ₃₋₅ =1,3, p ₃₋₅ =0,2
Кашель со слизистой мокротой	46,6 (27/58)	48,5% (32/66)	43,5% (20/46)	45,1 (23/51)	$\chi^2=0,30$ p=0,96	F ₂₋₄ =0,32, p ₂₋₄ =0,75, F ₃₋₅ =0,37, p ₃₋₅ =0,72
Кашель с гнойной мокротой	0,0% (0/58)	7,6% (5/66)	26,1 (12/46)	21,6% (11/51)	$\chi^2=26,6$ p<0,001	F ₂₋₄ =NaN, p ₂₋₄ < 0,001 , F ₃₋₅ =2,19, p ₃₋₅ =0,06
Кровохарканье	0,0% (0/58)	0,0% (0/66)	4,3% (2/46)	23,5% (12/51)	$\chi^2=32,2$ p<0,001	F ₂₋₄ =NaN, p ₂₋₄ =0,19, F ₃₋₅ =NaN, p ₃₋₅ < 0,001
Одышка в покое	0,0% (0/58)	18,2% (12/66)	15,6% (7/46)	45,1% (23/51)	$\chi^2=42,8$ p<0,001	F ₂₋₄ =NaN, p ₂₋₄ = 0,002 , F ₃₋₅ = 3,18 , p ₃₋₅ = 0,002

Примечание: F- критерий Фишера; p- уровень значимости; p₂₋₄ - между пациентами с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1; p₃₋₅- между пациентами с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1

Так, пациенты с нетяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09 чаще, чем пациенты с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19, предъявляли жалобы на заложенность носа, насморк и боли в горле - на 32,2% (p <0,001) и 34,4% (p <0,001), соответственно. Также, у половины пациентов с нетяжелой пневмонией на фоне

гриппа А/Н1N1/09 отмечались боли в грудной клетке, усиливающиеся при кашле, глубоком дыхании, что на 28,9% ($p < 0,001$) превышает частоту встречаемости данного симптома у пациентов второй группы. У половины пациентов второй группы развитие заболевания сопровождалось наличием фебрильной лихорадки, у пациентов же четвертой группы температура чаще превышала 39°C, что на 36,6% выше данного параметра у пациентов первой группы ($p < 0,001$).

Пациенты с тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09 на 20,1% ($p=0,001$) и 15,7% ($p=0,001$), соответственно, чаще испытывали боли в горле и заложенность носа, чем больные с тяжелой пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции. Боли в грудной клетке также более часто беспокоили пациентов пятой группы - данный симптом у них встречался на 36,1% чаще ($p < 0,001$), чем у больных третьей группы. Фебрильная лихорадка на 31,5% ($p=0,001$) чаще наблюдалась у пациентов третьей группы, а повышение температуры более 39°C чаще встречалось среди пациентов пятой группы - на 38,2% ($p < 0,001$). Кровохарканье выявлялось на 23,5% ($p=0,002$) чаще у пациентов пятой группы, что, возможно, связано со способностью к денудации эпителия дыхательных путей у вируса А/Н1N1/09. Кашель с мокротой гнойного характера также чаще беспокоил пациентов четвертой и пятой групп, что можно объяснить более ранним присоединением бактериальной флоры и развитием вторичной вирусно-бактериальной пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1/09. У пациентов с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09 как нетяжелого, так и тяжелого течения чаще, чем у пациентов с пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции регистрировалась одышка в покое - на 15,6% ($p=0,002$) и 26,9% ($p=0,002$) соответственно.

Можно предположить, что более высокая встречаемость респираторно-катаральных симптомов, таких как насморк, заложенность носа и боли в горле у пациентов с гриппом А/Н1N1/09 связана с более длительной персистенцией вируса на слизистой оболочке верхних отделов респираторного тракта. Отмечено, что снижение вкуса и обоняния наблюдалось только у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что, предположительно, связано с вирусным

поражением центральной нервной системы вследствие проникновения SARS-CoV-2 через обонятельный нерв, а также в виду поражения вирусом клеток слизистой оболочки носа.

Лидирующие позиции среди сопутствующей патологии у пациентов исследуемых групп занимали гипертоническая болезнь (47%), алиментарно-конституциональное ожирение (35%), ишемическая болезнь сердца (33%), хроническая обструктивная болезнь легких (16%), сахарный диабет (13%) (Таблица 22).

Таблица 22 - Структура сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 и гриппом А/Н1N1/09

Параметр	Исследуемые группы				Тестовая статистика, χ^2 -Пирсона df=3	
	Группа 2, n=58	Группа 3, n=66	Группа 4, n=46	Группа 5, n=51		
Гипертоническая болезнь	53,4% (31/58)	71,2% (47/66)	30,4% (14/46)	23,5% (12/51)	$\chi^2=32,8$ p<0,001	$\chi^2_{2-4}=5,5$, p₂₋₄=0,02 , $\chi^2_{3-5}=26,2$, p₃₋₅<0,001
Ишемическая болезнь сердца	36,2% (21/58)	39,4% (26/66)	23,9% (11/46)	29,4% (15/51)	$\chi^2=3,5$ p=0,32	$\chi^2_{2-4}=1,8$, p ₂₋₄ =0,18 $\chi^2_{3-5}=1,3$, p ₃₋₅ =0,26
Хроническая обструктивная болезнь легких	1,7% (1/58)	4,5% (3/66)	34,8% (16/46)	29,4% (15/51)	$\chi^2=37,4$ p<0,001	$\chi^2_{2-4}=20,5$, p₂₋₄<0,001 $\chi^2_{3-5}=13,7$, p₃₋₅=0,001
Бронхиальная астма	15,5% (9/58)	7,6% (5/66)	8,7% (4/46)	7,8% (4/51)	$\chi^2=2,5$ p=0,5	$\chi^2_{2-4}=0,6$, p ₂₋₄ =0,45 $\chi^2_{3-5}=0,003$, p ₃₋₅ =1,0
Сахарный диабет	15,5% (9/58)	19,7% (13/66)	4,3% (2/46)	7,8% (4/51)	$\chi^2=7,9$ p=0,047	$\chi^2_{2-4}=2,3$, p ₂₋₄ =0,11 $\chi^2_{3-5}=2,37$, p ₃₋₅ =0,12
Алиментарно- конституциональн ое ожирение	37,9% (22/58)	50,0% (33/66)	21,7% (10/46)	23,5% (12/51)	$\chi^2=13,3$ p=0,004	$\chi^2_{2-4}=3,2$, p ₂₋₄ =0,08 $\chi^2_{3-5}=8,5$, p₃₋₅=0,004
Онкологические заболевания	1,7% (1/58)	3,1% (2/64)	0,0% (0/46)	3,9% (2/51)	$\chi^2=2,9$ p=0,41	$\chi^2_{2-4}=0,014$, p ₂₋₄ =1,0 $\chi^2_{3-5}=0,054$, p ₃₋₅ =1,0

Примечание: n - количество пациентов (абсолютное число); p- уровень значимости; p₂₋₄ - между пациентами с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1; p₃₋₅ - между пациентами с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1

Структура сопутствующей патологии у пациентов с нетяжелой пневмонией на фоне коронавирусной инфекции и гриппа А/Н1N1/09 значимо не отличалась, за исключением более высокой частоты встречаемости хронической обструктивной болезни легких у пациентов третьей группы (грипп с нетяжелой пневмонией), где

количество пациентов с данным заболеванием было больше на 33,1%, чем в первой группе ($p < 0,001$), что, возможно, связано с более высокой тропностью вируса гриппа А/Н1N1/09 к эпителиальным клеткам бронхов. Вместе с тем, отмечена более редкая - на 23% ($p = 0,02$) встречаемость гипертонической болезни у пациентов данной группы по сравнению с пациентами второй группы (пневмония нетяжелого течения при COVID-19).

При сравнении структуры сопутствующей патологии у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне коронавирусной инфекции и гриппа А/Н1N1/09 выявлено, что алиментарно-конституциональное ожирение среди пациентов третьей группы встречалось на 26,5% чаще, нежели у пациентов пятой группы ($p = 0,004$), что подтверждает роль алиментарно-конституционального ожирения как фактора риска более тяжелого течения пневмонии на фоне COVID-19. Также у пациентов третьей группы на 47% ($p < 0,001$) чаще регистрировалась гипертоническая болезнь по сравнению с больными пятой группы.

Анализ данных лабораторного исследования пациентов позволил установить определенные особенности изменений параметров общего анализа крови (Таблица 23).

Таблица 23 - Показатели общего анализа крови у больных с COVID-19 и гриппом А/Н1N1/09 в 1 контрольной точке

Параметр исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика, Манна-Уитни $df=3$
	Группа 2, $n=58$	Группа 3, $n=66$	Группа 4, $n=46$	Группа 5, $n=51$	
RBC, $10^{12}/л$	4,6 (4,6; 4,7)	4,8 (4,6; 4,8)	4,5 (4,0; 4,5)	4,0 (3,7; 4,2)	$U_{2-4}=70,0$; $p_{2-4}=0,06$ $U_{3-5}=263,0$; $p_{3-5}<0,001$
HGB, г/л	139,0 (133,7; 139,0)	139,0 (134,5; 140,5)	149,0 (146,8; 152,5)	145,0 (136,4; 145,3)	$U_{2-4}=612,5$; $p_{2-4}<0,001$ $U_{3-5}=1370,0$; $p_{3-5}=0,12$
WBC, $10^9/л$	5,1 (5,1; 6,4)	6,7 (6,7; 8,6)	6,0 (6,0; 7,3)	4,8 (4,8; 6,6)	$U_{2-4}=957,5$; $p_{2-4}=0,07$ $U_{3-5}=1084,0$; $p_{3-5}=0,003$

Продолжение таблицы 23

Параметр исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика, df=3
	Группа 2, n=58	Группа 3, n=66	Группа 4, n=46	Группа 5, n=51	
LYMPH%	28,3 (26,9; 30,9)	16,8 (16,0; 18,9)	27,0 (25,7; 29,7)	24,5 (22,9; 26,5)	U ₂₋₄ =1207,0; p ₂₋₄ =0,78 U ₃₋₅ = 968,0 ; p ₃₋₅ < 0,001
PLT, 10 ⁹ /л	219,0 (198,6; 224,4)	201,5 (199,0; 245,9)	180,0 (155,1; 221,2)	122,0 (119,2; 179,7)	U ₂₋₄ =173,0; p ₂₋₄ =0,53 U ₃₋₅ = 309,0 ; p ₃₋₅ < 0,001
Примечание: n - количество пациентов (абсолютное число); p- уровень значимости; p ₂₋₄ - между пациентами с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1; p ₃₋₅ - между пациентами с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1					

Установлено, что у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1/09 уровень эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов был ниже, чем у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции - на 16,7% (p <0,001), 28,4% (p =0,003), 39,5% (p <0,001), соответственно. У пациентов третьей группы в общем анализе крови отмечаются более низкие значения лимфоцитов - на 7,7% (p <0,001) по сравнению с четвертой группой, что может быть обусловлено цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2. Более низкий уровень тромбоцитов и эритроцитов у пациентов четвертой группы может указывать на более раннее развитие коагулопатии, и, вероятно, с этим же связано и кровохарканье у 23,5% больных данной группы при поступлении в стационар.

При оценке показателей общего анализа крови во второй контрольной точке у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09 сохраняются более низкие, по сравнению с пациентами с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19, уровни эритроцитов и тромбоцитов, что может свидетельствовать о более выраженном и продолжительном негативном влиянии вируса гриппа А/Н1N1/09 на реологические свойства крови. Также обращает на себя внимание, что уровень лимфоцитов ко второй неделе госпитализации у пациентов данной группы стал ниже, чем уровень лимфоцитов у пациентов из третьей группы. Данные изменения

могут свидетельствовать о нарастающей иммуносупрессии у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне гриппа (Таблица 24).

Таблица 24 - Показатели общего анализа крови у больных с COVID-19 и гриппом А/Н1N1/09 во 2 контрольной точке

Параметр исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика, Манна-Уитни df=3
	Группа 2, n=58	Группа 3, n=66	Группа 4, n=46	Группа 5, n=51	
RBC, 10 ¹² /л	4,6 (4,4;4,6)	4,6 (4,5;4,7)	4,4 (4,2; 4,5)	3,9 (3,7; 4,1)	U ₂₋₄ =345,5; p ₂₋₄ =0,29 U ₃₋₅ =277,5; p ₃₋₅ <0,001
HGB, г/л	129,0 (126,7; 133,5)	134,5 (130,6; 136,3)	147,0 (141,0; 149,3)	138,0 (129,9; 140,3)	U ₂₋₄ =260,0; p ₂₋₄ =0,005 U ₃₋₅ =781,5; p ₃₋₅ =0,62
WBC, 10 ⁹ /л	6,0 (5,9; 6,7)	7,3 (7,3;9,1)	6,1 (6,0; 8,9)	8,2 (8,2; 10,3)	U ₂₋₄ =441,0; p ₂₋₄ =0,65 U ₃₋₅ =696,5; p ₃₋₅ =0,09
LYMPH%	34,1 (31,5; 35,1)	25,9 (23,7;27,6)	29,5 (26,8; 33,6)	15,0 (15,0; 22,4)	U ₂₋₄ =428,0; p ₂₋₄ =0,34 U ₃₋₅ =562,0; p ₃₋₅ =0,046
PLT, 10 ⁹ /л	276,0 (261,0;294,2)	286,5 (286,5; 326,4)	266,0 (25,4; 297,6)	224,0 (223,8; 282,7)	U ₂₋₄ =345,0; p ₂₋₄ =0,77 U ₃₋₅ =515,0; p ₃₋₅ =0,05
Примечание: n - количество пациентов (абсолютное число); p- уровень значимости; p ₂₋₄ - между пациентами с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1; p ₃₋₅ - между пациентами с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1					

При оценке биохимического анализа крови было установлено, что содержание печеночных трансаминаз в первой контрольной точке у пациентов с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09 превышает значения данных параметров у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19. Различия в показателях АЛТ и АСТ у пациентов исследуемых групп может свидетельствовать о том, что вирус гриппа А/Н1N1/09 в большей степени провоцирует дисфункцию печени. Во второй контрольной точке различия значений аланинаминотрансферазы между группами нивелируются, но уровень аспартатаминотрансферазы у пациентов с тяжелой

пневмонией на фоне гриппа сохраняет статистически значимое повышение в сравнении с показателем у пациентов с COVID-19 и тяжелой пневмонией. Учитывая, что повышение концентрации данного фермента наиболее специфично для поражения сердечной мышцы, нельзя исключить более значительного повреждения кардиомиоцитов вирусом гриппа А/Н1N1/09 (Таблица 25).

Таблица 25 - Показатели биохимического анализа крови у больных с COVID-19 и гриппом А/Н1N1/09 в 1 и 2 контрольной точках

Параметр исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика, df=3
	Группа 2, n=58	Группа 3, n=66	Группа 4, n=46	Группа 5, n=51	
АЛТ, ЕД/л 1-2 сутки	21,0 (21,0; 36,3)	28,2 (28,2; 45,6)	36,0 (34,5; 90,2)	38,0 (38,0; 90,2)	U₂₋₄=663,0; p₂₋₄=0,02 U₃₋₅=974,5; p₃₋₅=0,02
АЛТ, ЕД/л 7-14 сутки	48,2 (48,2; 81,0)	61,0 (61,0; 85,6)	33,5 (22,5; 76,5)	49,5 (49,5; 85,4)	U ₂₋₄ =76,0; p ₂₋₄ =0,4 U ₃₋₅ =667,0; p ₃₋₅ =0,97
АСТ, ЕД/л 1-2 сутки	23,3 (23,3; 34,3)	32,7 (32,7; 47,8)	33,0 (33,0; 44,6)	73,0 (73,0; 151,0)	U₂₋₄=523,5; p₂₋₄=0,001 U₃₋₅=517,0; p₃₋₅<0,001
АСТ, ЕД/л 7-14 сутки	32,3 (32,3; 50,6)	30,0 (30,0; 49,0)	35,0 (27,6; 42,4)	64,5 (64,5; 103,3)	U ₂₋₄ =74,0; p ₂₋₄ =0,93 U₃₋₅=353,0; p₃₋₅=0,001
Креатинин, мкМ/л 1-2 сутки	92,2 (92,2; 114,6)	92,0 (92,0; 125,0)	82,0 (82,0; 95,6)	84,8 (84,7; 108,0)	U ₂₋₄ =818,0; p ₂₋₄ =0,1 U ₃₋₅ =1459,0; p ₃₋₅ =0,56
Креатинин, мкМ/л 7-14 сутки	86,7 (84,7; 118,6)	83,8 (83,8; 110,6)	95,0 (78,1; 111,9)	69,2 (69,2; 93,2)	U ₂₋₄ =34,0; p ₂₋₄ =0,45 U ₃₋₅ =423,0; p ₃₋₅ =0,05
Мочевина, мМ/л 1-2 сутки	4,9 (4,9; 6,5)	5,6 (5,6; 8,7)	4,7 (4,7; 5,4)	4,8 (4,8; 7,3)	U ₂₋₄ =1001,5; p ₂₋₄ =0,68 U ₃₋₅ =1252,5; p ₃₋₅ =0,16
Мочевина, мМ/л 7-14 сутки	4,4 (4,4; 5,7)	5,0 (5,0; 6,3)	11,4 (6,5; 23,2)	4,3 (4,3; 7,1)	U₂₋₄=7,0; p₂₋₄=0,04 U ₃₋₅ =463,0; p ₃₋₅ =0,35
Примечание: n - количество пациентов (абсолютное число); p- уровень значимости; p ₂₋₄ - между пациентами с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1; p ₃₋₅ - между пациентами с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 и гриппа А/Н1N1					

Таким образом, в ходе исследования нами установлено, что в клинической картине внебольничных пневмоний как нетяжелого, так и тяжелого течения на фоне гриппа А/Н1N1/09 часто преобладали такие симптомы как боли в грудной клетке, связанные с дыханием, а также боли в горле, заложенность носа и насморк.

У подавляющего числа пациентов с пневмонией на фоне гриппа лихорадка превышала 39°C, в то время как у пациентов с COVID-19, осложнившейся развитием пневмонии, чаще отмечались фебрильные значения температурной кривой. Кроме того, пациенты с пневмонией на фоне гриппа чаще отмечали кровохарканье, которое можно объяснить способностью вируса к денудации эпителия дыхательных путей, и, помимо этого, гнойный характер мокроты, что, возможно, обусловлено более ранним присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Отличительными симптомами, встречающимися только у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19, оказались гипо-, агевзия и аносмия, связанные, вероятно, с вирусным поражением центральной нервной системы и эпителия верхних дыхательных путей.

У пациентов с гриппом и нетяжелой пневмонией в качестве сопутствующей патологии чаще, чем у пациентов с COVID-19 и нетяжелой пневмонией, встречалась хроническая обструктивная болезнь легких, что связано с более высокой тропностью вируса гриппа А/Н1N1/09 к эпителиальным клеткам бронхов. У пациентов с COVID-19 и тяжелой пневмонией, по сравнению с больными пневмонией на фоне гриппа, чаще выявлялось алиментарно-конституциональное ожирение.

При сравнении параметров общего анализа крови на 1-2 сутки установлено, что пациенты с гриппом и тяжелой пневмонией имели более низкие значения эритроцитов и тромбоцитов, чем у пациентов с COVID-19 и тяжелой пневмонией, что может указывать на раннее развитие коагулопатии у данной группы больных. При этом у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 отмечались более низкие уровни лимфоцитов, что может отражать цитопатическое действие SARS-CoV-2 на лимфоциты.

Несмотря на схожесть основных патогенетических механизмов и клинической симптоматики при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и гриппе А/Н1N1/09, в ходе нашего исследования удалось выявить некоторые клиничко-гематологические особенности течения пневмоний на фоне данных

заболеваний. Это, вероятно, связано с тем, что в качестве рецепторов вирусы используют разные молекулы на поверхности клеток-мишеней, в виду чего различными могут быть и точки приложения изучаемых возбудителей с развитием вирус-специфических симптомокомплексов.

3.5 Прогнозирование тяжелого течения пневмоний на фоне новой коронавирусной инфекции

С целью прогнозирования тяжелого течения пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции нами разработана модель, включающая ряд клинических параметров, а также показатели общего анализа крови. Данная модель, включающая наиболее простые и доступные клинические и некоторые лабораторные параметры, позволяет выделить группу пациентов с высокой вероятностью развития тяжелой пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции.

Такая оценка является ориентировочной, однако, позволяет с помощью простых клинических и общедоступных лабораторных методов исследования в короткие сроки выявить пациентов, в первую очередь нуждающихся в проведении компьютерной томографии и незамедлительной госпитализации.

Учитывая дихотомическое распределение зависимой переменной (наличие или отсутствие тяжелого течения пневмонии при новой коронавирусной инфекции), для прогнозирования тяжелого течения пневмонии пошагово оценивалась значимость модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, в результате чего в уравнение бинарной логистической регрессии были включены температура тела и факт наличия одышки, количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов в общем анализе крови, с дальнейшим определением значимости показателей в структуре модели (Таблица 26).

Таблица 26 - Значимость показателей бинарной логистической регрессии в структуре разработанной модели.

	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	знач.	Exp (B)	95% ДИ Exp(B)
Константа	- 39,558	30,405	1,693	0,193	0,000	
Температура в дебюте	0,882	0,529	2,783	0,095	2,416	0,86; 6,81
Одышка	3,092	0,788	15,397	0,000	22,023	4,70;103,19
Нейтрофилы	0,054	0,234	0,054	0,817	1,056	0,67;1,67
Лимфоциты	-0,011	0,244	0,002	0,965	0,989	0,62;1,59
Моноциты	0,080	0,244	0,106	0,744	1,083	0,67;1,75
Эозинофилы	-0,480	0,482	0,992	0,319	0,619	0,24;1,59
Базофилы	0,673	0,991	0,461	0,497	1,959	0,28; 13,67

Уравнение логистической регрессии имеет вид:

$$k = \frac{1}{1 + e^{39,56 - 0,88 * t^{\circ} - 3,09 * \text{Одышка} - 0,05 * N + 0,01 * L - 0,08 * M + 0,48 * E - 0,67 * B}}$$

где К – коэффициент прогнозирования тяжелого течения пневмонии; t° – температура тела в дебюте заболевания, одышка - наличие у пациента одышки в клинической картине заболевания; N - количество нейтрофилов в общем анализе крови в %, M- количество моноцитов в общем анализе крови в %, E - количество эозинофилов в общем анализе крови в %, L - количество лимфоцитов в общем анализе крови в %, B- количество базофилов в общем анализе крови в %.

При значении $K \geq 0,27$ имеется высокая вероятность развития тяжелой пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции, при $K < 0,27$ - низкая вероятность развития тяжелой пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции. Чувствительность разработанной модели составляет 0,99, специфичность – 0,83; площадь под ROC-кривой составляет 0,94 (95% ДИ 0,89–0,99); $p < 0,001$, стандартная ошибка 0,03 (Рисунок 2).

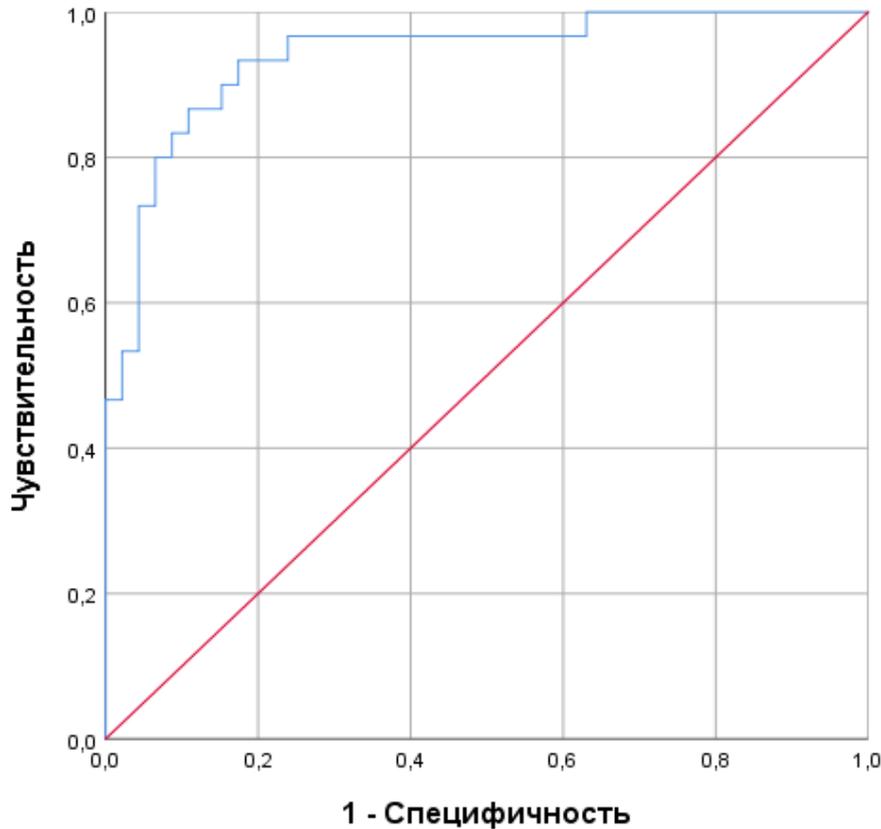


Рисунок 2 - Площадь под ROC-кривой

На основании вышеприведенного уравнения для удобства использования полученной модели в клинической практике нами создана программа для ЭВМ, позволяющая осуществить прогнозирование тяжелого течения внебольничной пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Свидетельство о государственной регистрации для ЭВМ №2021668062 от 09.11.2021. Заявка № 2021667321 от 29.10.2021) [35].

В режиме работы пользовательского окна вводят все необходимые для расчета данные: температуру тела пациента ($^{\circ}\text{C}$), факт наличия одышки, относительное количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов в общем анализе крови. Результат расчета включает в себя определение тяжести течения внебольничной пневмонии (Рисунок 3).

Программа для ранней диагностики тяжелого течения вне...

Введите значения параметров исследования:

Температура тела

Наличие одышки

Нейтрофилы

Лимфоциты

Моноциты

Эозинофилы

Базофилы

Температура тела - температура тела в дебюте заболевания (градусы Цельсия);
 Наличие одышки - наличие одышки при поступлении (наличие факта одышки);
 Нейтрофилы - относительное содержание нейтрофилов в общем анализе крови (%);
 Лимфоциты - относительное содержание лимфоцитов в общем анализе крови (%);
 Моноциты - относительное содержание моноцитов в общем анализе крови (%);

коэффициент

результат

Рисунок 3 - Вид программы на мониторе при определении риска развития тяжелой пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Для демонстрации работы данной программы рассмотрим несколько клинических примеров.

Клинический пример 1. Пациентка Щ., 65 лет, обратилась в моностационар ГУЗ «Городская клиническая больница №1» с жалобами на повышение температуры тела до 38,0°C, непродуктивный кашель, слабость, повышенную утомляемость. Объективно: ЧДД 17 в минуту, SpO₂ 96%, ЧСС 101 уд/мин., АД 170/90 мм рт.ст.

При выполнении общего анализа крови получены следующие данные: Гемоглобин-138 г/л; Тромбоциты-235×10⁹/л; Лейкоциты-4,28×10¹²; Нейтрофилы-39,1%; Лимфоциты-50,2%; Моноциты-10,3%; Эозинофилы-0,2%; Базофилы-0,2%.

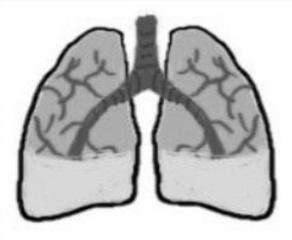
По результатам оценки параметров физикального и лабораторного исследования при помощи разработанной модели определена низкая вероятность развития пневмонии тяжелого течения у данной пациентки (Рисунок 4).

При проведении компьютерной томографии объем поражения легких у данной пациентки соответствовал КТ-2 стадии. Выставлен диагноз: Основной U 07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Осложнение: Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-

бактериальная пневмония, нетяжелое течение. Дальнейшее течение заболевания было благоприятным, с постепенным разрешением воспалительной инфильтрации легочной ткани.

Программа для ранней диагностики тяжелого течения вне...

Введите значения параметров исследования:

Температура тела	<input type="text" value="38"/>	
Наличие одышки	<input type="text" value="нет"/>	
Нейтрофилы	<input type="text" value="39,1"/>	
Лимфоциты	<input type="text" value="50,2"/>	
Моноциты	<input type="text" value="10,3"/>	
Эозинофилы	<input type="text" value="0,2"/>	
Базофилы	<input type="text" value="0,2"/>	

Температура тела - температура тела в дебюте заболевания (градусы Цельсия);
 Наличие одышки - наличие одышки при поступлении (наличие факта одышки);
 Нейтрофилы - относительное содержание нейтрофилов в общем анализе крови (%);
 Лимфоциты - относительное содержание лимфоцитов в общем анализе крови (%);
 Моноциты - относительное содержание моноцитов в общем анализе крови (%);

коэффициент

результат

Рисунок 4 - Вид программы на мониторе при определении риска развития тяжелой пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Клинический пример 2. Пациентка Д., 65 лет, обратилась в моностационар ГУЗ «Городская клиническая больница №1» с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, одышку при умеренной физической нагрузке, слабость, головные боли, недомогание.

Объективно: ЧДД 20 в минуту, SpO₂ 96%, ЧСС 68 ударов в минуту, АД 120/75 мм рт.ст. В день госпитализации пациентке выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой объем поражения легочной ткани соответствовал КТ-2 стадии.

При проведении общего анализа крови получены следующие данные: Гемоглобин-127 г/л; Эритроциты- $4,2 \times 10^{12}$ /л; Тромбоциты- 176×10^9 /л; Лейкоциты- $20,89 \times 10^{12}$; Нейтрофилы-93,9%; Лимфоциты-3,6%; Моноциты-2,2%; Эозинофилы-0,1%; Базофилы-0,2%.

Выставлен диагноз: Основной U 07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Осложнение: Внебольничная

двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, нетяжелое течение. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II ст. контролируемая АГ, риск 3 (ФР: малоподвижный образ жизни, возраст старше 55 лет; ПОМ: ГЛЖ). Атеросклероз аорты, мозговых артерий. Алиментарно-конституциональное ожирение I ст. (ИМТ 30.0 кг/м²).

По результатам оценки параметров физикального и лабораторного исследования при помощи разработанной модели определена высокая вероятность развития пневмонии тяжелого течения у данной пациентки (Рисунок 5).

Введите значения параметров исследования:

Температура тела	39
Наличие одышки	да
Нейтрофилы	93,9
Лимфоциты	3,6
Моноциты	2,2
Эозинофилы	0,1
Базофилы	0,2

Очистить

Температура тела - температура тела в дебюте заболевания (градусы Цельсия);
 Наличие одышки - наличие одышки при поступлении (наличие факта одышки);
 Нейтрофилы - относительное содержание нейтрофилов в общем анализе крови (%);
 Лимфоциты - относительное содержание лимфоцитов в общем анализе крови (%);
 Моноциты - относительное содержание моноцитов в общем анализе крови (%);

Рассчитать коэффициент **0,94108845197** Выход

Оценить результат **тяжелое течение пневмонии при COVID-19**

Рисунок 5 - Вид программы на мониторе определении риска развития тяжелой пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В течение следующих суток у пациентки отмечено нарастание дыхательной недостаточности, снижение уровня сатурации до 89%, в связи с чем пациентка была переведена для дальнейшего лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При выполнении КТ ОГК в динамике выявлено вовлечение в воспалительный процесс более 90% паренхимы легких, что соответствует КТ-4 рентгенологической стадии.

Таким образом, разработанная нами модель, при отсутствии экстренной возможности проведения компьютерной томографии, помогает с высокой чувствительностью и специфичностью определить вероятность развития тяжелой пневмонии при COVID-19, что может ускорить оценку состояния пациента на догоспитальном этапе, определить необходимость и очередность проведения такого высокотехнологичного и дорогостоящего метода инструментальной диагностики как компьютерная томография легких, показания к госпитализации, что в условиях дефицита бюджета и ограниченного коечного фонда можно рассмотреть в качестве скринингового метода.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 2020 году мир столкнулся с масштабной пандемией, вызванной новым, ранее неизученным возбудителем, которому впоследствии было присвоено название SARS-CoV-2, а заболевание, вызываемое новым коронавирусом, названо новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [3]. По данным Росстата, заболеваемость COVID-19 в Российской Федерации в 2020 году составила 4996,6 тыс., в 2021г.-11819,0 тыс., в 2022г.- 12549,1 тыс. человек. Показатель смертности от новой коронавирусной инфекции в РФ в 2020 году составил 144,7 тыс., в 2021г.- 465,5 тыс., в 2022г.- 139,3 тыс. человек [7].

С целью сбора и учета информации о заболевших и контактных лицах, а также оценки распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Российской Федерации был создан Федеральный регистр лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [29].

Нами проанализированы данные 1308 пациентов с диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19, включенных в Федеральный регистр на базе ГУЗ ГKB № 1, из них 1208 больных с подтвержденным диагнозом (U07.1), 100 пациентов — с вероятным диагнозом (U 07.2). 58,5% (765) пациентов, внесенных в регистр, составили женщины; 41,5% – (543) мужчины. Средний возраст женщин, заболевших новой коронавирусной инфекцией, составлял $41,9 \pm 15,6$ год, мужчин – $39,3 \pm 16,9$ лет ($t=0,11$; $p=0,91$). За анализируемый период времени госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии потребовалась 124 пациентам (9,4% госпитализированных). Среди умерших от новой коронавирусной инфекции пациентов 43,3% составляли женщины, 56,7% – мужчины [28].

Эти данные сопоставимы с результатами, полученными в ходе масштабного исследования Qian J. и его коллег (2020 г.) по изучению гендерных различий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на территории материкового Китая. Исследователями были проанализированы данные национального реестра, включавшего свыше 80000 зарегистрированных случаев COVID-19 в материковом

Китае по состоянию на конец апреля 2020 года. Отмечено, что при более частом инфицировании пациенток женского пола, на долю пациентов мужского пола приходилось большее число тяжелых или критических случаев, уровень летальности среди мужчин также был выше [51].

В Южной Корее также отмечалось более частое инфицирование пациенток женского пола. При проведении общественного тестирования около 60% пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 составляли женщины, но при этом уровень смертности у женщин был ниже [89].

В Соединенных Штатах при тестировании пациентов, имеющих симптоматику, позволяющую заподозрить наличие новой коронавирусной инфекции, выявление положительных результатов на SARS-CoV-2 было одинаковым у мужчин и женщин, но смертность у мужчин была в 1,5 раза выше [79].

В Италии уровень смертности у мужчин составил 16,6% против 9,1% у женщин. Более того, предварительные данные о пандемии в Италии также предполагают наличие значительных гендерных различий в уровне инфицирования - 52,5% у женщин и 47,5% у мужчин [50].

В обобщающем исследовании Scully E.P. и соавт. показано, что средний уровень смертности мужчин от COVID-19 в 38 странах в 1,7 раз выше, чем средний уровень смертности женщин. С возрастом данный показатель увеличивается для обоих полов, но при возрасте старше 30 лет мужчины имеют значительно более высокий риск смерти, чем женщины.

Хотя отличия в значениях данного показателя могут быть обусловлены некоторыми социальными факторами, такими как курение, сроки обращения за медицинской помощью и некоторые сопутствующие заболевания, наличие повышенного риска смерти от COVID-19 у мужчин в разных странах мира может указывать на биологические детерминанты риска [77, 91, 151].

В нашей работе все умершие больные имели тяжелую соматическую патологию: 14 человек (46,6%) страдали злокачественными новообразованиями различной локализации, 22 (73%) – заболеваниями сердечно-сосудистой системы,

алиментарно-конституциональным ожирением различной степени – 9 пациентов (30%), сахарным диабетом – 9 пациентов (30%), хроническими заболеваниями дыхательной системы – 8 больных (26,6%) [28]. Наличие сопутствующей патологии, как фактора, усугубляющего течение и прогноз у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, было показано и в исследовании Sertbas Y. и соавт. В данной работе отмечено, что пациенты с сопутствующими заболеваниями в 5,49 раза чаще госпитализировались в отделения интенсивной терапии, а уровень смертности у них был в 2,52 раза выше, чем у остальных пациентов. После проведения регрессионного анализа независимыми факторами риска госпитализации в отделения интенсивной терапии выступали гипертоническая болезнь, сахарный диабет и злокачественные новообразования, независимыми факторами риска смертности пациентов с COVID-19 являлись сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек и психические расстройства [74].

Данные результаты позволяют составить общее представление об эпидемиологии новой коронавирусной инфекции в г. Чита в «первую волну» новой коронавирусной инфекции.

В настоящее время по всему миру активно ведутся научные исследования, посвященные вопросам изучения эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. Для успешной борьбы с новой коронавирусной инфекцией перспективным направлением представляется изучение патогенетических механизмов развития, клинических и лабораторных особенностей заболевания с целью создания прогностических моделей развития заболевания для проведения своевременного лечения и улучшения прогноза, предотвращения вторичных осложнений.

В проведенном нами исследовании наиболее часто встречающимися симптомами у больных с новой коронавирусной инфекцией были общая слабость (98%), кашель (89%) и лихорадка (82%) [10], что сопоставимо с данными, полученными в результате метаанализа, выполненного Long-Quan Li и соавт. (2020 г.), где основными симптомами у пациентов с COVID-19 также были лихорадка

(88,5%), кашель (68,6%), утомляемость (35,8%) [83]. Стоит отметить, что по мере нарастания тяжести течения пневмоний, выраженность лихорадки увеличивалась, у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 в клинике чаще встречался кашель с мокротой и одышка в покое [10].

Анализ результатов нашего исследования позволил установить, что у подавляющего большинства пациентов новая коронавирусная инфекция протекала на фоне различной сопутствующей патологии [10]. Исследование Sertbas Y. и соавт. (2023 г.), где было отмечено, что у 68,9% пациентов с COVID-19 имелось хотя бы одно хроническое заболевание, также подтверждает этот факт [74]. По нашим данным, наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (56%), алиментарно-конституциональное ожирение (41%), ишемическая болезнь сердца (32%). При этом частота встречаемости гипертонической болезни и ишемической болезни сердца у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 была выше на 40,9% и 4,18%, 30,3% и 3,2% соответственно, по сравнению с пациентами с неосложненным течением COVID-19 и нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19 [10]. В работе Aslaner H. И соавт. (2021 г.) сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь также рассматривались как диагнозы со статистически значимо высоким уровнем смертности, госпитализация также чаще требовалась пациентам с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца [164].

Половина пациентов с COVID-19, осложнившейся развитием тяжелой пневмонии, страдали алиментарно-конституциональным ожирением [10].

В метаанализе, выполненный группой американских ученых, в свою очередь было показано, что у пациентов с ожирением имелся высокий риск как госпитализаций, так и смерти, обусловленных новой коронавирусной инфекцией, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [135].

Результаты проведенного анализа гематологических параметров у пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволил выявить более низкие значения лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, и более высокие уровни нейтрофилов в крови у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19. При этом, для уровня нейтрофилов отмечается прямая, а для уровня лимфоцитов,

моноцитов, эозинофилов, базофилов - обратная связь с тяжестью течения COVID-19.

Повышение уровня нейтрофилов в общем анализе крови у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19, предположительно, связано с присоединением вторичной бактериальной инфекции и развитием вирусно-бактериальной ассоциации. При этом лимфопения объясняется тропностью коронавируса к лимфоцитам и их гибелью в результате цитопатического действия вируса. Более низкие значения моноцитов у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне COVID-19, вероятно, можно объяснить миграцией моноцитов в очаг воспаления и трансформацией их в тканевые макрофаги [10]. В систематическом обзоре Zhang, Z. L. и соавт. (2020 г.) отмечено, что снижение уровня эозинофилов и лимфопения являются одним из наиболее частых лабораторных изменений в крови у больных COVID-19 [119].

Значительное снижение уровней лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и повышенное количество нейтрофилов среди показателей общего анализа крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19, по сравнению с группой с нетяжелым течением заболевания, также было выявлено в результате метаанализа, проведенного Ghahramani S. и соавт. (2020 г.) [118].

Нами была проведена оценка динамических изменений лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп и установлено, что у пациентов всех трех групп отмечалось повышение в динамике уровня тромбоцитов, эозинофилов, базофилов. У пациентов с осложненными развитием пневмонии формами COVID-19, помимо этого, отмечены значимые динамические изменения в виде снижения уровня нейтрофилов и повышения уровня лимфоцитов и моноцитов. Выявленные особенности позволяют предположить, что в формировании иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции принимают участие все формы лейкоцитов [10].

Хотя роль эозинофилов, в первую очередь, состоит в иммунной защите организма от макропаразитов, для них также свойственна рибонуклеазная активность, благодаря чему обеспечивается и противовирусный иммунитет. Можно предположить, что при новой коронавирусной инфекции происходит более

активное вовлечение в воспалительный процесс эозинофилов, а также и базофилов, которые, помимо участия в противопаразитарной защите и осуществлении аллергических реакций, также обеспечивают регуляцию гуморального иммунитета и даже могут выступать как АПК [10].

Отмечена обратная связь между тяжестью течения вирусной инфекции и уровнем лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, и прямая - с уровнем нейтрофилов. Повышение уровня нейтрофилов происходит в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции и развитии вирусно-бактериальной ассоциации, так как динамических изменений уровня нейтрофилов у пациентов с неосложненным течением COVID-19 не наблюдалось. Зарегистрированное к концу 7-14 суток повышение данных показателей может свидетельствовать об успешной реализации иммунного ответа и элиминации вируса [10].

В нашей работе сравнение параметров цитокинового профиля у пациентов с нетяжелой и тяжелой пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции позволило выявить более высокий уровень IL-1 β у пациентов с тяжелой пневмонией, но при этом более низкий уровень MCP-1.

Исследование Choreño-Parra J.A. (2021 г.) также показало, что у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 наблюдались повышенные уровни IL-1 β по сравнению со здоровыми донорами-добровольцами [66].

Yang Y. и соавт. (2020 г.) проведен скрининг концентрации 48 цитокинов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией различной степени тяжести. Четырнадцать цитокинов, включая IL-1 β , показали дифференциальную экспрессию среди пациентов с различной тяжестью заболевания [138].

В исследовании Huang C. и соавт. (2020 г.), напротив, у пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии по сравнению с пациентами, не требующими госпитализации в отделение реанимации, отмечались более высокие уровни MCP-1 [73].

Наличие особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у представителей разных рас и этнических групп было продемонстрировано в ряде

исследований, проведенных зарубежными учеными. Al Zahmi F. и соавт. (2021 г.) было установлено, что среди пациентов, проживающих на территории Дубая, представители европеоидной расы имели более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами - выходцами из Южной Азии и Ближнего Востока, несмотря на меньшее количество сопутствующей патологии в европеоидной группе. При этом показатели смертности в исследуемых группах значимо не отличались [93]. Harrison E. M. и соавт. (2020 г.) выявили, что среди пациентов, госпитализированных в больницы Англии, Шотландии и Уэльса, несмотря на аналогичную тяжесть заболевания при поступлении, одинаковую продолжительность симптомов и более молодой возраст с меньшим количеством сопутствующих заболеваний, наиболее тяжелое течение новой коронавирусной инфекции имели представители этнических меньшинств [92]. Acosta A. M. и соавт. (2021 г.) в своем исследовании отметили, что по сравнению с европеоидами, американские индейцы или коренные жители Аляски, латиноамериканцы, чернокожие, а также жители азиатских или тихоокеанских островов с большей вероятностью имели более высокие показатели госпитализации, поступления в отделения интенсивной терапии и смертности [143].

С целью выявления этнических особенностей новой коронавирусной инфекции COVID-19 у жителей Забайкальского края нами была проведена оценка клинических, гематологических параметров и цитокинового профиля у пациентов русской и бурятской популяций. Особенности клинической картины у пациентов бурятской популяции с нетяжелой пневмонией на фоне COVID-19 являлась более высокая частота встречаемости таких симптомов миалгии и повышенная утомляемость. У пациентов бурятской популяции с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся тяжелой пневмонией, в клинической картине заболевания чаще наблюдались головные боли и диарея по сравнению с пациентами русской популяции с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19. В структуре коморбидной патологии и параметрах физикального обследования при поступлении в стационар статистически значимых различий у пациентов русской и бурятской популяций выявлено не было. В первые сутки от момента

госпитализации у пациентов бурятской популяции с нетяжелой пневмонией отмечался более выраженный нейтрофильный лейкоцитоз, но более низкое содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле. У пациентов бурятской популяции с тяжелой пневмонией наблюдался более высокий уровень нейтрофилов, но меньшее, чем у пациентов русской популяции содержание моноцитов. Статистически значимые различия выявлены в отношении показателей IL-1, IL-17A, IL-12p70, TNF- α , IFN- γ и противовоспалительных IL-4 и IL-10, уровень которых у пациентов бурятской популяции с нетяжелой пневмонией превышал значения данных параметров у пациентов русской популяции. У пациентов с тяжелой пневмонией параметры цитокинового профиля значимо не различались [5].

В ходе исследования нами было установлено, что новая коронавирусная инфекция и грипп АН1/Н1/09, осложненные развитием пневмоний, протекали у пациентов на фоне различной сопутствующей патологии. Лидирующие позиции среди коморбидных состояний занимали гипертоническая болезнь, алиментарно-конституциональное ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет [17].

Данное положение согласуется с мнением ряда авторов, рассматривающих коморбидность как фактор риска осложненного течения заболевания и неблагоприятного исхода как при гриппе АН1/Н1/09, так и при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [102, 142].

При этом структура сопутствующей патологии у пациентов исследуемых групп значимо не отличалась, за исключением более высокой частоты встречаемости хронической обструктивной болезни легких у пациентов с нетяжелой пневмонией на фоне гриппа АН1/Н1/09, а также более частой регистрации алиментарно-конституционального ожирения в качестве сопутствующей патологии у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 [17]. В исследовании Choreño-Parra J.A. и соавт. (2021 г.) также не наблюдалось значимых различий в структуре сопутствующей патологии у пациентов с новой

коронавирусной инфекцией и гриппом АН1/Н1/09, однако, ожирение чаще встречалось у пациентов с гриппом АН1/Н1/09 [66].

В ходе нашего исследования удалось установить, что в клинической картине внебольничных пневмоний как нетяжелого, так и тяжелого течения на фоне гриппа А/Н1Н1/09 часто преобладали такие симптомы как боли в грудной клетке, связанные с дыханием, а также боли в горле, заложенность носа и насморк [17]. Согласно исследованию Choreño-Parra J.A. и соавт. (2021 г.), ринорея, боль в горле, боль в грудной клетке также чаще беспокоили пациентов с гриппом А(Н1Н1) [66].

Нами было отмечено, что отличительными симптомами, встречающимися только у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19, оказались гипо-, агевзия и аносмия, связанные, вероятно, с вирусным поражением центральной нервной системы и эпителия верхних дыхательных путей [17].

При сравнении параметров общего анализа крови на 1-2 сутки установлено, что пациенты с гриппом и тяжелой пневмонией имели более низкие значения эритроцитов и тромбоцитов, чем у пациентов с COVID-19 и тяжелой пневмонией, что может указывать на раннее развитие коагулопатии у данной группы больных. При этом у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 отмечались более низкие уровни лимфоцитов, что может отражать цитопатическое действие SARS-CoV-2 на лимфоциты [17].

Choreño-Parra J.A. и соавт. (2021 г.), напротив, установили, что при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции и у пациентов с гриппом А/Н1Н1 уровни лейкоцитов, нейтрофилов, глюкозы, общего билирубина и аспаратаминотрансферазы не отличались, но превышали значения данных показателей у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Лимфопения с одинаковой частотой встречалась у пациентов исследуемых групп [66].

В ходе исследования нами была разработана функциональная модель, позволяющая на основании простых и доступных методов исследования осуществлять прогнозирование тяжелого течения пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции. В структуру модели вошли такие показатели как температура тела пациента, факт наличия одышки, относительное количество

нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов в общем анализе крови. Данная модель позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью осуществлять прогнозирование тяжелого течения пневмонии при COVID-19 для определения необходимости и очередности выполнения КТ и показаний к госпитализации. Для более упрощенного использования диагностической модели была разработана программа для ЭВМ [10, 35].

ВЫВОДЫ

1. В клинической картине у пациентов с новой коронавирусной инфекцией преобладали астенический синдром (98%), кашель (89%) и лихорадка (82%). Количество пациентов, предъявляющих жалобы на миалгии (68,2%) и одышку в покое (18,2%) было максимальным в группе COVID-19, осложнившейся развитием пневмонии тяжелого течения. Увеличенная частота дыхательных движений и частота сердечных сокращений, фебрильная лихорадка и сниженное насыщение крови кислородом наиболее характерны для тяжелой пневмонии на фоне COVID-19 и, в целом, определяют прогноз основного заболевания. Коморбидная патология была представлена гипертонической болезнью (56%), алиментарно-конституциональным ожирением (41%) и ишемической болезнью сердца (32%).
2. В клинической картине у пациентов бурятской популяции с пневмонией нетяжелого течения при COVID-19 установлена более высокая частота встречаемости астенического синдрома и миалгий, а при тяжелой пневмонии - цефалгий и кишечной диспепсии. Для пациентов бурятской популяции был характерен большой объем поражения легочной ткани по данным КТ.
3. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией тяжелого течения, были зарегистрированы наиболее низкие значения лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов и более высокие уровни нейтрофилов в общем анализе крови по сравнению с более легкими формами заболевания. У пациентов с тяжелой пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции регистрировалось более высокое содержание IL-1 β и низкий уровень MCP-1 по сравнению с аналогичными показателями пациентов с нетяжелой пневмонией.

4. Для пациентов бурятской популяции характерен более выраженный нейтрофильный лейкоцитоз. При COVID-19, осложнившейся пневмонией нетяжелого течения, уровень IL-1, IL-4, IL-10, IL-17A, IL-12p70, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови у пациентов бурятской популяции был значительно выше, чем у пациентов русской популяции с нетяжелой пневмонией, а уровень IL-2, IP-10, MCP-1, IL-6, IL-8, FA TGF- β 1 в этих группах практически не различался.
5. У пациентов с пневмонией на фоне гриппа A/H1N1/09 чаще, чем у пациентов с пневмонией при COVID-19, отмечались боли в грудной клетке, катаральные проявления, кровохарканье и гнойный характер мокроты, высокая фебрильная лихорадка. Нарушения вкусового восприятия и обоняния чаще встречались у пациентов с COVID-19. В структуре коморбидной патологии у пациентов с пневмонией на фоне гриппа A/H1N1/09 выявлена более высокая частота встречаемости ХОБЛ, а у пациентов с COVID-19, осложнившейся пневмонией, более часто регистрировались гипертоническая болезнь и алиментарно-конституциональное ожирение. Пациенты с гриппом и тяжелой пневмонией имели более низкие значения эритроцитов, тромбоцитов и более высокие показатели лимфоцитов, чем пациенты с COVID-19 и тяжелой пневмонией.
6. Модель, включающая в себя параметры температуры тела, факт наличия одышки, относительное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов в общем анализе крови, с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирует тяжелое течение пневмонии у больных при новой коронавирусной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью систематизации сведений о новой коронавирусной инфекции при выявлении таких пациентов рекомендовано продолжить их включение в Федеральный регистр лиц, больных COVID-19, в Забайкальском крае, что позволит на основании оценки её эпидемиологических и клинических особенностей разработать меры первичной и вторичной профилактики данного заболевания.
2. С целью прогнозирования тяжелого течения пневмоний на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 целесообразно проводить тщательный анализ таких параметров как температура тела, факт наличия одышки, относительное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов в общем анализе крови. На основании оценки данных показателей была разработана программа для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации №2021668062), использование которой будет способствовать персонифицированному подходу к лечению данной группы пациентов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для разработки индивидуализированного подхода к оказанию медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с целью улучшения клинических исходов у данной группы пациентов, планируется применение дополнительных прогностических критериев для оценки риска развития тяжелой пневмонии на фоне COVID-19. Планируется продолжить изучение генетических аспектов заболевания с учетом этнических особенностей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АКО - алиментарно- конституциональное ожирение

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПК - антигенпрезентирующая клетка

АПФ2 - ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БА - бронхиальная астма

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДВСК -синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДИ - доверительный интервал

ДФО - Дальневосточный федеральный округ

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИМТ - индекс массы тела

ИФ - интерферон

Критерии АТО/АОИБ- критерии американского торакального общества/
Американского общества по инфекционным болезням

КТ - компьютерная томография

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ОКС - острый коронарный синдром

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ОРЗ - острое респираторное заболевание

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ПВ - протромбиновое время

ПЦР - полимеразно-цепная реакция

РТГА - реакция торможения гемагглютинации

САД - систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

ТОРС - тяжелый острый респираторный синдром

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ХБП - хроническая болезнь почек

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦНС - центральная нервная система

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧСС - частота сердечных сокращений

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II- шкала оценки тяжести заболевания у взрослых пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии.

ВАСО - базофилы

ССЛ - С-C motif ligand

COVID-19 - COronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года

CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

СТАСК - cutaneous T-cell-attracting chemokine- кожный хемокин, привлекающий Т-клетки

CXCL10/ IP-10 - chemokine (C-X-C motif) ligand 10- белок 10, индуцируемый интерфероном гамма

ЕО - эозинофилы

Нб - гемоглобин

HGF - фактор роста гепатоцитов

Hs -CRP- high sensitivity CRP- высокочувствительный С-реактивный белок

IBM SPSS - International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences

IFN - интерферон

IL – интерлейкин

LYMPH - лимфоциты

MCP - monocytic chemotactic protein- моноцитарный хемотаксический белок

MERS-CoV - Middle East respiratory syndrome–related coronavirus- коронавирус ближневосточного респираторного синдрома

MIG - монокин, индуцированный гамма-интерфероном

MIP - макрофагальный воспалительный белок

MONO - моноциты

NEUT - нейтрофилы

NK - клетки - Natural killer cells - натуральные киллеры

PLT - тромбоциты

Rbc - эритроциты

SARS - CoV-2 - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2

SOFA - equential organ failure assessment score- шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом

SP- Surfactant Protein - сурфактантный белок

SpO₂ - степень насыщения крови кислородом

TGF- β 1- transforming growth factor β 1- Трансформирующий ростовой фактор β 1

WBC- лейкоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артюхин В.В. Особенности учета случаев заболевания COVID-19: мир и Россия // Технологии гражданской безопасности. – 2020. – № 4. – С. 18-23.
2. Биличенко Т.Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т.Н. Биличенко. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-2-15 // Академия медицины и спорта. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 14-20.
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» : версия 11 (07.05.2021) : [утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Е.Г. Камкиным]. – URL: https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/V%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf (дата обращения: 05.07.2021).
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой инфекции (COVID-19)» : версия 7 (03.06.2020) : [утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Е.Г. Камкиным]. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=363467> (дата обращения: 05.07.2021).
5. Гендерные и национальные особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Забайкальском крае / В.Д. Ма-Ван-дэ, Н.В. Сизых, Д.Н. Зайцев, Н.В. Муха. – DOI 10.52485/19986173_2022_4_50 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 4. – С. 50-59. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 25.05.2023).
6. Заболеваемость всего населения России в 2022 году : статистические материалы. Ч. II / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов [и др.] – Москва : Центральный, 2023. – 146 с.
7. Здравоохранение в России 2023 : статистический сборник / редакционная коллегия: С.М. Окладников [и др.]. – Москва, 2023. – 179 с.

8. Ильичева Т.Н. Две пандемии XXI века: COVID-19 и "свиной" грипп 2009 // Т.Н. Ильичева. – DOI 10.15789/1563-0625-ТРО-2048 // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 1035-1044.
9. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М.Ю. Щелканов, А.Ю. Попова, В.Г. Дедков [и др.]. – DOI 10.15789/2220-7619-НОИ-1412 // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221-246.
10. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.Д. Ма-Ван-дэ, Д.Н. Зайцев, А.П. Филев [и др.]. – DOI 10.20333/25000136-2022-3-40-48 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 3. – С. 40-48.
11. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09 / А.В. Говорин, Е.Н. Романова, Н.А. Мироманова [и др.] ; под редакцией А.В. Говорина. – Новосибирск : Наука, 2015. – 303 с.
12. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых» : [рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией Минздрава России по специальности "инфекционные болезни" на заседании 25 марта 2014 г. и 8 октября 2014 г. ; утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г.]. – Москва, 2014. – 69 с.
13. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых» [разработчик: Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» ; Общероссийская общественная организация "Российское научное медицинское общество терапевтов" ; одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ] : год утверждения (частота пересмотра): 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 (дата обращения: 21.04.2023).

14. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебольничная пневмония у взрослых» : год утверждения (частота пересмотра): 2021. – Москва, 2021. – 96 с.
15. Кобринский Б.А. Автоматизированные регистры медицинского назначения: теория и практика применения / Б.А. Кобринский. – 2-е изд., стер. – Москва ; Берлин : Директ-Медиа, 2016. – 148 с.
16. Лукьянов М.М. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) / М.М. Лукьянов, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4912 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 60-66.
17. Ма-Ван-дэ В.Д. Клинико-лабораторные особенности течения пневмоний на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и гриппа А/Н1N1/09 / В.Д. Ма-Ван-дэ, Д.Н. Зайцев, Е.Н. Романова. – DOI 10.35177/1994-5191-2023-3-10 // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 3. – С. 60-66.
18. Маджидов Т.И. Компьютерные технологии против коронавируса: первые результаты / Т.И. Маджидов, Г.Ф. Куракин // Природа. – 2020. – № 3. – С. 3-15.
19. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века / Е.Ю. Малинникова. – DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 18-32.
20. Международный регистр «анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «анализ госпитализаций коморбидных пациентов инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4358 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 102-113.
21. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. / В.А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173_2021_1_148 // Забайкальский медицинский вестник :

- электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 148-153. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 26.10.2023).
22. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173_2020_1_151 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 151-163. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 26.10.2023).
23. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173_2020_1_140 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 140-150. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 26.10.2023).
24. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика : учебно-методическое пособие / В.В. Никифоров, Л.В. Колобухина, С.В. Сметанина [и др.]. – Москва, 2020. – 71 с.
25. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП) / О.М. Драпкина, О.Э. Карпов, М.М. Лукьянов [и др.]. – DOI 10.17116/profmed2020230816 // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 8. – С. 6-13.
26. Орлова Г.М. Метаболический синдром в Прибайкалье: этнические особенности дислипидемии / Г.М. Орлова, А.Л. Небесных // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2. – С. 30-34.
27. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский. – DOI 10.17816/clinpract34849 // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 21-37.

28. Первые результаты федерального регистра лиц, инфицированных COVID-19, в Забайкальском крае / Д.Н. Зайцев, К.Г. Шаповалов, С.А. Лукьянов [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2020_2_25 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 2. – С. 25-32. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 26.07.2022).
29. Правительство Российской Федерации. Постановление от 31 марта 2020 г. № 373. «Об утверждении временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» : [утверждены постановлением Правительства Российской Федерации от 31 марта 2020 г. N 373]. – URL: <https://base.garant.ru/73833762/> (дата обращения: 26.10.2020).
30. Пульмонология : национальное руководство / [Абросимов В.Н. и др.] ; под ред. А.Г. Чучалина ; подготовлено под эгидой Российского респираторного общества и Ассоциации медицинских обществ по качеству. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 957 с.
31. Регистр «анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2022.01.201320 // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 1. – С. 32-47.
32. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 4-9.
33. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 / Б.К. Романов. – DOI 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8 // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 3-8.
34. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека / под редакцией Д.К. Львова. – Москва : МИА, 2013. – 1197 с. – ISBN 978-5-9986-0145-3.

35. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668062 Российская Федерация. Программа для ранней диагностики тяжелого течения внебольничной пневмонии при COVID-19 / В.Д. Ма-Вандэ, Д.Н. Зайцев, Н.В. Муха, В.А. Мудров ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2021667321 ; дата поступления 29.10.2021 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 09.11.2021. – 1 с.
36. Смирнов В.С. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ / В.С. Смирнов, В.В. Зарубаев, С.В. Петленко. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2020. – 336 с. – ISBN 978-5-8232-0643-3.
37. Стасевич К. Жизнь и устройство коронавирусов // Наука и жизнь. – 2020. – № 4. – С. 8-15.
38. Хайтович А.Б. Коронавирусы (таксономия, структура вируса) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 69-81.
39. Ходош Э.М. Внебольничная пневмония в эмпирических моделях: этиология, классификации, диагностика и принципы лечения / Э.М. Ходош, В.С. Крутько, П.И. Потейко // Новости медицины и фармации. – 2016. – № 6. – С. 12-14.
40. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония / А.Г. Чучалин. – DOI 10.17116/terarkh20158734-9 // Терапевтический архив. – 2015. – № 3. – С. 4-9.
41. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром // Терапевтический архив. – 2004. – № 3. – С. 5-11.
42. Щелканов М.Ю. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 49-54.

43. Щулькин А.В. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19 / А.В. Щулькин, А.А. Филимонова. – DOI 10.18565/therapy.2020.5.187–194 // *Терапия*. – 2020. – № 5. – Р. 187-194.
44. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы / М.Ю. Щелканов, В.Ю. Ананьев, В.В. Кузнецов, В.Б. Шуматов // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2015. – № 3. – С. 25-29.
45. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV / Д.К. Львов, С.В. Альховский, Л.В. Колобухина, Е.И. Бурцева. – DOI 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15 // *Вопросы вирусологии*. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 6-15.
46. Этнические особенности вклады генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у русских и бурят / А.Я. Ковалева, Н.В. Кох, Е.Н. Воронина [и др.]. – DOI 10.21688/1681-3472-2020-4-103-113 // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 103-113.
47. Этнические особенности липидного и углеводного обменов у больных сахарным диабетом I типа / Л.И. Колесникова, Т.П. Бардымова, В.А. Петрова [и др.] // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2006. – № 1. – С. 127-130.
48. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2008-3 // *Nature*. – 2020. – Vol. 579. – P. 265-269.
49. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. / R.A. Fouchier, N.G. Hartwig, T.M. Bestebroer [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0400762101 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – Vol. 101. – P. 6212-6216.

50. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19 / M.C. Gagliardi, P. Tieri, E Ortona, A. Ruggieri. – DOI 10.1038/s41420-020-0276-1 // Cell death discovery. – 2020. – Vol. 6. – P. 37.
51. Age-dependent Gender Differences in COVID-19 in Mainland China: Comparative Study / J. Qian, L. Zhao, R.Z. Ye [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa683 // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71, № 9. – P. 2488-2494.
52. Akhmerov A. COVID-19 and the Heart / A. Akhmerov, E. Marban. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055 // Circulation research. – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1443-1455.
53. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia / L. Chen, H.G. Liu, W. Liu [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.013 // Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. – 2020. – Vol. 43, № 3. – P. 203-208.
54. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.0950 // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802-810.
55. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 / A.N. Kochi, A.P. Tagliari, G.B. Forleo [et al.]. – DOI 10.1111/jce.14479 // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 1003-1008.
56. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.1017 // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811-818.
57. Cavanagh D. A nomenclature for avian coronavirus isolates and the question of species status // Avian Pathology. – 2001. – Vol. 30, № 2. – P. 109-115.
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009 Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine // The Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009. – Vol. 58. – P. 521-524.

59. Chapman A.R. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19 / A.R. Chapman, A. Bularga, N.L. Mills. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008 // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 22. – P. 1733-1735.
60. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China / P. Wu, F. Duan, C. Luo [et al.]. – DOI 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291 // *JAMA Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 138, № 5. – P. 575-578.
61. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia / P.C. Woo, S.K. Lau, C.M. Chu [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.79.2.884-895.2005 // *Journal of Virology*. – 2005. – Vol. 79. – P. 884-895.
62. Chen Y. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis / Y. Chen, Q. Liu, D. Guo. – DOI 10.1002/jmv.25681 // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 418-423.
63. Chroneos Z.C. Pulmonary surfactant: An immunological perspective / Z.C. Chroneos, Z. Sever-Chroneos, V.L. Shepherd. – DOI 10.1159/000272047 // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 13-26.
64. Classification and nomenclature of viruses. First report of the International committee on nomenclature of viruses / ed. P. Wildy. – Basel : Karger, 1971. – 81 p.
65. Classification and nomenclature of viruses. Second report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / ed. F. Fenner. – Basel : Karger, 1976. – 115 p.
66. Clinical and Immunological Factors That Distinguish COVID-19 From Pandemic Influenza A(H1N1) / J.A. Choreño-Parra, L.A. Jiménez-Álvarez, A. Cruz-Lagunas [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.593595 // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – 593595.

67. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.]. – DOI 10.1172/JCI137244 // Journal of Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2620-2629.
68. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19 / B. Zhang, X. Zhou, Y. Qiu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0235458 // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 7. – e0235458.
69. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2002032 // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720.
70. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30079-5 // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475-481.
71. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054-1062.
72. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study / Y. Du, L. Tu, P. Zhu [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202003-0543OC // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 201, № 11. – P. 1372-1379.
73. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506.
74. Clinical outcomes of COVID-19 in patients with chronic diseases / Y. Sertbas, E.E. Solak, S. Dagci [et al.]. – DOI 10.14744/nci.2022.64436 // Northern Clinics of Istanbul. – 2023. – Vol. 10, № 4. – P. 401-410.
75. Comorbidities and Mortality in Patients With COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain / M. Posso, M. Comas, M. Roman [et al.]. – DOI 10.1016/j.arbres.2020.06.012 // Archivos de bronconeumologia. – 2020. – Vol. 56. – P. 747-763.

76. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1 / X. Tang, R.H. Du, R. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2020.03.032 // *Chest*. – Vol. 158, № 1. – P. 195-205.
77. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes / E.P. Scully, J. Haverfield, R.L. Ursin [et al.]. – DOI 10.1038/s41577-020-0348-8 // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 442-447.
78. Cooperative involvement of the S1 and S2 subunits of the murine coronavirus spike protein in receptor binding and extended host range / C.A. de Haan, E. Te Lintelo, Z. Li [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.00950-06 // *Journal of virology*. – 2006. – Vol. 80, № 22. – P. 10909-10918.
79. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020 / E.K. Stokes, L.D. Zambrano, K.N. Anderson [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm6924e2 // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69, № 24. – P. 759-765.
80. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up / B. Bikdeli, M. Madhavan, D. Jimenez [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.04.031 // *Journal of the American college of cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950-2973.
81. COVID-19 and vascular disorders (literature review) / N.N. Petrishchev, O.V. Khalepo, Y.A. Vavilenkova, T.D. Vlasov. – DOI 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 // *Regional blood circulation and microcirculation*. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 90-98.
82. COVID-19 in a Designated Infectious Diseases Hospital Outside Hubei Province, China / Q. Cai, D. Huang, P. Ou [et al.]. – DOI 10.1111/all.14309 // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1742-1752.
83. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis / L.Q. Li, T. Huang, Y.Q. Wang [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.25757 // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 577-583.

- 84.COVID19: Immunology and treatment options / S. Felsenstein, J.A. Herbert, P.S. McNamara, C.M. Hedrich. – DOI 10.1016/j.clim.2020.108448 // *Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 215. – P. 108448.
- 85.Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett [et al.]. – DOI 10.1126/science.abb2507 // *Science*. – 2020. – Vol. 367, № 6483. – P. 1260-1263.
- 86.de-Madaria E. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don't blame the pancreas just yet! / E. de-Madaria, K. Siau, K. Cárdenas-Jaén. – DOI 10.1053/j.gastro.2020.04.044 // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 160, № 5. – P. 1871.
- 87.Descriptive epidemiology and characteristics of confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Makkah Region of Saudi Arabia, March to June 2014 / A.A. Noorwali, A.M. Turkistani, S.I. Asiri [et al.]. – DOI 10.5144/0256-4947.2015.203 // *Annals of Saudi Medicine*. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 203-209.
- 88.Doyle L.P. A transmissible gastroenteritis in pigs / L.P. Doyle, L.M. Hutchings // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. – 1946. – Vol. 108. – P. 257-259.
- 89.Dudley J.P. Disparities in age-specific morbidity and mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea / J.P. Dudley, N.T. Lee. – DOI 10.1093/cid/ciaa354 // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 863-865.
- 90.Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans / F.S. Dawood, S. Jain, L. Finelli [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0903810 // *The New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 25. – P. 2605-2615.
- 91.Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30211-7 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 507-513.

92. Ethnicity and Outcomes From Covid-19: The ISARIC CCP-UK Prospective Observational Cohort Study of Hospitalised Patients / E.M. Harrison, A.B. Docherty, B. Barr [et al.]. – DOI 10.2139/ssrn.3618215 // *The Lancet*. – 2020. – URL: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3618215 (date of the application: 26.10.2023).
93. Ethnicity-Specific Features of COVID-19 Among Arabs, Africans, South Asians, East Asians, and Caucasians in the United Arab Emirates / F. Al Zahmi, T. Habuza, R. Awawdeh [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2021.773141 // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 11. – P. 773141.
94. Evolution of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in natural ecosystems of Northern Eurasia (2005-2008) / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov, A.G. Prilipov [et al.]. – DOI 10.1637/8893-042509-Review.1 // *Avian Diseases*. – 2010. – Vol. 54. – P. 483-495.
95. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M.V. Madhavan, K. Sehgal [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-020-0968-3 // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 1017-1032.
96. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly / P.S. Masters, L. Kuo, R. Ye [et al.]. – DOI 10.1007 / 978-0-387-33012-9_29 // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2006. – Vol. 581. – P. 163-173.
97. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans / S. Van Boheemen, V. De Graaf, C. Lauber [et al.]. – DOI 10.1128/mBio.00473-12 // *mBio*. – 2012. – Vol. 3, № 6. – e00473-12.
98. Graham R.L. Minireview Recombination, Reservoirs, and the Modular Spike: Mechanisms of Coronavirus Cross-Species Transmission / R.L. Graham, R.S. Baric. – DOI 10.1128/JVI.01394-09 // *Journal of Virology*. – 2010. – Vol. 84, № 7. – P. 3134-3146.
99. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M.

- Chetboun, J. Poissy [et al.]. – DOI 10.1002/oby.22831 // *Obesity* (Silver Spring). – 2020. – Vol. 28, № 7. – P. 1195-1199.
100. Holmes K.V. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy // *Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 111, № 11. – P. 1605-1609.
101. Hospital associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description / M.M. Al-Abdallat, D.C. Payne, S. Alqasrawi [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciu359 // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 59. – P. 1225-1233.
102. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009 / S. Jain, L. Kamimoto, A.M. Bramley [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0906695 // *The New England Journal Of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – P. 1935-1944.
103. Hou Y.J. SARSCoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract / Y.J. Hou, K. Okuda, C.E. Edwards. – DOI 10.1016/j.cell.2020.05.042 // *Cell*. – 2020. – Vol. 182, № 2. – P. 429-446.
104. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy / C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.024 // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 23, № 191. – P. 9-14.
105. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao, T. Li. – DOI 10.1080/22221751.2020.1746199 // *Emerging microbes & infections*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 727-732.
106. Identification of a new human coronavirus / L. Van der Hoek, K. Pyrc, M.F. Jebbink [et al.]. – DOI 10.1038/nm1024 // *Nature Medicine*. – 2004. – Vol. 10. – P. 368-373.

107. Imbalanced Host Response to SARS-CoV2 Drives Development of COVID-19 / D. Blanco-Melo, B.E. Nilsson-Payant, W.C. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.04.026 // Cell. – 2020. – Vol. 181. – P. 1036-1045.
108. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment / C. Napoli, G. Benincasa, C. Criscuolo [et al.]. – DOI 10.1016/j.imlet.2021.01.001 // Immunology letters. – 2021. – Vol. 231 – P. 28-34.
109. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.013 // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.
110. Integrated Single-Cell Atlases Reveal an Oral SARSCoV-2 Infection and Transmission Axis / N. Huang, P. Perez, T. Kato [et al.]. – DOI 10.1101/2020.10.26.20219089 // MedrXiv. – 2020. – Vol. 1. – P. 12-14.
111. Irgens L.M. Challenges to registry-based epidemiology in postmodernistic civilization // Norwegian Journal of Epidemiology. – 2001. – Vol. 1. – P. 127-131.
112. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? / J.F. Chan, K.S. Li, K.K To [et al.]. – DOI 10.1016/j. jinf.2012.10.002 120 // The Journal of Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 65, № 6. – P. 477-489.
113. Isolation of Middle East respiratory syndrome coronavirus from a patient of the 2015 Korean outbreak / W.B. Park, N.J. Kwon, P.G. Choe [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2016.31.2.315 // Journal of Korean Medical Science. – 2016. – Vol. 31. – № 2. – P. 315-320.
114. Iwasaki A. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system / A. Iwasaki, R. Medzhitov. – DOI 10.1126/science.1183021 // Science. – 2010. – Vol. 327, № 5963. – P. 291-295.
115. Jensen V.M. Danish education registers / V.M. Jensen, A.W. Rasmussen // Scandinavian Journal of Public Health. – 2011. – Vol. 39, № 7. – P. 91-94.

116. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 / Y. Jin, Y. Haiyan, J. Wangquan [et al.]. – DOI 10.3390/v12040372 // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 372.
117. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) / M. Cheema, H. Aghazadeh, S. Nazarali [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcjo.2020.03.003 // *Canadian Journal of Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 55, № 4. – e125-e129.
118. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis / S. Ghahramani, R. Tabrizi, K.B. Lankarani [et al.]. – DOI 10.1186/s40001-020-00432-3 // *European journal of medical research*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 30.
119. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Z.L. Zhang, Y.L. Hou, D.T. Li, F.Z. Li. – DOI 10.1080/00365513.2020.1768587 // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 441-447.
120. Lazear H.M. Shared and distinct functions of type I and type III interferons / H.M. Lazear, J.W. Schoggins, M.S. Diamond. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.025 // *Immunity*. – 2019. – Vol. 50, № 4. – P. 907-923.
121. Lednicky J.A. Isolation and genetic characterization of human coronavirus NL63 in primary human renal proximal tubular epithelial cells obtained from a commercial supplier, and confirmation of its replication in two different types of human primary kidney cells / J.A. Lednicky, T.B. Waltzek, E. McGeehan. – DOI 10.1186/1743-422X-10-213 // *Virology Journal*. – 2013. – Vol. 10. – P. 213.
122. Liu Y. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang. – DOI 10.1007/s11427-020-1643-8 // *Science China Life Sciences*. – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 364-374.
123. Liu Z. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)-China, 2020 / Z. Liu, X. Bing, X.Z. Zhi. – DOI

- 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003 // China CDC Weekly. – 2020. – Vol. 10, № 41. – P. 145-151.
124. Lu C.W. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored / C.W. Lu, X.F. Liu, Z.F. Jia. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30313-5 // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – e39.
125. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Mao, Y. Qiu, J.S. He [et al.]. – DOI 10.1016/S2468-1253(20)30126-6 // The Lancet Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 667-678.
126. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective / R.J. Mason. – DOI 10.1183/13993003.00607-2020 // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 2000607.
127. McIntosh K. Coronaviruses / K. McIntosh, J.S.M. Peiris // Clinical Virology / eds D.D. Richman, R.J. Whitley, F.G. Hayden. – 3rd ed. – Washington ; DC : ASM Press, 2009. – 1155 p.
128. MERS situation update, January 2020 // World Health Organization : [website]. – URL: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mersoutbreaks.html> (date of the application: 29.02.2020).
129. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study / C.B. Reusken, B.L. Haagmans, M.A. Muller [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(13)70164-6 // Lancet Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13, № 10. – P. 859-866.
130. Mohd H.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir / H.A. Mohd, J.A. Al-Tawfiq, Z.A. Memish. – DOI 10.1186/s12985-016-0544-0 // Virology Journal. – 2016. – Vol. 13. – P. 87.
131. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 10 (30 January 2020) // World Health Organization : [website]. – URL: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2 (date of the application: 29.02.2020).

132. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 11 (31 January 2020) // World Health Organization : [website]. – URL: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4 (date of the application: 29.02.2020).
133. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 51 (11 March 2020) // World Health Organization. : [website]. – URL: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (date of the application: 24.04.2020).
134. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear / J.O. Li, D.C. Lam, Y. Chen, D. Ting. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2020-315994 // British Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 104, № 3. – P. 297-278.
135. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis / W. Sawadogo, M. Tsegaye, A. Gizaw, T. Adera. – DOI 10.1136/bmjnph-2021-000375 // BMJ Nutrition, Prevention & Health. – 2022. – Vol. 5, № 1. – P. 10-18.
136. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia / F. Wang, H. Wang, J. Fan [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2020.03.055 // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 367-370.
137. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes / P. Forster, L. Forster, C. Renfrew, M. Forster. – DOI 10.1073/pnas.2004999117 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2020. – Vol. 117, № 17. – P. 9241-9243.
138. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 / Y. Yang, C. Shen, J. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.04.027 // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 119-127.
139. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / S. Cui, S. Chen, X. Li [et al.]. – DOI 10.1111/jth.14830 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1421-1424.

140. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement Before Guidelines / Z. Zhai, C. Li, Y. Chen [et al.]. – DOI 10.1055/s-0040-1710019 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, № 6. – P. 937-948.
141. Prompetchara E. Immune responses in COVID19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic / E. Prompetchara, C. Ketloy, T. Palaga. – DOI 10.12932/AP-200220-0772 // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 1-9.
142. Quantifying the mortality caused by the H1N1 influenza virus during the 2009 pandemic in Mexico / E. Pérez-Flores, J. Izquierdo-Puente, J.J. Castilho-Pérez [et al.]. – DOI 10.3855/jidc.3622 // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 742-748.
143. Racial and Ethnic Disparities in Rates of COVID-19-Associated Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Death in the United States from March 2020 to February 2021 / A.M. Acosta, S. Garg, H. Pham [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2021.30479 // *JAMA network open*. – 2021. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30479> (date of the application: 26.10.2023).
144. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission / Y. Tian, L. Rong, W. Nian, Y. He. – DOI 10.1111/apt.15731 // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2020. – Vol. 51, № 9. – P. 843-851.
145. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis / M. Ou, J. Zhu, P. Ji [et al.]. – DOI 10.1017/S095026882000179X // *Epidemiology and infection*. – 2020. – Vol. 148. – e175.
146. Ryu S. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus / S. Ryu, B.C. Chun. – DOI 10.4178/epih.e2020006 // *Epid. Health*. – 2020. – Vol. 42. – e2020006.
147. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster. – DOI 10.1038/nrmicro.2016.81 // *Nature Reviews Microbiology*. – 2016. – Vol. 14, № 8. – P. 523-534.

148. Sars-CoV-2 envelope and Membrane proteins: Structural Differences linked to Virus Characteristics? / M. Bianchi, D. Benvenuto, M. Giovanetti [et al.]. – DOI 10.1155/2020/4389089 // BioMed Research International. – 2020. – Vol. 2020. – 6 p.
149. Serological approaches for COVID-19. – epidemiologic perspective on surveillance and control / C.Y-P. Lee, R.T.P. Lin, L. Renia, L.F.P. Ng. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00879 // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 879.
150. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses — a statement of the Coronavirus Study Group / A.E. Gorbalenya, S.C. Baker, R.S. Baric [et al.]. – DOI 10.1101/2020.02.07.937862 // Nature microbiology. – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 536-544.
151. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: a retrospective study of 168 severe patients / Y. Meng, P. Wu, W. Lu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1008520 // PLOS Pathogens. – 2020. – Vol. 16, № 4. – e1008520.
152. Shaw M.L. Orthomyxoviridae / M.L. Shaw, P. Palese // Fields virology / ed. D.M. Knipe, P.M. Howley. – 6th ed. – Philadelphia ; PA : Lippincott Williams and Wilkins, 2013. – P. 1151-1184.
153. Shibabaw T. Inflammatory Cytokine: IL-17A Signaling Pathway in Patients Present with COVID-19 and Current Treatment Strategy / T. Shibabaw. – DOI 10.2147/JIR.S278335 // Journal of Inflammation Research. – 2020. – Vol. 13. – P. 673-680.
154. Singh S. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease / S. Singh, D. Anshita, V. Ravichandiran. – DOI 10.1016/j.intimp.2021.107598 // International immunopharmacology. – 2021. – Vol. 101, Pt. B : 107598. – URL: <https://www.sciencedirect.com/journal/internationalimmunopharmacology/vol/101/part/PB> (date of the application: 26.10.2023).

155. Sorensen H.T. Danish health registries. A valuable tool in medical research / H.T. Sorensen, S. Schulze // Danish Medical Bulletin. – 1996. – Vol. 43, № 5. – P. 463.
156. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological aspects of SARS-CoV2 / Y.T. Wang, S. Landeras-Bueno, L.E Hsieh [et al.]. – DOI 10.1016/J.tim.2020.05.012 // Trends in Microbiol. – 2020. – Vol. 28, № 8. – P. 605-618.
157. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments / S.Y. Ren, W.B. Wang, Y.G. Hao [et al.]. – DOI 10.12998/wjcc.v8.i8.1391 // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 1391-1399.
158. Structure of SARS coronavirus spike receptorbinding domain complexed with receptor / F. Li, W. Li, M. Farzan, S.C. Harrison. – DOI 10.1126/science.1116480 // Science. – 2005. – Vol. 309, № 5742. – P. 1864-1868.
159. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptorbinding domain bound to the ACE2 receptor/ J. Lan, J. Ge, J. Yu [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2180-5 // Nature. – 2020. – Vol. 581. – P. 215-220.
160. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003) // World Health Organization : [website]. – URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en (date of the application: 29.02.2020).
161. Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy / B.W. Neuman, B.D. Adair, C. Yoshioka [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.00645-06 // Journal of Virology. – 2006. – Vol. 80, № 16. – P. 7918-7928.
162. Surfactant proteins A and D: Trimerized innate immunity proteins with an affinity for viral fusion proteins / A. Watson, M.J.S. Phipps, H.W. Clark [et al.]. – DOI 10.1159/000492974 // Journal of Innate Immunity. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 13-28.

163. Targeting zoonotic viruses: Structure-based inhibition of the 3C-like protease from bat coronavirus HKU4 – the likely reservoir host to the human coronavirus that causes Middle East respiratory syndrome (MERS) / S.E. St John, S. Tomar, S.R. Stauffer, A.D. Mesecar. – DOI 10.1016/j.bmc.2015.06.039 // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 23, № 17. – P. 6036-6048.
164. The Effect of Chronic Diseases, Age and Gender on Morbidity and Mortality of COVID-19 Infection / H. Aslaner, H.A. Aslaner, M.B. Gökçek [et al.]. – DOI 10.18502/ijph.v50i4.5996 // *Iranian Journal of Public Health*. – 2021. – Vol. 50, № 4. – P. 721-727.
165. The emerging role of ACE2 in physiology and disease / I. Hamming, M.E. Cooper, B.L. Haagmans [et al.]. – DOI 10.1002/path.2162 // *Journal of Pathology*. – 2007. – Vol. 212, № 1. – P. 1-11.
166. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles / Y.L. Siu, K.T. Teoh, J. Lo [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.01052-08 // *Journal of Virology*. – 2008. – Vol. 82, № 22. – P. 11318-11330.
167. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status / Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong [et al.]. – DOI 10.1186/s40779-020-00240-0 // *Military Medical Research*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 11.
168. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / H. Akbari, R. Tabrizi, K.B. Lankarani [et al.]. – DOI 10.1016/j.lfs.2020.118167 // *Life sciences*. – 2020. – Vol. 258 – P. 118167.
169. The spike protein of SARS-CoV - a target for vaccine and therapeutic / L. Du, Y. He, Y. Zhou [et al.]. – DOI 10.1038/nrmicro2090 // *Nature Reviews Microbiology*. – 2009. – Vol. 7, № 3. – P. 226-236.
170. Thromboembolic Risk and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients: Emerging Evidence and Call for Action / A. Kollias, K.G. Kyriakoulis, E.

- Dimakakos [et al.]. – DOI 10.1111/bjh.16727 // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 189, № 5. – P. 846-847.
171. Thygesen L.C. When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology / L.C. Thygesen, A.K. Ersboll. – DOI 10.1007/s10654-013-9873-0 // *European Journal of Epidemiology*. – 2014. – Vol. 29, № 8. – P. 551-558.
172. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) / D.W. Lambert, M. Yarski, F.J. Warner [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M505111200 // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280, № 34. – P. 30113-30119.
173. Tyrrell D.A. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures / D.A. Tyrrell, M.L. Bynoe. – DOI 10.1136/bmj.1.5448.1467 // *British Medical Journal*. – 1965. – Vol. 1. – P. 1467-1470.
174. *Virology: Coronaviruses* / J.D. Almeida, D.M. Berry, C.H. Cunningham [et al.]. – DOI 10.1038/220650b0 // *Nature*. – 1968. – Vol. 220. – P. 650.
175. Watson A. SP-A and SP-D: Dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties / A. Watson, J. Madsen, H.W. Clark. – DOI 10.3389/fimmu.2020.622598 // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 622598.
176. Wilson M.E. Travelers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV) / M.E. Wilson, L.H. Chen. – DOI 10.1093/jtm/taaa015 // *Journal of travel medicine*. – 2020. – Vol. 27, № 2. – taaa015.
177. Wong S.H. Covid-19 and the Digestive System / S.H. Wong, R.N. Lui, J.J. Sung. – DOI 10.1111/jgh.15047 // *Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 744-748.
178. Wu Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention / Z. Wu, J.M.

- McGoogan. – DOI 10.1001/jama.2020.2648 // Journal of the American Medical Association. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239-1242.
179. Yang P. Investigating the Sex Differences in COVID-19: Another Step Forward, But Many Unanswered Questions / P. Yang, A.M. Esper. – DOI 10.1093/cid/ciaa776 // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71, № 9. – P. 2495-2496.
180. Yasmin H. Biological Activities of SP-A and SP-D Against Extracellular and Intracellular Pathogens / H. Yasmin, U. Kishore. – DOI 10.1007/978-3-030-67048-1_5 // eds U. Kishore, T. Madan, R.B. Sim // The Collectin Protein Family and Its Multiple Biological Activities. – Springer : Cham, 2021. – P. 103-133.
181. Yoon S.W. Evolution and ecology of influenza A viruses / S.W. Yoon, R.J. Webby, R.G. Webster. – DOI 10.1007/82_2014_396 // Current topics in microbiology and immunology. – 2014. – Vol. 385. – P. 359-375.
182. Yoshimoto F.K. The proteins of Severe Acute respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SArS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COViD-19 // Protein Journal. – 2020. – Vol. 39, № 3. – P. 198-216. – DOI 10.1007/s10930-020-09901-4.
183. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov, S.V. Alkhovsky, P.G. Deryabin. – Amsterdam : Academic Press, 2015. – 452 p.