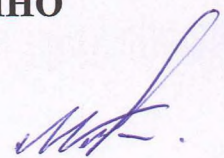


**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

УДК 616.24-002.1; 6.9816


На правах рукописи

МАХМАДАЛИЗОДА ФИРДАВС НАСИМ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА
И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ
ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19 С УЧЁТОМ ИНДИВИДУАЛЬНО-
ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук по специальности
3.1.4. Внутренние болезни

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мустафакулова Намуна Ибрагимовна

Душанбе 2026

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений	4
Введение.....	6
Общая характеристика работы	11
Глава 1. Обзор литературы.....	17
1.1. Эпидемиология и медико-социальная значимость интерстициальной пневмонии при COVID-19.....	17
1.2. Клинико-патогенетические особенности интерстициальной пневмонии при COVID-19	20
1.3. Индивидуально-типологические особенности пациентов (темперамент, психовегетативный статус) в контексте течения заболеваний	24
1.4. Гемостаз, иммунный статус, мултиморбидность, микробиота и сатурация кислорода при интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19.....	26
1.5. Лучевая (компьютерно-томографическая) диагностика интерстициальной пневмонии при COVID-19.....	33
1.6. Персонализированные подходы к терапии COVID-19-ассоциированной интерстициальной пневмонии	36
Глава 2. Материал и методы исследования	41
2.1. Клиническая характеристика больных	41
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Методы лечения	53
Глава 3. Анализ и оценка особенностей клинического течения интерстициальной пневмонии при COVID-19 в зависимости от психовегетативных и конституциональных особенностей	55
3.1. Частота развития, особенности психовегетативного статуса и телосложения пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от психофизической конституции.....	55
3.2. Особенности клинического течения интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, в зависимости от типологических особенностей пациентов	61

3.3. Микробный пейзаж мокроты у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от типов темперамента	64
3.4. Характерные рентгенологические признаки интерстициальной пневмонии при COVID-19.....	66
3.5. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19	71
3.6. Мультикоморбидность и структура осложнений у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 с учётом типа темперамента	82
3.7. Клинико-рентгенологические особенности постковидного пневмофиброза у пациентов с различными типологическими особенностями	88
Глава 4. Сравнительный анализ клинико-гематологических показателей у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 до и после применения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии в зависимости от типологических особенностей пациентов.....	94
4.1. Сопоставление клинико-гематологических и гемокоагуляционных показателей	94
4.2. Сравнение показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с ИП, ассоциированной с COVID-19	104
4.3. Состояние иммунологических показателей до и после использования противовирусных препаратов при ИП, ассоциированной с COVID-19, на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом	107
4.4. Сравнительный анализ насыщения крови кислородом (сатурации) у пациентов с ИП, ассоциированной с COVID-19.....	112
Глава 5. Обсуждение полученных результатов	118
Выводы	131
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	133
Список литературы	134
Публикации по теме диссертации	158

Перечень сокращений, условных обозначений

АД - артериальное давление

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БТ - базисная терапия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВСК - время свёртывания крови

ВТЭО - венозные тромбэмболические осложнения

ДАП - диффузное альвеолярное повреждение

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция лёгких

ИЗЛ - интерстициальные заболевания лёгких

ИЛ - интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

ИП - интерстициальная пневмония

ИПТ - индивидуализированная психотерапия

ИФА - иммуноферментный анализ

КТ - компьютерная томография

КТВР - компьютерная томография высокого разрешения

КФК - креатинфосфокиназа

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

МТ - меланхолический темперамент

МХ - сравнение групп меланхолического и холерического темперамента

НОКИП - новый острый коронавирусный интерстициальный пневмонит

ОКИП - острый коронавирусный пневмонит

ОР - относительный риск

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТ-ПЦР - полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ПИ - протромбиновый индекс
ПКПФ - постковидный пневмофиброз
ПЦР - полимеразная цепная реакция
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
СРБ - С-реактивный белок
ССС - сердечно-сосудистая система
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФНО - фактор некроза опухоли
ФТ - флегматический темперамент
ХБП - хроническая болезнь почек
ХТ - холерический темперамент
ЦМВ - цитомегаловирус
ЭКГ - электрокардиография
ЭхоКГ - эхокардиография
SARS-CoV-2 - коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа

Введение

Актуальность темы исследования. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сохраняет медико-социальную значимость даже после снятия статуса чрезвычайной ситуации международного значения: число умерших от COVID-19 в мире превысило 7 млн человек [40, с. 3]. Ведущим клиническим синдромом, определяющим тяжесть течения и исходы заболевания, признана интерстициальная пневмония (ИП). В клинических рекомендациях Минздрава России указано, что «термин «вирусная (интерстициальная) пневмония», широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС)» [39, с. 11]. Эпидемиологическая значимость интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) остаётся высокой независимо от этиологии: ИЗЛ преимущественно регистрируются у лиц 50 лет и старше, а заболеваемость в США достигает 20 случаев на 100 000 у мужчин и 13 - у женщин, в Великобритании составляет 6 на 100 000 населения, тогда как в Российской Федерации сопоставимые статистические показатели отсутствуют [1, с. 6]. Исследование в Республике Корея показало, что доля ИЗЛ существенно выше в когорте пациентов с подтверждённым COVID-19 (0,8 % против 0,4 %; отношение шансов 2,02; 95 % ДИ 1,54-2,61; $p < 0,001$) [70, с. 10].

Тяжесть осложнений подтверждается результатами КТ-семиотики: при объёме поражения, соответствующем категории КТ4, риск летального исхода втрое превышает таковой при категории КТ0 [44, с. 28], а мультиморбидный фон дополнительно повышает риск - при тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19 с вероятностью летального исхода наиболее тесно связаны хроническая сердечная недостаточность (ОШ 4,1), фибрилляция предсердий (ОШ 3,0), снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,8), ишемическая болезнь сердца (ОШ 2,8) и артериальная гипертензия (ОШ 2,3) [18, с. 10]. Полиорганный характер поражения зафиксирован и таджикскими

исследователями: как отмечает Ф.С. Ахмедов, «полиорганность поражения вируса SARS-CoV-2 обуславливает высокую степень осложнений в постковидном периоде, поражая практически все органы и системы. Практический опыт показал, что постковидный период у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, гипертонической болезнью протекает атипично с частыми летальными исходами» [6, с. 5]. Государственная статистика фиксирует рост общей заболеваемости населения болезнями органов дыхания на 12,0 % за 2019-2021 гг. (с 40 694,7 до 45 560,7 на 100 тыс.; $p < 0,001$) при трёхкратном увеличении заболеваемости пневмониями [11, с. 801-809], а среднерегиональный стандартизованный коэффициент смертности от болезней органов дыхания увеличился с $37,09 \pm 14,84$ на 100 тыс. населения в 2017-2019 гг. до $60,52 \pm 31,81$ в 2020-2022 гг. ($p < 0,0001$) [64, с. 82].

Ситуация в Республике Таджикистан осложняется особенностями организации эпидемиологического надзора: оценка системы надзора за COVID-19 в Худжанде показала, что из 706 зарегистрированных случаев 662 корректно соответствовали стандартному определению, что обеспечило специфичность 94 % (662/706) [60, с. 67-73], а анализ надзора за корью в Душанбе выявил сопоставимый резерв - в 2022 г. из 286 детей с зарегистрированной корью лабораторное тестирование выполнено лишь у 228 (79,8 %) [72, с. 502]. По данным Ф.Н. Махмадализода, поражение лёгких при COVID-19 сопровождается вовлечением интерстиция лёгочной ткани, стенок альвеол и сосудистого русла с последующим развитием острой интерстициальной пневмонии (пневмонита), а ведущим фактором летальных исходов при новой коронавирусной инфекции выступает именно интерстициальная пневмония [37, с. 6], а Ш.К. Холова установила, что «уровень распространенности интерстициальной пневмонии составляет 40 человек на 100 тыс. жителей» [73, с. 7].

Индивидуально-типологические особенности пациентов остаются наименее изученным фактором риска ИП. Отечественная школа психологии

демонстрирует, что «наиболее уязвимыми в плане формирования невротизма являются люди, обладающие меланхолическим типом темперамента, со склонностью к высокому уровню нейротизма (повышенная эмоциональная и вегетативная лабильность), интраверсии и преобладанием 1-й сигнальной системы» [27, с. 92-93]. Сопоставимые данные получены и на популяции больных COVID-19: иранское исследование установило, что «средние показатели «тепло/холод» мозгового темперамента в группе с тяжёлым течением заболевания были значимо ниже, чем в группах со среднетяжёлым и лёгким течением ($p < 0,05$)» [80, р. 462-468]. Патофизиологическую основу подобных связей поясняют зарубежные обзоры: «в настоящее время доказанным фактом является то, что психологический стресс повышает восприимчивость к воспалительным заболеваниям, в том числе инфекционной этиологии» [97, р. 10-18]. Классические работы по психосоматике добавляют: «факторы обоих типов действуют синергически, то есть каждый из них по отдельности относительно безвреден, однако их совместное действие многократно повышает вероятность развития заболевания. Приводятся убедительные данные о том, что психологическое воздействие способно изменять реакцию человека на стресс, вследствие чего риск онкологических заболеваний и ишемической болезни сердца может быть существенно снижен, а продолжительность жизни неизлечимых онкологических больных - значительно увеличена» [98, р. 221]. Связь вегетативной регуляции с COVID-19 подтверждают и кардиологические обзоры: «частым клиническим проявлением у пациентов с COVID-19 в острой и хронической фазах заболевания являются тахикардия, лабильность артериального давления, мышечная слабость и одышка. Поскольку нарушения вегетативной нервной системы могут вносить вклад в каждый из этих симптомов, вегетативная дисфункция при инфекции SARS-CoV-2 требует прицельного изучения» [84, р. 692-707].

Диагностика демонстрирует высокую, но не абсолютную информативность лучевых методов: «чувствительность КТ грудной клетки в выявлении при первичном обращении составила 97,2%, а ОТ-ПЦР - только

84,6%» [56, с. 10]. Особую сложность представляет феномен, описанный зарубежными авторами: «немая гипоксемия в настоящее время признана состоянием, ассоциированным с тяжёлой пневмонией при COVID-19; выраженная гипоксемия без признаков респираторного дистресса также обозначается как немая, или скрытая, гипоксемия» [104, р. e930776-1-5]. Терапия остаётся недостаточно персонализированной: «терапия глюкокортикоидами при ОРДС приводит к снижению периода использования у пациентов систем искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и количества летальных исходов, что демонстрирует результаты опубликованного в 2020 г. рандомизированного клинического исследования и метаанализа» [62, с. 53], однако критерии индивидуального подбора терапии с учётом типологических особенностей пациента практически не разработаны.

Совокупность приведённых данных обнаруживает противоречия: расходятся оценки распространённости ИЗЛ/ИП между регионами [1; 73], отсутствует единая терминологическая система [39], а исследования индивидуально-типологических особенностей проводятся вне связи с конкретным инфекционным заболеванием и без учёта специфики Центрально-Азиатского региона [27; 80]. Недостаточная изученность ИП при COVID-19 в Республике Таджикистан с учётом типа темперамента пациентов и отсутствие алгоритма персонализированной терапии определяют необходимость настоящего исследования.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Патогенез поражения лёгких при COVID-19 изучен в основном за рубежом: «именно поэтому при COVID-19 эти два клеточных компонента ведут себя как „жертвы и соучастники преступления“» [92, р. 1444-1455]. Лабораторные биомаркёры также изучены преимущественно зарубежными авторами: «около 85% пациентов с тяжёлым течением COVID-19 страдают лимфопенией» [100, р. 1792-1797], а анализ воспалительных маркёров показал, что «уровень С-реактивного белка был статистически значимо ниже у пациентов с нетяжёлым

течением заболевания по сравнению с тяжёлым течением, а также у выживших по сравнению с умершими ($p < 0,001$)» [91, р. 1-8].

Российские авторы расширили диагностику ИП [44; 43]: цитокиновый профиль показал, что «согласно ROC-анализу площадь под кривой для шкалы ЦШ оказалась больше, чем для каждого из четырех маркеров по отдельности [AUC 0,90 (95 % ДИ 0,8455-0,9592), $p < 0,001$]]» [69, с. 59].

Таджикские учёные изучили риски затяжной пневмонии [46], эпиднадзор [60; 72], осложнения постковида [6] и морфологию ИП [37], однако без анализа связи с индивидуально-типологическими характеристиками пациентов.

Недостаточно исследованными аспектами остаются: связь типа темперамента и психовегетативного статуса пациента с частотой развития и течением ИП при COVID-19; диагностическая ценность комплексной оценки гемостаза, иммунного статуса и сатурации крови кислородом при индивидуально-типологической стратификации пациентов; а также научно обоснованные алгоритмы персонализированной терапии, адаптированные к условиям Республики Таджикистан. Данные обстоятельства определили цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

Связь исследования с научными программами (проектами), научной тематикой. Научное исследование выполнено в рамках инициативной темы кафедры внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино и Постановления Правительства Республики Таджикистан №676 от 03.12.2012. Несмотря на инфекционную природу COVID-19, его течение тесно связано с хроническими неинфекционными заболеваниями, что обосновывает актуальность изучения клинических особенностей таких пациентов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования. Изучить клинико-патогенетические особенности, диагностику и персонализированную терапию интерстициальной пневмонии при COVID-19 с учётом индивидуально-типологических особенностей пациентов.

Задачи исследования:

1. Выявить группы риска, частоту развития, конституциональные и психовегетативные особенности ИП при COVID-19 в зависимости от типа темперамента пациентов.
2. Изучить основные клинические проявления ИП при COVID-19 и характер развившихся осложнений с учётом типологических особенностей пациентов.
3. Оценить диагностическую и прогностическую значимость показателей гемостаза, иммунного и мультиморбидного статуса, микробного пейзажа мокроты и степени насыщения крови кислородом у пациентов с ИП при COVID-19 с учётом индивидуально-типологических различий.
4. Установить особенности рентгенологических проявлений у больных ИП при COVID-19 в зависимости от объёма поражения лёгких и типа темперамента.
5. Разработать алгоритм ИП при COVID-19 с учётом типологических особенностей пациентов.

Объект исследования: объект исследования включал 573 пациентов в возрасте от 27 до 73 лет с ИП при COVID-19, находившихся под наблюдением и лечением в 2020-2022 гг. в пульмонологическом отделении ГУ «Национальный медицинский центр “Шифобахш”» (г. Душанбе). Данное учреждение является клинической базой кафедры внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

Предмет исследования: клинико-патогенетические особенности, диагностика, течение и эффективность персонализированной терапии интерстициальной пневмонии при COVID-19 с учетом индивидуально-типологических особенностей пациентов.

Научная новизна исследования

Впервые установлена конституционально-темпераментальная гетерогенность контингента пациентов с интерстициальной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, характеризующаяся превалированием флегматического типа (58,5%) при меньшей представленности меланхолического (24,3%) и холерического (17,3%) типов и полном отсутствии сангвинического типа; флегматический тип сопряжён с эндоморфной (гиперстенической) соматоконституцией, психомоторной инертностью и интровертированностью, меланхолический - с эктоморфной (астенической) конституцией, дефицитом массы тела и тревожно-депрессивным радикалом, холерический - с мезоморфной (нормостенической) конституцией, гиперактивностью, экстравертированностью и импульсивностью.

Выявлена типологическая детерминированность структуры осложнений: у пациентов флегматического типа интерстициальная пневмония при COVID-19 наиболее часто осложнялась острым респираторным дистресс-синдромом, цитокиновым штормом, коагулопатиями (тромбопатиями) и миокардитом на фоне гипертензивного синдрома с элевацией морфофункциональных параметров сердца и кардиоспецифических биомаркеров, тогда как у меланхолического типа доминировали анемический и гипотонический синдромы, а у холерического - манифестный интоксикационный синдром.

Впервые установлено, что тяжёлое течение интерстициальной пневмонии при COVID-19 сопровождается вирусно-бактериальной и микотической микст-инфекцией, потенцирующей прогрессивность заболевания; у пациентов флегматического типа верифицированы наиболее выраженные мультикоморбидный и мультиморбидный статус, прогрессирующая десатурация, супрессия клеточного звена иммунитета при активации гуморального звена и системы гемостаза, а также максимальная выраженность лучевых паттернов по типу «матового стекла» и фиброза в сравнении с меланхолическим и холерическим типами.

На основании систематизации данных международных наукометрических баз (Cochrane Library, Scopus, Google Scholar, PubMed, Embase) констатировано отсутствие унифицированной патогенетически обоснованной терапии интерстициальной пневмонии при COVID-19 и обоснована более высокая клиническая эффективность персонализированной комплексной терапии, интегрирующей противовирусный, антибактериальный, антикоагулянтный, кортикостероидный и дезинтоксикационный компоненты с психотерапевтической коррекцией и учётом типологических особенностей пациента, в сравнении с неперсонализированными терапевтическими подходами.

Впервые разработан алгоритм ранней диагностики и комплексной персонализированной терапии интерстициальной пневмонии при COVID-19, интегрирующий клинико-гематологические, психовегетативные, иммунологические и гемокоагуляционные детерминанты, лучевые данные, результаты ПЦР-верификации, характеристику микробного пейзажа мокроты и показатели оксигенации с учётом развивающихся осложнений и персонализацией психокоррекционных мероприятий и патогенетической терапии.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Персонализированная стратификация пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 на основе психовегетативного и морфофенотипического портрета, спектра развившихся осложнений и результатов лабораторно-инструментального обследования обеспечивает возможность ранней идентификации группы риска, доклинической детекции манифестных признаков заболевания и индивидуализации прогноза.

Психокоррекционные мероприятия, дифференцированные в соответствии с типологическими особенностями индивидуума, при интерстициальной пневмонии при COVID-19 представляют собой облигатный компонент патогенетической терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что среди пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 преобладали лица с флегматическим типом темперамента (58,5%) по сравнению с меланхолическим (24,3%) и холерическим (17,3%) типами при отсутствии сангвиников; тип темперамента ассоциирован с конституциональными и психовегетативными особенностями: флегматики характеризовались эндоморфным (гиперстеническим) телосложением, тучностью, интроверсией и эмоциональной холодностью, меланхолики - эктоморфным (астеническим) телосложением, худощавостью и тревожно-депрессивными чертами, холерики - мезоморфным (нормостеническим) телосложением, экстраверсией и раздражительностью.

2. Выявлены клинико-лабораторные проявления, характер осложнений и тяжесть течения интерстициальной пневмонии при COVID-19 различались в зависимости от типа темперамента: у флегматиков преобладали тяжёлые формы с ОРДС, цитокиновым штормом, тромбопатиями и миокардитом на фоне гипертонического синдрома, с повышением морфофункциональных показателей сердца и кардиоспецифических маркеров, более выраженным снижением сатурации, угнетением клеточного и активацией гуморального иммунитета, а также изменениями по типу «матового стекла» и фиброза; у меланхоликов - формы с анемическим и гипотоническим синдромами; у холериков - преимущественно интоксикационный синдром. При тяжёлом течении у всех пациентов выявлялись вирусно-бактериальные и грибковые микст-инфекции, усугублявшие заболевание и наиболее выраженные у лиц с флегматическим темпераментом на фоне отягощённого мультикоморбидного и мультиморбидного статуса.

3. Определено, что комплексное лечение интерстициальной пневмонии при COVID-19 с учётом типологических особенностей пациента, включающее противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную, кортикостероидную и дезинтоксикационную терапию с психотерапевтической коррекцией, более эффективно по сравнению со стандартной терапией без персонализации;

разработанный алгоритм ранней диагностики и терапии, основанный на оценке клинико-лабораторных, иммунологических, коагуляционных, рентгенологических и микробиологических показателей, уровня сатурации, результатов ПЦР и соматотипа, позволяет своевременно выявлять осложнения и повышать эффективность персонализированного лечения.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов обеспечена дизайном исследования (ретроспективно-проспективное), достаточным объёмом клинического материала - 573 пациента с интерстициальной пневмонией при COVID-19 и 50 практически здоровых лиц группы контроля, - применением современных клинико-лабораторных, лучевых, инструментальных и психометрических методов, а также корректной статистической обработкой данных в программе Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических критериев (Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона, Мак-Немара, χ^2 с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с описанием области исследования). Диссертационное исследование соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по научной специальности 3.1.4. Внутренние болезни. Содержание диссертации отражает изучение клинических, патогенетических, диагностических и терапевтических аспектов поражения внутренних органов при COVID-19, включая дыхательную и сердечно-сосудистую системы, а также соответствует следующим направлениям паспорта специальности: 3.2. Изучение состояния внутренних органов при взаимодействии инфекционных, стрессовых и иных неблагоприятных факторов внешней среды; 3.3. Эпидемиология и статистика болезней внутренних органов, разработка методов первичной и вторичной профилактики, раннего и своевременного выявления заболеваний внутренних органов, диспансерного наблюдения за контингентами больных; 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; 3.9. Сочетанная патология внутренних органов кровообращения, органов дыхания,

органов пищеварения, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, эндокринной системы во всем многообразии их проявлений.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследование

Автор проводил подробный анализ как отечественных, так и зарубежных источников литературы, включающих исторические предпосылки коронавирусной инфекции, этиопатогенетические особенности, индивидуально-типологические особенности человека и их значение в течении болезни, влияние коморбидного и мультиморбидного фона на течение ИП, названные главные ошибки, совершаемые в попытках диагностировать и лечить коронавирусную инфекцию.

Апробация и реализация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на 68-й, 69-й, 70-й и 71 годичных научно-практических конференциях ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием: посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)», Душанбе, 2020; «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины» (Душанбе, 2021); «Современная медицина: традиции и инновации» (Душанбе, 2022); «Инновации в медицине: от науки к практике» (Душанбе, 2023).

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 17 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 161 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, главы, посвящённой обсуждению полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 164 источников, из которых 79 - на русском и 85 - на английском языках. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 17 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и медико-социальная значимость интерстициальной пневмонии при COVID-19

Пандемия COVID-19 изменила структуру заболеваемости и смертности респираторной патологии в масштабах всей планеты. По данным ВОЗ, «по состоянию на 19 июня 2022 года во всём мире было зарегистрировано свыше 536 миллионов подтверждённых случаев заболевания и свыше 6,3 миллиона смертей, зарегистрированных в совокупности по всем странам и регионам мира» [155, р. 1]. Масштаб обосновывает изучение осложнений. Официальная статистика подтверждённых смертей заведомо недооценивает истинные потери: согласно оценке ВОЗ, «глобальная избыточная смертность, связанная с COVID-19, составила 14,91 миллиона случаев смерти на протяжении 24 месяцев наблюдения в период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2021 года, что представляет собой на 9,49 миллиона больше смертей, нежели то их число, которое было глобально зарегистрировано как непосредственно обусловленное именно вирусным заболеванием COVID-19» [156]. Разница указывает на долю недиагностированных исходов, среди которых интерстициальные поражения.

Информационное сопровождение пандемии осуществлялось через специализированные ресурсы ВОЗ: «на протяжении всего периода существования данной регулярной публикации, веб-страница, на которой размещались еженедельные эпидемиологические обновления (Weekly Epidemiological Update, WEU) и операционные сводки по ситуации с COVID-19 (COVID-19 Operational Updates), посещалась в среднем более 1,4 миллиона раз в год, причём посетители сайта заходили на неё из более чем 100 различных стран и территорий мира» [107, р. e014466]. Охват велик.

Пространство СНГ не осталось в стороне от общемировых тенденций: «по состоянию на 23 декабря 2020 года в государствах - участниках СНГ зарегистрировано 4 988 711 случаев заболевания COVID-19, что составляет 6,3 % от мировой заболеваемости» [22]. Значимость подобных данных возрастает для Таджикистана.

Отечественные исследователи фиксируют влияние пандемии на заболеваемость болезнями органов дыхания в РФ: «эпидемическая циркуляция новой коронавирусной инфекции сопровождалась значительным приростом заболеваемости и смертности населения от БОД, что сопровождалось увеличением госпитальной летальности и смертности по причине БОД и COVID-19 в 2020-2021 гг.» [7, с. 113-121]. Дополняют картину результаты пространственного анализа: «в результате оценены изменения региональных различий общей заболеваемости взрослого населения пневмониями в России в 2017-2021 годах. Выявлено усложнение межрегиональной неравномерности распространения пневмоний в пандемийный период в сравнении с допандемийным» [53, с. 7-16]. Сохраняющуюся актуальность проблемы подчёркивает и общая тенденция: «заболеваемость внебольничной пневмонией остается на высоком уровне, как в мире, так и в Российской Федерации (РФ)» [75, с. 98-118].

Специфика интерстициальных заболеваний легких состоит в ограничениях эпидемиологического учёта: «глобальную заболеваемость и распространённость интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) крайне трудно точно определить в связи с относительной редкостью данного состояния, несогласованностью применяемых методов выявления случаев и ведения отчётности о больных, а также существенными различиями факторов риска, степени тяжести воздействия вредных факторов внешней среды и уровня доступа к системам здравоохранения в разных географических регионах и странах мира» [146, р. 739-755]. Ограничение объясняет разброс оценок ИЗЛ между странами и обосновывает региональные исследования, включая таджикистанскую популяцию пациентов. Глобальный анализ демонстрирует устойчивый рост бремени болезни: «в период с 1990 по 2021 год глобальные показатели распространённости, заболеваемости, годов жизни, скорректированных на инвалидность (DALY), и смертности от интерстициальных заболеваний легких и легочного саркоидоза (interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis, ILD&PS) увеличились соответственно на

128% (с 1 887 445,26 до 4 306 627,72), 148% (с 157 441,17 до 390 267,11), 169% (с 1 501 028,43 до 4 042 150,49) и 242% (с 54 967,23 до 188 222,37)» [163, р. 1650997]. Рост показателей задолго до пандемии свидетельствует, что COVID-19 наложился на уже существующую траекторию нарастания бремени интерстициальной патологии легких. Отдельные аспекты глобальной динамики заболеваемости и смертности от интерстициальных поражений и пневмоний затрагивались также в ряде публикаций [2; 54; 68; 164].

Для Таджикистана проблема приобретает медико-социальное значение в контексте готовности системы здравоохранения к респираторным вспышкам: «ПТС может быть координирующим звеном и примером для подготовки системы здравоохранения к различным вероятным вспышкам респираторных инфекций» [8, с. 314-321]. Фактор значим для ресурсно ограниченной системы. Важен анализ смежных инфекционных процессов на фоне пандемии: «показатель регистрируемой заболеваемости ЛУ ТБ в г. Душанбе в 2021 г. составил 6,8 на 100 тыс. населения, превысив показатель заболеваемости в 2020 г. на 11,9% (6,1 на 100 000 населения в 2020 г.)» [67, с. 208]. Рост заболеваемости туберкулёзом на фоне пандемии демонстрирует давление на пульмонологическую службу республики. Влияние инфекции на акушерскую практику также требует учёта: «коронавирусная инфекция влияет на течение беременности и родов, увеличивая число преждевременных родов, повышает частоту родоразрешений путём кесарева сечения» [41, с. 385], что означает для Таджикистана дополнительную нагрузку на службы охраны материнства в период эпидемических подъёмов заболеваемости. Дополнительные данные о клинико-эпидемиологических особенностях инфекции и туберкулёза в республике содержатся в работах [77; 143; 54].

Совокупность данных указывает, что интерстициальная пневмония при COVID-19 представляет элемент эпидемиологической картины глобального, регионального (СНГ) и национального (таджикистанского) уровней. Медико-социальная значимость проблемы сочетает высокую распространённость и неравномерность диагностики интерстициальных поражений легких.

1.2. Клинико-патогенетические особенности интерстициальной пневмонии при COVID-19

Патогенез COVID-19-ассоциированной интерстициальной пневмонии не сводится к прямому цитопатическому действию вируса на эпителий. Н.П. Александрова определяет: «Цитокиновый шторм, или гиперцитокинемия, - это потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров» [4, с. 289]. Повреждение ткани опосредовано не вирусом, а реакцией иммунной системы. Аналогично С. Pelaia и соавторы указывают, что «гиперцитокинемия лежит в основе гипервоспалительного состояния, ведущего к повреждению альвеолярных эпителиальных клеток и сосудистого эндотелия, а также к легочной инфильтрации нейтрофилами и макрофагами» [133, р. 1753466620933508]. Формулировки демонстрируют единство представлений отечественной и зарубежной школ о роли иммунной гиперактивации в формировании альвеолярно-интерстициального повреждения.

Каскад цитокинов приводит к системным последствиям. Y. Jiang и соавторы отмечают, что «избыточные цитокины способны запускать неконтролируемый иммунный ответ, повреждать легочную ткань и приводить к полиорганной недостаточности» [108, р. 459-472]. Тяжесть пневмонии коррелирует с выраженностью воспаления. A.F.R.D.S. Miggiolaro и соавторы: «Оба случая привели к протромботическому состоянию с высокой экспрессией ИЛ-6, за которым следовала экспрессия ICAM-1 и эндотелиит» [126, р. 101292]. Эндотелиит капилляров формирует основу микроциркуляторных нарушений.

Нарушения гемостаза усугубляют альвеолярное повреждение. О.В. Зайцева и соавторы указывают: «В патогенезе деструктивной пневмонии важны такие факторы, как нарушение микроциркуляции, стаз крови, появление тромбов и микротромбов, что приводит к внутриальвеолярному отеку» [19, с. 96]. Позиция коррелирует с представлениями о микротромбозе капилляров как звене патогенеза. А. Krygier и соавторы обобщают: «Можно выделить три

основных процесса в лёгких при инфекции SARS-CoV-2: повреждение или дефицит легочного сурфактанта, процессы коагуляции и фиброз» [116, р. 1845]. Триада объясняет полиморфизм картины - от матового стекла до фиброза в исходе.

Морфологическая верификация проводилась на аутопсийном материале. М.В. Самсонова и соавторы приводят характеристику выборки: «За период с 6 марта по 30 апреля 2020 г. в разных стационарах Москвы умерли 543 (219 женщин и 324 мужчины), средний возраст которых составил $67,47 \pm 14,67$ года» [58, с. 32]. Выборка подтверждает преобладание летальных исходов среди лиц старшего возраста. Ж.Р. Омарова: «Течение вирусной инфекции характеризуется развитием вирусной интерстициальной пневмонии, типичным морфологическим проявлением которой является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), описанное при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS)» [49, с. 3]. ДАП выступает эквивалентом ОРДС, объединяя COVID-19 с другими вирусными инфекциями дыхательных путей.

Детализация картины у выживших представлена С. Doglioni и соавторами: «Гистопатологические изменения включали очаги пятнистого острого повреждения лёгких с гиперплазией альвеолярных клеток II типа, без признаков гиалиновых мембран. Выраженная ядерная экспрессия фосфорилированного STAT3, ассоциированная с экспрессией PD-L1 и IDO, наблюдалась в эндотелиальных клетках венул и интерстициальных капилляров» [96, р. 1-11]. Изменения свидетельствуют о сопряжении воспаления и эндотелиальной дисфункции. L. Gattinoni и соавторы: «Первичное изменение, происходящее у этих пациентов, вероятно, представляет собой прогрессирующий переход от отёка и атлектаза к организующейся пневмонии» [102, р. 210138]. Модель объясняет стадийность - от экссудативной фазы к фиброзирующей.

Поражение лёгких во многом воспроизводит классический ОРДС. G. Grasselli и соавторы отмечают: «Пациенты с COVID-19-ассоциированным ОРДС имеют форму повреждения, сходную с классическим ОРДС,

характеризующуюся сниженной податливостью и увеличенной массой лёгких» [103, p. 1201-1208]. K.E. Swenson и E.R. Swenson дополняют: «Патофизиология острого респираторного дистресс-синдрома характеризуется воспалительно-опосредованными нарушениями альвеолярно-капиллярной проницаемости, формированием отёка, сниженным альвеолярным клиренсом и коллапсом/дерекрутментом, сниженной податливостью, увеличенным легочным сосудистым сопротивлением» [148, p. 749-776]. Механизмы определяют тяжесть гипоксемии. А. Agostini и соавторы: «Протяжённость и выраженность этих изменений оказывают существенное влияние на прогноз» [81, p. e22433]. Степень распространённости изменений по КТ выступает предиктором исхода.

Сходство COVID-19-пневмонии с идиопатическими пневмониями отмечено А. Manfredi и соавторами: «Особенности COVID-19-пневмонии имеют ряд общих характеристик с интерстициальными заболеваниями лёгких, как идиопатическими, то есть идиопатическими интерстициальными пневмониями, в частности идиопатическим лёгочным фиброзом (ИЛФ), так и обычной интерстициальной пневмонией (ОИП), связанной с ревматоидным артритом» [125, p. 751-770]. Параллель обосновывает применение подходов диагностики идиопатических пневмоний к постковидному поражению. J. Johnston и соавторы: «По мере перехода мира от острой фазы пандемии COVID-19 возникла новая проблема - интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ) как следствие инфекции SARS-CoV-2» [109, p. 2238]. N. Kewalramani и соавторы: «В настоящем обзоре обсуждаются накопленные данные о развитии постковидного интерстициального заболевания лёгких с акцентом на патофизиологические механизмы, распространённость, диагностику и влияние этого потенциально нового и формирующегося респираторного заболевания» [112, p. 389-410]. Формирование постковидного ИЗЛ как нозологии свидетельствует о значимости легочных секвел.

Значимость постковидного фиброзирования подтверждена количественными данными. M. Lazar и соавторы: «Легочный фиброз является

важным осложнением после COVID-19, обнаруживаемым у до 71% пациентов после выписки» [119, р. 639]. G. Raghu и K.C. Wilson указывают: «Различная степень легочного фиброза и нарушения функции лёгких у выживших после COVID-19 подчёркивают необходимость тщательного мониторинга» [138, р. 839-842]. Исследование E. Соjосаги и соавторов демонстрирует возможности терапии: «Лечение привело к среднему увеличению диффузионной способности на 31,6% ($p < 0,001$) и форсированной жизненной ёмкости лёгких на 9,6% ($p = 0,014$)» [94, р. 51]. Результат свидетельствует об обратимости функциональных нарушений при своевременной терапии.

Масштаб проблемы раскрывается в популяционных исследованиях. В.-G. Kim и соавторы: «в течение медианного периода наблюдения 6 месяцев у 0,50% когорты COVID-19 и у 0,04% контрольной группы развилось новое диагностированное ИЗЛ, с частотой 9,76 и 0,88 на 1000 человеко-лет соответственно» [114, р. 1295457]. Цифры демонстрируют десятикратное повышение частоты ИЗЛ после COVID-19. J.M. Wild и соавторы: «Пандемия COVID-19 привела к более чем 100 миллионам случаев по всему миру» [154, р. e001049]. Даже относительно небольшая доля пациентов с исходом в фиброзирующее ИЗЛ формирует значительную нагрузку на систему здравоохранения.

Взаимное влияние предшествующего ИЗЛ и течения COVID-19 значимо. Y. Wang и соавторы: «Ранее существовавшее интерстициальное заболевание лёгких независимо ассоциировалось со значительно более высоким риском тяжёлого течения и смертности от COVID-19» [153, р. 109088]. S.R. Ambardar и соавторы: «Патогенез постковидного легочного фиброза, вероятно, многофакторен. Помимо прямого воздействия вирусной инфекции на лёгкие, предложены такие механизмы, как постARDS-легочный фиброз, прямая травма от искусственной вентиляции лёгких, тромбоэмболия» [83, р. 2452]. T. Shyam и соавторы: «Постковидное ИЗЛ представляет собой сложное и эволюционирующее состояние, остающееся недостаточно изученным» [144, р. 250037]. COVID-19-ассоциированная интерстициальная пневмония - не

изолированный эпизод, а точка отсчёта хронического фиброзирующего процесса.

1.3. Индивидуально-типологические особенности пациентов (темперамент, психовегетативный статус) в контексте течения заболеваний

Индивидуально-типологические особенности личности, включая темперамент и вегетативную регуляцию, рассматриваются как модулятор предрасположенности к заболеваниям и тяжести их течения. Психобиологическая модель структуры личности описывает связь так: «В настоящем исследовании мы описываем психобиологическую модель структуры и развития личности, которая учитывает измерения как темперамента, так и характера. Предшествующие исследования подтвердили четыре измерения темперамента: поиск новизны, избегание вреда, зависимость от вознаграждения и настойчивость» [93, р. 975]. Дифференцированный вклад черт в психопатологию показан следующим образом: «Все черты предоставили уникальные психобиологические инструменты для дифференциальной диагностики психических расстройств. Однако высокое избегание вреда и низкая самонаправленность играли каноническую роль в психопатологии» [115, р. 3000605211070766]. Высокая тревожность избегания вреда - предиктор дезадаптивного реагирования на болезнь.

Нейротизм определяет поведенческие и иммунологические реакции при инфекциях: «В совокупности полученные результаты сформировали более глубокое понимание того, каким образом индивиды реагируют на пандемию COVID-19, исходя из связи нейротизма с практиками личной гигиены, иммунной системой и восприятием риска» [113, р. 710-711]. Биологический механизм связи подтверждён экспериментально: «Данная программа работ показала, что иммобилизационный стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось и симпатическую нервную систему, приводя к подавлению вирус-специфических Т- и В-клеточных ответов, что в конечном итоге выражается в более тяжёлом течении вирусной инфекции» [87, р. 104104]. Активация ГГНС-оси подавляет иммунитет.

Взаимосвязь личностных черт и постинфекционной психопатологии подтверждена отдельными авторами для постковидного синдрома: «Личностные черты обладали прогностической значимостью в отношении наличия депрессии и тревоги, но не когнитивных функций, качества сна или утомляемости, в контексте постковидного синдрома» [95, р. 265]. Гендерные различия аффективных нарушений описаны так: «Через 3 мес после выписки из стационара среди пациентов с диагностированной осложненной пневмонией новой коронавирусной инфекции женщины почти в 3 раза чаще испытывают симптомы депрессии в сравнении с мужчинами» [79, с. 59-65]. Диспропорция требует учёта пола.

Психовегетативный синдром (ПВС) тесно связан с тревожно-депрессивными расстройствами: «В подавляющем большинстве случаев причиной ПВС являются психические нарушения тревожного или тревожно-депрессивного характера в рамках психического расстройства непсихотического уровня (ранее обозначавшиеся как невротические расстройства), реже в рамках психического заболевания психотического уровня» [31, с. 51]. Из приведённой формулировки следует, что вегетативная дисфункция редко первична. Связь реактивности организма с инфекцией подчеркнута при анализе астении: «Выраженность и длительность перечисленных реакций, очевидно, в значительной степени связаны с особенностями организма, в частности, с реакцией на инфекционное заболевание» [26, с. 639]. Механизмы стойкой постинфекционной астении раскрыты так: «Возникновение астении и ее стойкий характер после коронавирусной инфекции обусловлены первично нейротропным воздействием вируса на нервные клетки, а также вторично развивающейся гипоксией, дисфункцией эндотелия с эндотелиопатией и развитием микротромбозов, а также аутоиммунными реакциями с микроглиальной активацией» [38, с. 129]. Индивидуально-типологические особенности пациента модулируют выраженность и продолжительность астении.

Методологические аспекты диагностики темперамента и вегетативных нарушений рассматриваются также в работах [12; 57; 99]. Темперамент, нейротизм и психовегетативный статус образуют взаимосвязанный комплекс факторов предрасположенности к заболеваниям и особенностей их течения.

1.4. Гемостаз, иммунный статус, мультиморбидность, микробиота и сатурация кислорода при интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19

Гипоксемия, сопровождающая прогрессирующее поражение лёгочной паренхимы, служит одним из ранних триггеров тромбогенеза: «При дыхании атмосферным воздухом сатурация кислородом (SpO₂) составила 91% по данным пульсоксиметрии (SpO₂ в норме $\geq$ 95%)» [50, с. 89]. Развитие коагулопатии носит стадийный характер: «Степень тяжести дыхательной недостаточности... поэтапно связана с нарушением (активацией) функции эндотелия (1-е сутки), угнетением пристеночного фибринолиза (3-5-е сутки) и активацией коагуляционного звена гемостаза к 7-10-м суткам пребывания в ОРИТ» [48, с. 77-90].

Среди лабораторных показателей, применяемых для мониторинга тяжести течения и прогноза исхода, ключевым признан D-димер: «Уровень D-димера значительно повышался у тяжелых больных и у пациентов с тромбозом. Значения D-димера > 1775 нг/мл (пиковые) и > 930 нг/мл (при поступлении) являются значимыми прогностическими показателями для оценки риска смертельного исхода» [9, с. 63-70]. Пороговые значения позволяют стратифицировать риск уже при поступлении. Затем отмечается, что частота тромботических осложнений при тяжёлом течении инфекции остаётся высокой: «Кумулятивная частота тромботических осложнений колеблется от 21 до 31 %. Факторами риска тромбозов являются пребывание в отделении интенсивной терапии, лейкоцитоз и высокая концентрация D-димера в плазме» [14, с. 645].

Комплексность лабораторных сдвигов подтверждена описанием: «При COVID-19 часто выявляются изменения показателей периферической крови: лейкопения, лимфопения, и тромбоцитопения, а также повышение маркеров воспаления - интерлейкина-6, D-димера, ферритина, фибриногена, С-

реактивного белка, триглицеридов и ЛДГ, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания и неблагоприятным исходом» [15, с. 41-50]. Лимфопения и гиперферритинемия отражают цитокиновый шторм, потенцирующий коагулопатию. Корреляция с объёмом поражения лёгких подтверждена отдельно: «Уровни маркеров воспаления и предикторы тяжести течения COVID-19... у пациентов с большей площадью поражения лёгочной ткани демонстрируют статистически более высокие показатели» [63, с. 22-28].

Тромботические осложнения гетерогенны по локализации и тяжести: «Инфаркт миокарда, инсульт и периферический артериальный тромбоз характеризовались высокой летальностью (12,5 %, 16,7 % и 16,7 % соответственно)... максимальное количество неудовлетворительных исходов наблюдалось на фоне венозных тромбозмболических осложнений (25,0 % - ВТЭО)» [16, с. 478]. Эпидемиологический профиль таких пациентов описан так: «У пациентов с COVID-19 в период первой волны было выявлено 27 (1,5%) симптомных ВТЭО, подтвержденных инструментально... средний возраст пациентов с ВТЭО составил 68 (58-72) лет, среди них доля женщин составила 59%» [25, с. 122]. Клиническая картина тромбозмболии лёгочной артерии при COVID-19 отличается заметной атипичностью: «У пациентов с COVID-19 реже встречаются классические симптомы и признаки... характерно поражение дистальных отделов легочной артерии, реже проксимальное массивное поражение» [30, с. 5821], что затрудняет своевременную диагностику. Прогностическую значимость гемодинамических параметров подчёркивает следующий вывод: «Среди всех факторов наибольшим неблагоприятным влиянием обладали низкие значения систолического и диастолического артериального давления на момент госпитализации... высокий риск по шкале sPESI» [29, с. 5633]. Обзорные работы, обобщающие эволюцию клинических рекомендаций по профилактике тромбозмболических осложнений при COVID-19, дополняют доказательную базу вопроса [36].

Иммунологический компонент патогенеза изучен при применении блокаторов ИЛ-6 рецепторов: цель одного из исследований - «изучить

информативность фенотипирования CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-клеток и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов ИЛ-6R» [32, с. 1294]. Снижение числа Т-лимфоцитарных субпопуляций рассматривается как отражение баланса иммунного ответа и активации гемостаза.

Генетическая предрасположенность в совокупности с факторами среды существенно модифицирует тяжесть коагулопатических осложнений: «Вероятность заражения людей SARS-CoV-2 зависит и от генетически обусловленного статуса (экспрессии) ACE2... может заключаться в наличии у пациентов определенных полиморфизмов генов» [55, с. 20-38]. Зарубежные данные подтверждают ассоциацию отдельных генотипов с риском острого респираторного дистресс-синдрома: «Наши результаты показывают, что наличие генотипа CC гена SFTPB увеличивает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19 ($\chi^2 = 4,03$, $p = 0,045$, ОШ = 3,90 [1,19-12,78])» [101, р. 103-109]. Полиморфизм сурфактантного гена рассматривается как молекулярный фактор тяжести повреждения альвеолярно-капиллярного барьера. Персонализированный подход к диагностике коагулопатии на основе вязкоэластических тестов описан в клиническом наблюдении: «Настоящий отчет включает случаи 3 пациентов с COVID-19-ассоциированной коагулопатией, которым были проведены тромбоэластография (ТЭГ) и определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) для персонализации антикоагулянтной терапии» [90, р. e931080].

Коморбидный фон существенно модифицирует прогноз: «Независимыми факторами госпитальной летальности явились возраст, индекс коморбидности Чарлсона» [59, с. 4711]. Сочетания нозологий демонстрируют синергический эффект на риск смерти: «Выявлено статистически значимое влияние на риск смертельного исхода следующих сочетаний сопутствующих заболеваний: хронические заболевания центральной нервной системы с ХБП ($p=0,011$); артериальной гипертензии с ХБП ($p=0,015$); ИБС с ХБП ($p<0,001$)» [76, с. 81-

88], что подчёркивает необходимость комплексной оценки коморбидности. Для клинической практики Таджикистана значимо отечественное обобщение региональных данных: «В статье представлены актуальные данные исследований патогенеза, клинико-лабораторных особенностей COVID-19 ассоциированной коагулопатии» [45, с. 102-108], что имеет практическое значение для локальных протоколов диагностики в республиканских стационарах.

Вторичная микрофлора на фоне коагулопатии и лимфопении усугубляет системное воспаление: «В структуре выделенной бактериальной флоры у пациентов с COVID-19 преобладали грамотрицательные микроорганизмы (58%), грамположительная флора составила 15%, грибы - 27%» [3, с. 14-28]. Сопоставимые закономерности получены при сравнении когорт: «Обе группы больных (Covid-19+ и Covid-19-) характеризуются высоким уровнем выделения бактериальной флоры (81,4 и 74,7 %)... существенной частотой выделения грибов рода *Candida* и микробных ассоциаций» [10, с. 43-49]. Дисбиотические изменения затрагивают и комменсальную микробиоту: «Мы обнаружили более высокий уровень дисбиоза респираторной микробиоты у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы» [105, р. 21297], замыкая порочный круг между инфекционным, иммунным и гемостатическим компонентами патогенеза интерстициальной пневмонии.

Иммунологические нарушения и динамика биомаркёров воспаления сопровождают тяжесть течения COVID-19-ассоциированной интерстициальной пневмонии. Установлено, что «крайне низкий уровень ($\leq 0,87 \times 10^9/\text{л}$) лимфоцитов свидетельствует об иммунной слабости и ухудшает прогноз у пациентов с COVID-19» [118, р. e2022041]. Кластерный анализ фенотипов подтверждает сочетанный характер нарушений в тяжёлых случаях: «кластер 3 (N = 141) характеризовался старшим возрастом, сахарным диабетом, более высокими показателями рентгенографии грудной клетки, более тяжёлыми жизненными показателями, более высоким уровнем креатинина, более низким уровнем гемоглобина, более низким количеством лимфоцитов, более высоким

уровнем С-реактивного белка, более высоким D-димером и более высоким уровнем ЛДГ» [129, р. 70]. Приведённые данные свидетельствуют о взаимосвязанном влиянии воспалительных, метаболических и гематологических нарушений на тяжесть течения интерстициального поражения лёгких.

Прогностическую роль среди маркёров воспаления сохраняет С-реактивный белок: «среди всех маркёров наилучшая корреляция с тяжёлой формой COVID-19 наблюдалась для сывороточного уровня СРБ ($R = 0,415$, $p < 0,001$), что подтверждено также ROC-анализом ($AUC = 0,720$, 95% ДИ $0,625-0,816$, $p < 0,0001$)» [132, р. 1213246]. Сопоставимо и для ферритина: «пациенты, нуждавшиеся в ИВЛ и лечении в ОРИТ [SMD $0,674$ ($0,515-0,833$), $I^2 = 80\%$] и [SMD $0,430$ ($0,258, 0,602$), $I^2 = 32\%$], имели более высокий уровень сывороточного ферритина по сравнению с пациентами без такой потребности» [110, р. 172-181]. Звеном воспалительного каскада служит и матриксная металлопротеиназа-9: «MMP-9 сильно коррелировала с количеством нейтрофилов (парциальное $\eta^2 = 0,24$, $p < 0,001$)» [149, р. e41-e43].

Коморбидный фон модифицирует иммунный ответ: «по сравнению с индексом коморбидности Чарлсона (CCI), равным 0, показатель CCI 1-2 и CCI ≥ 3 прогностически ассоциировался со смертностью и совокупностью неблагоприятных исходов» [117, р. 2103-2109]. Значима генетическая восприимчивость: «полногеномные исследования выявили значимые на уровне всего геном локусы и близкорасположенные гены, связанные с восприимчивостью к COVID-19 и тяжестью его течения» [147, р. 5499-5505]. Врождённые нарушения противовирусного иммунитета объясняют часть критических случаев: «врождённые нарушения интерферонов I типа, включая аутосомный дефицит TLR3 и X-сцепленный дефицит TLR7, обнаруживаются приблизительно у 1-5% пациентов с критической пневмонией моложе 60 лет и в меньшей доле - у пациентов старшего возраста» [162, р. 587-598]. Сюда же относится ассоциация групп крови с исходами: «отмечено защитное действие

группы крови О, тогда как группа крови А ассоциировалась с тяжёлым течением COVID-19» [150, р. 103629].

Тромбогеморрагические осложнения - одно из наиболее значимых проявлений COVID-19-ассоциированного повреждения лёгких: «у пациентов с тяжёлой формой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) часто наблюдаются как артериальные, так и венозные тромботические события вследствие сохраняющегося гиперкоагуляционного состояния» [121, р. 203-217], причём «COVID-19 [...] ассоциируется со значительно повышенным риском лёгочного тромбоза даже у пациентов, получающих профилактическую антикоагулянтную терапию» [136, р. 1471-1480]. Подтверждена прогностическая роль D-димера: «метаанализ 11 исследований показал, что повышенный уровень D-димера ассоциировался с увеличением частоты неблагоприятного комбинированного исхода [ОР 2,93 (2,14-4,01), $p < 0,001$; I2: 77%, $p < 0,001$]. Субгрупповой анализ показал, что повышенный D-димер ассоциировался с увеличением смертности [ОР 4,15 (2,43-7,08)]» [106, р. 1753466620937175]; «оптимальным пороговым значением D-димера для прогнозирования внутрибольничной смертности составило 2,0 мкг/мл при чувствительности 92,3% и специфичности 83,3%» [161, р. 1324-1329]. Дополняет картину коагулопатии тромбоцитарный компонент: «низкое количество тромбоцитов ассоциируется с повышенным риском тяжёлого течения заболевания и смертности у пациентов с COVID-19 и, таким образом, должно рассматриваться как клинический индикатор ухудшения состояния во время госпитализации» [120, р. 145-148]. Механистическую основу раскрывает описание патогенетических путей: «в основе механизмов коагулопатии при COVID-19 лежат активация комплемента, активация тромбоцитов, дисфункция эндотелиальных клеток, образование NETs и нарушения регуляции РААС, что может стать основой будущих исследований и возможных терапевтических подходов» [160, р. e24941].

Значение своевременной антикоагулянтной терапии подтверждено результатами крупных работ: «антикоагулянтная терапия ассоциировалась с

более низкой смертностью и частотой интубации среди госпитализированных пациентов с COVID-19. По сравнению с терапевтической антикоагуляцией профилактическая антикоагуляция ассоциировалась с более низкой смертностью, хотя статистически незначимой, и меньшим риском кровотечений» [128, р. 562-570]. Сопоставимый эффект демонстрирует более широкий метаанализ: «данные умеренной достоверности из 18 исследований с участием 10 234 пациентов показали, что терапевтическая антикоагулянтная терапия, вероятно, снижала общую смертность (OR = 0,83; 95% ДИ = 0,70-0,99; I² = 41%; p = 0,04) в целом» [142, р. e1100]. Зафиксированные результаты обосновывают взвешенный выбор режима антикоагуляции.

Суперинфекция остаётся значимым фактором, осложняющим течение вирусной пневмонии и определяющим микробный состав мокроты у пациентов на ИВЛ: «бактериальная суперинфекционная пневмония присутствовала на момент интубации у 21% пациентов с тяжёлой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2» [135, р. 921-932], а при последующем наблюдении «культуры, полученные через ≥ 1 недели после интубации, выявили потенциальные патогены в 72 (64,9%) из 111 случаев, из которых 70,8% соответствовали позднему развитию пневмонии, а 29,2% указывали на колонизацию» [122, р. 69].

Параметры кислородного статуса остаются центральными ориентирами тяжести поражения лёгких: «более высокие уровни SpO₂ после кислородной поддержки ассоциировались со снижением смертности независимо от возраста и пола (отношение риска на 1 единицу SpO₂, 0,93; 95% ДИ 0,91-0,95; P < 0,001)» [158, р. 1138-1147]. Для Таджикистана, где доступ к развёрнутому мониторингу газов крови и высокопоточной оксигенотерапии в отдалённых регионах ограничен, пульсоксиметрический контроль SpO₂ приобретает особое значение как инструмент раннего выявления гипоксемии и определения показаний к переводу на ИВЛ.

Отдельного упоминания заслуживают исследования иммунологических особенностей пневмоний у детей, выполненные в региональном контексте:

отмечены отличительные черты иммунологического статуса детей с внебольничной пневмонией на фоне избытка массы тела в сравнении с иными формами пневмонии [5]. Совокупность данных свидетельствует о многокомпонентном характере патогенеза COVID-19-ассоциированной интерстициальной пневмонии, в котором иммунная дисрегуляция, генетическая предрасположенность, коагулопатия и вторичная бактериальная флора взаимно усиливают тяжесть респираторной недостаточности, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению данной категории пациентов, в том числе в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения Республики Таджикистан.

1.5. Лучевая (компьютерно-томографическая) диагностика интерстициальной пневмонии при COVID-19

Компьютерная томография признана ведущим методом визуализации при интерстициальном поражении легких, вызванном SARS-CoV-2. Согласно данным крупного китайского исследования, «чувствительность КТ грудной клетки в отношении выявления COVID-19 составила 97% (95% доверительный интервал: 95%, 98%; 580 из 601 пациента) на основании положительных результатов ОТ-ПЦР» [82, р. E32]. Столь высокий показатель чувствительности обосновывает целесообразность включения КТ в алгоритм первичной диагностики при подозрении на вирусную пневмонию, особенно при неоднозначных результатах лабораторных тестов. Отечественные авторы также подтверждают приоритетную роль метода в клинической практике: «компьютерная томография имеет максимальную чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для пневмонии COVID-19. Поэтому ее применение целесообразно для первичной оценки органов грудной полости у пациентов с тяжелыми и прогрессирующими формами заболевания» [61, с. 72].

Ключевым элементом КТ-семиотики выступает симптом «матового стекла». По данным зарубежных исследователей, «известными признаками COVID-19 при первичной КТ являются билатеральные мультилобарные зоны матового стекла с периферическим или задним распределением,

преимущественно в нижних долях и реже в средней доле правого легкого» [140, р. 87]. Описание согласуется с представлением о первичном КТ-паттерне инфекции как об инфильтрации вторичных легочных долек по типу матового стекла с последующим регрессом объема поражения при благоприятном клиническом течении заболевания [66]. По мере прогрессирования инфекции закономерно присоединяются участки консолидации и симптом «булыжной мостовой», отражающий утолщение внутривидовых перегородок. Российские авторы отмечают: «выявлено 15 рентгенологических признаков пневмонии, обусловленной COVID-19. «Матовое стекло», «булыжная мостовая» и «консолидация» наблюдались в 100%. Средний объем поражения легких составил $56,63 \pm 19,17\%$ » [51, с. 35]. Зарубежные данные подтверждают нарастание симптомов во времени: «с увеличением времени от начала клинических симптомов КТ-находки становились более частыми, включая консолидацию, билатеральное и периферическое распределение поражения, большую суммарную площадь вовлечения легочной ткани, линейные уплотнения, паттерн «булыжной мостовой» и симптом «обратного гало»» [85, р. 200463].

Для унификации описания применяется глоссарий Общества Флейшнера: «предложено использование терминологии из глоссария Общества Флейшнера для унифицированного протоколирования результатов торакальной КТ при COVID-19 ассоциированной пневмонии» [74, с. 16]. Параллельно распространена система CO-RADS: «CO-RADS, или Система отчетности и данных COVID-19, представляет собой категориальную схему оценки КТ грудной клетки у пациентов с подозрением на COVID-19, отражающую уровень подозрения на легочное вовлечение» [137, р. E97-E104]. Анализ количественных методов показал, что «классификационная точность количественных КТ-параметров была статистически значимо выше по сравнению с полуколичественной визуальной оценкой при определении тяжести течения COVID-19» [159, р. 998-1006].

Динамика изменений коррелирует с фазой инфекционного процесса: «легочные изменения на КТ грудной клетки достигали наибольшей выраженности приблизительно через 10 дней от начала клинических симптомов» [131, р. 200370]. Аналогичная закономерность отмечена в исследовании, согласно которому «КТ-показатели и число вовлеченных зон нарастали быстро, достигая пика на 6-11-й день болезни (медиана КТ-показателя - 5, медиана числа вовлеченных зон - пять), после чего сохранялись на высоком уровне» [152, р. 200843]. Приведенные данные обосновывают необходимость выполнения повторных КТ-исследований в динамике для объективной оценки эволюции и коррекции тактики ведения пациента.

Степень поражения легочной паренхимы по данным КТ тесно связана с клинической тяжестью заболевания и исходом госпитализации: «поражение легких вирусом SARS-CoV-2 выше 75% (4-я степень по данным компьютерной томографии, КТ-4) ассоциировано с высокой частотой развития острого респираторного дистресс-синдрома, госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и высокой летальностью в стационаре» [28, с. 55-61]. Аналогичная тенденция подтверждена наблюдением: «в случаях летального исхода имело место достоверно более обширное вовлечение паренхимы легких в момент госпитализации в центр, чем у выздоровевших, что также было справедливо для обеих систем оценки КТ-данных» [35, с. 296-303]. Показано, что «только показатель $PI \geq 15$ обладал чувствительностью 64,29%, специфичностью 86,86% и точностью 85,42% для прогнозирования смерти, демонстрируя, что изолированная оценка высокого показателя легочного вовлечения обладала высокой чувствительностью, специфичностью и отрицательной прогностической ценностью» [139, р. 5178-5188].

Сопоставление КТ-картины с клинико-лабораторными показателями исследовано широко: «показатель тяжести КТ-поражения положительно коррелировал с лабораторными параметрами, такими как С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и D-димер, а также с клиническими параметрами, такими как сатурация кислорода и частота дыхания» [124, р.

2223]. Аналогичная комплементарность отмечается и в отношении внелегочных осложнений: «компьютерная томография при коронавирусной инфекции (COVID-19) эффективна не только в постановке диагноза, но и в своевременном и точном выявлении некоторых осложнений данного заболевания со стороны различных органов и систем» [78, с. 183-195]. Таким образом, КТ-семиотика интерстициальной пневмонии при COVID-19 в сочетании со шкалами тяжести и системой CO-RADS формирует инструмент оценки распространенности процесса и прогнозирования исхода в корреляции с клинико-лабораторными данными.

1.6. Персонализированные подходы к терапии COVID-19-ассоциированной интерстициальной пневмонии

Пандемия COVID-19 продемонстрировала выраженную гетерогенность течения ассоциированной интерстициальной пневмонии, что сделало неизбежным переход от унифицированных схем лечения к персонализированным клиническим протоколам. Пандемия COVID-19, по оценке автора, «оказала пагубное воздействие на глобальные системы здравоохранения, испытавшие чрезмерные нагрузки и сбои ранее отлаженных работ всех уровней здравоохранения» [23, с. 5]. Нагрузка на ресурсы обусловила поиск таргетных, биомаркер-ориентированных решений, среди которых ключевое место заняла блокада интерлейкина-6 (ИЛ-6), а важное дополнение образуют дифференцированные схемы кортикостероидов и антикоагулянтной терапии.

Патогенетическая основа анти-ИЛ-6-терапии - цитокиновый шторм: «Тот факт, что ИЛ-6 является ключевым фактором, запускающим цитокиновый шторм при COVID-19, стимулировал интерес к моноклональному антителу тоцилизумабу, воздействующему на рецептор ИЛ-6» [123, р. 8647-8657]. Сходный вывод получен при анализе предикторов постковидного фиброза: «Мы пришли к выводу, что независимыми предикторами развития легочного фиброза после перенесённой инфекции COVID-19 являются мужской пол, высокий индекс массы тела, повышенный уровень ИЛ-6, увеличенная

потребность в кислороде, низкое количество лимфоцитов и наличие изменений по типу «матового стекла» на исходных КТ-сканах» [127, р. 118]. Практическая значимость выявления гиперпродукции ИЛ-6 для клинициста подтверждена и здесь: повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови обычно наблюдается у пациентов с COVID-19, и, как отмечают авторы, «данные наблюдения свидетельствуют о том, что персонализированный подход может иметь критическое значение для ведения пациентов с COVID-19» [130, р. 583].

Международные рекомендации закрепили статус анти-ИЛ-6-препаратов как терапии первой линии: «Настоятельная рекомендация применять блокаторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19» [13, с. 4]. Класс препаратов шире двух молекул: «Созданные против ИЛ-6 препараты включают моноклональные антитела (МАТ) против рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, вобарилизумаб) и против собственно ИЛ-6 (олокизумаб, клазакизумаб, силтуксимаб, сирукумаб)» [20, с. 6], что создаёт предпосылки для индивидуального подбора препарата.

Систематический обзор клинических данных ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба, по заключению авторов, «указывает на эффективность в снижении летальности от данного заболевания» [111, р. e10322]. К аналогичному заключению приводит и более позднее исследование: «Тоцилизумаб может быть эффективен для предотвращения смерти или инвазивной механической вентиляции легких у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией и высоким уровнем ИЛ-6» [141, р. 1851-1861]. При этом, как указывают авторы, «профиль безопасности тоцилизумаба не вызывает серьёзных опасений» [141, р. 1851-1861]. В связи с особенностями патогенеза цитокинового шторма критично значимы сроки инициации терапии: «Назначение блокаторов ИЛ-6Р пациентам, госпитализированным с тяжелой формой COVID-19, должно опережать развитие гипервоспалительных реакций. Оптимальным «терапевтическим окном» является 7-8-й день болезни» [33, с. 1316]. Накопленный клинический опыт показывает, что запоздалое назначение

снижает пользу терапии: «Более раннее введение тоцилизумаба у неинтубированных пациентов и поздняя инфузия препарата после начала ИВЛ не привели к снижению летальности от всех причин» [42, с. 17].

Клиническая эквивалентность альтернативных блокаторов расширяет выбор: «Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении СВЦ при COVID-19» [21, с. 61]. Отечественный опыт левилимаба также подтверждает целесообразность: «Использование левилимаба целесообразно как с клинической, так и с экономической точек зрения. Проведение исследований на основе реальных клинических данных (RWD) является важным инструментом понимания эффективности медицинских технологий» [17, р. 36]. Однако результаты не всегда однозначны: «Применение препаратов на основе моноклональных антител против ИЛ-6 и его рецепторов не выявило достоверной положительной динамики в изменении прогноза клинического исхода через 2 суток после введения данных препаратов» [47, с. 67].

Экономический анализ дифференцирует показания по тяжести: «При равной эффективности при среднетяжёлом течении COVID-19 экономически наиболее оправдано применение сарилумаба, а при тяжёлом и крайне тяжёлом течении - тоцилизумаба» [52, с. 204-205] - практическое воплощение персонализации на уровне системы здравоохранения.

Кортикостероидная терапия, прежде всего дексаметазон, требует стратификации по фенотипу и дозе. Персонифицированное назначение стероидов в реанимации показало ограниченный эффект: «Персонифицированный подход к назначению кортикостероидов незначительно уменьшил частоту неэффективности лечения и статистически значительно уменьшил длительность респираторной поддержки» [65, с. 149]. Дозозависимость подтверждена рандомизированным исследованием: «Дексаметазон в дозе 20 мг в сутки не привёл к лучшему улучшению клинического исхода и, вероятно, был ассоциирован с более высокой 28-дневной летальностью у пациентов, находящихся на высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких, по сравнению с

дексаметазоном в дозе 6 мг в сутки» [157, p. e0275217], что опровергает пользу универсальной эскалации дозы.

Более радикальные данные получены при анализе фенотипов ОРИТ: «Кортикостероидная терапия, начатая на 5-й [2-9] день после поступления в ОРИТ, была ассоциирована с повышенным риском 90-дневной летальности у пациентов с фенотипами COVIDICU1 и COVIDICU2, но не у пациентов с фенотипом COVIDICU3» [89, p. 1884], что делает биомаркерную стратификацию обязательным элементом протокола.

Респираторная поддержка также демонстрирует дифференцированную эффективность: «Терапия с использованием высокопоточной назальной канюли была ассоциирована с более низкой летальностью по сравнению с неинвазивной вентиляцией легких, но не отличалась от кислородной терапии» [145, p. eRW0695].

Структурные и сосудистые осложнения пневмонии требуют персонализированной тактики ведения: «Тракционные бронхоэктазы встречаются в 27–52,5 % случаев новой коронавирусной инфекции (НКИ). Изменение структуры бронхов предрасполагает к хроническому кашлю и рецидивирующим инфекциям» [71, с. 375], что обосновывает долгосрочный респираторный мониторинг. Тромботические осложнения, включая тромбоз ветвей легочных артерий, освещены в клиническом наблюдении группы авторов [24], иллюстрирующем необходимость индивидуальной оценки риска венозной тромбоэмболии.

Фармакогенетический подход - перспективное направление индивидуализации терапии: «Мы рекомендуем для пациентов с сопутствующими заболеваниями с целью избежать серьёзных лекарственных взаимодействий (ЛВ) применять стратегии предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (PPPM, 3PM) при лечении COVID-19» [151, p. 307]. Значение межиндивидуальной вариабельности раскрывается и здесь: «Понимание межиндивидуальной вариабельности имеет важное значение не только для распределения ресурсов, но и для отбора пациентов на эскалацию

медицинской помощи, включения в клинические исследования и индивидуализированной медикаментозной терапии, включая вакцинацию» [134, р. 446-463]. Фармаковигилантные данные о нежелательных реакциях в работе группы авторов [86] согласуются с выводами исследования биомаркеров воспаления группы авторов [88].

Исторический контекст персонализированной медицины подтверждает долгосрочный характер проблемы: «Благодаря мощной финансовой поддержке фармацевтических компаний ожидается, что персонифицированная медицина станет неотъемлемой частью медицинской практики к 2010 г. Однако на пути реализации этой задачи возникли существенные проблемы» [34]. Пандемия показала, что данные проблемы сохраняют актуальность и требуют решения на уровне протоколов, в том числе в странах Центральной Азии с ограниченными ресурсами таргетной терапии.

Таким образом, персонализированная терапия формируется на пересечении блокады ИЛ-6, фенотип-ориентированной кортикостероидной терапии, дифференцированной респираторной поддержки и фармакогенетической оценки риска, что требует разработки многофакторных алгоритмов выбора лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Диссертационное исследование выполнено на кафедре внутренних болезней № 3 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Работа основана на ретроспективно-проспективном анализе клинического материала, собранного в Национальном медицинском центре «Шифобахш» Министерства здравоохранения Республики Таджикистан за период 2020-2021 гг.

В исследование включены 573 пациента в возрасте от 27 до 73 лет с подтверждённым диагнозом интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, верифицированным на основании положительных результатов лабораторного тестирования и данных компьютерной томографии органов грудной клетки. Мужчины составили 348 (60,7%), женщины - 225 (39,3%) (рисунок 2.1).

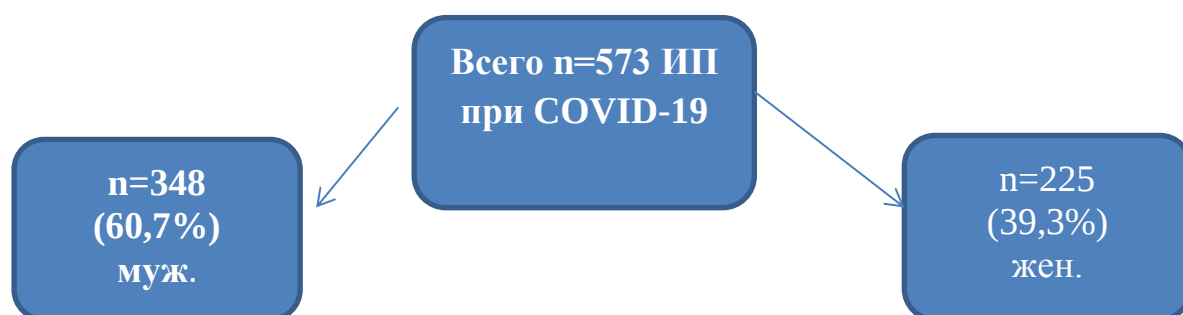


Рисунок 2.1. - Распределение пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от пола.

Как следует из рисунка 2.1, в структуре пациентов с интерстициальной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, преобладали лица мужского пола.

По степени тяжести течения заболевания пациенты распределились следующим образом: лёгкое течение - 87 (15,2%), среднетяжёлое - 163 (28,4%), тяжёлое - 323 (56,4%) (рисунок 2.2).

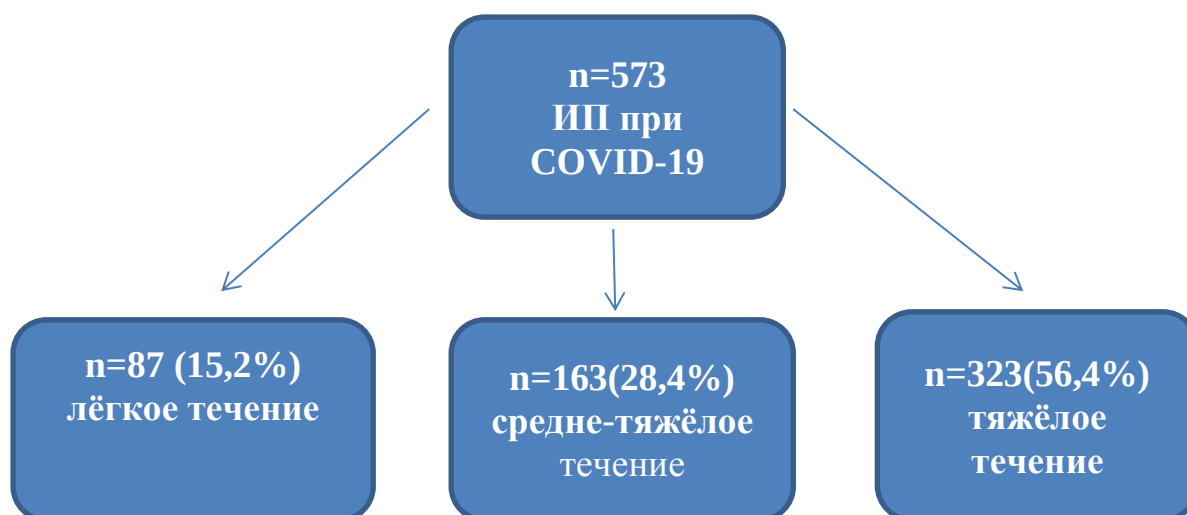


Рисунок 2.2. - Распределение пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

У 33 (37,9%) пациентов с лёгким течением заболевания при положительном результате тестирования интерстициальная пневмония протекала асимптомно.

Распределение больных интерстициальной пневмонией при COVID-19 по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 по полу и возрасту

Пол	27-37 лет n (%)	38-48 лет n (%)	49-59 лет n (%)	60-73 лет n (%)	Всего n (%)
Муж.	39 (6,8%)	57 (9,9%)	147 (25,7%)	105 (18,3%)	348 (60,7%)
Жен.	19 (3,3%)	47 (8,2%)	89 (15,5%)	70 (12,2%)	225 (39,3%)
Итого	58 (10,1%)	104 (18,2%)	236 (41,2%)	175 (30,5%)	573 (100,0%)

Примечание: проценты в таблице рассчитаны от общего числа пациентов, n=573

Согласно полученным данным, в общей структуре обследованных преобладали мужчины - 348 (60,7%). Наибольшую долю составили мужчины в возрасте 49-59 лет - 147 (25,7%); наиболее многочисленной возрастной категорией в целом являлись пациенты 49-59 лет - 236 (41,2%). Статистически значимых различий возрастного распределения между мужчинами и женщинами не установлено ($p=0,417$).

Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Как следует из рисунка 2.3, среди пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 (n=573) преобладали жители сельской местности - 367 (64,0%), тогда как городских жителей было 206 (36,0%).

Таким образом, частота заболевания среди сельского населения оказалась в 1,8 раза выше, чем среди городского, что может быть обусловлено особенностями социально-бытовых условий, уровнем доступности медицинской помощи и поздней обращаемостью за ней.

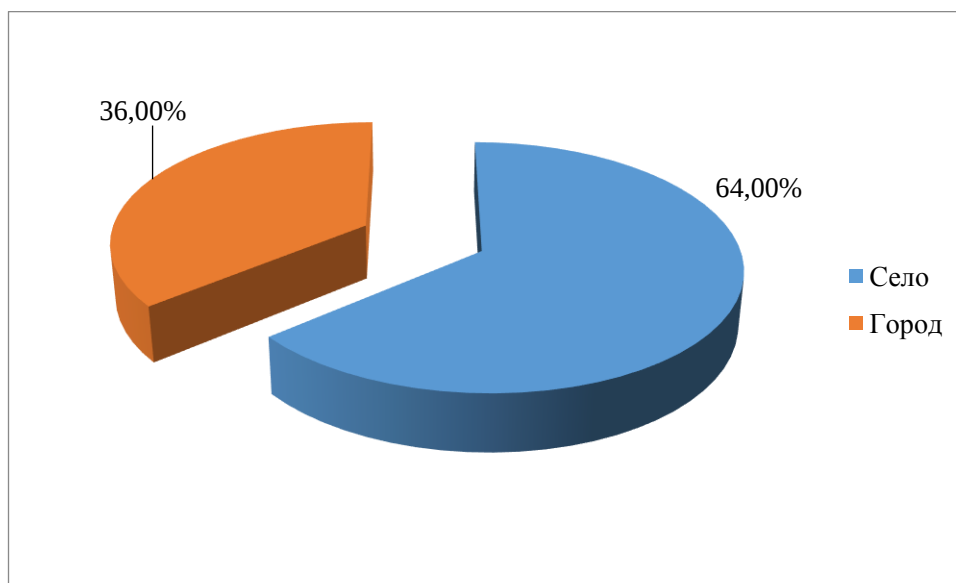


Рисунок 2.3. - Распределение пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от места жительства.

Критерии включения: пациенты с подтверждённым диагнозом интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, верифицированным клинико-лабораторными и лучевыми методами исследования.

Критерии исключения: туберкулёз лёгких, метастатическое поражение лёгочной ткани, интерстициальные заболевания лёгких иной этиологии, а также отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Верификацию диагноза осуществляли на основании классификации COVID-19 согласно МКБ-10 (код J84.1).

Таблица 2.2. - Распределение категорий индекса массы тела у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

Тип темперамента	Дефицит массы тела n (%)	Нормальная масса тела n (%)	Ожирение n (%)	p-value
Флегматики (n=335)	0	0	335 (100,0%)	<0,001
Холерики (n=99)	26 (26,3%)	73 (73,7%)	0	
Меланхолики (n=139)	139 (100,0%)	0	0	
Всего (n=573)	165 (28,8%)	73 (12,7%)	335 (58,5%)	

Примечание: p - статистическая значимость различий распределения категорий ИМТ между типами темперамента по критерию χ^2 Пирсона

Полученные результаты демонстрируют выраженную ассоциацию между типом темперамента и характеристиками массы тела (таблица 2.2).

Таблица 2.3. - Характер структуры ожирения у флегматиков согласно классификации ВОЗ

Категория ИМТ у флегматиков	n	%
Ожирение I степени	33	9,9%
Ожирение II степени	175	52,2%
Ожирение III степени	127	38,0%
Всего	335	100,0%

Примечание: в подгруппе флегматиков представлено описательное распределение степеней ожирения

Сравнительный анализ индекса массы тела с учётом типологических особенностей темперамента показал, что у пациентов флегматического типа (n=335) ожирение I степени установлено у 33 (9,9%), II степени - у 175 (52,2%), III степени - у 127 (38,0%); у пациентов холерического типа (n=99) нормальные значения индекса массы тела определены у 73 (73,7%), дефицит массы тела - у 26 (26,3%); у пациентов меланхолического типа дефицит массы тела выявлен у всех 139 (100,0%) (таблица 2.3).

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространённости выраженных форм ожирения у пациентов с флегматическим типом темперамента.

2.2. Методы исследования

В условиях пандемии COVID-19 и высокой нагрузки на специализированный стационар выполнение полного спектра лабораторно-инструментальных исследований у всех 573 пациентов не представлялось возможным, в связи с чем отдельные методы применялись выборочно - в зависимости от тяжести состояния, диагностической необходимости и доступности лабораторных ресурсов. Вместе с тем основные клиничко-анамнестические, лабораторные и инструментальные показатели изучены у большинства обследованных, что обеспечило репрезентативность статистического анализа.

При подозрении на интерстициальную пневмонию при COVID-19 выполняли общеклинические (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма), биохимические и инструментальные исследования.

Объём проведённых лабораторных, инструментальных и психометрических исследований у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4. - Объём проведённых лабораторных, инструментальных и психометрических исследований у пациентов с ИП при COVID-19

Исследование	№	%
Общеклинические анализы крови		
Общий анализ крови	573	100,0
Общий анализ мочи	573	100,0
Биохимические анализы крови		
Мочевина	59	10,3
Креатинин	59	10,3
Глюкоза	136	23,7
Билирубин	39	6,8
Печёночные ферменты:	39	6,8
Показатели гемостаза:		
D- димер	230	40,1
Фибриноген	337	58,8
АЧТВ	290	50,6
ПИ	295	51,5

ВРК	293	51,1
Кардиоспецифические маркеры:		
Тропонин	55	9,6
КФК	57	9,9
ЛДГ	53	9,2
Иммунологическое исследование крови		
Исследование клеточного иммунитета: CD3, CD4, CD20	20	3,5
Исследование гуморального иммунитета: F, M, G	20	3,5
Ферритин	19	3,3
Маркеры воспаления		
Прокальцитонин	29	5,1
СРБ	39	6,8
ПЦР исследование. Определение РНК SARS-CoV-2: Назо- и орофарингеальный мазок	573	100,0
ПЦР исследование. Микозы: кандидоз, аспергиллёз	77	13,4
	77	13,4
Микробный пейзаж мокроты	93	16,2
Рентгенологические методы исследования		
Цифровая рентгенография	573	100,0
КТ органов грудной клетки	233	40,7
Морфофункциональные исследования ССС		
ЭКГ	573	100,0
ЭхоКГ	87	15,2
Пульсоксиметрия	573	100,0
УЗИ легких	157	27,4
УЗИ органов брюшной полости	133	23,2
Психометрические исследования		
Метод Айзенга	573	100,0
Визуальная психодиагностика (Борисов Д.Д., 2016)	573	100,0
Тест Спилбергера-Ханина	573	100,0
Когнитивные тесты (MoCA, MMSE);	573	100,0
Шкала тревоги и депрессии HADS;	573	100,0
Исследование вегетативного фона	573	100,0

Примечание: Процент (%) рассчитан относительно общего количества обследованных пациентов (n=573).

Спектр биохимических исследований включал определение мочевины и креатинина, общего белка, билирубина, печёночных ферментов, глюкозы крови

и кардиоспецифических маркёров (ЛДГ, КФК, тропонин).

Активность ЛДГ определяли УФ-кинетическим методом (норма 135-225 Ед/л).

Уровень КФК определяли методом иммуноферментного анализа (норма 24-195 Ед/л).

Уровень тропонина Т в периферической крови определяли мобильным экспресс-фотометром RAMP (Response Biomedical Corp., Канада); нормальные значения составляли 0,2-0,5 нг/мл.

Уровень глюкозы крови (ммоль/л) определяли ферментативным методом.

Состояние системы гемостаза оценивали по уровню D-димера (количественный метод) и фибриногена; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс и время рекальцификации определяли методом Рамплинга в модификации по Квику.

Функциональное состояние почек оценивали пробами Зимницкого, Нечипоренко и Реберга, а также ультразвуковым исследованием почек.

При проведении пробы Зимницкого первую порцию мочи, собранную в 6 часов утра, удаляли.

Начиная с 9 часов утра мочу собирали каждые 3 часа (8 порций) в стеклянные ёмкости до 6 часов следующего утра.

Пробу Реберга использовали для определения скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции (96%) с одновременным измерением концентрации креатинина в крови и моче.

Ультразвуковое исследование лёгких, печени, почек и поджелудочной железы выполняли на аппарате «Sonostar SS-7» (Китай, 2013).

Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы регистрировали на аппарате Cardiofax (ЭКГ-9320 ОК).

Морфофункциональные параметры сердца исследовали методом эхокардиографии на аппарате «Toshiba» (2008).

Скорость кровотока в средних и крупных сосудах сердца оценивали методом доплерографии в ГУ «Республиканский клинический центр

кардиологии».

Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы с регистрацией пройденного расстояния: ≥ 550 м - норма, 426-550 м - I функциональный класс, 301-425 м - II, 151-300 м - III, менее 150 м - IV функциональный класс.

Кумулятивный индекс коморбидности рассчитывали по балльной системе: «0» - отсутствие патологии, «1» - лёгкое течение заболевания, «2» - ассоциированные заболевания, требующие медикаментозной терапии, «3» - патология, приводящая к инвалидизации, «4» - тяжёлое течение с полиорганной недостаточностью [Charlson, 1987].

Специальные методы исследования включали следующее.

Для верификации диагноза всем пациентам выполняли ПЦР-исследование мазков носо- и ротоглотки, и слюны иммунохимическим методом.

Для оценки риска развития цитокинового шторма определяли уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), ферритина и С-реактивного белка.

ИЛ-6 определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител; согласно данным Т. Herold и соавт., уровень ИЛ-6 выше 80 пг/мл рассматривается как предиктор развития цитокинового шторма.

Прокальцитонин определяли в сыворотке и плазме крови тест-системой (ИФА-БЕСТ, Россия).

Ферритин, повышение которого отражает нарушение обмена железа под влиянием вируса, определяли методом иммуноферментного анализа.

С-реактивный белок определяли, как маркёр, отражающий степень поражения лёгочной паренхимы.

Клеточный и гуморальный иммунитет исследовали в лаборатории «Диамед»: методом иммуноферментного анализа определяли субпопуляции лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD20 в сыворотке крови, а также иммуноглобулины классов A, M, G к COVID-19.

Иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток.

Иммуноферментный анализ основан на реакции антиген-антитело: на поверхности полистироловых планшетов (объём ячеек 300 мкл) предварительно сенсibilизировали и фиксировали антиген, несенсибилизированные участки блокировали раствором сывороточного альбумина, после чего в ячейки вносили исследуемый материал с формированием устойчивого комплекса антиген-антитело; далее материал отмывали буфером и вносили раствор конъюгата.

Методом иммуноферментного анализа определяли субпопуляции лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD20, а уровень общего и специфического IgE - методом непрямой иммунофлюоресценции.

Основные инвазивные микозы (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*) и инвазивный кандидоз выявляли методом ПЦР в лаборатории «Диамед».

Ультразвуковое исследование лёгких выполняли на аппарате «Sonostar SS-7» (2013), периферических лимфатических узлов - на аппарате Siemens Acuson S2000.

Ультразвуковое исследование лёгких позволяет в короткие сроки выявить пневмоторакс, интерстициальное поражение лёгких и наличие жидкости в плевральной полости.

Насыщение крови кислородом (сатурацию) определяли пульсоксиметрически; нормой считали SpO₂ 96-100%.

Снижение SpO₂ до 94-90% расценивали как дыхательную недостаточность I степени, 89-75% - II степени, менее 60% - как гипоксическую кому.

Цифровую рентгенографию лёгких выполняли в прямой и боковой проекциях (Philips, Германия) [Виннер М.Г., Гольдельман А.Г., Краева С.Л., 1992], компьютерную томографию высокого разрешения - на аппарате «Toshiba».

Степень поражения лёгочного интерстиция оценивали по размеру и распространённости инфильтрации: при лёгком течении визуализировался только симптом «матового стекла» размером не более 3 см; при среднетяжёлом - единичные очаги уплотнения на фоне «матового стекла» (25-50%); при тяжёлом - фиброзные изменения более 50% на фоне «матового стекла»; при крайне тяжёлом - распространённость «матового стекла» более 75% с развитием экссудативного плеврита.

Вентиляционную функцию лёгких определяли методом спирографии (спирометр «МАС-1») утром натощак; накануне пациенту рекомендовали исключить кофе, лекарственные препараты и алкоголь, а также обеспечить свободную одежду; предварительно измеряли рост и массу тела.

После глубокого вдоха и задержки дыхания пациента просили выполнить медленный выдох, затем - форсированный выдох для регистрации жизненной ёмкости лёгких, после чего - форсированный глубокий вдох для регистрации форсированной жизненной ёмкости лёгких.

Нарушение проходимости воздуха по бронхам расценивали как обструктивный тип нарушения дыхания.

Снижение эластичности лёгочной ткани расценивали как рестриктивный тип нарушения дыхания.

Сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляционной функции лёгких относили к смешанному типу.

Систолическое давление в лёгочной артерии определяли методом постоянно-волновой доплерэхокардиографии по формуле А. Kitabatake и соавт.: $СрДЛА = -2,8 \times (АТ/ЕТ) + 2,4$ [Yock P.G., Popp R.L., 1984].

В норме среднее давление в лёгочной артерии составляет 12-15 мм рт. ст., диастолическое - 7-9 мм рт. ст. Степень лёгочной гипертензии оценивали по классификации [Рыбакова М.К., 2008]: СрДЛА 20-40 мм рт. ст. - умеренная, 40-60 мм рт. ст. - значительная, более 60 мм рт. ст. - высокая.

Пациенты были осмотрены пульмонологом, инфекционистом, кардиологом, невропатологом, психотерапевтом и другими профильными

специалистами.

Для исследования микробного пейзажа мокроту собирали утром натощак в стеклянные флаконы и доставляли в лабораторию в течение 2 часов; после десятикратного разведения физиологическим раствором материал засеивали на питательную среду.

Типологические особенности высшей нервной деятельности оценивали после стихания острых проявлений заболевания; тип темперамента определяли методом визуальной психодиагностики, основанным на анализе внешне-поведенческих особенностей, обследуемых [Борисов Д.Д., 2016].

По методу Е.П. Ильина (1972) оценивали силу нервной системы, устойчивость нервных процессов и состояние вегетативной нервной системы.

Вегетативный фон исследовали с использованием стандартной таблицы А.М. Вейна (2003); вегетативный статус классифицировали как симпатикотонию, ваготонию или смешанный тип.

Уровни экстраверсии/интроверсии, нейротизма, психотизма и эмоциональной устойчивости оценивали с помощью опросника структуры темперамента и опросника Айзенка (1999), включающего 57 вопросов с вариантами ответа «да» или «нет».

Из них 24 вопроса характеризуют интроверсию/экстраверсию, 24 - нейротизм и 9 - шкалу лживости.

Тип конституции определяли по индексу физического развития (индексу Пинье): $ИП = L - (P + T)$, где L - длина тела (см), P - масса тела (кг), T - окружность грудной клетки (см).

При значении индекса Пинье от 10 до 30 конституцию расценивали как гиперстеническую (тучное телосложение), менее 10 - как нормостеническую, более 30 - как астеническую (худощавое телосложение) [Галкина Т.Н., 2008].

Эмоциональную дезадаптацию оценивали по шкале тревожности Спилбергера-Ханина [Калягин В.А., 2006], выраженность депрессивных расстройств - по шкале Гамильтона.

Пациенты отвечали на 40 вопросов (20 - ситуативная тревожность, 20 - личностная тревожность); результат 45 баллов и более расценивали как высокую тревожность, 31-44 балла - умеренную, до 30 баллов - низкую.

Индекс массы тела (кг/м²) рассчитывали по формуле, где m - масса тела (кг), h - рост (м):

$$I = \frac{m}{h^2},$$

Значения индекса массы тела интерпретировали следующим образом: 18,5-24,99 - норма, 25-29,9 - избыточная масса тела, 30-34,99 - ожирение I степени, 35-39,99 - ожирение II степени, 40 и более - ожирение III степени.

Индекс «талия-бёдра» определяли сантиметровой лентой, измеряя окружность талии на уровне пупка и окружность бёдер на уровне подвздошного гребня.

Физиогностическое исследование включало оценку цвета кожи, формы головы, состояния подкожных вен верхних и нижних конечностей.

Для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий применяли окраску по Цилю-Нильсену и метод ПЦР на аппарате GeneXpert (в РЦБТ).

Для статистической обработки материала использовали компьютерную программу статистического анализа Statistica версия 10.0 для Windows. Нормальность распределения выборки оценивалась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные величины при нормальном распределении представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального, - в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$); качественные - в виде абсолютных значений и долей (%). Парные сравнения количественных независимых групп выполнялись по U-критерию Манна-Уитни, множественные - по H-критерию Краскела-Уоллиса. Парные сравнения количественных зависимых групп выполнялись по T-критерию Вилкоксона, качественных - по критерию Мак Немара. Для сравнения качественных показателей между двумя группами использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера, множественные сравнения выполнялись с использованием критерия χ^2

для произвольных таблиц. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.3. Методы лечения

Тактика лечения интерстициальной пневмонии при COVID-19 разработана на основании анализа отечественной и зарубежной литературы и данных электронных научных баз (Cochrane, Web of Science, Scopus, LitCovid/PubMed). Единая общепринятая патогенетическая терапия заболевания к настоящему времени окончательно не разработана; современное лечение включает противовирусную [8, с. 4-13], антибактериальную [41, с. 92; 46, с. 6-13; 72, с. 235], антикоагулянтную и дезинтоксикационную терапию с учётом тяжести заболевания, наличия осложнений, сопутствующей патологии и возраста пациентов [93, с. 27-33].

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии предпочтение отдавали фторхинолонам (левофлоксацин) и комбинации цефалоспоринов IV поколения (цефепим) с макролидом (азитромицин); при третичной бактериальной инфекции применяли комбинацию цефалоспоринов IV поколения с макролидом либо карбапенемы (меропенем) [Gu S., Hughes S., 2020].

При присоединении грибковой инфекции (кандидоз, аспергиллёз) возрастала потребность в противогрибковой терапии. При среднетяжёлой и тяжёлой формах пневмонита назначали кортикостероиды (дексаметазон) [Lai C.C., 2021].

При повышенном риске тромбообразования рекомендуются низкомолекулярные гепарины: клексан (эноксапарин), ардепарин, цертопарин). Из-за быстрого действия и выведения из организма прямые антикоагулянты отличаются большей эффективностью по отношению к низкомолекулярным гепаринам. Прямые таблетированные антикоагулянты (ривароксабан, эдоксабан) высокоэффективны при мерцательной аритмии и венозной тромбоэмболии.

При спазме сосудов применяют вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид, варфарин). При отёке интерстиция лёгких проводят оксигенотерапию и вводят мочегонные препараты (фурасемид и др.).

Эффективность проведённой терапии оценивали по результатам клинко-лабораторных и рентгенологических исследований: по уменьшению выраженности клинических симптомов; по уровню лимфоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов, D-димера, тропонина, ЛДГ, КФК, по скорости возникновения иммунологических реакций: по концентрации антител класса IgM и IgG к COVID-19 в сыворотке крови и по степени поражения лёгочной паренхимы.

Для сравнительной оценки противовирусных препаратов в комплексной терапии ИП при COVID-19 мы из общего количества пациентов отбирали с флегматическим (n=335; 73 и 73 чел.), меланхолическим (n=139; 69 и 70 чел.) и холерическим темпераментом (n=99; 48 и 51 чел.), получивших фавипиравир на фоне базисной и индивидуализированной психоаналитической терапии (ИПТ), и аналогичное количество больных, получавших арбидол на фоне базисной и ИПТ.

ИПТ у пациентов с ФТ, страдающих ИП, была направлена на усиление активности нейродинамических реакций, устранение пассивности и инертности; у лиц с МТ на ликвидацию проявлений меланхолии и депрессивного состояния, тогда как с ХТ на подавление чрезмерной возбудимости и агрессивности.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

3.1. Частота развития, особенности психовегетативного статуса и телосложения пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от психофизической конституции

Среди 573 пациентов с ИП при COVID-19 более половины составили лица с флегматическим типом темперамента - 335 (58,5%). Меланхолический тип темперамента был выявлен у 139 (24,3%) пациентов, холерический - у 99 (17,3%). Пациентов с сангвиническим типом темперамента в исследуемой выборке выявлено не было (рисунок 3.1).

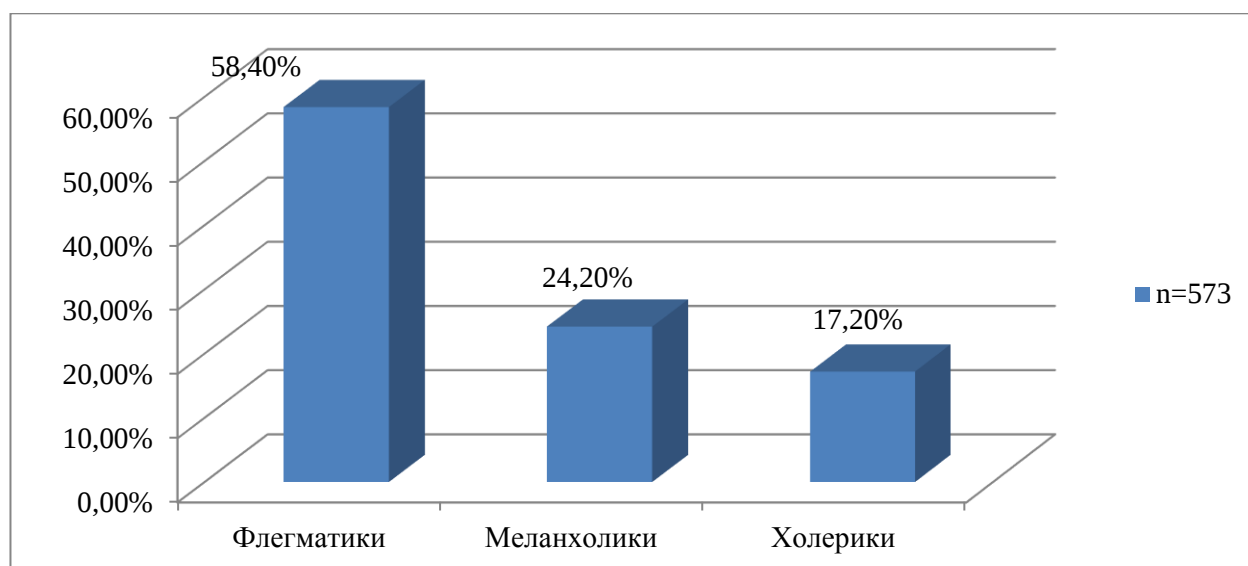


Рисунок 3.1. - Распределение пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

Как видно на рисунке 3.1, число флегматиков было в 2,4 раза больше по сравнению с меланхоликами и в 3,4 раза больше по сравнению с холериками.

Отсутствие среди обследованных пациентов лиц с сангвиническим типом темперамента, возможно, связано с их более высокой адаптивностью и стрессоустойчивостью, меньшей склонностью к развитию клинически выраженных психовегетативных нарушений и, как следствие, более низкой

вероятностью формирования тяжёлых форм интерстициальной пневмонии при COVID-19.

Исследование не ставило целью обеспечить равное представительство всех типологических групп, а анализировало реальные клинические данные пациентов с заболеванием.

Сопоставление психоэмоциональной сферы у пациентов с ИП показало, что все пациенты с ФТ характеризовались спокойностью, невыразительной мимикой, эмоциональной «холодностью», терпеливостью, выдержкой болезни, инертностью, медлительностью, уравновешенностью, а больные с ХТ - эмоциональностью (100%), агрессивностью, МТ отличались явлениями меланхолии и страхом смерти, мнительностью и нерешительностью.

Вегетативные расстройства у пациентов с флегматическим типом темперамента характеризовались преимущественно сенсорными, секреторными и двигательными нарушениями. Для этой группы были типичны белый дермографизм, одышка, повышенная потливость, гипертонический синдром, а также брадикардия, которая отмечалась у 76,0% пациентов. Задержка дефекации наблюдалась у 98,0%, повышенное слюноотделение - у 93,0%, головные боли - у 67,0%, сонливость - у 98,0% пациентов.

У пациентов с холерическим типом темперамента чаще отмечались беспокойный сон, красный дермографизм, гипосаливация, повышение артериального давления и тахикардия. Гипосаливация выявлялась у 63,0% пациентов, повышение артериального давления - у 15,0%, тахикардия - у 95,0%. При пальпации кожа у этих больных была горячей на ощупь и сухой.

У пациентов с меланхолическим типом темперамента белый дермографизм отмечался у 57,0% наблюдений. Для данной группы были характерны беспокойный сон, гипосаливация, снижение артериального давления, тахикардия, запоры с чередованием эпизодов жидкого стула. Пульс был мягким, частым, слабого наполнения и напряжения, кожа - сухой и холодной на ощупь.

Флегматики преимущественно отличались эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией: сравнительно невысоким ростом, упитанным телосложением, светлой кожей, редкими волосами, полноватыми верхними и нижними конечностями, а также округлой формой головы и лица. Холерики чаще характеризовались мезоморфным телосложением и нормостенической конституцией; для них были типичны хорошо визуализируемые подкожные вены, упругие тёмные волосы, несколько удлинённая форма головы и более развитые конечности. Меланхолики, напротив, отличались эктоморфным телосложением и астенической конституцией; у них отмечались более тёмная окраска кожи, слегка удлинённая форма головы, слабо развитая подкожно-жировая клетчатка, тонкие и подвижные подкожные вены, мягкие тёмные волосы, длинные тонкие конечности, а также сухая и холодная кожа.

Вегетативный статус у пациентов с ИП отличался в зависимости от типологических особенностей нервной системы. У флегматиков (ваготоники) вегетативные расстройства проявлялись двигательными, секреторными, чувствительными нарушениями. У всех больных ФТ были выявлены белый дермографизм, потливость и гипертонический синдром, брадикардия - у 76,0%, гиперсаливация - у 93%, частые запоры - у 98,0%, головные боли - у 67,0%, сонливость - у 98% больных. Кожа на ощупь у всех была холодно-влажная. Одышка была постоянная.

У всех пациентов с ХТ (симпатотоников) отмечался беспокойный сон, красный дермографизм и горяче-сухая кожа на ощупь, гипосаливация - у 63,0%, гипертонический синдром - 15%, тахикардия - 95,0%. Одышка отличалась внезапным началом и исчезновением после стресса - 89,0%.

У всех пациентов с меланхолическим темпераментом (МТ) отмечался белый дермографизм, кожа на ощупь была холодно-сухая, сон был прерывистым, гипосаливация, склонность к гипотонии и сердцебиению; у МТ встречались запоры, чередующиеся с поносами, пульс на ощупь был быстрым, мягким, поверхностным, слабого наполнения и напряжения.

Сравнительный анализ фенотипического портрета больных выявил различия между флегматическим, холерическим и меланхолическим темпераментами.

Пациенты с флегматическим типом темперамента преимущественно характеризовались эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией. Для них были типичны невысокий рост, тучное телосложение, светлая окраска кожных покровов, преобладание подкожно-жирового слоя над мышечным компонентом, а также мягкие, редкие, рыжеватые волосы. Верхние и нижние конечности у таких больных были несколько укороченными и полноватыми. Подкожные вены были тонкими, располагались глубоко и, как правило, не визуализировались. Кожа на ощупь была холодной и влажной, голова и лицо имели округлую форму. По ряду указанных морфоконституциональных признаков выявлены статистически значимые различия между флегматиками и холериками, а также между флегматиками и меланхоликами, что подтверждалось значениями $\chi^2=17,3$ и $\chi^2=17,5$ при $p_{1-2}<0,05$ и $p_{1-3}<0,05$.

Пациенты с холерическим типом темперамента отличались мезоморфным телосложением и нормостенической конституцией. Для них были характерны широкая грудная клетка, хорошо визуализируемые подкожные вены, тёплая и сухая кожа, умеренно развитый подкожно-жировой слой и хорошо выраженная мускулатура. Волосы у этих пациентов были жёсткими, густыми, чёрного цвета. Форма головы была удлинённой, несколько грубоватой, а верхние и нижние конечности - развитыми и крепкими. Различия по ряду признаков между флегматиками и холериками были статистически значимыми, $\chi^2=16,7$, $p_{1-2}<0,05$.

Пациенты с меланхолическим типом темперамента характеризовались эктоморфным телосложением, худощавостью и астенической конституцией. Кожа у них была сухой и холодной на ощупь, цвет кожных покровов - темноватым. Подкожно-жировая клетчатка была развита умеренно. Голова была небольших размеров, слегка удлинённой формы. Подкожные вены были

тонкими и подвижными. Волосы были мягкими, черноватого оттенка. Верхние и нижние конечности отличались тонкостью и относительной длиной. По ряду морфоконституциональных признаков различия между флегматиками и меланхоликами также были статистически значимыми, $\chi^2=15,3-25,3$, $p_{1-3}<0,05$.

Таким образом, пациенты с ИП отличались особенностями телосложения и психовегетативных реакций в зависимости от типологических особенностей индивидуума.

Психоневрологические нарушения у пациентов с ИП, по литературным данным, всегда сопутствуют и осложняют течение заболевания.

Все пациенты с флегматическим типом темперамента характеризовались эмоциональной холодностью, уравновешенностью и инертностью, которые отмечались в 100,0% наблюдений. Терпеливость выявлялась у 97,0% пациентов, выдержка к болезни - у 94,9%, приспособляемость в трудных ситуациях - у 93,1%. Наряду с этим утомляемость отмечалась у 90,1% пациентов, а снижение работоспособности - у 89,0% (рисунок 3.2).

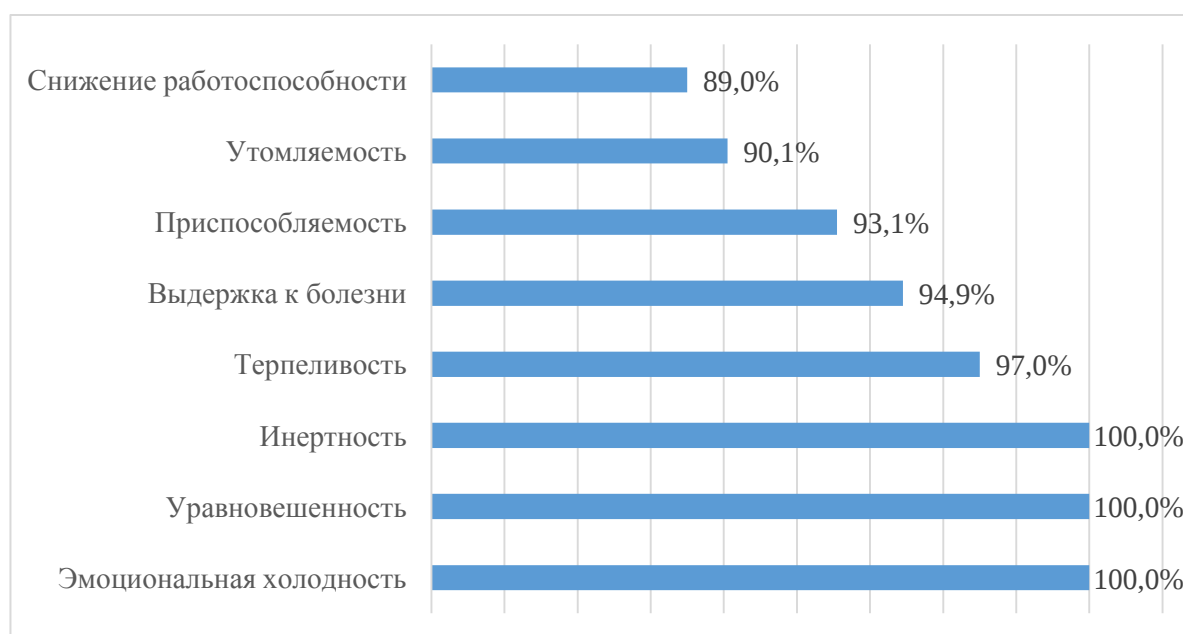


Рисунок 3.2. - Психоземotionalные особенности пациентов с флегматическим типом темперамента при интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Таким образом, пациенты с флегматическим типом темперамента при ИП отличались эмоциональной устойчивостью, сдержанностью и высокой терпеливостью к болезни, однако у большинства из них одновременно наблюдались признаки функционального истощения в виде утомляемости и снижения работоспособности.

Пациенты с холерическим типом темперамента характеризовались низкой стрессоустойчивостью, которая отмечалась у 97 (98,0%) из 99 наблюдений. Панические атаки выявлялись также у 97 (98,0%) пациентов, одышка - у 96 (97,0%), агрессивность - у 96 (97,0%), психологические срывы - у 94 (94,9%), сердцебиение - у 92 (92,9%). Дрожь во всём теле наблюдалась у 65 (65,7%) пациентов, обильное потоотделение - у 62 (62,6%), приступы удушья - у 33 (33,3%). Психомоторное возбуждение отмечалось у 17 (17,2%) пациентов, склонность к суициду - у 9 (9,1%), а дезориентация с острой токсической энцефалопатией - у 6 (6,1%) (рисунок 3.3). Таким образом, у пациентов с холерическим типом темперамента при ИП преобладали выраженные тревожно-аффективные и вегетативные нарушения.

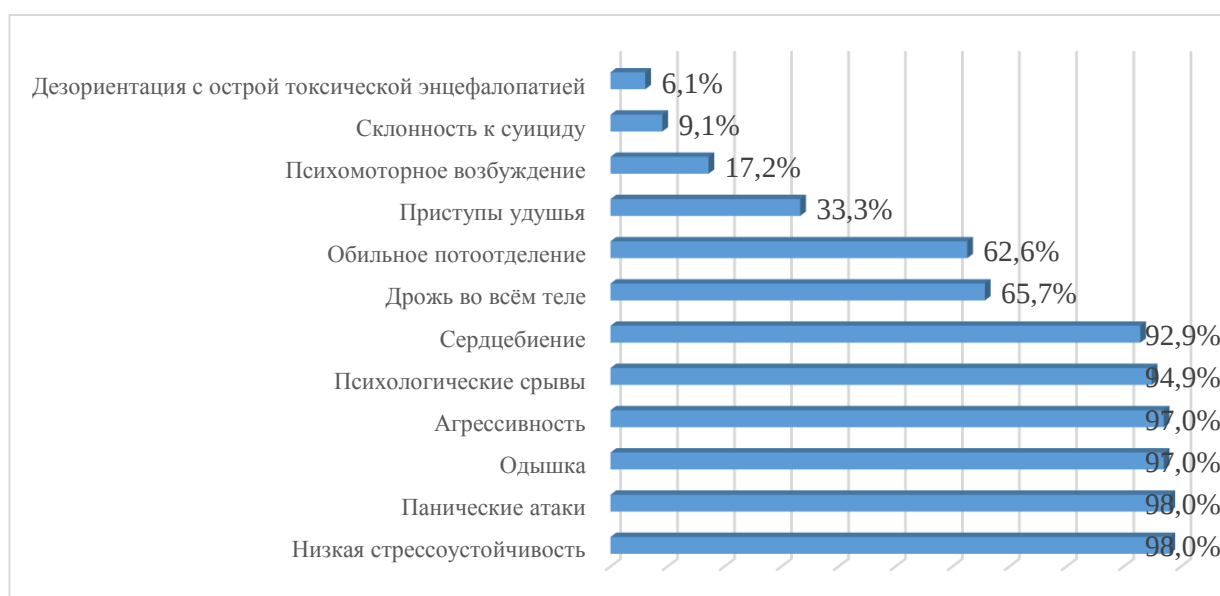


Рисунок 3.3. - Частота психоэмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов с холерическим типом темперамента при интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Все пациенты с меланхолическим типом темперамента характеризовались тревожно-депрессивным состоянием, которое отмечалось в 100,0%

наблюдений. Необоснованный страх одиночества выявлялся у 124 (89,2%) пациентов, страх смерти - у 110 (79,1%), пугливость - у 101 (72,7%), подозрительность к медицинским манипуляциям - у 90 (64,7%). Снижение работоспособности отмечалось у 88 (63,3%) пациентов, утомляемость - у 86 (61,9%), снижение концентрации внимания - у 63 (45,3%) (рисунок 3.4).



Рисунок 3.4. - Частота психоневрологических нарушений у пациентов с меланхолическим типом темперамента при интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19

Таким образом, пациенты с меланхолическим типом темперамента при ОКИП отличались выраженными тревожно-депрессивными и астеническими проявлениями, включая страх смерти и одиночества, эмоциональную неустойчивость и снижение когнитивной и функциональной активности.

3.2. Особенности клинического течения интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, в зависимости от типологических особенностей пациентов

Сравнительный анализ течения ИП в зависимости от типа темперамента показал статистически значимые различия в распределении степени тяжести заболевания, $p < 0,001$. У пациентов с флегматическим типом темперамента преобладало тяжёлое течение - 252 (75,2%) случая, тогда как среднетяжёлое течение отмечалось у 73 (21,8%) пациентов, а лёгкое - лишь у 10 (3,0%). У пациентов с меланхолическим типом темперамента наиболее часто

регистрировалось среднетяжёлое течение заболевания - 71 (51,1%) случай, тяжёлое течение наблюдалось у 51 (36,7%) больного, а лёгкое - у 17 (12,2%). У пациентов с холерическим типом темперамента, напротив, доминировало лёгкое течение заболевания - 60 (60,6%) случаев, тогда как среднетяжёлое и тяжёлое течение встречались значительно реже - у 19 (19,2%) и 20 (20,2%) пациентов соответственно (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Сопоставление тяжести течения ИП при COVID-19 у пациентов с различными типами темперамента (n=573)

Течение заболевания	Флегматики n=335	Меланхолики n=139	Холерики n=99	р общ	Попарные сравнения
Лёгкое	10 (3,0%)	17 (12,2%)	60 (60,6%)	<0,001	ФТ-МТ: <0,001;
Среднетяжёлое	73 (21,8%)	71 (51,1%)	19 (19,2%)		ФТ-ХТ: <0,001;
Тяжёлое	252 (75,2%)	51 (36,7%)	20 (20,2%)		МТ-ХТ: <0,001

Примечание: р - статистическая значимость различий долей соответствующей категории тяжести между типами темперамента. Для общего сравнения распределения тяжести течения между тремя группами использован критерий χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости 3x3: $\chi^2=255,033$; df=4; $p<0,001$. Попарные сравнения выполнены как post hoc анализ с использованием хи-квадрат Пирсона для таблицы 2x3, с поправкой Холма

Таким образом, тип темперамента был статистически значимо связан с тяжестью течения ИП при COVID-19: наиболее тяжёлое течение чаще отмечалось у флегматиков, тогда как у холериков преобладали лёгкие формы заболевания.

Сравнительный анализ клинических проявлений ИП при COVID-19 в зависимости от типа темперамента показал наличие статистически значимых различий по ряду симптомов. У пациентов с флегматическим типом темперамента чаще отмечались одышка в покое, сухой кашель и ломота в костно-суставной системе. У пациентов с холерическим типом темперамента статистически значимо чаще регистрировались одышка при физической нагрузке, кашель со слизистой мокротой, боль в мышцах, тошнота, температура выше 39 С и мелкопузырчатые хрипы. У пациентов с меланхолическим типом

темперамента чаще наблюдались температура тела ниже 38 С, рвота и крепитирующие хрипы. Статистически значимых различий между группами не выявлено по частоте кровохарканья, потери обоняния и вкусовых ощущений, а также диареи.

Таблица 3.2. - Сравнительная характеристика клинических проявлений ИП у пациентов с различными типами темперамента

Клинический симптом	Флегматики n=335	Меланхолики n=139	Холерики n=99	p-value
Одышка в покое	252 (75,2%)	67 (48,2%)	30 (30,3%)	<0,001
Одышка при физической нагрузке	51 (15,2%)	72 (51,8%)	69 (69,7%)	<0,001
Сухой кашель	279 (83,2%)	73 (52,5%)	47 (47,5%)	<0,001
Кашель со слизистой мокротой	59 (17,6%)	66 (47,5%)	52 (52,5%)	<0,001
Кровохарканье	93 (27,7%)	39 (28,1%)	19 (19,2%)	0,205
Потеря обоняния и вкусовых ощущений	71 (21,1%)	39 (28,1%)	23 (23,2%)	0,273
Диарея	67 (20,0%)	33 (23,7%)	29 (29,3%)	0,139
Конъюнктивит	59 (17,6%)	30 (21,6%)	29 (29,3%)	0,039
Боль в мышцах	48 (14,3%)	38 (27,3%)	31 (31,3%)	<0,001
Ломота в костно-суставной системе	178 (53,1%)	49 (35,3%)	29 (29,3%)	<0,001
Тошнота	97 (29,0%)	68 (48,9%)	59 (59,6%)	<0,001
Рвота	73 (21,8%)	63 (45,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Температура >39 С	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29 (29,3%)	<0,001
Температура <38 С	136 (40,6%)	123 (88,5%)	30 (30,3%)	<0,001
Озноб	78 (23,3%)	63 (45,3%)	39 (39,4%)	<0,001
Потливость	77 (23,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Мелкопузырчатые хрипы	83 (24,8%)	16 (11,5%)	37 (37,4%)	<0,001
Крепитирующие хрипы	203 (60,5%)	123 (88,5%)	39 (39,4%)	<0,001

Примечание: р - статистическая значимость различий частоты клинических симптомов между группами темперамента. Для строк без нулевых частот использован критерий хи-квадрат Пирсона для таблиц сопряженности 2х3. Для строк «Рвота», «Температура >39 С» и «Потливость» использован точный критерий Фишера-Фримена-Холтона

Температурная реакция у пациентов различалась в зависимости от типа темперамента. Высокая температура тела выше 39 С регистрировалась только у пациентов с холерическим типом темперамента - у 29 (29,3%) человек, тогда

как температура ниже 38 С наиболее часто отмечалась у меланхоликов - у 123 (88,5%) пациентов. Озноб статистически значимо чаще наблюдался у меланхоликов и холериков по сравнению с флегматиками (таблица 3.2).

Аускультативные проявления также различались между группами. Мелкопузырчатые хрипы чаще встречались у холериков - 37 (37,4%), тогда как крепитирующие хрипы наиболее часто выслушивались у меланхоликов - 123 (88,5%) пациентов.

Таким образом, клиническая картина ИП при COVID-19 имела статистически значимые особенности в зависимости от типа темперамента пациента.

3.3. Микробный пейзаж мокроты у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от типов темперамента

Вирусная, бактериальная и грибковая ассоциация при COVID-19, прежде всего, зависит от мукозального иммунитета (местного иммунитета, иммунитет слизистых оболочек организма человека) [102]. Во всех случаях тяжёлого течения ОКИП у пациентов наблюдаются вирусно-бактериальные микст-инфекции, обусловленные присоединением вторичной бактериальной и грибковой микрофлоры, что, несомненно, приводит к усугублению течения основного заболевания.

По литературным данным, повышение температуры тела чаще при вирусной инфекции длится не более 3-х - 5-и дней и продолжение гипертермии более 5 дней свидетельствует о присоединении вторичной инфекции [21].

При интерстициальной пневмонии (ИП) компьютерная томография органов грудной клетки на фоне снижения прозрачности лёгочной паренхимы позволяет выявлять симптом «матового стекла» и инфильтративные изменения, появление которых может свидетельствовать о присоединении вторичной бактериальной инфекции [155; 160; 211].

В отечественной и зарубежной литературе описывается, что ассоциация бактериальной и вирусной инфекции удваивает смертность [62; 88].

Нами проанализирован и сопоставлен микробный пейзаж пациентов с ИП при COVID-19 в зависимости от типологических особенностей индивидуума.

Из 335 пациентов с флегматическим типом темперамента, страдающих ИП, бактериальная пневмония была зарегистрирована у 187 (55,8%) человек.

Анализ микробиологического профиля мокроты показал, что частота бактериальной пневмонии у пациентов с ИП различалась в зависимости от типа темперамента. Среди пациентов с флегматическим типом темперамента бактериальная пневмония была зарегистрирована у 187 из 335, или 55,8% наблюдений. В этой подгруппе в мокроте выявлялись *S. aureus* - у 123 (65,8%) пациентов, *S. pyogenes* - у 77 (41,2%), *Klebsiella* - у 55 (29,4%), *Candida albicans* - у 55 (29,4%), *Herpes simplex* - у 27 (14,4%) и ЦМВ - у 25 (13,4%).

Среди 139 пациентов с меланхолическим типом темперамента бактериальная пневмония была зарегистрирована у 73 (52,5%) человек. В мокроте у этой категории пациентов выявлялись *S. aureus* - у 39 (53,4%), *S. pyogenes* - у 37 (50,7%), *Candida albicans* - у 53 (72,6%) и ЦМВ - у 29 (39,7%) больных.

Среди 99 пациентов с холерическим типом темперамента бактериальная пневмония была зарегистрирована у 33 (33,3%) человек. В мокроте у этой категории пациентов выявлялись *S. aureus* - у 19 (57,6%) и *S. pyogenes* - у 14 (42,4%) больных (рисунок 3.5).

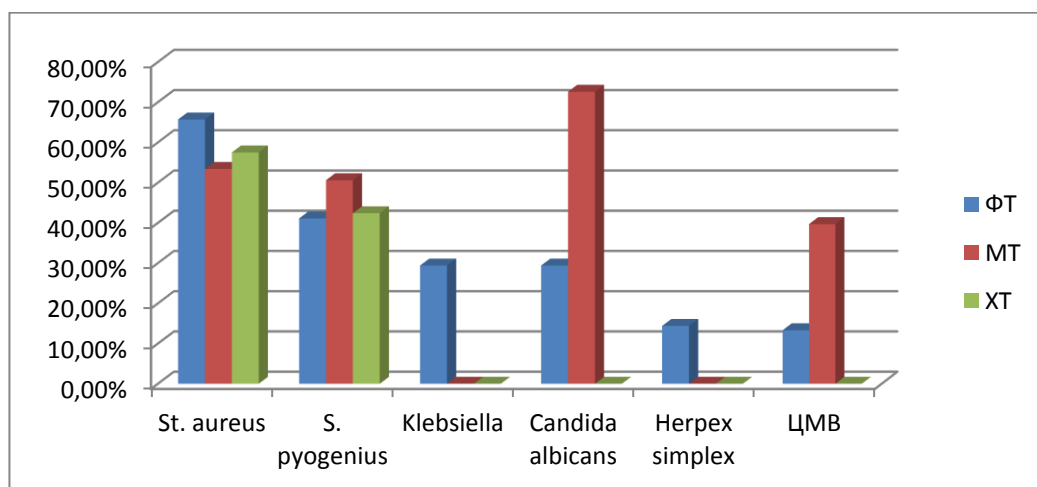


Рисунок 3.5. - Частота выявления микроорганизмов в мокроте у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 и сопутствующей бактериальной пневмонией в зависимости от типа темперамента.

Сравнительный анализ показал, что бактериальная пневмония статистически значимо реже встречалась у пациентов с холерическим типом темперамента, $p < 0,001$. По частоте выявления *S. aureus* и *S. pyogenes* статистически значимых различий между группами не обнаружено, $p = 0,327$ и $p = 0,373$ соответственно. В то же время *Klebsiella* выявлялась только у пациентов с флегматическим типом темперамента, *Candida albicans* значительно чаще определялась у пациентов с меланхолическим типом темперамента, *Herpes simplex* обнаруживался только у флегматиков, а ЦМВ преобладал у меланхоликов; различия по всем указанным микроорганизмам были статистически значимыми, $p = 0,001$.

При продолжении гипертермии более 5 дней, при обнаружении бактериальных ассоциаций в мокроте, рентгенологических признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции ни в коем случае нельзя игнорировать назначение антибактериальной терапии при вирусно-бактериальных пневмониях.

Антибиотикотерапия должна применяться только по строгим показаниям с учётом анализа мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам.

3.4. Характерные рентгенологические признаки интерстициальной пневмонии при COVID-19

Рентгенологическая картина ИП при COVID-19 зависит, прежде всего, от стадии заболевания, тяжести течения, степени поражения лёгочной паренхимы и наличия лёгочных и внелёгочных осложнений.

В диагностике ИП КТВР играет решающее значение.

Нами были выявлены различные рентгенологические проявления у пациентов с ИП в зависимости от объёма поражения паренхимы лёгких, от тяжести течения заболевания, от наличия сопутствующих патологий и типологических особенностей индивидуума.

Сопоставление клинических проявлений у пациентов с ОКИП в зависимости от типов темперамента представлено в таблице 3.3.

Как представлено в таблице 3.3, рентгенологическая локализация пневмонического очага у пациентов с ИП, ассоциированной с COVID-19 различалась в зависимости от типа темперамента. У пациентов с флегматическим типом темперамента наиболее часто поражалось левое нижнее лёгкое - 163 (48,7%). В целом нижнедолевая локализация, включающая правую и левую нижние доли, у этой группы встречалась у 210 (62,7%) пациентов. У пациентов с меланхолическим типом темперамента наиболее частой локализацией также было левое нижнее лёгкое - 41 (29,5%), а суммарная нижнедолевая локализация отмечалась у 56 (40,3%) больных. У пациентов с холерическим типом темперамента чаще поражалась верхняя доля левого лёгкого - 43 (43,4%), тогда как нижнедолевая локализация наблюдалась у 16 (16,2%) пациентов.

Таблица 3.3. - Сравнительная характеристика рентгенологической локализации пневмонического очага у пациентов с ИП при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

Локализация пневмонического очага	ФТ n=335	МТ n=139	ХТ n=99	p-value
Правое лёгкое, верхняя доля	45 (13,4%)	29 (20,9%)	37 (37,4%)	<0,001
Левое лёгкое, верхняя доля	80 (23,9%)	37 (26,6%)	43 (43,4%)	0,002
Правое лёгкое, средняя доля	0 (0,0%)	17 (12,2%)	3 (3,0%)	<0,001
Правое лёгкое, нижняя доля	47 (14,0%)	15 (10,8%)	6 (6,1%)	0,084
Левое лёгкое, нижняя доля	163 (48,7%)	41 (29,5%)	10 (10,1%)	<0,001
Нижнедолевая локализация суммарно	210 (62,7%)	56 (40,3%)	16 (16,2%)	<0,001
Общее сравнение распределения				<0,001

Примечание: основной анализ выполнен по критерию χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости 3x5; $\chi^2=113,282$; $df=8$; $p<0,001$. В строках с отдельными локализациями приведены дополнительные post hoc сравнения частоты каждой локализации между группами темперамента по таблицам 2x3; использованы критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера-Фримена-Холтона при малых ожидаемых частотах. Построчные p-value скорректированы методом Холма

Общее распределение рентгенологической локализации пневмонического очага между группами различалось статистически значимо, $p<0,001$. При дополнительном post hoc анализе с поправкой Холма статистически значимые различия сохранялись для правой верхней, левой верхней, правой средней и

левой нижней локализации, тогда как для правой нижней доли значимых различий не выявлено, $p=0,084$. Следовательно, суммарная нижнедолевая локализация пневмонического очага у пациентов с флегматическим типом темперамента встречалась в 1,6 раза чаще, чем у пациентов с меланхолическим типом темперамента.

Сопоставление рентгенологических проявлений у пациентов с ОКИП с учётом типов темперамента представлено в таблице 3.4. Анализ показал, что частота большинства рентгенологических признаков статистически значимо различалась между группами.

Таблица 3.4. - Сравнительная характеристика рентгенологических признаков у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

Рентгенологический признак	ФТ n=335	МТ n=139	ХТ n=99	p-value
Рассеянные и рассеянно-разнородные снижения пневматизации лёгочной паренхимы в виде «матового стекла»	142 (42,4%)	88 (63,3%)	90 (90,9%)	<0,001
Двусторонние обширные долевые интерстициальные инфильтраты в нижних долях и прикорневой зоне	252 (75,2%)	51 (36,7%)	20 (20,2%)	<0,001
Деструкция лёгочной структуры и утолщение межалвеолярных перегородок в виде «сотových» видоизменений	193 (57,6%)	27 (19,4%)	9 (9,1%)	<0,001
Интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем	53 (15,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Расширение просвета бронхов	50 (14,9%)	25 (18,0%)	19 (19,2%)	0,509
Диффузные интерстициальные изменения в паренхиме лёгких	333 (99,4%)	97 (69,8%)	15 (15,2%)	<0,001

Примечание: Для строк без малых ожидаемых частот использован критерий χ^2 Пирсона для таблиц 2x3. Для строки «Интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем» использован точный критерий Фишера-Фримена-Холтона. В столбце p-value приведены значения p, скорректированные методом Холма с учётом множественных сравнений по всем строкам таблицы

У пациентов с флегматическим типом темперамента чаще выявлялись двусторонние обширные долевые интерстициальные инфильтраты в нижних долях и прикорневой зоне - 252 (75,2%), деструкция лёгочной структуры и утолщение межалвеолярных перегородок по типу «сотových» видоизменений - 193 (57,6%), а также диффузные интерстициальные изменения в паренхиме

лёгких - 333 (99,4%). Кроме того, только у пациентов этой группы отмечалось интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем - 53 (15,8%) случая.

У пациентов с холерическим типом темперамента наиболее часто регистрировались рассеянные и рассеянно-разнородные снижения пневматизации лёгочной паренхимы по типу «матового стекла» - 90 (90,9%). У пациентов с меланхолическим типом темперамента частота данного признака также была высокой и составила 88 (63,3%).

Следовательно, рентгенологическая картина ОКИП имела выраженные особенности в зависимости от типа темперамента. После коррекции по Холму статистически значимые различия сохранялись для всех представленных признаков, за исключением расширения просвета бронхов, $p=0,509$.

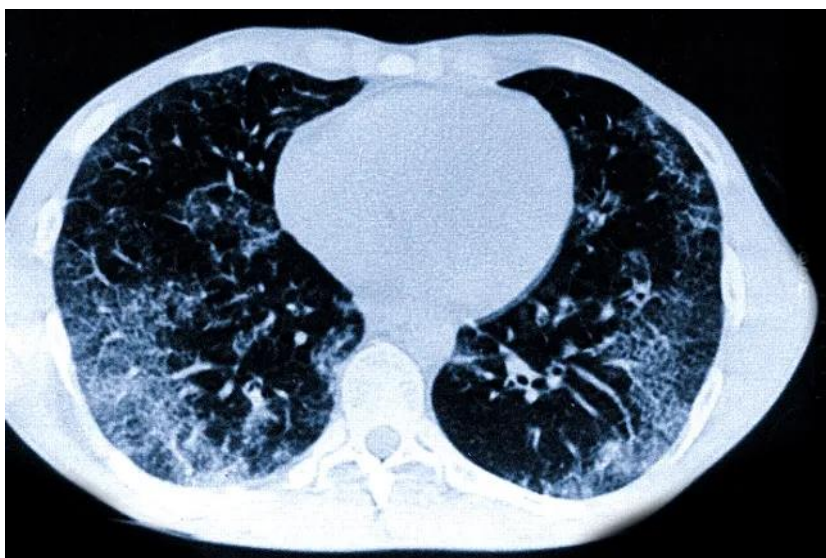


Рисунок 3.6. - Картина «матового стекла» на КТВР у пациента В., 1966 года рождения, с интерстициальной пневмонией при COVID-19 и флегматическим типом темперамента

Нарушение структуры, снижение пневматизации и утолщение междольковых перегородок в виде «сотового лёгкого» указывают на формирование фиброзных изменений (рисунок 3.7).



Рисунок 3.7. - На КТВР проявления «сотового лёгкого» у пациентки В., 1963 года рождения

Следует отметить, что объём поражения лёгочной ткани у пациентов с ИП различался в зависимости от типа темперамента, что представлено в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Сравнительная характеристика степени поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов с ИП при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

Объём поражения лёгочной паренхимы	Флегматики n=335	Меланхолики n=139	Холерики n=99	р	Попарные сравнения
КТ1 - не более 25%	0 (0,0%)	7 (5,0%)	73 (73,7%)	<0,001	ФМ: <0,001 ФХ: <0,001 МХ: <0,001
КТ2 - 25-50%	12 (3,6%)	105 (75,5%)	10 (10,1%)		
КТ3 - 50-75%	220 (65,7%)	8 (5,8%)	13 (13,1%)		
КТ4 - более 75%	103 (30,7%)	19 (13,7%)	3 (3,0%)		

Примечание: р - статистическая значимость различия распределения категорий КТ1-КТ4 между типами темперамента (по критерию χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости 3x4; $\chi^2=685,582$; $df=6$; $p<0,001$). Для множественных попарных сравнений применена поправка Холма

У пациентов с флегматическим типом темперамента преобладали КТ3 и КТ4, соответствующие поражению лёгочной ткани в объёме 50-75% и более 75%: 220 (65,7%) и 103 (30,7%) случаев соответственно. У пациентов с холерическим типом темперамента чаще визуализировалась КТ1, то есть поражение лёгочной ткани не более 25%, что отмечалось у 73 (73,7%) пациентов. У пациентов с меланхолическим типом темперамента наиболее часто выявлялась КТ2, соответствующая поражению лёгочной ткани в объёме 25-50%, - у 105 (75,5%) больных.

Сравнительный анализ показал, что распределение степени поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии статистически значимо различалось между группами темперамента, $p < 0,001$.

Таким образом, у пациентов с флегматическим типом темперамента визуализировалось наиболее значительное поражение лёгочной ткани по сравнению с пациентами с меланхолическим и холерическим типами темперамента.

Обнаружение мутноватых пятен по типу «матового стекла» свидетельствует о скоплении жидкости в альвеолах, увеличение степени поражения лёгочной паренхимы указывает на прогрессирование инфекционно-воспалительного процесса, тогда как деструкция структуры, снижение воздушности и утолщение межалвеолярных перегородок по типу «сотовых изменений» указывают на формирование фиброзных изменений.

3.5. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19

Патогенетические механизмы поражения сердца при COVID-19 обусловлены прямым повреждением кардиомиоцитов через рецепторы АПФ-2, системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией, гипоксией и перегрузкой правых отделов сердца вследствие лёгочной гипертензии. Развитие кардиомиопатий, тромбоваскулярных осложнений и наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета) утяжеляют течение интерстициальной пневмонии и повышают риск неблагоприятного исхода. .

У пациентов с флегматическим типом темперамента по сравнению со здоровыми лицами отмечалось повышение уровней ЛДГ, КФК и тропонина. Так, уровень ЛДГ составил $315 \pm 15,0$ Ед/л против $185 \pm 65,0$ Ед/л у здоровых лиц, уровень КФК - $287 \pm 11,5$ против $170,0 \pm 20,0$, а уровень тропонина - $2,9 \pm 0,3$ нг/мл против $0,5$ нг/мл у здоровых лиц.

Повышение кардиоспецифических биомаркеров, D-димера и ферритина,

подтверждает острое поражение миокарда [166].

Морфофункциональное состояние ССС при ИП зависит не только от тяжести течения, степени сатурации, сопутствующих патологий и степени поражения лёгочной паренхимы, но и от конституциональных особенностей каждого индивидуума в отдельности.

Пациенты с флегматическим типом темперамента по сравнению с холериками характеризовались более высокой частотой кардиомегалии (95,6%) и увеличения размеров правого желудочка, что, вероятно, связано с особенностями телосложения, наличием ожирения, отягощённым коморбидным фоном и развитием лёгочной гипертензии вследствие выраженного поражения лёгких. У пациентов с меланхолическим типом темперамента увеличение размеров сердца не выявлялось. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с флегматическим типом темперамента относятся к наиболее уязвимой группе по развитию морфофункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы при интерстициальной пневмонии.

При сравнительном анализе электрокардиографических показателей у пациентов с ИП с ФТ (ваготоники) наблюдали возрастание амплитуды и удлинение продолжительности QRS комплекса, увеличение интервала QT и амплитуды зубца Т, тогда как у пациентов с МТ обнаружено снижение амплитуды и укорочение продолжительности QRS комплекса и уменьшение интервала QT и амплитуды зубца Т, у пациентов с ХТ возрастание амплитуды и удлинение продолжительности QRS комплекса, увеличение интервала QT и амплитуды зубца Т.

Электрокардиографические изменения у больных ИП в зависимости от типа темперамента представлены в таблице 3.6.

Анализ показал, что снижение процессов реполяризации статистически значимо чаще регистрировалось у пациентов с флегматическим типом темперамента - у 273 (81,5%) человек, тогда как у пациентов с меланхолическим и холерическим типами темперамента этот показатель составил 95 (68,3%) и 15 (15,2%) соответственно, $p < 0,001$. Увеличение правого

желудочка также наиболее часто выявлялось у пациентов с ФТ - у 235 (70,1%) больных, тогда как у пациентов с МТ и ХТ оно наблюдалось лишь у 10 (7,2%) и 17 (17,2%) соответственно, $p<0,001$.

Ишемические изменения миокарда у пациентов с ФТ регистрировались в 100,0% случаев, тогда как у пациентов с МТ и ХТ они отмечались у 95 (68,3%) и 15 (15,2%) больных соответственно, $p<0,001$. Сердечная недостаточность также значительно чаще встречалась у пациентов с ФТ - у 197 (58,8%) человек, по сравнению с МТ - 3 (2,2%) и ХТ - 5 (5,1%), $p<0,001$.

Мерцательная аритмия статистически значимо чаще выявлялась у пациентов с ФТ по сравнению с пациентами с МТ, $p=0,009$. В то же время различия по частоте желудочковой экстрасистолы и неполной блокады правой ножки пучка Гиса после корректировки на множественные сравнения статистической значимости не достигали, $p=0,060$ и $p=0,077$ соответственно.

Таблица 3.6. - Сравнительный анализ ЭКГ-изменений у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

ЭКГ-показатель	ФТ n=335	МТ n=139	ХТ n=99	p-value	Попарные сравнения
Снижение процессов реполяризации	273 (81,5%)	95 (68,3%)	15 (15,2%)	<0,001	ФТ-МТ: 0,002; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001
Увеличение правого желудочка	235 (70,1%)	10 (7,2%)	17 (17,2%)	<0,001	ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: 0,022
Желудочковая экстрасистолия	46 (13,7%)	9 (6,5%)	17 (17,2%)	0,060	
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	39 (11,6%)	8 (5,8%)	14 (14,1%)	0,077	
Мерцательная аритмия	45 (13,4%)	6 (4,3%)	7 (7,1%)	0,018	ФТ-МТ: 0,009; ФТ-ХТ: 0,224; МТ-ХТ: 0,395
Ишемические изменения миокарда	335 (100,0%)	95 (68,3%)	15 (15,2%)	<0,001	ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001
Сердечная недостаточность	197 (58,8%)	3 (2,2%)	5 (5,1%)	<0,001	ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: 0,282

Примечание: каждая строка таблицы представляет отдельный ЭКГ-признак. Для общего межгруппового сравнения по каждой строке использован критерий χ^2 Пирсона для таблиц 2x3. Значения p-value в столбце «p-value» скорректированы методом Холма по всем строкам таблицы. Попарные сравнения выполнены как post hoc анализ по таблицам 2x2 с использованием точного критерия Фишера; p-value внутри каждой строки скорректированы методом Холма

Таким образом, сопоставление электрокардиографических изменений у больных ИП при COVID-19 показало, что признаки ишемического повреждения миокарда, перегрузки правых отделов сердца и сердечной недостаточности наиболее часто наблюдались у пациентов с флегматическим типом темперамента.

Высокая распространённость сердечной недостаточности среди пациентов с флегматическим типом темперамента может отражать сочетанное влияние миокардиального повреждения, перегрузки правых отделов сердца и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Развитие СН ассоциировано с увеличением продолжительности госпитализации и повышением риска неблагоприятного исхода.

Морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИП с учётом типа темперамента представлены в таблице 3.7. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с флегматическим типом темперамента значения большинства морфофункциональных параметров сердца и сосудов были выше, чем у пациентов с холерическим и меланхолическим типами темперамента, а также у здоровых лиц. Это касалось размеров правого предсердия, правого желудочка, левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки, диаметра аорты и ряда индексированных показателей.

Правожелудочковая дисфункция и лёгочная гипертензия у пациентов с флегматическим типом темперамента характеризовались увеличением размеров правого желудочка, что, вероятно, обусловлено выраженным поражением лёгких и хронической гипоксемией и может служить неблагоприятным прогностическим фактором течения COVID-19.

Таблица 3.7. - Сравнительная характеристика морфофункциональных параметров сердца и сосудов у пациентов с ИП при COVID-19 в зависимости от типа темперамента, Ме [Q1-Q3]

Параметр	Здоровые n=50	ФТ n=335	МТ n=139	ХТ n=99	p- value	Попарные различия
ФВ, %	67,39 [64,92-69,39]	46,86 [41,56-53,39]	56,94 [55,91-57,71]	63,52 [61,27-65,51]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; Зд-МТ <0,001; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001; ХТ-МТ <0,001
ПП, см	3,13 [3,09-3,17]	5,95 [5,91-5,99]	2,79 [2,28-3,30]	3,06 [2,68-3,66]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001
ПП/м ² , см	1,87 [1,84-1,92]	4,36 [4,29-4,41]	1,50 [0,98-2,12]	2,62 [2,32-2,98]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; Зд-ХТ 0,002; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001; ХТ-МТ <0,001
ПЖ, см	2,05 [1,99-2,09]	4,73 [4,68-4,79]	1,80 [1,41-2,32]	2,36 [2,32-2,39]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; Зд-ХТ 0,004; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001; ХТ-МТ <0,001
ПЖ/м ² , см	1,24 [1,19-1,29]	3,87 [3,84-3,90]	1,14 [0,70-1,64]	1,38 [1,19-1,61]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001
ЛП, см	2,87 [2,81-2,91]	4,65 [4,54-4,76]	2,52 [2,13-2,95]	3,48 [3,44-3,51]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; Зд-ХТ 0,002; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001; ХТ-МТ <0,001
ЛП/м ² , см	1,69 [1,67-1,72]	4,78 [4,74-4,82]	1,31 [0,97-1,79]	1,83 [1,81-1,85]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; Зд-ХТ 0,012; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001; ХТ-МТ <0,001
ЛЖ в диастолу, см	4,47 [4,42-4,52]	4,97 [4,91-5,03]	3,90 [3,30-4,46]	4,73 [4,08-5,29]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; Зд-ХТ <0,001; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001; ХТ-МТ <0,001
Толщина МЖП, см	0,75 [0,72-0,78]	2,98 [2,93-3,03]	0,86 [0,45-1,38]	0,88 [0,85-0,91]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; Зд-ХТ 0,018; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ

						<0,001
ЛА/м ² , см	1,07 [1,04-1,13]	2,79 [2,73-2,85]	1,45 [0,88-2,00]	1,18 [1,14-1,21]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; Зд-МТ 0,002; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001
Ао, см	1,61 [1,09-2,02]	3,67 [3,65-3,69]	1,52 [1,00-1,90]	1,66 [1,63-1,70]	<0,001	Зд-ФТ <0,001; ФТ-ХТ <0,001; ФТ-МТ <0,001

Примечание: Для общего межгруппового сравнения по каждому параметру использован Н-критерий Краскела-Уоллиса. Для post hoc анализа использовался тест Данна с поправкой Холма

У пациентов с холерическим типом темперамента морфофункциональные показатели в большинстве случаев занимали промежуточное положение, тогда как у пациентов с меланхолическим типом по ряду параметров регистрировались более низкие значения. Фракция выброса у пациентов с флегматическим типом темперамента была снижена по сравнению со здоровыми лицами и другими группами больных, что указывает на более выраженные функциональные нарушения миокарда.

Таким образом, морфофункциональные параметры сердца и сосудов у пациентов с флегматическим типом темперамента при ИП были наиболее изменены.

Следует отметить, что у пациентов с флегматическим типом темперамента и сердечной недостаточностью IIА, IIБ и III степени уровни тропонина (сТnI) были значимо выше, чем у пациентов с меланхолическим и холерическим типами темперамента. Повышение концентрации тропонина ассоциировалось с более выраженными морфофункциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, включая снижение фракции выброса левого желудочка и более частое выявление ишемических изменений миокарда, что свидетельствует о более тяжёлом поражении миокарда у данной категории пациентов.

Длительность пребывания в стационаре у пациентов с ИП различалась в зависимости от типа темперамента. У пациентов с флегматическим типом

темперамента медианная длительность госпитализации составила 27 [25-29] дней, у пациентов с меланхолическим типом - 16 [14-18] дней, у пациентов с холерическим типом - 12 [10-14] дней. Межгрупповые различия были статистически значимыми, $p < 0,001$. При попарном сравнении установлено, что длительность госпитализации у пациентов с флегматическим типом темперамента была значимо больше, чем у пациентов с меланхолическим и холерическим типами темперамента, а у пациентов с меланхолическим типом - значимо больше, чем у пациентов с холерическим типом, во всех случаях $p < 0,001$.

Таким образом, у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 выявлены морфофункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся повышением кардиоспецифических биомаркеров, структурным ремоделированием сердца, признаками перегрузки правых отделов и снижением сократительной функции миокарда. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с флегматическим типом темперамента, что позволяет рассматривать их как группу повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятного течения заболевания, требующую более тщательного кардиологического мониторинга.

Приводим клинический случай. Больной, 67 лет, житель района Рудаки. Поступил в клинику с жалобами на одышку, боль в области сердца и сердцебиение.

С его слов, страдает гипертонической болезнью в течение 7 лет. Состоит на диспансерном учёте по месту жительства, периодически принимает каптоприл. Ухудшение состояния связывает с вирусной инфекцией, внезапно ночью на фоне респираторной инфекции появилась одышка, слабость, боли в области сердца.

В связи с ухудшением общего состояния обратился в ГУ НМЦРТ, проведена КТВР, где обнаружена картина двусторонней полисегментарной пневмонии. В течение недели принимал арбидол.

На ЭКГ были зарегистрированы признаки диффузного поражения миокарда и гипертрофия левого желудочка и тахисистолическая форма фибрилляции предсердий.

На ЭхоКГ было обнаружено расширение полостей сердца и дилатация всех полостей сердца, значительное повышение давления в лёгочной артерии 73 мм рт. ст. и снижение ФВ до 45%.

Состояние над всей поверхностью лёгких больного при поступлении тяжёлое, пациент отличался невысоким ростом, эндоморфным и тучным телосложением, гиперстенической конституцией. Цвет кожи и слизистых оболочек красноватый, пальпаторно кожа была холодно-влажная, подкожно-жировая клетчатка была развита, волосы были мягкие, скудные и рыжеватые. Лимфатические узлы не пальпировались. Наблюдались отёки в области обеих голеней и стоп. Верхние и нижние конечности были несколько короткие и толстоватые. Подкожные вены не были видны, форма головы и лица была кругловатая.

Границы лёгких в пределах нормы, пальпаторно безболезненная. Перкуторно выслушивается лёгочный звук. Аускультативно выслушивались крепитирующие хрипы.

Перкуторно определялось расширение границ сердца. Аускультативно прослушивали приглушение тонов сердца и на верхушке выслушивали систолический шум. Пульс 110 уд. в мин., АД 175/85 мм рт. ст.

Язык обложен белым налётом. Живот большой за счёт ожирения, при пальпации болезненность в проекции желчного пузыря и поджелудочной железы. Селезёнка не пальпируется.

Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Дизурические расстройства отсутствуют.

Результаты лабораторных исследований: в гемограмме обнаружено повышение уровня эритроцитов (5,7 млн.) и гемоглобина (17 г/л), лейкоцитоз (10,5), лимфопения до 10%.

В биохимическом анализе крови было обнаружено: повышение уровня тропонина - 2,1 нг/мл с, КФК до 203 Ед/л, D-димера -1500нг/л, ферритина - 1950, антител IgG к коронавирусу - 15 ВАУ/мл, глюкозы в крови оказалось 6,5 ммоль/л; мочевины - 7,9 ммоль/л, креатинин - 103 мл/л; СКФ - 119 мл/мин.

УЗИ почек: обнаружено уплотнение чашечно-лоханочного комплекса обеих почек, диффузные изменения в печени и поджелудочной железе.

На основании вышеуказанных результатов исследования был выставлен диагноз: острый коронавирусный интерстициальный пневмонит. Лимфаденопатия средостения.

Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск 4. Острый инфекционно-аллергический миокардит. Фибрилляции предсердий. Лёгочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность II Б стадии.

Метаболизм-ассоциированный стеатогепатит. Хронический холецистит и панкреатит.

Хронический пиелонефрит в стадии обострения.

Проведённая антикоагулянтная, гипотензивная, мочегонная терапия, с последующей кортикостероидной терапией под контролем сахара крови и артериального давления, привела к улучшению состояния больного: уменьшилась одышка, нормализовались АД и показатели гемостаза, исчезли отеки в голенях и стопах.

Таким образом, своевременная диагностика инфекционно-аллергического миокардита у пациента с острым интерстициальным коронавирусным пневмонитом предотвратила развитие осложнений и летальный исход.

Клинический случай.

Пациентка Д., 69 лет, проживающая в Вахдатском районе, педагог, жаловалась на постоянную одышку, непродуктивный кашель, сердцебиение, лихорадку до 39,0°C, озноб, потерю обоняния и вкусовых ощущений, болевые ощущения в мышцах и в костно-суставной системе, на прогрессирующую слабость, недомогание. Со слов пациентки, в январе месяце 2020 года после контакта с больной подругой её начали беспокоить одышка, сухой кашель,

снижение обаяния, гипертермия и озноб. После чего начала лечится самостоятельно. Получала ципрофлоксацин per os, лазалван и арбидол.

Через 3 недели одышка стала постоянной, появилась прогрессирующая слабость, диарея, боли вокруг пупка схваткообразного характера, повысилась температура тела до 41⁰С, слабость.

В феврале месяце 2020 г. пациентка была госпитализирована в тяжёлом состоянии с выраженным интоксикационным синдромом и дыхательной недостаточностью в реанимационное отделение.

Объективно: цвет кожи лица и пальцев цианотичный, лимфатические узлы не увеличены, тучного телосложения, положение ортопноэ.

ЧД - 21 в 1 мин; аускультативно с 2-х сторон в нижних долях выслушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ЧСС - 113 в мин., АД 170/90 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в области поджелудочной железы, печень и селезёнка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

В гемограмме: эр. 5,700 000, Hb 165,0 г/л., лейкоциты - 7000; эозинофилы - 6%; нейтрофилы - 35%; лимфоциты - 25%, моноциты - 7%. В общем анализе мочи отклонений не было.

Биохимические анализы крови: глюкоза крови - 15 ммоль/л, креатинин - 56,0 мл/л, мочевины - 5,5 ммол/л. Д-димер - 1500нг/л, ферритин - 80 нг/л.

Сатурация - S02 - 75%. На КТВР визуализировалась.

Предварительно был поставлен диагноз: новый острый коронавирусный интерстициальный пневмонит, тяжёлое течение. Гипертоническая болезнь II ст. Сахарный диабет, II тип, компенсированная форма, ДН II-III степени. Ожирение II-III степени.

Была проведена комплексная терапия, включавшая противовирусные, антикоагулянтные и кортикостероидные препараты на фоне антибактериальной и гипогликемической поддержки.

После проведённого лечения общее состояние пациентки улучшилось, отмечалось исчезновение всех перечисленных симптомов.

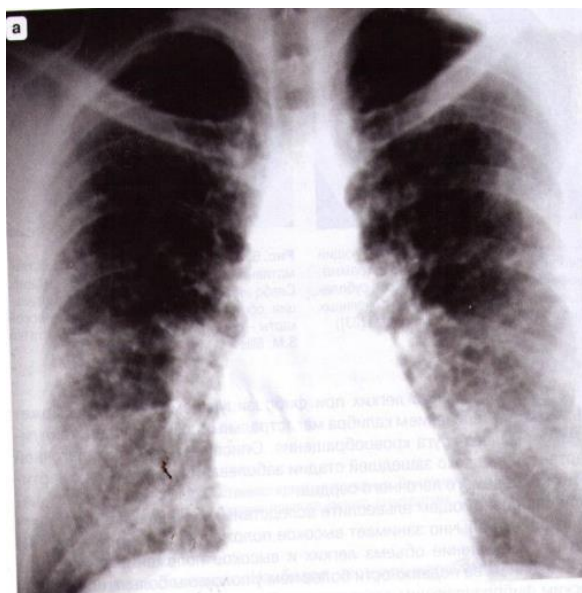


Рисунок 3.8. - Рентгенологическая картина пациентки «Д», 67 лет с фиброзирующим пневмонитом

На электрокардиографии - синусовая брадикардия, ЭОС отклонён вправо и признаки гипертрофии левого желудочка.

На КТВР визуализировалось проявление фиброза лёгких, бронхоэктазов, утолщение межалвеолярных перегородок в виде «сотового лёгкого» (рисунок 3.9).

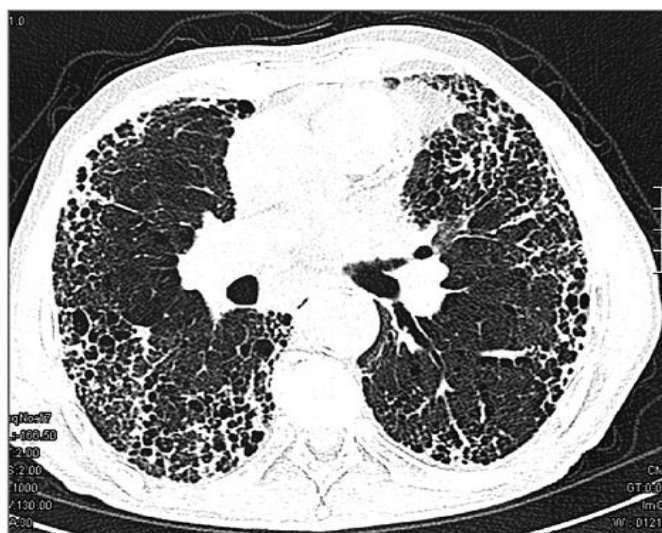


Рисунок 3.9. - КТВР у больной «А» с фиброзирующим пневмонитом

В связи с развитием пневмофиброза проведённая терапия оказалась малоэффективной.

Таким образом, представленный случай из клиники свидетельствует о том, что при несвоевременной диагностике НОКИП наблюдается ухудшение состояния пациента с последующим развитием пневмофиброза.

3.6. Мультикоморбидность и структура осложнений у пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19 с учётом типа темперамента

Сравнительная оценка и анализ коморбидного и мультиморбидного статуса у пациентов с ИП при COVID-19 в зависимости от типологических особенностей имеют весьма большую прогностическую значимость в течении и исходе заболевания.

Коморбидность - одновременное присутствие нескольких заболеваний, или развившиеся осложнения основного заболевания взаимосвязаны единым патогенетическим механизмом. Цитокиновый шторм является одним из осложнений ИП. При цитокиновом шторме увеличиваются провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10), фактор некроза опухоли (ФНО-α). Увеличение уровня сывороточного ИЛ-6, в основном, связано с падением уровня лимфоцитов и эндотелиальной дисфункцией [152; 169].

Цитокиновый шторм у пациентов с ИП статистически значимо чаще регистрировался у больных с флегматическим типом темперамента - у 250 из 335, или 74,6% пациентов. У пациентов с меланхолическим типом темперамента данное осложнение наблюдалось у 49 из 139, или 35,3%, а у пациентов с холерическим типом темперамента - у 20 из 99, или 20,2%. Межгрупповые различия были статистически значимыми, $p < 0,001$. (рисунок 3.10).

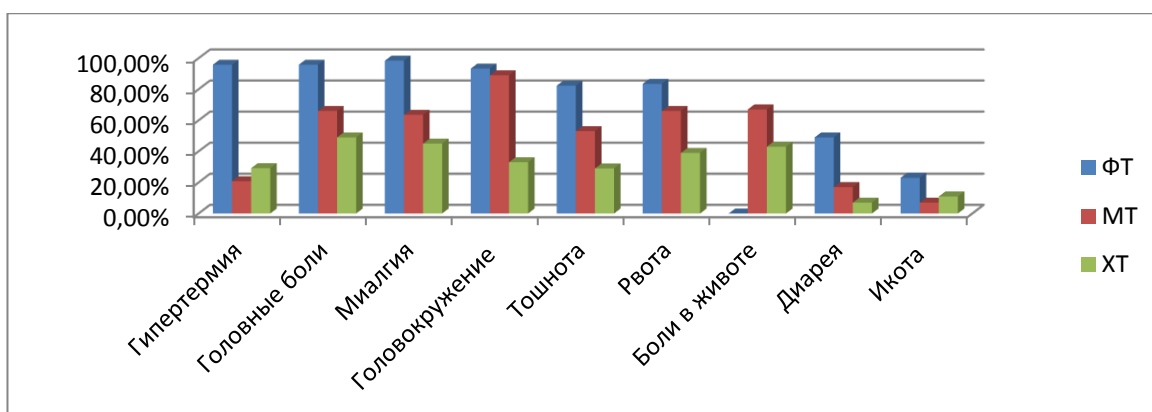


Рисунок 3.10. - Сравнительная характеристика частоты клинических симптомов у пациентов с ИП при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

На рисунке 3.10 представлены различия по частоте отдельных клинических симптомов у пациентов с ИП в зависимости от типа темперамента.

Необходимо отметить, что у пациентов с флегматическим типом темперамента на фоне развившегося цитокинового шторма выявлялись наиболее выраженные нарушения системы гемостаза и наиболее высокие уровни воспалительных маркеров. Как представлено в таблице 3.8, у пациентов с ФТ обнаружены повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, D-димера, гематокрита, фибриногена, ферритина, ИЛ-6 и СРБ. Наряду с этим у данной группы отмечались укорочение времени свёртывания крови и времени рекальцификации, а также снижение протромбинового индекса.

Таблица 3.8. - Сравнительная характеристика показателей гемостаза и маркеров воспаления у пациентов с ИП на фоне цитокинового шторма в зависимости от типа темперамента

Показатель	Здоровые n=50	ФТ n=250	МТ n=49	ХТ n=20	p- value	Попарные различия
Эритроциты, млн	4,5 [4,2-4,8]	6,7 [5,0-8,4]	3,0 [2,9-3,1]	5,7 [5,3-6,0]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-МТ: 0,009; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: 0,019; МТ-ХТ: <0,001
Гемоглобин, г/л	145,0 [137,1- 152,9]	173,7 [164,3- 181,1]	117,6 [107,3-123,6]	125,8 [122,8- 134,3]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001
D-димер, нг/л	496,5 [487,1- 505,0]	2500,0 [2481,3- 2515,8]	500,1 [491,6-507,1]	775,4 [759,7- 781,7]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-ХТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001;

						МТ-ХТ: <0,001
Гематокрит, %	36,4 [35,9-38,1]	79,0 [77,5-80,7]	22,8 [20,1-25,3]	43,4 [42,5-44,5]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-МТ: <0,001; Зд-ХТ: 0,003; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: 0,049
ВСК, мин	3,4 [2,4-4,2]	1,5 [1,1-1,9]	3,8 [2,7-4,9]	2,2 [1,9-2,4]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001
ВРК, сек	105,5 [99,9-111,2]	87,8 [83,5-91,6]	101,3 [91,0-107,2]	101,6 [98,1-106,5]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001
ТПГ, сек	510,7 [505,6-519,0]	657,6 [638,9-670,4]	508,2 [498,6-517,2]	504,2 [489,9-508,3]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001
ПИ, %	124,5 [117,1-132,6]	93,0 [87,7-98,4]	116,5 [110,9-122,8]	99,4 [95,9-103,3]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-ХТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: 0,001; МТ-ХТ: 0,014
Фибриноген, мг%	305,3 [295,2-313,2]	747,0 [735,1-761,5]	310,1 [299,7-322,7]	444,7 [427,4-461,2]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-ХТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001
Ферритин, нг/л	252,5 [242,6-258,7]	1300,2 [1286,5-1315,4]	151,9 [144,2-155,3]	271,8 [255,9-280,2]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-МТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001
ИЛ-6, пг/мл	5,3 [4,6-6,4]	27,5 [26,4-28,5]	7,9 [6,7-9,3]	10,8 [10,2-11,6]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-ХТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001
СРБ, мг/л	4,6 [4,3-4,9]	53,5 [52,5-54,5]	8,4 [7,7-9,2]	9,4 [9,2-10,1]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-МТ: <0,001; Зд-ХТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001

Примечание: Для общего межгруппового сравнения между здоровыми, ФТ, МТ и ХТ по каждому показателю использован Н-критерий Краскела-Уоллиса. Для post hoc анализа использован U-

критерий Манна-Уитни с поправкой Холма. В колонке «Попарные различия» приведены только статистически значимые пары

По сравнению со здоровыми лицами, а также пациентами с меланхолическим и холерическим типами темперамента у пациентов с ФТ уровни D-димера, фибриногена, ферритина, ИЛ-6 и СРБ были статистически значимо выше, во всех случаях $p < 0,001$. Полученные результаты указывают на более выраженные коагулопатические нарушения и воспалительный ответ у пациентов с флегматическим типом темперамента на фоне цитокинового шторма.

Острый респираторный дистресс-синдром у пациентов с ИП чаще регистрировался у больных с флегматическим типом темперамента - у 252 (75,2%) пациентов, тогда как у пациентов с меланхолическим типом темперамента он отмечался у 51 (36,7%), а у пациентов с холерическим типом темперамента - у 20 (20,2%). Межгрупповые различия были статистически значимыми, $p < 0,001$. Клинические проявления ОРДС представлены на рисунке 3.11.

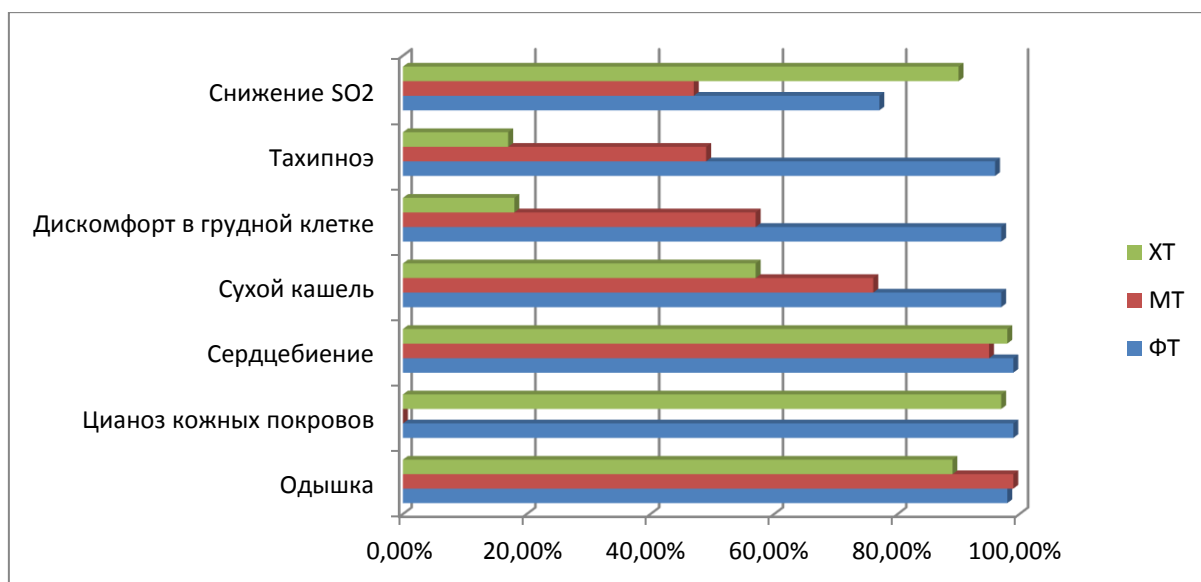


Рисунок 3.11. - Сопоставление клинических проявлений ОРДС у пациентов с ИП при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

Таким образом, ОРДС наиболее чаще развивался у пациентов с тяжёлым течением ИП и сопровождался резким снижением сатурации и клиническими проявлениями гипоксического состояния.

Острый инфекционно-аллергический миокардит (ОИАМ) у пациентов с ИП развился за счёт токсического влияния вирусов. В более половине случаев (57,0%) ОИАМ развился у пациентов с флегматическим темпераментом, тогда как среди холериков встречался лишь в 5% случаев, среди меланхоликов ни в одном случае не наблюдался.

Клиническая картина у пациентов с флегматическим и холерическим темпераментом отличалась одышкой (98,0% и 45%), тахикардией (100,0% и 40,0%), болевыми ощущениями в области сердца (97,0% и 29,0%), недомоганием (79,0% и 33,0%), субфебрильной гипертермией (56,0%; 19,0%), миалгией (79% и 19,0%), артралгией (73,0% и 17,0%).

На ЭКГ при ИП были обнаружены нарушения реполяризации, ритма и проводимости, смещение сегмента ST, выслушивался систолический шум, тоны сердца приглушены. На ЭхоКГ обнаруживали кардиомегалию. В сыворотке крови выявлено увеличение уровня тропонина, КФК и ЛДГ.

Тромботические осложнения отличались своими клиническими, электрокардиографическими, эхокардиографическими и компьютерно-томографическими проявлениями.

Сопоставление клинических проявлений тромботических осложнений НОКИП в зависимости от типов темперамента показало, что у пациентов с ФТ и ХТ (58,0% и 7,0%) наблюдались приступы удушья (98,0% и 19,0%), набухание шейных вен (88,0% и 20,0%), цианоз кожных покровов (83,0% и 20,0%), сухой раздражающий кашель (83,0% и 19,0%), одышка (80,0% и 20,0%), гипотония (79,0% и 53,0%), лихорадка в течение нескольких часов (79,0% и 5,0%), внезапные боли в грудной клетке (75,0% и 20,0%), недомогание (70,0% и 45,0%) тахикардия (49,0% и 47,0%), и кровохарканье (43,0% и 9,0%) (рисунок 3.11).

На ЭКГ были зарегистрированы высокий заострённый зубец Р во II, III отведениях AVF, глубокий зубец S в I стандартном отведении, глубокий зубец Q в III отведении, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, свидетельствующая о развитии проявлений ТЭЛА.

На ЭхоКГ обнаружены расширение и гипокинез правого желудочка, выбухание межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка, признаки лёгочной гипертензии, трикуспидальной регургитации. При этом давление в лёгочной артерии у пациентов с ФТ оказалось в 3,5 раза выше по сравнению со здоровыми лицами (Рсист. ЛА, мм рт.ст.: $50,0 \pm 3,7$ против $15,0 \pm 2,3$), тогда как этот показатель у пациентов с МТ был в пределах нормы. У пациентов с флегматическим темпераментом на ЭхоКГ в 7% случаев был обнаружен тромб в полости левого желудочка, что свидетельствует о перенесённом инфаркте миокарда.

В 23% случаев септический шок развивался у пациентов с флегматическим темпераментом вследствие вирусемии и присоединения вторичной инфекции, что, в свою очередь, привело к резкому снижению перфузии тканей с последующим развитием также острой полиорганной недостаточности. Септическое состояние сопровождалось выраженным интоксикационным синдромом, гипертермией (100%), выраженной одышкой (93,0%), гипотонией (95,0%), олигурией (49,0%) и нарушением сознания (47,0%) с отягощённым мультиморбидным статусом в виде: артериальной гипертензии и ИБС (99,4%), ожирения (100,0%), хронического панкреатита (86,0%), сахарного диабета (59,0%) и ХОБЛ (36,7%), в то же время все пациенты с МТ были подвержены гипотоническому состоянию, 98% случаев у этой категории лиц обнаружен хронический атрофический гастрит, в 93,5% случаев - анемии различного генеза, 23% случаев - ИБС, 16,5% случаев - хронический колит, тогда как пациенты с ХТ в 31,3% случаев страдали артериальной гипертензией, 25% случаев диффузно-токсическим зобом, 18% случаев - язвенной болезнью желудка, и в 11% случаев - хроническим панкреатитом.

3.7. Клинико-рентгенологические особенности постковидного пневмофиброза у пациентов с различными типологическими особенностями

Постковидный пневмофиброз в отличие от пневмосклероза характеризуется одновременным наличием изменённой ткани на фоне нормальной паренхимы лёгких, тогда как пневмосклероз отличается замещением паренхимы лёгких соединительной тканью. При этом снижается эластичность и растяжимость лёгочной ткани, сопровождавшиеся нарушением газообмена [117]. Постковидный пневмофиброз (ПКПФ) - это состояние, объединяющее развившиеся осложнения после перенесённой коронавирусной инфекции с продолжительностью от нескольких недель и месяцев, даже до года. Диагноз ПКПФ подтверждается положительным результатом ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2, или с обнаружением IgG или в сочетании с IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 [74; 85].

К основным патогенетическим механизмам развития постковидного синдрома относятся: на фоне иммунодефицитного состояния коронавирус, длительное время сохраняясь и размножаясь, негативно влияет на органы и системы, прежде всего, поражая внутренние оболочки сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию, формирование микротромбов, осаждение гиалуроновой кислоты в просвете альвеол с последующим развитием аутоиммунного воспаления, и фиброзные изменения в паренхиме лёгких [188; 167].

Следует отметить, что в клинической практике встречаются случаи частой подверженности риску развития постковидного синдрома среди определенных лиц по отношению к другим лицам.

Наши исследования показали, что постковидный синдром чаще выявлялся у пациентов с флегматическим и меланхолическим типами темперамента, перенесших среднетяжёлое и тяжёлое течение ИП (рисунок 3.12).

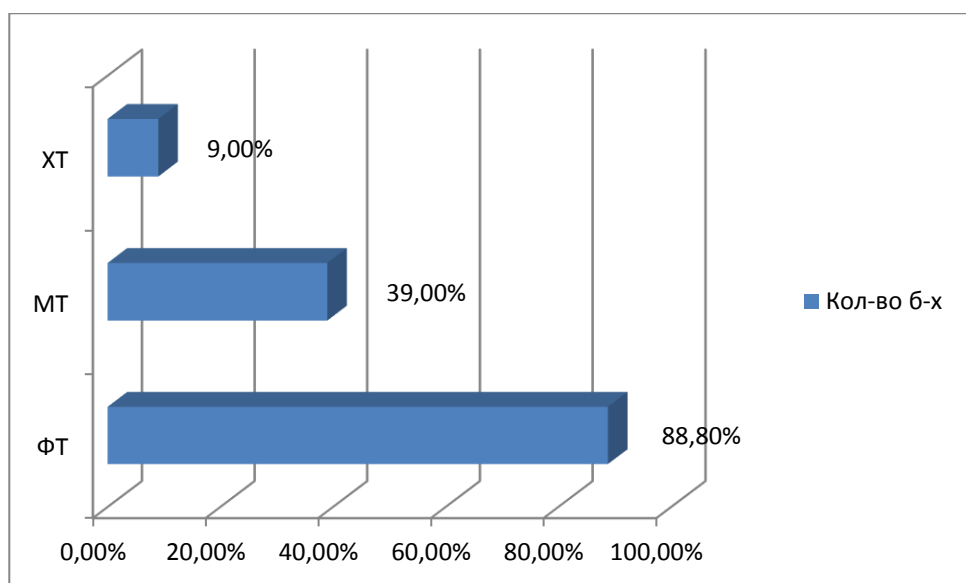


Рисунок 3.12. - Сравнительная частота ПКПФ у пациентов с ИП при COVID-19 в зависимости от типа темперамента

По данным рисунка 3.12, ПКПФ значительно чаще встречался у пациентов с флегматическим типом темперамента - в 88,8% случаев, тогда как у пациентов с меланхолическим типом темперамента он отмечался в 39,0% случаев, а у пациентов с холерическим типом темперамента - в 9,0%.

Среди пациентов, перенесших среднетяжёлое и тяжёлое течение НОКИП, отмечались сахарный диабет, ожирение II и III степени, бронхиальная астма и артериальная гипертензия. У пациентов с флегматическим типом темперамента, перенесших тяжёлую форму ОКИП, чаще наблюдался отягощённый мультиморбидный фон, включавший сахарный диабет, ожирение II и III степени, бронхиальную астму и хронический гепатит.

Длительность ПКПФ у больных ИП различалась в зависимости от типа темперамента. По данным рисунка 3.13, у пациентов с флегматическим типом темперамента продолжительность ПКПФ составляла около 12 месяцев, у пациентов с меланхолическим типом темперамента - до 7 месяцев, у пациентов с холерическим типом темперамента - до 3 месяцев.

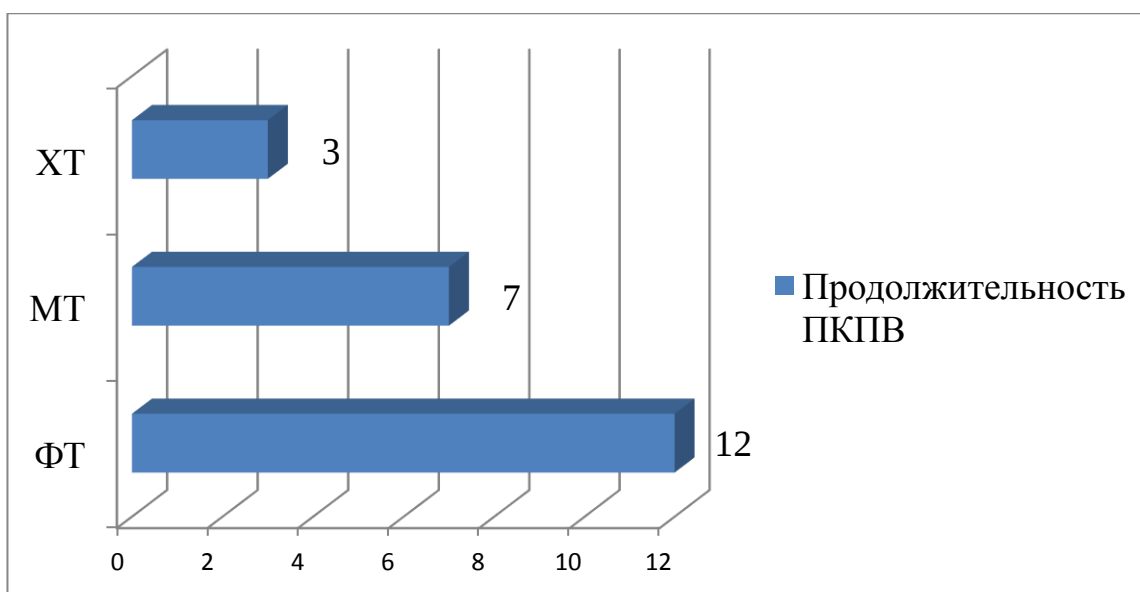


Рисунок 3.13. - Сравнительная продолжительность постковидного пневмофиброза у пациентов, перенёсших интерстициальную пневмонию при COVID-19, в зависимости от типа темперамента

Таким образом, наиболее длительное течение ПКПФ наблюдалось у пациентов с флегматическим типом темперамента, тогда как у пациентов с холерическим типом темперамента его продолжительность была наименьшей.

Самыми частыми симптомами ПКПФ у пациентов с ИП были одышка, покашливание, нарушение обоняния и вкуса, боль в области сердца, чувство разбитости, утомляемость, потливость, головные боли, головокружение, снижение памяти, сердцебиение, боли в поясничной области, психоэмоциональные расстройства и постковидная алопеция.

По данным рисунка 3.14, частота большинства клинических проявлений ПКПФ была выше у пациентов с флегматическим типом темперамента по сравнению с пациентами с меланхолическим и холерическим типами темперамента.

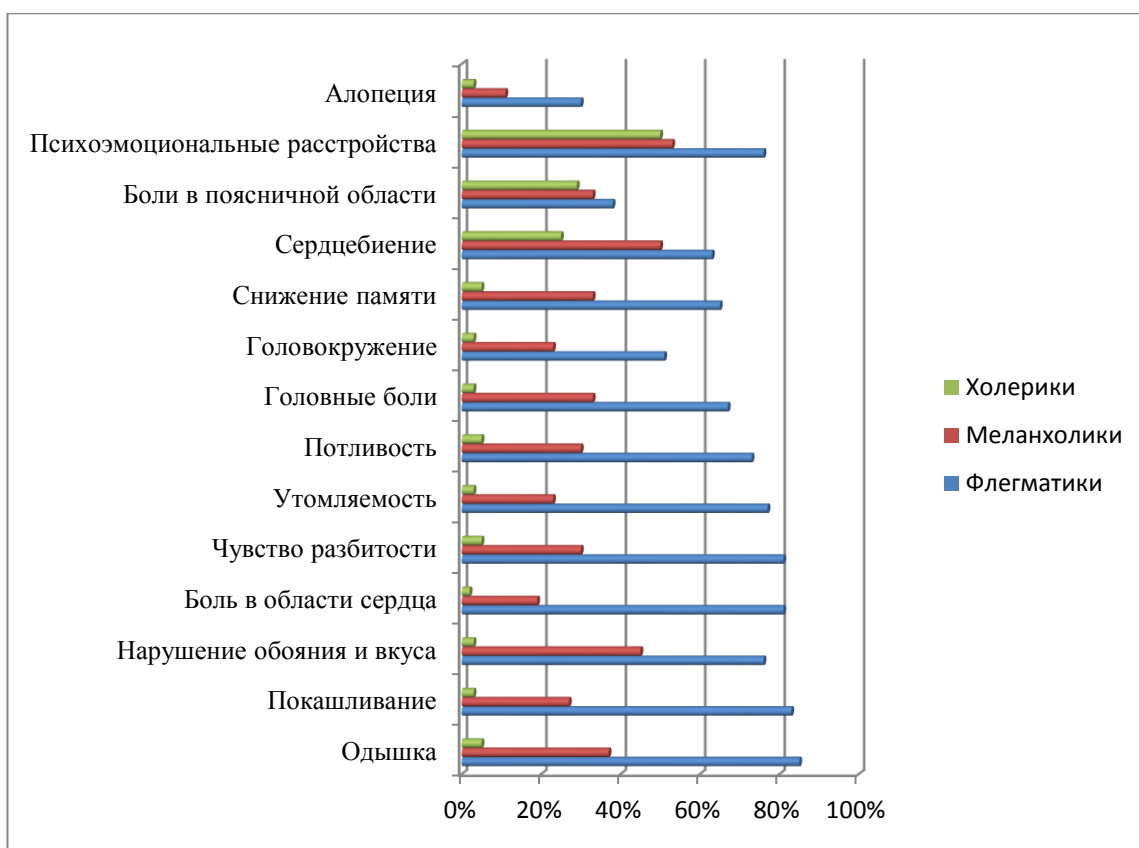


Рисунок 3.14. - Сравнительная частота основных клинических проявлений ПКПФ у пациентов, перенёвших интерстициальную пневмонию при COVID-19, в зависимости от типа темперамента.

Так, одышка отмечалась у 85%, 37% и 5% пациентов соответственно, покашливание - у 83%, 27% и 3%, нарушение обоняния и вкуса - у 76%, 45% и 3%, боль в области сердца - у 81%, 19% и 2%, чувство разбитости - у 81%, 30% и 5%, утомляемость - у 77%, 23% и 3%, потливость - у 73%, 37% и 9%, головные боли - у 67%, 33% и 3%, головокружение - у 51%, 23% и 3%, снижение памяти - у 65%, 33% и 5%, сердцебиение - у 63%, 50% и 25%, боли в поясничной области - у 38%, 33% и 29%, психоэмоциональные расстройства - у 76%, 53% и 50%, постковидная алопеция - у 30%, 11% и 3% соответственно.

Таким образом, по представленным данным клинические проявления ПКПФ были наиболее выражены у пациентов с флегматическим типом темперамента.

Изучение гемостаза у пациентов с ПКПФ показало, что у всех пациентов с ФТ уровень D-димера и ферритина (>1500 мкг/л) оставался высоким. Прижизненные мелкие тромботические осложнения косвенно проявлялись в

виде выраженной одышки, цианоза кожных покровов, болей в области сердца и в поясничной области, головокружения.

Сравнительный анализ показателей гемостаза у пациентов с ПКПФ в зависимости от типа темперамента представлен в таблице 3.9.

Таблица 3.9. - Сравнительная характеристика показателей гемостаза у пациентов с ПКПФ в зависимости от типа темперамента, Me [Q1-Q3]

Показатель	Здоровые n=50	ФТ n=295	МТ n=53	ХТ n=9	p-value	Попарные различия
Эритроциты, млн	4,5 [4,2- 4,8]	6,7 [5,7-7,7]	2,9 [2,7-3,1]	5,7 [5,3-5,9]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-МТ: <0,001; Зд-ХТ: 0,003; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: 0,008; МТ-ХТ: <0,001
Гемоглобин, г/л	145,0 [137,1- 152,9]	170,0 [160,4- 179,6]	118,3 [111,4- 125,2]	130,0 [122,1- 137,9]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-МТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: 0,030
Д-димер, нг/л	496,5 [487,1- 505,0]	2300,0 [2283,1- 2316,9]	510,0 [500,9- 519,1]	770,0 [758,2- 781,8]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-ХТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001
Гематокрит, %	36,4 [35,9- 38,1]	76,0 [74,1- 77,9]	27,0 [24,4- 29,6]	45,0 [43,6- 46,4]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-МТ: <0,001; Зд-ХТ: 0,002; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001
ВСК, мин	3,4 [2,4-4,2]	1,6 [1,3-1,9]	3,0 [2,5-3,5]	2,5 [2,3-2,7]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: 0,002
ВРК, сек	105,5 [99,9- 111,2]	89,0 [84,5-93,5]	105,0 [98,5- 111,5]	100,0 [93,7- 106,3]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: 0,004
ТПГ, сек	510,7 [505,6- 519,0]	659,0 [642,3- 675,7]	511,0 [500,4- 521,6]	507,0 [495,1- 518,9]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001
ПИ, %	124,5 [117,1- 132,6]	90,0 [84,9- 95,1]	118,0 [111,3- 124,7]	103,0 [98,1- 107,9]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-ХТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: 0,006

Фибриноген, мг%	305,3 [295,2- 313,2]	733,0 [720,2- 745,8]	315,0 [303,5- 326,5]	443,0 [435,6- 450,4]	<0,001	Зд-ФТ: <0,001; Зд-ХТ: <0,001; ФТ-МТ: <0,001; ФТ-ХТ: <0,001; МТ-ХТ: <0,001
--------------------	----------------------------	-------------------------	-------------------------	----------------------------	--------	---

Примечание: для общего межгруппового сравнения между здоровыми, ФТ, МТ и ХТ по каждому показателю использован Н-критерий Краскела-Уоллиса. Для post hoc анализа использован U-критерий Манна-Уитни с поправкой Холма. В колонке «Попарные различия» приведены только статистически значимые пары.

У пациентов с флегматическим типом темперамента выявлялись наиболее выраженные коагуляционные нарушения. В этой группе по сравнению со здоровыми лицами, а также пациентами с меланхолическим и холерическим типами темперамента были значительно выше уровни D-димера, гематокрита и фибриногена, а также более выражено укорочение времени свёртывания крови. Одновременно у пациентов с ФТ отмечалось снижение протромбинового индекса. У пациентов с меланхолическим типом темперамента обнаруживались наиболее низкие уровни эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, что соответствовало анемическому синдрому. У пациентов с холерическим типом темперамента показатели гемостаза в большинстве случаев занимали промежуточное положение между флегматиками и меланхоликами.

Таким образом, пациенты с флегматическим типом темперамента характеризовались наиболее выраженными коагуляционными нарушениями при ПКПФ, что позволяет рассматривать их как группу повышенного риска неблагоприятного постковидного течения.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ COVID-19 ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ

4.1. Сопоставление клинико-гематологических и гемокоагуляционных показателей

До настоящего времени нет единой утверждённой патогенетической терапии COVID-19, но современная терапия, прежде всего, включает противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную, дезинтоксикационную терапию с учётом тяжести течения, развившихся осложнений, сопутствующей патологии и возрастного аспекта.

Для сравнительной оценки противовирусных препаратов в комплексной терапии ИП при COVID-19 мы из общего количества пациентов отбирали с флегматическим (n=335; 73 и 73 чел.), меланхолическим (n=139; 69 и 70 чел.) и ХТ (n=99; 48 и 51 чел.), принимавших фавипиравир на фоне базисной и ИПТ, и подобное количество больных, получавших арбидол на фоне базисной и ИПТ.

ИПТ у пациентов с ФТ, страдающих ИП, была направлена на усиление активности нейродинамических реакций, устранение пассивности и инертности; у лиц с МТ на ликвидацию проявлений меланхолии и депрессивного состояния, тогда как с ХТ на подавление чрезмерной возбудимости и агрессивности (таблица 4.1).

Согласно данным таблицы 4.1, в обеих подгруппах после лечения наблюдалось уменьшение частоты основных клинических проявлений ИП. У пациентов, получавших фавипиравир, статистически значимая положительная динамика была отмечена практически по всем признакам. Наиболее заметное снижение зарегистрировано по одышке в покое и при физической нагрузке, боли в мышцах, ломоте в костно-суставной системе, тошноте, рвоте, ознобу и крепитирующим хрипам. У больных, лечившихся арбидолом, также отмечалось

статистически значимое уменьшение большинства симптомов, однако по кровохарканью различия статистической значимости не достигали.

Таблица 4.1. - Динамика клинических проявлений у пациентов с флегматическим темпераментом и ИП на фоне различных схем противовирусной терапии, абс (%)

Клиническое проявление	Фавипиравир + БТ + ИПТ			Арбидол + БТ + ИПТ		
	до	После	P	До	после	P
Одышка в покое	73 (100,0%)	38 (52,1%)	<0,001	72 (98,6%)	43 (58,9%)	<0,001
Одышка при физической нагрузке	73 (100,0%)	38 (52,1%)	<0,001	70 (95,9%)	43 (58,9%)	<0,001
Сухой кашель	39 (53,4%)	19 (26,0%)	<0,001	38 (52,1%)	20 (27,4%)	0,001
Кашель со слизистой мокротой	34 (46,6%)	17 (23,3%)	<0,001	35 (47,9%)	23 (31,5%)	0,003
Кровохарканье	23 (31,5%)	13 (17,8%)	0,014	20 (27,4%)	15 (20,5%)	0,063
Потеря обоняния и вкусовых ощущений	35 (47,9%)	17 (23,3%)	<0,001	35 (47,9%)	20 (27,4%)	0,001
Диарея	35 (47,9%)	16 (21,9%)	<0,001	33 (45,2%)	17 (23,3%)	<0,001
Конъюнктивит	33 (45,2%)	15 (20,5%)	<0,001	30 (41,1%)	15 (20,5%)	<0,001
Папулы и уртикарные высыпания	32 (43,8%)	16 (21,9%)	<0,001	31 (42,5%)	17 (23,3%)	0,001
Боль в мышцах	67 (91,8%)	33 (45,2%)	<0,001	65 (89,0%)	40 (54,8%)	<0,001
Ломота в костно-суставной системе	63 (86,3%)	30 (41,1%)	<0,001	65 (89,0%)	33 (45,2%)	<0,001
Тошнота	55 (75,3%)	20 (27,4%)	<0,001	53 (72,6%)	21 (28,8%)	<0,001
Рвота	43 (58,9%)	19 (26,0%)	<0,001	40 (54,8%)	22 (30,1%)	<0,001
Температура <39°C	35 (47,9%)	11 (15,1%)	<0,001	34 (46,6%)	23 (31,5%)	0,003
Озноб	35 (47,9%)	13 (17,8%)	<0,001	33 (45,2%)	15 (20,5%)	<0,001
Потливость	30 (41,1%)	15 (20,5%)	<0,001	30 (41,1%)	17 (23,3%)	0,001
Крепитирующие хрипы	48 (65,8%)	24 (32,9%)	<0,001	47 (64,4%)	25 (34,2%)	<0,001
Сухие свистящие хрипы	25 (34,2%)	16 (21,9%)	0,024	26 (35,6%)	18 (24,7%)	0,024

Примечание: внутригрупповые сравнения выполнены по точному критерию Мак-Немара, при межгрупповых сравнениях до и после лечения статистически значимых различий не отмечено (по точному критерию Фишера)

При межгрупповом сопоставлении до начала лечения статистически значимых различий по всем клиническим проявлениям не выявлено, что подтверждает хорошую исходную сопоставимость подгрупп. После завершения лечения межгрупповые различия также отсутствовали.

Сравнительный анализ показателей гемограммы у пациентов с ОКИП и флегматическим темпераментом показал, что после лечения в обеих группах отмечалось уменьшение выраженности воспалительных изменений периферической крови (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Сравнительный анализ показателей гемограммы у пациентов с ИП с флегматическим темпераментом до и после получения противовирусных препаратов, Ме [Q1-Q3]

Показатель гемограммы	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ до (n=73)			Арбидол + БТ + ИПТ до (n=73)			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,5 [4,2-4,8]	7,0 [6,0-8,0]	5,5 [5,3-5,7]	<0,001	6,7 [6,2-7,2]	6,3 [6,0-6,6]	0,008	>0,05	<0,001
Гемоглобин, г/л	145,0 [137,1-152,9]	167,1 [158,0-176,2]	155,1 [146,4-163,8]	<0,001	164,0 [155,0-173,0]	159,3 [150,0-168,3]	>0,05	>0,05	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	301,3 [285,4-317,2]	590,0 [571,7-608,3]	550,6 [534,2-566,0]	<0,001	453,0 [439,7-466,3]	405,4 [393,4-416,1]	<0,001	>0,05	<0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,9 [5,5-6,3]	19,7 [18,0-21,4]	14,7 [13,5-15,8]	<0,001	19,3 [17,9-20,7]	16,0 [15,1-16,8]	<0,001	>0,05	<0,001
П/я, %	3,5 [3,3-3,7]	2,0 [1,8-2,2]	2,5 [2,2-2,8]	<0,001	2,1 [2,0-2,2]	2,9 [2,6-3,2]	<0,001	>0,05	<0,001
С/я, %	57,1 [54,6-59,6]	67,2 [63,9-70,5]	61,5 [58,5-64,4]	<0,001	68,3 [65,2-71,4]	63,2 [60,5-66,1]	<0,001	>0,05	0,013
Лимфоциты, %	27,1 [25,6-28,6]	39,4 [37,2-41,6]	35,3 [33,1-37,2]	<0,001	38,4 [36,1-40,7]	36,1 [34,1-38,2]	0,005	>0,05	>0,05
Моноциты, %	7,2 [6,8-7,6]	18,1 [16,6-19,6]	13,2 [12,2-14,2]	<0,001	17,4 [16,0-18,8]	15,3 [13,8-16,8]	<0,001	>0,05	<0,001
СОЭ, мм/ч	13,0 [11,4-14,6]	45,1 [42,8-47,4]	35,3 [33,1-37,2]	<0,001	47,4 [44,8-50,0]	38,7 [36,3-40,8]	<0,001	>0,05	<0,001

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

В группе фавипиравира наблюдалось статистически значимое снижение уровня лейкоцитов, моноцитов и СОЭ, а также уменьшение доли сегментоядерных нейтрофилов. В группе арбидола также отмечалась положительная динамика, однако по ряду показателей она была менее выраженной.

При межгрупповом сопоставлении после лечения установлено, что в группе фавипиравира значения лейкоцитов, моноцитов, СОЭ и сегментоядерных нейтрофилов были ниже, чем у пациентов, получавших арбидол.

Сравнительный анализ гематологических показателей у пациентов с ИП и меланхолическим темпераментом показал, что после проведённой терапии в обеих группах сохранялись признаки анемии и воспалительной реакции, однако выраженность лабораторной динамики была неодинаковой. В группе фавипиравира наиболее заметные изменения касались снижения СОЭ и уровня моноцитов. При этом показатели лейкоцитов и основные параметры лейкоцитарной формулы существенно не ухудшались. (таблица 4.3).

В группе арбидола, несмотря на уменьшение СОЭ и снижение уровня тромбоцитов, одновременно отмечалось нарастание лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига. Повышение доли палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов на фоне роста уровня лейкоцитов указывает на сохранение активности воспалительного процесса даже после завершения терапии.

При межгрупповом сопоставлении после лечения установлено, что у пациентов, получавших фавипиравир, уровни лейкоцитов, нейтрофильных показателей, моноцитов и СОЭ были ниже, чем в группе больных с лечением арбидолом. Полученное позволяет считать, что у пациентов с меланхолическим темпераментом терапия с применением фавипиравира была более эффективной в отношении купирования воспалительных изменений периферической крови. Вместе с тем этот вывод следует рассматривать с учётом того, что по отдельным показателям различия между группами частично присутствовали уже до начала лечения.

Таблица 4.3. - Показатели гемограммы у пациентов с ИП с МТ до и после получения противовирусной терапии, Ме [Q1-Q3]

Показатель гемограммы	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=69)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=70)			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,5 [4,2-4,8]	3,0 [2,7-3,3]	3,3 [3,0-3,6]	0,045	3,1 [2,9-3,3]	3,3 [3,0-3,6]	>0,05	>0,05	>0,05
Гемоглобин, г/л	145,0 [137,1-152,9]	106 [99-115]	110 [102-117]	>0,05	103 [97-111]	109 [102-115]	>0,05	>0,05	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	301,3 [285,4-317,2]	243 [229-253]	220 [208-232]	<0,001	251 [243-262]	230 [220-239]	<0,001	>0,05	0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,9 [5,5-6,3]	10,6 [9,5-11,8]	11,0 [9,8-12,2]	>0,05	10,4 [9,4-11,1]	13,3 [12,3-14,5]	<0,001	>0,05	<0,001
П/я, %	3,5 [3,3-3,7]	2,1 [2,0-2,2]	2,3 [2,1-2,6]	0,001	2,3 [2,2-2,4]	2,8 [2,6-3,0]	<0,001	>0,05	<0,001
С/я, %	57,1 [54,6-59,6]	59,6 [56,6-61,7]	60,6 [58,9-63,1]	>0,05	58,0 [55,7-60,8]	63,3 [60,5-66,7]	<0,001	>0,05	0,004
Лимфоциты, %	27,1 [25,6-28,6]	35,1 [33,8-36,4]	35,0 [32,8-36,8]	>0,05	36,0 [34,0-38,0]	37,2 [34,7-39,8]	>0,05	>0,05	0,001
Моноциты, %	7,2 [6,8-7,6]	11,1 [10,4-12,1]	10,4 [10,0-10,8]	0,002	9,0 [8,8-9,4]	9,3 [8,8-9,8]	>0,05	<0,05	<0,001
СОЭ, мм/ч	13,0 [11,4-14,6]	47,0 [44,8-48,8]	35,0 [33,4-37,0]	<0,001	45,3 [43,2-47,8]	39,6 [37,2-41,8]	<0,001	>0,05	<0,001

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Следует отметить, что у пациентов с холерическим темпераментом в обеих группах на фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика показателей гемограммы. Вместе с тем степень нормализации лабораторных изменений была неодинаковой. В группе фавипиравира выявлено выраженное снижение уровня лейкоцитов, моноцитов и СОЭ, а также более благоприятная динамика лейкоцитарной формулы. После лечения уменьшались доли палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а показатели периферической крови становились ближе к контрольным значениям (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Показатели гемограммы у пациентов с ИП и ХТ до и после противовирусной терапии, Ме [Q1-Q3]

Показатель гемограммы	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=48)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=51)			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	4,6 [4,0-4,8]	4,3 [4,1-4,8]	4,6 [4,3-4,9]	<0,001	4,6 [4,4-4,8]	4,5 [4,1-4,8]	<0,001	>0,05	>0,05
Гемоглобин (г/л)	143,8 [136,6-150,2]	134,2 [129,2-142,8]	144,0 [140,4-156,9]	<0,001	136,7 [131,1-144,3]	149,7 [143,9-159,4]	<0,001	>0,05	>0,05
Тромбоциты ($\times 10^9$) (мкл)	300,1 [288,3-318,9]	263,1 [243,7-275,0]	237,4 [226,4-252,2]	<0,001	258,0 [245,3-274,4]	245,9 [233,7-255,6]	<0,001	>0,05	>0,05
Лейкоциты ($\times 10^9$)	5,9 [5,4-6,3]	15,9 [14,6-16,9]	7,0 [6,7-7,3]	<0,001	13,0 [12,4-13,7]	9,3 [8,9-9,6]	<0,001	>0,05	<0,001
П/я (%)	3,5 [3,3-3,7]	3,0 [2,8-3,2]	2,3 [2,2-2,4]	<0,001	2,3 [2,1-2,4]	2,8 [2,6-3,0]	<0,001	<0,05	<0,001
С/я (%)	56,6 [54,6-59,4]	64,2 [61,5-67,7]	61,0 [58,7-63,1]	<0,001	57,8 [55,8-59,9]	63,8 [60,5-65,8]	<0,001	>0,05	<0,05
Лимфоциты (%)	27,1 [25,7-29,2]	40,2 [38,1-42,2]	30,6 [28,3-31,9]	<0,001	36,0 [34,2-37,2]	35,8 [34,3-38,3]	>0,05	>0,05	<0,001
Моноциты (%)	7,3 [7,0-7,5]	13,1 [12,4-13,9]	10,4 [10,0-10,8]	<0,001	16,5 [15,2-18,1]	19,7 [18,4-22,0]	<0,001	<0,001	<0,001
СОЭ (мм/ч)	13,2 [11,3-15,0]	23,6 [22,6-25,1]	15,5 [14,1-16,1]	<0,001	20,8 [19,2-21,9]	16,7 [15,9-18,1]	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

В группе арбидола положительные сдвиги также имели место, прежде всего за счёт снижения лейкоцитов и СОЭ. Однако при этом сохранялись признаки продолжающейся воспалительной реакции: отмечалось увеличение уровня моноцитов и доли палочкоядерных нейтрофилов, а по лимфоцитам статистически значимой динамики не наблюдалось. Такая картина указывает на менее полную нормализацию воспалительных изменений крови.

При межгрупповом сравнении после лечения установлено, что у пациентов группы фавипиравира значения лейкоцитов, нейтрофильных показателей, моноцитов и СОЭ были ниже, чем у больных, получавших арбидол. Установленное позволяет заключить, что у пациентов с холерическим

темпераментом терапия с применением фавипиравира была более эффективной в отношении купирования воспалительных изменений периферической крови.

У пациентов с флегматическим темпераментом при ИП были выявлены выраженные нарушения системы гемостаза по типу гиперкоагуляции. На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика основных коагуляционных показателей, однако степень их нормализации была более выраженной у пациентов, получавших фавипиравир (таблица 4.5).

В группе фавипиравира после лечения наблюдалось статистически значимое снижение уровня Д-димера, фибриногена и протромбинового индекса, а также увеличение времени свертывания крови, времени рекальцификации и активированного частичного тромбопластинового времени. Такая динамика указывает на уменьшение выраженности гиперкоагуляционных сдвигов и снижение тромбогенного потенциала крови.

В группе арбидола также отмечалось улучшение ряда показателей гемостаза, прежде всего снижение уровня Д-димера и протромбинового индекса. Вместе с тем изменения фибриногена были минимальными и статистически незначимыми, а конечные значения отдельных маркеров оставались менее благоприятными, чем у пациентов группы фавипиравира.

Таким образом, применение фавипиравира в составе комплексного лечения у пациентов с флегматическим темпераментом сопровождалось более отчётливым уменьшением гиперкоагуляционных нарушений.

Таблица 4.5. - Гемокоагуляционные показатели у пациентов с ФТ при ИП до и после применения противовирусной терапии, Ме [Q1-Q3]

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ до (n=73)			Арбидол + БТ + ИПТ до (n=73)			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
Д-димер, нг/мл	496,5 [487,1-505,0]	1800,1 [1789,1-1813,9]	1000,9 [988,3-1012,2]	<0,001	1856,4 [1769,7-1925,5]	1051,0 [1045,4-1057,1]	<0,001	>0,05	<0,001
Фибриноген, мг%	305,3 [295,2-313,2]	669,0 [652,7-682,6]	597,2 [589,0-605,3]	<0,001	681,7 [675,5-687,0]	680,6 [676,5-684,5]	>0,05	>0,05	<0,001
ВСК, мин	3,4 [2,4-4,2]	1,5 [1,3-1,7]	2,7 [2,5-3,0]	<0,001	1,3 [1,2-1,4]	1,8 [1,6-2,0]	<0,001	>0,05	<0,001

ВРК, сек	105,5 [99,9- 111,2]	46,1 [44,3- 48,4]	69,3 [64,8- 72,1]	<0,001	55,2 [52,0- 57,6]	58,4 [55,4- 62,0]	<0,001	<0,05	<0,001
ПИ, %	124,5 [117,1- 132,6]	294,4 [280,0- 303,1]	191,5 [183,6- 197,5]	<0,001	274,4 [261,9- 286,0]	202,3 [191,5- 215,4]	<0,001	>0,05	<0,001
АЧТВ, сек	34,3 [31,0- 38,0]	12,8 [11,4- 13,7]	22,9 [21,2- 25,6]	<0,001	17,2 [15,5- 18,6]	20,0 [18,2- 22,1]	<0,001	<0,05	<0,001

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

У пациентов с меланхолическим темпераментом при ИП грубых нарушений системы гемостаза не выявлено. По ряду показателей, прежде всего по Д-димеру, АЧТВ и времени свёртывания крови, значения были близки к уровню здоровых лиц. Вместе с тем отдельные параметры, в частности фибриноген, протромбиновый индекс и время рекальцификации, всё же отличались от контрольных значений, что не позволяет говорить о полном отсутствии коагуляционных сдвигов (таблица 4.6).

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечались преимущественно умеренные изменения показателей гемостаза. В группе фавипиравира наиболее благоприятная динамика наблюдалась по фибриногену и протромбиновому индексу. Время свёртывания крови в этой группе оставалось относительно стабильным и после лечения было более близким к контрольным значениям, чем у пациентов, получавших арбидол.

Таблица 4.6. - Показатели гемостаза у пациентов с МТ при ИП до и после противовирусной терапии, Ме [Q1-Q3]

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=69)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=70)			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
Д-димер, нг/мл	496,5 [487,1- 505,0]	507,7 [494,5 - 522,2]	509,3 [494,9 - 519,9]	>0,05	504,5 [496,4 - 513,1]	504,0 [496,8 - 514,9]	>0,05	>0,05	>0,05
Фибриноген, мг%	305,3 [295,2- 313,2]	313,3 [303,3 - 323,1]	308,9 [296,1 - 318,4]	<0,001	322,8 [312,3 - 332,5]	326,0 [314,3 - 334,1]	>0,05	>0,05	<0,001
ВСК, мин	3,4 [2,4- 4,2]	3,2 [3,0- 3,7]	3,3 [3,1- 3,6]	>0,05	3,3 [3,1- 3,4]	3,1 [2,9- 3,2]	<0,001	>0,05	<0,001
ВРК, сек	105,5	105,1	88,1	<0,001	99,4	74,8	<0,001	>0,05	<0,001

	[99,9-111,2]	[97,4-109,2]	[84,8-91,8]	1	[96,5-102,5]	[71,5-77,7]	1	5	1
ПИ, %	124,5 [117,1-132,6]	132,2 [124,9-136,6]	110,4 [107,1-118,8]	<0,00 1	132,9 [126,4-139,9]	104,4 [102,2-107,3]	<0,00 1	>0,0 5	<0,00 1
АЧТВ, сек	34,3 [31,0-38,0]	31,1 [29,2-32,6]	31,9 [29,9-34,9]	<0,00 1	32,4 [30,2-33,9]	33,7 [31,9-34,7]	<0,00 1	>0,0 5	0,038

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

В группе арбидола существенной динамики Д-димера и фибриногена не получено. При этом после лечения сохранялись менее благоприятные показатели времени свертывания крови, а снижение времени рекальцификации было более выраженным.

Таким образом, у пациентов с меланхолическим темпераментом выраженных гиперкоагуляционных нарушений не отмечено, однако отдельные отклонения гемостаза всё же имели место. Терапия с включением фавипиравира сопровождалась более благоприятной стабилизацией части гемокоагуляционных показателей, прежде всего фибриногена и времени свертывания крови, тогда как в группе арбидола изменения носили менее выраженный и местами неоднозначный характер.

У пациентов с ХТ при ИП выраженных нарушений системы гемостаза не выявлено. Большинство коагуляционных показателей оставались близкими к значениям здоровых лиц, а различия между группами были умеренными. Вместе с тем отдельные параметры, прежде всего Д-димер и АЧТВ, всё же демонстрировали отклонения от контрольного уровня. На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечались ограниченные изменения гемостаза. В группе фавипиравира статистически значимая динамика была получена по фибриногену и АЧТВ, однако по времени свертывания крови, времени рекальцификации и протромбиновому индексу существенных сдвигов не выявлено. Более того, уровень Д-димера после лечения в этой группе не снижался, а повышался, что не позволяет трактовать эффект как однозначно благоприятный (таблица 4.7).

В группе арбидола отмечалось снижение Д-димера, фибриногена, времени свертывания крови и времени рекальцификации, а также увеличение АЧТВ.

Таблица 4.7. - Сравнительный анализ показателей гемостаза у пациентов с ХТ при ИП до и после применения различных видов противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии, Ме [Q1-Q3]

Показатель гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=48)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=51)			p2	p3
		До	после	p1	до	после	p1		
Д-димер, нг/мл	496,5 [487,1-505,0]	525,7 [518,7-533,2]	551,6 [545,3-560,3]	0,011	519,3 [510,4-530,0]	504,4 [503,1-506,5]	0,021	>0,05	0,033
Фибриноген, мг%	305,3 [295,2-313,2]	306,8 [299,1-314,2]	302,7 [291,0-309,2]	0,039	308,4 [303,8-313,3]	304,7 [300,5-312,8]	0,016	>0,05	>0,05
ВСК, мин	3,4 [2,4-4,2]	3,4 [2,3-4,4]	3,2 [3,0-3,5]	>0,05	3,3 [3,3-3,3]	3,0 [3,0-3,0]	0,032	>0,05	0,034
ВРК, сек	105,5 [99,9-111,2]	103,0 [102,6-103,6]	103,6 [100,1-111,3]	>0,05	103,1 [97,5-107,5]	99,3 [97,0-103,5]	0,013	>0,05	0,041
ПИ, %	124,5 [117,1-132,6]	124,2 [117,4-128,2]	123,2 [118,5-129,1]	>0,05	122,6 [114,4-126,8]	122,2 [112,2-127,5]	>0,05	>0,05	>0,05
АЧТВ, сек	34,3 [31,0-38,0]	30,2 [28,9-31,2]	33,1 [32,5-33,9]	0,037	30,3 [28,9-31,4]	31,1 [30,8-31,4]	0,042	>0,05	0,025

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Таким образом, у пациентов с меланхолическим и холерическим типами темперамента выраженные нарушения системы гемостаза при интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, были нехарактерны, в отличие от пациентов с флегматическим темпераментом, у которых коагуляционные изменения были значительно более выраженными. При этом у больных с холерическим типом темперамента влияние противовирусной терапии на показатели гемостаза носило умеренный характер и не свидетельствовало о явном преимуществе фавипиравира.

4.2. Сравнение показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с ИП, ассоциированной с COVID-19.

Сопоставление показателей липидного и углеводного обмена у пациентов флегматического темперамента с ИП при COVID-19 до и после получения комплексной терапии показало, что у пациентов с флегматическим темпераментом при ИП до лечения отмечались выраженные метаболические нарушения (ожирение, повышение ИМТ, ОТ, дислипидемия (повышение холестерина и ЛПНП, снижение ЛПВП), гипергликемия.

Обе схемы терапии сопровождались улучшением показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с флегматическим темпераментом при ИП, однако характер этих изменений различался. В группе фавипиравира отмечалось более выраженное снижение индекса массы тела, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и уровня глюкозы. Полученное указывает на более благоприятное влияние данной схемы на атерогенные фракции липидов и углеводный обмен.

В группе арбидола также наблюдалась положительная динамика ряда метаболических показателей, однако наиболее отчётливый эффект был связан с повышением уровня липопротеидов высокой плотности. После лечения этот показатель достигал значений, близких к уровню здоровых лиц, и был выше, чем у пациентов, получавших фавипиравир. Вместе с тем по окружности талии убедительного улучшения не получено (таблица 4.8).

Таблица 4.8. - Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с флегматическим темпераментом при ИП, ассоциированной с COVID-19 до и после применения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии, Ме [Q1-Q3]

Показатель липидного и углеводного обмена	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=73)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=73)			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
ИМТ, кг/м ²	20,6 [19,2-21,5]	36,3 [34,5-37,7]	29,8 [28,8-31,4]	<0,001	36,0 [33,7-38,3]	33,1 [31,6-34,7]	0,024	>0,05	0,012
ОТ, см	95,9 [92,5-98,8]	132,3 [124,7-	125,6 [120,7-	<0,001	126,9 [120,9-	131,3 [124,2-	0,029	>0,05	0,015

		136,2]	131,1]		134,8]	136,0]			
Холестерин, ммоль/л	3,5 [3,1- 3,7]	7,6 [7,0- 8,1]	5,3 [5,1- 5,6]	<0,001	7,5 [7,2- 7,9]	6,0 [5,8- 6,2]	0,008	>0,05	0,024
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [3,0- 3,6]	6,9 [6,7- 7,3]	5,3 [4,9- 5,8]	<0,001	7,3 [7,1- 7,5]	6,0 [5,7- 6,2]	0,011	>0,05	0,019
ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,5- 1,9]	0,7 [0,6- 0,8]	0,9 [0,8- 1,1]	0,019	0,6 [0,5- 0,7]	1,7 [1,5- 1,9]	<0,001	>0,05	0,007
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7- 5,4]	9,9 [9,6- 10,2]	7,3 [6,9- 7,5]	0,011	10,9 [10,5- 11,5]	8,9 [8,4- 9,6]	0,006	>0,05	0,010

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Таким образом, обе схемы терапии оказывали метаболически благоприятное действие, однако их эффекты были разнонаправленными. В группе пациентов, получавших фавипиравир, отмечалось более заметное снижение атерогенных липидных фракций и уровня глюкозы, тогда как в группе с арбидолом большей степени повышался показатель ЛПВП.

Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с меланхолическим типом темперамента при ИП показал, что значения индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности и глюкозы крови были снижены по сравнению с группой здоровых лиц (таблица 4.9). Как представлено в таблице 4.9, до начала лечения статистически значимых различий между группами фавипиравира и арбидола по изученным показателям не выявлено, что свидетельствует об их исходной сопоставимости. На фоне терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика метаболических показателей, однако она была более выраженной у пациентов, получавших фавипиравир. После лечения межгрупповые различия становились статистически значимыми по всем показателям.

Таблица 4.9. - Сравнительная характеристика динамики показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с меланхолическим темпераментом при ИП, ассоциированной с COVID-19, на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом (Ме [Q1-Q3]).

Показатель	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n= 69)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=70)			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
ИМТ, кг/м ²	20,6 [19,2-21,5]	15,3 [14,8-16,0]	17,1 [16,6-17,6]	<0,001	15,5 [14,9-16,2]	16,0 [15,5-16,6]	0,041	>0,05	<0,001
ОТ, см	95,9 [92,5-98,8]	85,0 [83,9-86,4]	90,0 [88,4-91,4]	<0,001	87,0 [85,8-88,1]	86,0 [84,9-87,4]	>0,05	>0,05	<0,001
Холестерин, ммоль/л	3,5 [3,1-3,7]	2,3 [2,0-2,6]	2,9 [2,6-3,2]	0,004	2,5 [2,2-2,8]	2,7 [2,4-3,0]	>0,05	>0,05	0,018
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [3,0-3,6]	2,3 [2,1-2,5]	3,0 [2,8-3,2]	<0,001	2,1 [1,9-2,3]	2,6 [2,4-2,9]	0,033	>0,05	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,5-1,9]	0,8 [0,7-0,9]	1,5 [1,3-1,6]	<0,001	0,7 [0,6-0,8]	0,9 [0,8-1,0]	0,014	>0,05	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7-5,4]	4,3 [4,1-4,5]	5,3 [5,0-5,6]	<0,001	4,1 [3,9-4,3]	4,5 [4,3-4,7]	0,029	>0,05	<0,001

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у больных ХТ показал, что до начала лечения в обеих группах отмечалось достоверное снижение индекса массы тела, окружности талии, уровня общего холестерина, ЛПНП и глюкозы крови по сравнению со здоровыми лицами, ЛПВП остается умеренно высоким, тогда как его снижение свидетельствует о нарушениях липидного обмена.

После проведенной терапии в группе фавипиравира наблюдалась более выраженная положительная динамика метаболических показателей. В частности, уровень ЛПВП повышался с 0,6 [0,5-0,8] до 1,7 [1,5-1,8] ммоль/л, $p < 0,001$. Одновременно увеличивались значения индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и глюкозы крови, что свидетельствовало о частичном восстановлении исходно сниженных показателей. В группе арбидола положительная динамика также отмечалась, однако по ряду параметров она была менее выраженной.

Таблица 4.10. - Сравнительная характеристика динамики показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с холерическим типом темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19 на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом, Ме [Q1-Q3]

Показатель	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=48)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=51)			p2	p3
		До	после	p1	до	после	p1		
ИМТ, кг/м ²	20,6 [19,2-21,5]	14,0 [13,2-14,8]	15,0 [14,2-15,9]	0,018	14,0 [13,6-14,5]	14,6 [13,9-15,2]	>0,05	>0,05	0,041
ОТ, см	95,9 [92,5-98,8]	67,0 [63,9-70,2]	72,0 [69,1-74,6]	<0,001	65,0 [62,1-67,9]	68,0 [65,8-70,3]	0,029	>0,05	<0,001
Холестерин, ммоль/л	3,5 [3,1-3,7]	2,3 [2,1-2,5]	3,0 [2,7-3,3]	<0,001	2,9 [2,7-3,1]	3,1 [2,8-3,3]	>0,05	>0,05	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [3,0-3,6]	2,0 [1,9-2,1]	2,6 [2,4-2,8]	<0,001	2,2 [2,0-2,4]	2,4 [2,2-2,7]	>0,05	>0,05	0,018
ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,5-1,9]	0,6 [0,5-0,8]	1,7 [1,5-1,8]	<0,001	0,7 [0,6-0,8]	1,5 [1,4-1,6]	<0,001	>0,05	0,004
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7-5,4]	3,9 [3,7-4,1]	5,0 [4,8-5,2]	<0,001	4,0 [3,8-4,2]	4,8 [4,6-5,0]	0,011	>0,05	0,047

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Таким образом, у больных с холерическим типом темперамента ОКИП протекал на фоне сниженных показателей липидного и углеводного обмена. На фоне комплексной терапии происходило улучшение метаболических параметров, более выраженное в группе фавипиравира.

4.3. Состояние иммунологических показателей до и после использования противовирусных препаратов при ИП, ассоциированной с COVID-19, на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом

Т- и -лимфоциты являются основными компонентами иммунной защиты организма. Т-лимфоциты, выполняя ключевую роль в регуляции иммунного ответа, обеспечивают распознавание и элиминацию инфицированных клеток, препятствуя прогрессированию заболевания. Уровень лимфоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови отражает степень выраженности иммунного ответа организма.

Анализ отечественных и зарубежных литературных источников показывает, что при коронавирусной инфекции лимфопения наблюдается примерно в 83% случаев, лейкопения - в 30,0% случаев и может сохраняться в течение 1-2 месяцев после перенесённого заболевания [48].

В то же время В-лимфоциты, продуцируя иммуноглобулины, также участвуют в обезвреживании микрофлоры, блокируя их токсическое влияние на организм, и сохраняют сведения о перенесённых болезнях [52].

Таким образом, коронавирусная инфекция, несомненно, подавляет иммунологический статус пациента, сделав его более уязвимым к разнообразным инфекциям.

Сравнительный анализ иммунологических показателей у пациентов с флегматическим типом темперамента показал, что до начала лечения в обеих группах наблюдалось снижение показателей клеточного иммунитета, прежде всего CD3, CD4 и CD20, а также повышение CD8, IgM и IgG по сравнению со здоровыми лицами. Выявленное свидетельствовало о сочетанном нарушении клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

После проведённой терапии в обеих группах отмечалось повышение CD3 и CD4, что указывало на восстановление Т-клеточного звена иммунитета, однако более выраженные изменения регистрировались в группе фавипиравира. Уровень CD8 имел тенденцию к снижению в обеих группах, но статистически значимых изменений не достигал. Показатель CD20 достоверно увеличивался только в группе фавипиравира, тогда как в группе арбидола изменения были минимальными и статистически незначимыми. Уровень IgM достоверно снижался в обеих группах, при этом более выраженное снижение наблюдалось при применении фавипиравира. Статистически значимое снижение IgG отмечалось только в группе фавипиравира, тогда как в группе арбидола изменения статистически значимыми не были (таблица 4.11).

Таблица 4.11. - Сравнительная характеристика динамики иммунологических показателей у пациентов с флегматическим типом

темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19 на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом, Me [Q1-Q3]

Иммунологический показатель	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=73)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=73)			p2	p3
		До	после	p1	До	после	p1		
CD3, %	70,5 [67,8-73,2]	47,0 [44,5-49,5]	57,5 [55,6-59,4]	<0,001	43,9 [41,7-46,1]	55,5 [53,8-57,2]	<0,001	>0,05	0,012
CD4, %	42,1 [40,5-43,7]	27,3 [26,6-28,0]	35,0 [33,9-36,1]	<0,001	27,9 [26,9-28,9]	33,0 [32,1-33,9]	0,004	>0,05	<0,001
CD8, %	24,5 [23,4-25,6]	30,7 [30,2-31,2]	27,7 [25,7-29,7]	>0,05	30,7 [30,2-31,2]	27,7 [27,0-28,4]	>0,05	>0,05	>0,05
CD20, %	10,0 [9,2-10,8]	6,6 [6,3-6,9]	9,5 [9,3-9,7]	<0,001	6,3 [6,0-6,6]	6,5 [6,3-6,7]	>0,05	>0,05	<0,001
IgM, г/л	2,8 [2,7-2,9]	13,1 [12,6-13,6]	5,3 [5,2-5,4]	<0,001	10,1 [9,9-10,3]	7,5 [7,3-7,7]	<0,001	<0,001	<0,001
IgG, г/л	15,5 [14,3-16,7]	21,0 [20,7-21,3]	17,3 [16,5-18,1]	0,018	20,0 [19,1-20,9]	19,3 [18,5-20,1]	>0,05	>0,05	0,009

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Таким образом, терапия с применением фавипиравира на фоне комплексного лечения обеспечивала более выраженное восстановление как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета у пациентов с флегматическим типом темперамента, что позволяет рассматривать данную схему как более эффективную по сравнению с арбидолом.

Сравнительный анализ иммунологических показателей показал, что до начала лечения в обеих группах отмечалось выраженное угнетение клеточного иммунитета (снижение CD3, CD4, CD20) и повышение CD8, IgM и IgG по сравнению со здоровыми лицами.

После проведенной терапии в обеих группах наблюдалось достоверное повышение CD3 и CD4 ($p < 0,05$), что свидетельствует о восстановлении Т-клеточного звена иммунитета. При этом более выраженная положительная динамика отмечена в группе фавипиравира (CD3: 45,7 → 53,5; CD4: 28,8 → 37,0) по сравнению с группой арбидола (С

D3: 47,8 → 50,7; CD4: 27,9 → 33,0). Уровень CD8 имел тенденцию к снижению в обеих группах, однако изменения не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

Сравнительная характеристика иммунологических показателей у пациентов с меланхолическим типом темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19, представлена в таблице 4.12.

До начала лечения в обеих группах выявлялись признаки нарушения клеточного и гуморального иммунитета: снижение CD3, CD4 и CD20, а также повышение CD8, IgM и IgG по сравнению со здоровыми лицами. После проведённой терапии в обеих группах отмечалось повышение CD3 и CD4, что свидетельствовало о восстановлении Т-клеточного звена иммунитета, однако более выраженные изменения регистрировались в группе фавипиравира. Уровень CD8 имел тенденцию к снижению в обеих группах, но статистически значимых изменений не достигал. Показатель CD20 увеличивался в обеих группах, однако внутригрупповая статистическая значимость не достигалась. Уровни IgM и IgG снижались в обеих группах, при этом более выраженная положительная динамика отмечалась на фоне применения фавипиравира.

Таким образом, у пациентов с меланхолическим типом темперамента обе схемы терапии способствовали восстановлению иммунного статуса. Вместе с тем применение фавипиравира в составе комплексного лечения обеспечивало более выраженное восстановление Т-клеточного звена иммунитета и более значительное снижение уровней IgM и IgG.

Таблица 4.12. - Сравнительная характеристика динамики иммунологических показателей у пациентов с меланхолическим типом темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19, на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом (Me [Q1-Q3]).

Иммунологический показатель	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ до			Арбидол + БТ + ИПТ до			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
CD3, %	70,5 [67,8-73,2]	45,7 [43,4-48,0]	53,5 [52,0-55,0]	<0,001	47,8 [45,3-50,3]	50,7 [49,0-52,4]	0,012	0,118	<0,001
CD4, %	42,1 [40,5-	28,8	37,0	<0,001	27,9	33,0	0,004	0,214	<0,001

	43,7]	[27,7- 29,9]	[36,0- 38,0]		[26,7- 29,1]	[32,0- 34,0]			
CD8, %	24,5 [23,4- 25,6]	28,5 [28,0- 29,0]	25,5 [24,6- 26,4]	0,072	29,0 [28,4- 29,6]	27,3 [25,6- 29,0]	0,094	0,086	0,091
CD20, %	10,0 [9,2- 10,8]	6,4 [6,1- 6,7]	8,7 [8,6- 8,8]	0,083	6,5 [6,1- 6,9]	7,3 [6,8- 7,8]	0,119	0,771	0,018
IgM, г/л	2,8 [2,7- 2,9]	7,3 [7,0- 7,6]	5,5 [5,4- 5,6]	0,014	7,0 [6,6- 7,4]	6,3 [6,1- 6,5]	0,031	0,138	<0,001
IgG, г/л	15,5 [14,3- 16,7]	36,0 [35,7- 36,3]	23,5 [23,4- 23,6]	0,011	35,3 [35,0- 35,6]	29,7 [29,2- 30,2]	0,028	0,094	<0,001

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Сравнительный анализ иммунологических показателей у пациентов с холерическим типом темперамента показал, что до начала лечения в обеих группах наблюдались умеренные отклонения от нормальных значений: снижение показателей CD3, CD4 и CD20, а также повышение CD8, IgM и IgG по сравнению со здоровыми лицами. После проведенной терапии в группе фавипиравира отмечалась тенденция к восстановлению показателей CD3 и CD4, однако данные изменения не достигали статистической значимости. В группе арбидола аналогично статистически значимых изменений по этим показателям не выявлено.

Уровень CD8 достоверно снижался в обеих группах, достигая значений, близких к норме, что свидетельствовало о снижении цитотоксической активности и уменьшении воспалительного ответа. Показатель CD20 также увеличивался в обеих группах, отражая восстановление В-клеточного звена иммунитета, однако различия в величине этого сдвига между схемами терапии были менее выраженными. Уровень IgM статистически значимо снижался как в группе фавипиравира, так и в группе арбидола, при этом более выраженное снижение отмечалось при применении фавипиравира. Уровень IgG также снижался в обеих группах, однако более выраженная нормализация наблюдалась в группе фавипиравира (таблица 4.13).

Таблица 4.13. - Сравнительная характеристика динамики иммунологических показателей у пациентов с холерическим типом темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19, на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом (Ме [Q1-Q3]).

Иммунологический показатель	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=48)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=51)			p2	p3
		до	после	p1	до	после	p1		
CD3, %	70,5 [67,8-73,2]	65,3 [63,2-67,6]	69,5 [67,1-71,8]	0,087	67,0 [64,6-69,4]	66,5 [65,8-67,2]	0,214	0,356	0,018
CD4, %	42,1 [40,5-43,7]	37,7 [36,5-39,0]	40,0 [38,9-41,0]	0,091	36,3 [35,6-37,0]	37,0 [36,3-37,7]	0,208	0,167	<0,001
CD8, %	24,5 [23,4-25,6]	31,7 [31,3-32,1]	24,7 [23,7-25,7]	0,012	32,7 [32,3-33,2]	27,7 [27,3-28,2]	0,021	0,064	<0,001
CD20, %	10,0 [9,2-10,8]	8,3 [8,1-8,6]	9,5 [9,2-9,8]	0,032	7,9 [7,7-8,1]	8,7 [8,1-9,3]	0,044	0,071	0,019
IgM, г/л	2,8 [2,7-2,9]	7,1 [6,9-7,3]	3,3 [3,1-3,5]	<0,001	7,3 [7,0-7,6]	5,5 [5,3-5,7]	0,018	0,284	<0,001
IgG, г/л	15,5 [14,3-16,7]	20,0 [19,5-20,5]	17,3 [16,8-17,8]	0,016	20,3 [19,6-21,0]	19,3 [18,7-19,9]	0,031	0,412	<0,001

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Таким образом, у пациентов с холерическим типом темперамента обе схемы терапии способствовали улучшению иммунологического статуса. Вместе с тем применение фавипиравира сопровождалось более выраженной положительной динамикой по ряду иммунологических показателей, прежде всего по IgM, IgG и показателям Т-клеточного звена иммунитета.

4.4. Сравнительный анализ насыщения крови кислородом (сатурации) у пациентов с ИП, ассоциированной с COVID-19

Коронавирусный интерстициальный пневмонит сопровождается низкой насыщенностью крови кислородом (сатурацией). Низкая сатурация крови сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью, негативно оказывающей влияние, прежде всего, на состояние сердечно-сосудистой системы. Снижение сатурации зависит от тяжести течения заболевания, от

степени дыхательной недостаточности, от развившихся осложнений, от возрастного аспекта и сопутствующих патологий.

Но не во всех случаях при ИП снижается сатурация. В таких случаях не учитываются индивидуальные особенности пациентов.

Сравнительный анализ показателей сатурации крови у больных с ОКИП в зависимости от типов темперамента показал выраженные различия в распределении степени тяжести гипоксемии между группами.

У пациентов с флегматическим типом темперамента преобладала тяжёлая степень гипоксемии: III степень с уровнем сатурации ниже 75% была зарегистрирована в 75,2% случаев, что отражало наиболее тяжёлое течение заболевания в данной группе. У пациентов с меланхолическим типом темперамента наиболее часто отмечалась гипоксемия средней степени: II степень с уровнем сатурации 75-89% наблюдалась у 51,1% больных. У пациентов с холерическим типом темперамента преобладала лёгкая степень гипоксемии: I степень с уровнем сатурации 90-94% была выявлена в 60,6% случаев (таблица 4.14).

Сравнительный анализ насыщенности кислородом крови у больных с ИП показал статистически значимые различия распределения степени гипоксемии в зависимости от типологических особенностей индивидуума, $p < 0,001$.

Таблица 4.14. - Сопоставление показателей насыщенности кислородом крови (сатурация) у больных с ИП, ассоциированной с COVID-19 ИП, в зависимости от типа темперамента, абс (%)

Степень гипоксемии	Флегматики (n=335)	Меланхолики (n=139)	Холерики (n=99)	P
I степень, 90-94%	10 (3,0%)	17 (12,2%)	60 (60,6%)	$\chi^2=255,033$; df=4 p<0,001
II степень, 75-89%	73 (21,8%)	71 (51,1%)	19 (19,2%)	
III степень, <75%	252 (75,2%)	51 (36,7%)	20 (20,2%)	

Примечание: основной анализ для одной категориальной переменной с тремя взаимоисключающими уровнями выполнен по критерию χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости 3x3

Таким образом, у пациентов с флегматическим типом темперамента течение заболевания характеризовалось наибольшей тяжестью и выраженной гипоксемией, у меланхоликов преобладали среднетяжёлые нарушения

оксигенации, тогда как у холериков чаще наблюдались более лёгкие формы заболевания с относительно сохранённой сатурацией крови.

Сравнительный анализ показателей сатурации крови у больных с флегматическим типом темперамента при ИП показал, что до начала лечения во всех подгруппах отмечалось снижение уровня кислородной сатурации, соответствующее степени тяжести заболевания. После проведения комплексной терапии с применением противовирусных препаратов в обеих группах наблюдалось повышение уровня сатурации крови (таблица 4.15).

В группе фавипиравира при I степени гипоксемии отмечалась положительная динамика сатурации с 93,0 [92,0-94,0] до 97,0 [96,5-98,0]%, однако статистическая значимость не достигалась, $p=0,063$. У пациентов со II степенью гипоксемии сатурация повышалась с 76,0 [74,0-79,0] до 95,0 [94,0-96,0]%, $p<0,001$. При III степени гипоксемии также выявлено выраженное повышение сатурации с 64,0 [60,0-68,0] до 91,0 [89,0-93,0]%, $p<0,001$.

Таблица 4.15. - Сравнительная характеристика динамики сатурации крови у пациентов с флегматическим типом темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19, в зависимости от степени гипоксемии на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом (Me [Q1-Q3])

Степень гипоксемии	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=68)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=67)			p2	p3
	До	после	p1	До	после	p1		
I степень, 90-94%	93,0 [92,0-94,0]	97,0 [96,5-98,0]	0,063	92,0 [91,0-93,0]	93,0 [92,5-94,0]	>0,05	>0,05	>0,05
II степень, 75-89%	76,0 [74,0-79,0]	95,0 [94,0-96,0]	<0,001	76,0 [75,0-78,0]	93,0 [92,0-94,0]	<0,001	>0,05	0,018
III степень, <75%	64,0 [60,0-68,0]	91,0 [89,0-93,0]	<0,001	73,0 [71,0-74,0]	90,0 [88,0-92,0]	<0,001	>0,05	>0,05

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

В группе арбидола при I степени гипоксемии статистически значимых изменений не выявлено, $p=0,125$. Вместе с тем при II степени сатурация увеличивалась с 76,0 [75,0-78,0] до 93,0 [92,0-94,0]%, $p<0,001$, а при III степени - с 73,0 [71,0-74,0] до 90,0 [88,0-92,0]%, $p<0,001$.

Таким образом, обе схемы терапии способствовали улучшению оксигенации крови. Однако у больных с более выраженной гипоксемией, особенно при III степени, применение фавипиравира сопровождалось более выраженным приростом сатурации по сравнению с арбидолом.

Сравнительный анализ показателей сатурации крови у пациентов с меланхолическим типом темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19, показал (таблица 4.16), что до начала лечения уровень оксигенации был снижен в соответствии со степенью тяжести заболевания.

После проведения терапии в группе фавипиравира отмечено достоверное повышение сатурации во всех подгруппах: при I степени - с 94,0 [92,0-95,0] до 98,5 [97,8-99,0]%, $p=0,031$, при II степени - с 77,0 [75,0-80,0] до 97,0 [96,0-98,0]%, $p<0,001$, при III степени - с 68,0 [63,0-72,0] до 96,5 [95,5-97,5]%, $p<0,001$. Полученное свидетельствует о выраженном клиническом эффекте терапии во всех подгруппах, особенно при II и III степени гипоксемии.

Таблица 4.16. - Сравнительная характеристика динамики сатурации крови у пациентов с меланхолическим типом темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19, в зависимости от степени гипоксемии на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом (Me [Q1-Q3]) (n=111).

Степень гипоксемии	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=55)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=56)			p2	p3
	До	после	p1	До	после	p1		
I степень, 90-94%	94,0 [92,0-95,0]	98,5 [97,8-99,0]	0,031	93,0 [92,0-94,0]	94,5 [94,0-95,0]	0,091	>0,05	0,018
II степень, 75-89%	77,0 [75,0-80,0]	97,0 [96,0-98,0]	<0,001	77,0 [76,0-78,0]	93,0 [92,0-94,0]	0,004	>0,05	0,016
III степень, <75%	68,0 [63,0-72,0]	96,5 [95,5-97,5]	<0,001	73,0 [72,0-74,0]	90,5 [89,0-92,0]	0,006	>0,05	0,010

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

В группе арбидола также наблюдалось улучшение показателей сатурации, однако при I степени изменения статистически значимыми не были, $p=0,091$. При II и III степени отмечалось достоверное повышение сатурации, соответственно с 77,0 [76,0-78,0] до 93,0 [92,0-94,0]%, $p=0,004$, и с 73,0 [72,0-

74,0] до 90,5 [89,0-92,0]%, $p=0,006$. Вместе с тем достигнутые после лечения значения оставались ниже, чем в группе фавипиравира.

Таким образом, обе схемы терапии способствуют улучшению оксигенации крови у пациентов с меланхолическим темпераментом, однако применение фавипиравира является более эффективным, так как обеспечивает статистически значимое повышение сатурации при всех степенях тяжести и достижение более высоких конечных значений по сравнению с арбидолом.

Сравнительный анализ насыщенности кислородом крови у больных с ХТ при ОКИП до и после применения противовирусных препаратов на фоне комплексного лечения показал (таблица 4.17).

Сравнительный анализ показателей сатурации крови у пациентов с холерическим типом темперамента при ОКИП показал, что до начала лечения уровень оксигенации снижался в соответствии со степенью тяжести заболевания. После проведения комплексной терапии в группе фавипиравира отмечено достоверное повышение сатурации при всех степенях гипоксемии.: при I степени - с 93,0 [92,0-94,0] до 98,5 [97,8-99,0]%, $p=0,018$, при II степени - с 78,0 [75,0-81,0] до 97,0 [96,0-98,0]%, $p=0,007$, при III степени - с 70,0 [66,0-74,0] до 96,5 [95,5-97,5]%, $p<0,001$. В группе арбидола также наблюдалось улучшение показателей сатурации, однако при I степени изменения статистически значимыми не были, $p=0,089$. При II и III степени отмечено достоверное повышение сатурации, соответственно до 96,0 [95,5-96,5]% и 90,5 [89,0-92,0]%. При этом итоговые значения при I и III степени оставались ниже, чем в группе фавипиравира.

Таблица 4.17. - Сравнительная характеристика динамики сатурации крови у пациентов с холерическим типом темперамента при ИП, ассоциированной с COVID-19, в зависимости от степени гипоксемии на фоне терапии фавипиравиром и арбидолом (Me [Q1-Q3])

Степень гипоксемии	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=35)			Арбидол + БТ + ИПТ (n=33)			p2	p3
	до	после	p1	До	после	p1		
I степень, 90-94%	93,0 [92,0-94,0]	98,5 [97,8-99,0]	0,018	93,5 [92,0-94,5]	95,5 [95,0-96,0]	>0,05	>0,05	0,006
II степень, 75-89%	78,0 [75,0-81,0]	97,0 [96,0-98,0]	0,007	76,5 [75,0-78,0]	96,0 [95,5-96,5]	0,009	>0,05	>0,05
III степень, <75%	70,0 [66,0-74,0]	96,5 [95,5-97,5]	<0,001	72,0 [71,0-73,0]	90,5 [89,0-92,0]	0,006	>0,05	<0,001

Примечание: p1 - внутригрупповые сравнения до и после лечения (по критерию Вилкоксона), p2 - при сравнении между группами до лечения и p3 после лечения (по критерию Манна-Уитни)

Таким образом, обе схемы терапии способствовали улучшению оксигенации крови у пациентов с холерическим типом темперамента, однако применение фавипиравира сопровождалось более выраженным приростом сатурации, особенно у больных с I и III степенью гипоксемии. Уровень сатурации крови у пациентов с ИП, ассоциированной с COVID-19, зависит не только от тяжести заболевания, степени дыхательной недостаточности, наличия осложнений и сопутствующей патологии, но также связан с типологическими особенностями темперамента.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интерстициальная пневмония при COVID-19 сохраняет положение ведущего синдрома, определяющего тяжесть течения и исход коронавирусной инфекции. Глобальные оценки бремени интерстициальных заболеваний лёгких свидетельствуют о росте заболеваемости и смертности [146; 163], а когортные данные подтверждают повышенный риск впервые диагностированных интерстициальных изменений после перенесённого COVID-19 [114; 153]. Детерминанты индивидуальной variability течения остаются наименее разработанным разделом проблемы. Исследование выполнено на материале 573 пациентов, госпитализированных в стационары Республики Таджикистан.

Распределение пациентов по типу темперамента оказалось резко неравномерным: флегматический тип верифицирован у 335 (58,5%) больных, меланхолический - у 139 (24,3%), холерический - у 99 (17,3%), лица сангвинического типа отсутствовали. Флегматиков было в 2,4 раза больше меланхоликов и в 3,4 раза больше холериков. Распределение отражает структуру госпитализированного контингента, а не популяции: селекция происходила по факту развития клинически манифестной пневмонии. Отсутствие сангвиников допускает объяснение через более высокую адаптивность лиц данного типа, однако при отсутствии в анализе амбулаторных и бессимптомных случаев результат остаётся гипотезообразующим. Концептуальную основу трактовки составляет психобиологическая модель личности, выделяющая четыре измерения темперамента - поиск новизны, избегание вреда, зависимость от вознаграждения и настойчивость [93, с.975-990]; метаанализ отнёс ключевое положение в психопатологии высокому избеганию вреда и низкой самонаправленности [99; 115].

Психоэмоциональная сфера обнаружила чёткую дифференциацию. Все флегматики характеризовались эмоциональной холодностью, уравновешенностью и инертностью (100,0%), терпеливостью (97,0%) и выдержкой к болезни (94,9%) при утомляемости (90,1%) и снижении

работоспособности (89,0%); сочетание внешней устойчивости с функциональным истощением задерживает обращение за помощью. У холериков доминировали тревожно-аффективные нарушения - низкая стрессоустойчивость и панические атаки (по 98,0%), агрессивность (97,0%), склонность к суициду (9,1%), острая токсическая энцефалопатия (6,1%). Меланхолики в 100,0% наблюдений демонстрировали тревожно-депрессивное состояние, страх одиночества (89,2%), страх смерти (79,1%) и подозрительность к медицинским манипуляциям (64,7%).

Данные согласуются с зарубежными исследованиями: нейротизм рассматривается как маркер уязвимости к COVID-19 [113, с.710-711], иранское исследование установило значимо более низкие показатели мозгового темперамента при тяжёлом течении ($p < 0,05$) [80, с.462-468], личностные черты прогнозируют депрессию и тревогу при постковидном синдроме [95], а наибольшая уязвимость к неврозам показана у лиц меланхолического типа [27, с.90-93; 98, с.221-232]. Патофизиологическую основу раскрывает психонейроиммунология: стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, подавляя вирус-специфические Т- и В-клеточные ответы [87; 97, с.10-18].

Флегматики обладали эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией, холерики - мезоморфным и нормостенической, меланхолики - эктоморфным и астенической ($\chi^2=17,3$ и $\chi^2=17,5$; $p_1 - 2 < 0,05$ и $p_1 - 3 < 0,05$). Связь патогенетически обоснована: эндоморфный тип сопряжён с ожирением, снижением экскурсии диафрагмы и провоспалительной активностью висцеральной жировой ткани - признанными факторами утяжеления COVID-19 [55, с.20-38; 76, с.81-88]. Вегетативный статус соответствовал классическим представлениям [12; 31, с.50-55]: у флегматиков (ваготоников) белый дермографизм и гипертонический синдром регистрировались у всех больных, брадикардия - у 76,0%, гиперсаливация - у 93,0%, запоры и сонливость - у 98,0%; у холериков (симпатотоников) - гипосаливация (63,0%) и тахикардия

(95,0%); у меланхоликов - склонность к гипотонии [84, с.692-707; 26; 38, с.128-132; 79, с.59-65].

Тип темперамента оказался значимо связан с тяжестью течения ($\chi^2=255,033$; $df=4$; $p<0,001$). У флегматиков преобладало тяжёлое течение - 252 (75,2%), среднетяжёлое отмечено у 73 (21,8%), лёгкое - у 10 (3,0%). У меланхоликов доминировало среднетяжёлое течение - 71 (51,1%), тяжёлое - у 51 (36,7%), лёгкое - у 17 (12,2%). У холериков преобладало лёгкое течение - 60 (60,6%), среднетяжёлое и тяжёлое встречались у 19 (19,2%) и 20 (20,2%).

Клиническая манифестация также различалась: у флегматиков чаще регистрировались одышка в покое, сухой кашель и ломота в костно-суставной системе; у холериков - одышка при нагрузке, кашель со слизистой мокротой и мелкопузырчатые хрипы; у меланхоликов - рвота и крепитирующие хрипы. Наиболее контрастным признаком оказалась температурная реакция: гипертермия свыше 39°C зарегистрирована исключительно у холериков (29,3%), тогда как субфебрилитет ниже 38°C преобладал у меланхоликов (88,5%). Отсутствие значимых различий по частоте кровохарканья, потери обоняния и вкуса, диареи указывает на группу симптомов, не зависящих от типологической принадлежности.

Различия температурной реакции имеют диагностическое значение: ориентация на классический критерий лихорадки способна привести к недооценке тяжести состояния, поскольку у 88,5% меланхоликов температура не превышала 38°C при среднетяжёлом течении более чем у половины из них. Явление сопоставимо с феноменом немой гипоксемии, ассоциация которой с летальностью подтверждена крупными исследованиями [50, с.87-91; 104; 158, с.1138-1147]. Связь типологии с исходами подтверждает длительность госпитализации: у флегматиков медиана составила 27 [25-29] дней, у меланхоликов - 16 [14-18], у холериков - 12 [10-14]; все различия достигали $p<0,001$.

Бактериальная пневмония верифицирована у 187 из 335 (55,8%) флегматиков, 73 из 139 (52,5%) меланхоликов и 33 из 99 (33,3%) холериков

($p < 0,001$). Структура микробного пейзажа различалась принципиально: у флегматиков выявлены *S. aureus* - 123 (65,8%), *S. pyogenes* - 77 (41,2%), *Klebsiella* и *Candida albicans* - по 55 (29,4%), *Herpes simplex* - 27 (14,4%), цитомегаловирус - 25 (13,4%); у меланхоликов - *S. aureus* 39 (53,4%), *S. pyogenes* 37 (50,7%), *Candida albicans* 53 (72,6%), цитомегаловирус 29 (39,7%); у холериков определялась исключительно двухкомпонентная ассоциация - *S. aureus* 19 (57,6%) и *S. pyogenes* 14 (42,4%). По частоте *S. aureus* и *S. pyogenes* значимых различий не получено ($p = 0,327$ и $p = 0,373$), тогда как *Klebsiella* и *Herpes simplex* обнаруживались только у флегматиков, *Candida albicans* и цитомегаловирус преобладали у меланхоликов ($p = 0,001$).

Результаты согласуются с данными о дисбиозе респираторной микробиоты при тяжёлых исходах и о бактериальной суперинфекционной пневмонии, при которой потенциальные патогены выявлялись в 64,9% случаев [3, с.14-28; 10, с.43-49; 105; 122; 135, с.921-932]. Различие профиля колонизации имеет практическое следствие: обнаружение *Klebsiella* и *Herpes simplex* исключительно у флегматиков и преобладание *Candida albicans* у меланхоликов позволяют рассматривать типологическую принадлежность как ориентир при эмпирическом выборе терапии до получения посева [39].

Компьютерная томография высокого разрешения сохраняет решающее значение в диагностике, а её чувствительность при первичном обращении превышает таковую полимеразной цепной реакции [56, с.7-15; 82, с.E32-E40]. Локализация очага различалась значимо ($\chi^2 = 113,282$; $df = 8$; $p < 0,001$): у флегматиков преобладало поражение левого нижнего лёгкого - 163 (48,7%) при суммарной нижнедолевой локализации у 210 (62,7%); у меланхоликов - у 56 (40,3%); у холериков чаще поражалась верхняя доля левого лёгкого - 43 (43,4%) при нижнедолевой локализации лишь у 16 (16,2%); после коррекции по Холму значимость не подтверждена только для правой нижней доли ($p = 0,084$). Преобладание нижнедолевого поражения у флегматиков в 1,6 раза согласуется с гравитационным распределением вентиляционно-перфузионных нарушений при ожирении.

Характер изменений также обнаружил типологическую специфичность. У флегматиков чаще выявлялись двусторонние обширные долевые инфильтраты в нижних долях и прикорневой зоне - 252 (75,2%), «сотовые» изменения - 193 (57,6%), диффузные интерстициальные изменения - 333 (99,4%); интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем зарегистрировано только в данной группе - 53 (15,8%). У холериков доминировало снижение пневматизации по типу «матового стекла» - 90 (90,9%), у меланхоликов частота признака составила 88 (63,3%). После коррекции по Холму значимость сохранялась для всех признаков, кроме расширения просвета бронхов ($p=0,509$). Стандартизация описаний на основе глоссария общества Флейшнера [74, с.16-26] и согласительные рекомендации [61] обеспечивают воспроизводимость оценок [85; 131].

Наиболее выраженные различия получены по объёму поражения лёгочной ткани ($\chi^2=685,582$; $df=6$; $p<0,001$). У флегматиков преобладали КТ3 и КТ4, соответствующие поражению 50-75% и более 75% паренхимы: 220 (65,7%) и 103 (30,7%); у холериков чаще визуализировалась КТ1 - 73 (73,7%); у меланхоликов - КТ2 - 105 (75,5%). Распределение приобретает прогностическое значение в свете ретроспективного анализа 38 051 пациента, установившего трёхкратное повышение риска смерти при КТ4 по сравнению с КТ0 [43, с.7-14; 44, с.27-36]; сравнение основных шкал оценки тяжести и категориальная схема CO-RADS подтверждают их прогностическую ценность [35, с.296-303; 124; 137; 139, с.5178-5188].

Поражение сердца при COVID-19 реализуется через прямое повреждение кардиомиоцитов посредством рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию, гипоксию и перегрузку правых отделов при лёгочной гипертензии. У флегматиков зарегистрирована элевация кардиоспецифических биомаркеров: лактатдегидрогеназа $315\pm15,0$ Ед/л против $185\pm65,0$ у здоровых, креатинфосфокиназа $287\pm11,5$ против $170,0\pm20,0$, тропонин $2,9\pm0,3$ нг/мл против 0,5; кардиомегалия выявлена у 95,6%.

Электрокардиографический анализ подтвердил типологическую дифференциацию: снижение процессов реполяризации регистрировалось у 273 (81,5%) флегматиков против 95 (68,3%) меланхоликов и 15 (15,2%) холериков ($p<0,001$); увеличение правого желудочка - у 235 (70,1%), 10 (7,2%) и 17 (17,2%) ($p<0,001$); ишемические изменения миокарда - у 100,0%, 68,3% и 15,2% ($p<0,001$); сердечная недостаточность - у 197 (58,8%), 3 (2,2%) и 5 (5,1%) ($p<0,001$). Мерцательная аритмия значимо чаще выявлялась у флегматиков ($p=0,009$), тогда как различия по желудочковой экстрасистолии и неполной блокаде правой ножки пучка Гиса значимости не достигали ($p=0,060$ и $p=0,077$), что говорит об избирательности кардиальных различий.

Эхокардиография подтвердила выраженное ремоделирование у флегматиков: фракция выброса составила 46,86 [41,56-53,39]% против 67,39 [64,92-69,39]% у здоровых, 56,94 [55,91-57,71]% у меланхоликов и 63,52 [61,27-65,51]% у холериков ($p<0,001$); размер правого желудочка достигал 4,73 [4,68-4,79] см против 2,05 [1,99-2,09] у здоровых, левого предсердия - 4,65 [4,54-4,76] против 2,87 [2,81-2,91] см, толщина межжелудочковой перегородки - 2,98 [2,93-3,03] против 0,75 [0,72-0,78] см. Систolicеское давление в лёгочной артерии у флегматиков превышало показатель здоровых в 3,5 раза ($50,0\pm3,7$ против $15,0\pm2,3$ мм рт. ст.), у меланхоликов оставалось в норме; тромб в полости левого желудочка обнаружен у 7% флегматиков.

Картина согласуется с представлениями о кардиоренальнометаболических факторах риска летального исхода: хроническая сердечная недостаточность (ОШ 4,1), фибрилляция предсердий (ОШ 3,0), ишемическая болезнь сердца (ОШ 2,8), артериальная гипертензия (ОШ 2,3) [18]; отдалённые исходы при крайне тяжёлом поражении лёгких характеризуются сохранением кардиальных нарушений [28, с.55-61; 59; 117, с.2103-2109]. Флегматики относятся к группе повышенного кардиоваскулярного риска, требующей оценки тропонина в динамике, эхокардиографии с определением давления в лёгочной артерии и контроля перегрузки правых отделов.

Цитокиновый шторм зарегистрирован у 250 из 335 (74,6%) флегматиков, 49 из 139 (35,3%) меланхоликов и 20 из 99 (20,2%) холериков ($p < 0,001$). Лабораторный профиль флегматиков отличался наибольшей выраженностью отклонений: D-димер достигал 2500,0 [2481,3-2515,8] нг/л против 496,5 у здоровых, 500,1 у меланхоликов и 775,4 у холериков; интерлейкин-6 - 27,5 [26,4-28,5] пг/мл против 5,3, 7,9 и 10,8; С-реактивный белок - 53,5 [52,5-54,5] мг/л против 4,6, 8,4 и 9,4; ферритин - 1300,2 [1286,5-1315,4] нг/л против 252,5; фибриноген - 747,0 [735,1-761,5] мг% против 305,3; время свёртывания крови укорачивалось до 1,5 [1,1-1,9] мин против 3,4, протромбиновый индекс снижался до 93,0 [87,7-98,4]% против 124,5. Все различия достигали $p < 0,001$.

Сопоставление с литературой подтверждает патогенетическую состоятельность данных: повышение сывороточного интерлейкина-6 связано с падением уровня лимфоцитов и эндотелиальной дисфункцией [108, с.459-472; 133], цитокиновый шторм в лёгочной ткани верифицирован анатомопатологически [126], прогностическая роль исследования цитокинов установлена отечественными авторами [32, с.1294-1302; 69, с.59-69], а предиктивная ценность комбинации С-реактивного белка, прокальцитонина, D-димера и ферритина подтверждена метаанализами [91, с.1-8; 132; 106; 110, с.172-181].

Коагулопатия при COVID-19 признана самостоятельным патогенетическим механизмом [14, с.645-657; 121, с.203-217]: уровень D-димера при поступлении обладает прогностической ценностью в отношении летальности [161, с.1324-1329], тромбоцитопения ассоциирована с тяжёлым течением [120, с.145-148], тромбоэмболические события связаны со смертностью [160]; отечественные и таджикские исследования подтверждают роль коагулологических показателей и описывают тромботические осложнения [9, с.63-70; 45, с.102-108; 48, с.77-90; 16, с.472-483; 24, с.537-541; 25]. Тромботические осложнения соответствовали типологическому градиенту: у флегматиков они регистрировались в 58,0% случаев против 7,0% у холериков,

сопровождаясь приступами удушья (98,0% против 19,0%), набуханием шейных вен (88,0% против 20,0%) и кровохарканьем (43,0% против 9,0%).

ОРДС зарегистрирован у 252 (75,2%) флегматиков, 51 (36,7%) меланхоликов и 20 (20,2%) холериков ($p < 0,001$); патофизиология COVID-19-ассоциированного ОРДС характеризуется гетерогенностью механизмов повреждения [102; 103, с.1201-1208; 148, с.749-776], а патогенез дыхательной недостаточности описан отечественными авторами [4, с.285-293]. Острый инфекционно-аллергический миокардит развился у 57,0% флегматиков и 5,0% холериков, у меланхоликов не зарегистрирован; септический шок с полиорганной недостаточностью развился у 23,0% флегматиков.

Мультиморбидный фон обнаружил отчётливую типологическую специфичность. У флегматиков регистрировались артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (99,4%), ожирение (100,0%), хронический панкреатит (86,0%), сахарный диабет (59,0%) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (36,7%); у меланхоликов - хронический атрофический гастрит (98,0%), анемии (93,5%) и ишемическая болезнь сердца (23,0%); у холериков - артериальная гипертензия (31,3%), диффузно-токсический зоб (25,0%) и язвенная болезнь желудка (18,0%). Распределение согласуется с соматоконституциональной характеристикой групп: эндоморфный тип сопряжён с метаболическим кластером патологии, эктоморфный - с астеническим и анемическим [6; 55, с.20-38; 76, с.81-88].

Постковидный пневмофиброз зарегистрирован у 88,8% флегматиков, 39,0% меланхоликов и 9,0% холериков; продолжительность фиброзных изменений составила около 12 месяцев, до 7 и до 3 месяцев соответственно. Частота клинических проявлений снижалась в том же направлении: одышка - 85%, 37% и 5%, покашливание - 83%, 27% и 3%, боль в области сердца - 81%, 19% и 2%, утомляемость - 77%, 23% и 3%. Показатели гемостаза сохраняли выраженные отклонения у флегматиков: D-димер 2300,0 [2283,1-2316,9] нг/л против 496,5 [487,1-505,0] у здоровых, фибриноген - 733,0 [720,2-745,8] мг% против 305,3, протромбиновый индекс - 90,0 [84,9-95,1]% против 124,5

($p < 0,001$). Сохранение гиперкоагуляционного профиля указывает на незавершённость процесса и обосновывает продление антикоагулянтного мониторинга.

Результаты согласуются с концепцией постковидного лёгочного фиброза как нового следствия пандемии [83; 109] и представлением о постковидном интерстициальном поражении как о «вершине айсберга» [112]. Молекулярные механизмы фиброза, тромбоза и дисфункции сурфактанта [116; 119], гистологические характеристики по данным криобиопсий [96, с.1-11] и патогенная роль эпителиальных и эндотелиальных клеток в раннюю фазу [92, с.1444-1455] раскрывают патогенетическую основу изменений, а патоморфология лёгких предоставляет морфологическое подтверждение [49; 58, с.32-40]; необходимость мониторинга у выживших обоснована, перспективы терапии систематизированы [94; 127; 138, с.839-842; 144; 154].

Ассоциация постковидного пневмофиброза с флегматическим типом в 88,8% наблюдений при 9,0% у холериков представляет наиболее контрастный результат исследования. Причинная интерпретация требует осторожности: типологическая принадлежность коррелирует с ожирением, мультиморбидностью и объёмом поражения лёгких, каждый из которых самостоятельно повышает риск фиброзирования. Применённый дизайн не позволяет разделить прямой вклад типологии и опосредованный вклад сопряжённых факторов.

Унифицированная патогенетически обоснованная терапия коронавирусной инфекции не утверждена, а существующие подходы формируются на пересечении противовирусного, антибактериального, антикоагулянтного, кортикостероидного и дезинтоксикационного компонентов [13; 39]. Для сравнительной оценки отобраны пациенты флегматического (73 и 73 человека), меланхолического (69 и 70) и холерического (48 и 51) типов, получавшие фавипиравир либо арбидол на фоне базисной и индивидуально-психотерапевтической терапии.

Динамика гемокоагуляционных показателей у флегматиков продемонстрировала преимущество схемы с фавипиравиром: D-димер снизился с 1800,1 [1789,1-1813,9] до 1000,9 [988,3-1012,2] нг/мл ($p < 0,001$), фибриноген - с 669,0 [652,7-682,6] до 597,2 [589,0-605,3] мг% ($p < 0,001$), время свёртывания крови возросло с 1,5 [1,3-1,7] до 2,7 [2,5-3,0] мин, активированное частичное тромбопластиновое время - с 12,8 [11,4-13,7] до 22,9 [21,2-25,6] с. У арбидола D-димер снизился с 1856,4 до 1051,0 нг/мл ($p < 0,001$), однако динамика фибриногена оказалась незначимой ($681,7 \rightarrow 680,6$ мг%; $p > 0,05$). При исходной сопоставимости групп межгрупповые различия после лечения достигали $p_3 < 0,001$ по всем параметрам гемостаза.

Показатели липидного и углеводного обмена у флегматиков исходно отражали метаболический синдром: индекс массы тела 36,3 [34,5-37,7] кг/м² против 20,6 у здоровых, окружность талии 132,3 см против 95,9, холестерин 7,6 [7,0-8,1] ммоль/л против 3,5, липопротеиды высокой плотности 0,7 [0,6-0,8] против 1,7, глюкоза 9,9 против 5,1. На фоне фавипиравира индекс массы тела снизился до 29,8 [28,8-31,4] кг/м², холестерин - до 5,3 [5,1-5,6] (оба $p < 0,001$), глюкоза - до 7,3 ($p = 0,011$); у арбидола снижение было менее выраженным ($36,0 \rightarrow 33,1$; $p = 0,024$), а окружность талии возросла с 126,9 до 131,3 см ($p = 0,029$). Однако по липопротеидам высокой плотности преимущество принадлежало арбидолу: показатель вырос с 0,6 до 1,7 [1,5-1,9] ммоль/л ($p < 0,001$), достигнув уровня здоровых, тогда как у фавипиравира прирост был скромным ($0,7 \rightarrow 0,9$; $p = 0,019$). Разнонаправленность эффектов не позволяет говорить о безусловном превосходстве одной схемы.

Иммунологический профиль флегматиков до лечения характеризовался угнетением клеточного звена и активацией гуморального: CD3 составил 47,0 [44,5-49,5]% против 70,5 у здоровых, CD4 - 27,3 против 42,1, CD20 - 6,6 против 10,0 при повышении CD8 до 30,7 против 24,5, IgM - до 13,1 г/л против 2,8 и IgG - до 21,0 против 15,5. Терапия фавипиравиром сопровождалась приростом CD3 до 57,5 [55,6-59,4]% и CD4 до 35,0 [33,9-36,1]%, восстановлением CD20 до 9,5 [9,3-9,7]% и снижением IgM до 5,3 г/л (все $p < 0,001$), IgG - до 17,3 ($p = 0,018$); у

арбидола CD20 не изменялся ($6,3 \rightarrow 6,5\%$; $p > 0,05$), динамика IgG значимости не достигала. Межгрупповые различия после лечения составили $p_3 = 0,012$ по CD3, $p_3 < 0,001$ по CD4, CD20 и IgM, $p_3 = 0,009$ по IgG; CD8 значимо не изменялся ни в одной группе ($p > 0,05$). Лимфопения наблюдается приблизительно в 83% случаев, а количество лимфоцитов признано универсальным предиктором исходов [48, с.77-90; 100, с.1792-1797; 118]; восстановление соответствует представлению об обратимости иммунной дисрегуляции при своевременной терапии [5, с.130-135; 63, с.22-28].

Динамика сатурации подтвердила исходную дифференциацию гипоксемии: у флегматиков преобладала III степень с сатурацией ниже 75% (75,2%), у меланхоликов - II степень 75-89% (51,1%), у холериков - I степень 90-94% (60,6%); различия значимы ($p < 0,001$). На фоне фавипиравира у флегматиков сатурация возросла при II степени с 76,0 [74,0-79,0] до 95,0 [94,0-96,0]% и при III - с 64,0 [60,0-68,0] до 91,0 [89,0-93,0]% (оба $p < 0,001$), при I степени значимости не достигала ($p = 0,063$). У арбидола при II степени сатурация возросла до 93,0% и при III - до 90,0% (оба $p < 0,001$). Межгрупповое различие после лечения достигало значимости только при II степени ($p_3 = 0,018$), при I и III не подтверждено ($p_3 > 0,05$). Уточнение принципиально: несмотря на больший абсолютный прирост сатурации у фавипиравира при III степени, статистического преимущества над арбидолом по конечному уровню оксигенации не получено.

Отдельного упоминания заслуживает результат, не укладывающийся в общую тенденцию: у холериков уровень D-димера на фоне фавипиравира не снижался, а повышался, что не позволяет трактовать эффект как однозначно благоприятный. Однако у меланхоликов и холериков выраженных гиперкоагуляционных нарушений исходно не выявлено, а влияние терапии на гемостаз носило умеренный характер, что обосновывает дифференцированный подход: интенсивность антикоагулянтного сопровождения оправдана прежде всего у флегматиков.

Результаты сопоставимы с современными данными о персонализации терапии COVID-19: понимание межиндивидуальной вариабельности значимо для отбора пациентов на эскалацию помощи [134, с.446-463], а анализ фармакотерапии обосновывает стратегии предиктивной и превентивной медицины [123, с.8647-8657; 151, с.307-324]. Фармакогенетические подходы [86; 101, с.103-109] и генетические детерминанты восприимчивости [147, с.5499-5505; 150; 162, с.587-598] формируют доказательную основу индивидуализации, а кластерный анализ [129] и клиническое фенотипирование, выявившее гетерогенность связи кортикостероидной терапии с выживаемостью [89, с.1884-1896], подтверждают продуктивность фенотип-ориентированного подхода [34; 130].

Кортикостероидная терапия при остром респираторном дистресс-синдроме сокращает продолжительность искусственной вентиляции лёгких и снижает летальность [62, с.52-56; 65, с.148-157], а сравнение низких и высоких доз дексаметазона не выявило преимуществ эскалации дозы [157]. Ингибиторы интерлейкина-6 [20, с.4-16; 33, с.1316-1324], тоцилизумаб [42, с.17-25; 141], сарилумаб [21, с.54-64], левилимаб [17] и антицитокиновые препараты [47, с.67-75] формируют арсенал патогенетической терапии, клинико-экономические аспекты которого требуют отдельной оценки [52, с.198-206; 111]; антикоагулянтная терапия и респираторная поддержка обоснованы систематическими обзорами [128; 142; 145].

Исследование установило, что типологические особенности индивидуума выступают самостоятельным ориентиром стратификации пациентов с интерстициальной пневмонией при COVID-19. Флегматический тип, сопряжённый с эндоморфной конституцией, ваготонией и метаболическим кластером коморбидной патологии, ассоциирован с наибольшей тяжестью течения (75,2%), максимальным объёмом поражения паренхимы (КТ3-КТ4 у 96,4%), наибольшей частотой цитокинового шторма (74,6%), ОРДС (75,2%) и постковидного пневмофиброза (88,8%), наибольшей длительностью госпитализации (27 [25-29] дней). Меланхолический тип занимает

промежуточное положение с преобладанием среднетяжёлого течения (51,1%), холерический характеризуется преимущественно лёгким течением (60,6%).

Практическое значение установленных закономерностей состоит в возможности выделения группы повышенного риска на этапе первичного осмотра - до получения результатов лучевого и лабораторного обследования - на основании оценки соматотипа, вегетативного статуса и типологической принадлежности. Настороженность в отношении флегматиков обоснована сочетанием высокой переносимости симптомов (терпеливость 97,0%, выдержка к болезни 94,9%) с наиболее тяжёлым течением. Дифференцированное сопровождение - кардиологический мониторинг и антикоагулянтный контроль у флегматиков, коррекция тревожно-депрессивных нарушений у меланхоликов, купирование вегетативной реактивности у холериков - реализуемый в Республике Таджикистан компонент персонализированной стратегии, не требующий дорогостоящих технологий.

Полученные данные восполняют пробел применительно к Центрально-Азиатскому региону, где ранее выполненные работы касались отдельных аспектов коронавирусной инфекции [2, с.85-92; 8, с.314-321; 37, с.58-70; 41, с.385-393; 54, с.1223-1234] и эпидемиологического надзора [60, с.67-73; 72, с.496-507], тогда как связь типологии пациента с течением и исходами не изучалась [1; 46, с.40-45; 73]. Дальнейшее развитие требует проспективных многоцентровых исследований с рандомизацией схем и внешней валидацией алгоритма.

ВЫВОДЫ

1. В структуре контингента пациентов с интерстициальной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, установлено превалирование лиц флегматического типа темперамента (58,5%) при меньшей представленности меланхолического (24,3%) и холерического (17,3%) типов и полном отсутствии сангвинического типа. Флегматический тип ассоциировался преимущественно с эндоморфной (гиперстенической) соматоконституцией, психомоторной инертностью и интровертированностью; меланхолический - с эктоморфной (астенической) конституцией, замкнутостью и тревожно-депрессивным паттерном реагирования; холерический - с мезоморфной (нормостенической) конституцией, экстравертированностью, повышенной активностью и импульсивностью [1-А, 4-А, 7-А, 8-А, 11-А].

2. У пациентов флегматического типа верифицированы наибольшая частота и тяжесть осложнённого течения интерстициальной пневмонии при COVID-19 в сравнении с меланхолическим и холерическим типами, манифестировавшего цитокиновым штормом, острым респираторным дистресс-синдромом, коагулопатиями (тромбопатиями), острым инфекционно-аллергическим миокардитом и пневмофиброзом; регистрировались кардиомегалия и элевация кардиоспецифических биомаркеров, признаки лёгочной гипертензии, прогрессирующая десатурация и редукция пневматизации лёгочной паренхимы по типу «матового стекла» с исходом в пневмофиброз, супрессия клеточного и активация гуморального звеньев иммунитета, а также гиперпродукция интерлейкина-6, ферритина, D-димера и С-реактивного белка [5-А, 6-А, 9-А, 14-А].

3. Флегматический тип темперамента, в отличие от меланхолического, ассоциировался с отягощённым мультикоморбидным и мультиморбидным статусом и полимикробной колонизацией респираторного тракта, верифицированной при культуральном исследовании мокроты: *S. aureus* (65,7% против 53,4%), *S. pyogenes* (41,1% против 50,6%), *Klebsiella spp.* (29,4% против 0,0%), грибы рода *Candida albicans* (29,4% против 72,6%), *Herpes simplex* (14,4%

против 0,0%) и цитомегаловирус (13,3% против 39,7%); у пациентов холерического типа регистрировалась исключительно двухкомпонентная бактериальная ассоциация - *S. aureus* (57,5%) и *S. pyogenes* (42,4%) [2-A, 13-A, 15-A].

4. На основании систематизации данных международных наукометрических баз (Cochrane Library, Scopus, Google Scholar, PubMed, Embase) констатируется отсутствие унифицированной патогенетически обоснованной терапии коронавирусной инфекции; при этом персонализированная комплексная терапевтическая стратегия интерстициальной пневмонии при COVID-19, интегрирующая противовирусный, антибактериальный, антикоагулянтный, кортикостероидный и дезинтоксикационный компоненты с психотерапевтической коррекцией и учётом типологических особенностей пациента, продемонстрировала более высокую клиническую эффективность в сравнении с неперсонализированными терапевтическими протоколами [3-A, 10-A, 12-A, 17-A].

5. Разработан и патогенетически обоснован алгоритм ранней диагностики и персонализированной терапии интерстициальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, базирующийся на интегральной оценке клинико-лабораторных детерминант (верификация SARS-CoV-2 методом ПЦР, элевация D-димера, ферритина и интерлейкина-6), показателей оксигенации (десатурация), лучевых паттернов (редукция пневматизации по типу «матового стекла», характеристика микробного пейзажа мокроты) и индивидуального соматотипирования, что обеспечивает своевременную инициацию комплексной терапии с учётом конституционально-типологических особенностей пациента [7-A, 13-A, 16-A].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. На этапе госпитализации пациента с интерстициальной пневмонией при COVID-19 целесообразно проводить типологическое темпераментальное и соматоконституциональное профилирование: лиц флегматического типа с сопутствующим ожирением следует стратифицировать в когорту высокого риска тяжёлого течения, обеспечивая с первых суток интенсифицированный мониторинг оксигенации, маркеров системного воспаления (интерлейкин-6, ферритин, С-реактивный белок) и гемостазиологического статуса (D-димер).

2. В диагностический алгоритм необходимо интегрировать культуральное (микробиологическое) исследование мокроты для ранней верификации вирусно-бактериальных и микотических микст-инфекций и назначения этиотропной антибактериальной и антимикотической терапии; при этом следует дифференцированно учитывать типологическую вариабельность клинической манифестации - у пациентов флегматического типа осуществлять контроль артериальной гипертензии и кардиоспецифических биомаркеров, меланхолического - коррекцию анемического и гипотонического синдромов, холерического - купирование интоксикационного синдрома.

3. При прогрессировании диспноэ, нарастающей десатурации и элевации интерлейкина-6, ферритина и D-димера, преимущественно у пациентов флегматического типа, показана ранняя верификация цитокинового шторма, острого респираторного дистресс-синдрома, тромботических осложнений и миокардиального повреждения с незамедлительной инициацией антикоагулянтной, кортикостероидной и дезинтоксикационной терапии.

4. В клиническую практику пульмонологических и инфекционных стационаров рекомендуется имплементировать разработанный алгоритм ранней диагностики и комплексной персонализированной терапии интерстициальной пневмонии при COVID-19, предусматривающий психотерапевтическую коррекцию с учётом типологической принадлежности пациента в качестве обязательного компонента лечебной тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулаева, Д. Ю. Этиологическая структура, факторы риска развития, особенности клинического течения и диагностика интерстициальных заболеваний лёгких в Республике Таджикистан : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Абдулаева Дилором Юсуфовна. - Душанбе, 2022. - URL: https://tajmedun.tj/upload/iblock/0d8/Dissertatsiya-Dilorom-ot-21.12.22._1_.pdf (дата обращения: 14.07.2026).
2. Абдуллозода, Дж. А. Особенности течения и медико-социальные аспекты новой коронавирусной инфекции в Республике Таджикистан / Дж. А. Абдуллозода, С. Дж. Юсуфи, Р. А. Турсунов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11, № 1. - С. 85-92.
3. Авдеева, М. Г. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование / М. Г. Авдеева, М. И. Кулбужева, С. В. Зотов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2021. - Т. 28, № 5. - С. 14-28. - DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28>.
4. Александрова, Н. П. Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19) / Н. П. Александрова // Интегративная физиология. - 2020. - Т. 1, № 4. - С. 285-293. - DOI: <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293>.
5. Асламова, Г. К. Современные информации об изменении иммунологического статуса организма детей с избыточной массой тела при внебольничной пневмонии / Г. К. Асламова, Т. Ш. Икромии // Здравоохранение Таджикистана. - 2024. - № 4 (363). - С. 130-135. - DOI: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2024-363-4-130-135>.
6. Ахмедов, Ф. С. Клинико-патогенетические особенности и структура осложнений у пациентов, перенесших COVID-19 в отдалённые сроки : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ахмедов Фархад

- Сухробович ; научный руководитель Ш. Ф. Одинаев. - Душанбе, 2024. - URL: https://tajmedun.tj/upload/iblock/282/Dissertatsiya-akhmedov-farkhod_2024.pdf (дата обращения: 14.07.2026).
7. Биличенко, Т. Н. Заболеваемость, летальность и смертность населения России по причине болезней органов дыхания за 2016-2021 гг. и COVID-19 за 2020-2021 гг. / Т. Н. Биличенко, Е. В. Быстрицкая, В. М. Мишарин // Экстремальная биомедицина. - 2024. - Т. 26, № 3. - С. 113-121. - DOI: <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-3-113-121>.
 8. Бобоходжаев, О. И. Обоснования по применению опыта противотуберкулёзной службы для адекватного реагирования в период пандемии COVID-19 / О. И. Бобоходжаев, С. Дж. Пулатова, Ю. Ю. Мирзоалиев // Вестник Авиценны. - 2024. - Т. 26, № 2. - С. 314-321. - DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-2-314-321>.
 9. Бовт, Е. А. Роль D-димера и других коагулологических показателей в диагностике нарушений системы гемостаза у пациентов с COVID-19 / Е. А. Бовт, С. С. Шахиджанов, А. Е. Филиппова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2023. - № 3. - С. 63-70. - URL: <https://thry.ru/index.php/thry/ru/article/view/460> (дата обращения: 14.07.2026).
 10. Бондаренко, А. П. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии COVID-19 (май-июнь 2020 г.) / А. П. Бондаренко, В. А. Шмыленко, О. Е. Троценко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. - 2020. - № 3. - С. 43-49. - DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-43-49>.
 11. Быстрицкая, Е. В. Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности населения России по причине болезней органов дыхания и COVID-19 в период 2016-2021 гг. / Е. В. Быстрицкая, Т. Н. Биличенко, В. М. Мишарин // Пульмонология. - 2024. - Т. 34, № 6. - С. 801-809. - DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-6-801-809>.
 12. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под редакцией А. М. Вейна. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2000. - 752 с.

13. Всемирная организация здравоохранения. Лекарственная терапия при COVID-19 : вариативные рекомендации = Therapeutics and COVID-19: living guideline. - 2021. - URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342368/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2-rus.pdf?sequence=13> (дата обращения: 14.07.2026).
14. Галстян, Г. М. Коагулопатия при COVID-19 / Г. М. Галстян // Пульмонология. - 2020. - Т. 30, № 5. - С. 645-657. - DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>.
15. Гаран, Г. М. Прогностическое значение гематологических индексов при внебольничной пневмонии на фоне тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции / Г. М. Гаран, П. А. Савш, О. Л. Арямкина // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2026. - № 1. - С. 41-50. - DOI: <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2026-1-41-50>.
16. Глушков, Н. И. Тромботические и геморрагические осложнения при COVID-19 / Н. И. Глушков, П. Д. Пуздряк, А. Н. Звягинцева [и др.] // Трансляционная медицина. - 2023. - Т. 10, № 6. - С. 472-483. - DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-6-472-483>.
17. Гомон, Ю. М. Эффективность применения левилимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 / Ю. М. Гомон, В. В. Стрижелецкий, И. Г. Иванов [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2023. - Т. 16, № 4. - DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.164>.
18. Григорьевская, А. С. Взаимосвязь кардиоренальнометаболического синдрома с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Григорьевская Анастасия Сергеевна. - Москва, 2025. - URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Disser/21.2.058.01/d_Grigorevskaja_AS.pdf (дата обращения: 14.07.2026).
19. Зайцева, О. В. О патогенезе деструктивной пневмонии в период COVID-19: клиническое наблюдение / О. В. Зайцева, Е. М. Толстова, Д. В. Хаспеков [и др.]

- // Пульмонология. - 2023. - Т. 33, № 1. - С. 92-101. - DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-92-101>.
20. Зырянов, С. К. Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19 / С. К. Зырянов, О. И. Бутранова, А. А. Абрамова // Качественная клиническая практика. - 2024. - № 1. - С. 4-16. - DOI: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-4-16>.
21. Ивашкин, В. Т. Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении синдрома выброса цитокинов, вызванного COVID-19 / В. Т. Ивашкин, Р. В. Масленников, Е. В. Васильева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2023. - Т. 33, № 5. - С. 54-64. - DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>.
22. Исполнительный комитет Содружества Независимых Государств. Информация об эпидемиологических особенностях новой коронавирусной инфекции в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом и состоянии популяционного иммунитета в странах СНГ. - 2020. - URL: https://cis.minsk.by/news/17698/informacija_ob_epidemiologicheskikh_osobennostjakh_novoj_koronavirusnoj_infekcii_v_period_sezonnogo_podema_zabolevaemosti_ostrymi_respiratornymi_infekcijami_i_grippom_i_sostojanii_populjacionnogo_immuniteta_v_stranah_sng (дата обращения: 14.07.2026).
23. Калашников, Е. С. Клинико-прогностическое и организационное обоснование ведения пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией в условиях инфекционного госпиталя : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Калашников Евгений Сергеевич. - Астрахань, 2024. - URL: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2024/06/Dissertatsiya-Kalashnikova-E.S.pdf> (дата обращения: 14.07.2026).
24. Каленчиц, Т. И. Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей легочных артерий (клинический случай) / Т. И. Каленчиц, С. Л. Кабак,

- Н. С. Диденко [и др.] // Пульмонология. - 2021. - Т. 31, № 4. - С. 537-541. - DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-537-541>.
25. Калинин, Р. Е. Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, В. Б. Филимонов [и др.] // Флебология. - 2022. - Т. 16, № 2. - URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2022/2/1199769762022021122> (дата обращения: 14.07.2026).
26. Камчатнов, П. Р. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / П. Р. Камчатнов, Э. Ю. Соловьева, Д. Р. Хасанова, В. В. Фатеева // РМЖ. - 2021. - URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Astenicheskie_ikognitivnye_narusheniya_up_acientov_perenessih_COVID-19/ (дата обращения: 14.07.2026).
27. Козлова, И. Л. Типы темперамента и неврозы / И. Л. Козлова, К. Т. Артеменко // Modern scientific researches. - 2018. - Вып. 4, т. 3. - С. 90-93. - DOI: <https://doi.org/10.30889/2523-4692.2018-04-03-020>.
28. Комиссарова, К. В. Отдаленные исходы у пациентов, перенесших COVID-19 с крайне тяжелым поражением легких (КТ-4) / К. В. Комиссарова, А. В. Годзенко, Д. А. Дорошенко [и др.] // Профилактическая медицина. - 2023. - Т. 26, № 10. - С. 55-61. - DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20232610155>.
29. Кононов, С. К. Факторы, определяющие исходы у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и недавней перенесенной инфекцией COVID-19 / С. К. Кононов, О. В. Соловьёв, А. Р. Краев [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2024. - Т. 29, № 12. - С. 79-89. - DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5633>.
30. Кононов, С. К. Тромбоэмболия легочной артерии у пациента с вирусной пневмонией: если не COVID-19, то грипп H1N1: на примере двух клинических случаев / С. К. Кононов, О. В. Соловьёв, И. С. Метелев [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2024. - DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5821>.

31. Котова, О. В. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения / О. В. Котова, Е. С. Акарачкова, А. А. Беляев // Медицинский совет. - 2018. - № 21. - С. 50-55. - DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55>.
32. Круглова, Т. С. Информативность фенотипирования лимфоцитов и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов рецептора интерлейкина-6 / Т. С. Круглова, Д. С. Фомина // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94, № 11. - С. 1294-1302. - DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.11.202002>.
33. Круглова, Т. С. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 / Т. С. Круглова, Д. С. Фомина, Н. Г. Потешкина [и др.] // Терапевтический архив. - 2021. - Т. 93, № 11. - С. 1316-1324. - DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201248>.
34. Крысюк, О. Б. Проблемы персонифицированной медицины в клинике внутренних болезней / О. Б. Крысюк, А. Г. Обрезан, Г. Н. Пономаренко // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. - 2006. - Вып. 1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemny-personifitsirovannoy-meditiny-v-klinike-vnutrennih-bolezney-1> (дата обращения: 14.07.2026).
35. Кудрявцев, Ю. С. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности / Ю. С. Кудрявцев, М. М. Берегов, А. Б. Бердалин, В. Г. Лелюк // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2021. - Т. 102, № 5. - С. 296-303. - DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>.
36. Лаврентьева, А. Тромбоэмболические осложнения при заболевании COVID-19, кратко об изменениях в рекомендациях / А. Лаврентьева, С. Тсотсолис // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2021. - Т. 18, № 1. - С. 37-46. - DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-37-46>.
37. Махмадалиев, Ф.Н. Особенности клинического течения нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита в зависимости от типологических особенностей индивидуума [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.И.

- Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. - 2024. - №2. - С. 58-70.
38. Мельников, К. Н. Астеновегетативный синдром у перенесших COVID-19 / К. Н. Мельников, И. Е. Повереннова, М. А. Качковский [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2022. - Т. 18, № 1. - С. 128-132. - URL: https://ssmj.ru/system/files/archive/2022/2022_01-1_128-132.pdf (дата обращения: 14.07.2026).
39. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» : версия 19. - 2025. - URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V19.pdf (дата обращения: 14.07.2026).
40. Мирзоалиев, Ю. Ю. Роль общественного здравоохранения в организации и проведении вакцинации против COVID-19 в период пандемии в Республике Таджикистан : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Мирзоалиев Юнусджон Юсуфалиевич. - Душанбе, 2026. - URL: http://tajmedun.tj/upload/iblock/697/_pdf (дата обращения: 14.07.2026).
41. Мирзозода, Г. С. COVID-19 и репродуктивное здоровье женщин / Г. С. Мирзозода, М. Ф. Додхоева, Р. А. Абдуллаева // Вестник Авиценны. - 2022. - Т. 24, № 3. - С. 385-393. - DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-385-393>.
42. Моисеев, С. В. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование / С. В. Моисеев, С. Н. Авдеев, Е. А. Тао [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2020. - Т. 29, № 4. - С. 17-25. - DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-17-25>.
43. Морозов, С. П. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки / С. П. Морозов, В. А. Гомболевский, В. Ю. Чернина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 6. - С. 7-14. - DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>.

44. Морозов, С. П. Прогнозирование исходов при лабораторно верифицированном COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки: ретроспективный анализ 38 051 пациента / С. П. Морозов, В. Ю. Чернина, И. А. Блохин, В. А. Гомболевский // Digital Diagnostics. - 2020. - Т. 1, № 1. - С. 27-36. - DOI: <https://doi.org/10.17816/DD46791>.
45. Мурадов, А. М. Особенности системы гемостаза при COVID-19 / А. М. Мурадов, А. А. Ибрагимова, Н. З. Назирова [и др.] // Здоровоохранение Таджикистана. - 2022. - Т. 354, № 3. - С. 102-108. - DOI: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2022-354-3-102-108>.
46. Мустафакулова, Н. И. Особенности факторов риска, клинического течения и терапии затяжных пневмоний в Республике Таджикистан / Н. И. Мустафакулова, Д. С. Ахмедова, Т. И. Меликова // Вестник Авиценны. - 2013. - Т. 15, № 3. - С. 40-45. - URL: <https://www.vestnik-avicenna.tj/ru/arkhiv-nomerov/2013/2013-3/osobennosti-faktorov-riska-klinicheskogo-techeniya-i-terapii-zatyazhnykh-pnevmoniy-v-respublike-tadzh/> (дата обращения: 14.07.2026).
47. Нагуманов, С. В. Оценка эффективности применения антицитокиновых препаратов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / С. В. Нагуманов, А. Т. Абдрашитова, Е. А. Попов // Астраханский медицинский журнал. - 2023. - № 4. - С. 67-75. - DOI: <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2023-4-67-75>.
48. Неймарк, М. И. Анализ связи нарушений гемостаза со степенью выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19: проспективное наблюдательное исследование / М. И. Неймарк, А. П. Момот, М. Г. Николаева [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. - 2023. - № 2. - С. 77-90. - URL: <https://intensive-care.ru/index.php/acc/article/view/404> (дата обращения: 14.07.2026).
49. Омарова, Ж. Р. Патоморфология легких при интерстициальной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Омарова Жанна Рубеновна. - Москва, 2022. - URL:

https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Disser/2022/Omarova_ZhR/a_Omarova_ZhR.pdf (дата обращения: 14.07.2026).

50. Пальман, А. Д. Немая гипоксемия у пациента с тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией / А. Д. Пальман, Д. А. Андреев, С. А. Сучкова // Сеченовский вестник. - 2020. - Т. 11, № 2. - С. 87-91. - DOI: <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>.
51. Паршин, В. В. Компьютерно-томографическая семиотика, объем поражения легких и морфологические сопоставления у больных пневмонией (COVID-19) тяжелой и крайне тяжелой степени / В. В. Паршин, Э. Э. Бережная, М. В. Кецкало, Д. А. Лежнев // Радиология-практика. - 2021. - № 1 (85). - URL: <https://www.radp.ru/jour/article/view/132> (дата обращения: 14.07.2026).
52. Петров, В. И. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, А. В. Пономарева [и др.] // Фармация и фармакология. - 2022. - Т. 10, № 2. - С. 198-206. - DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206>.
53. Погорелов, А. Р. Региональные различия распространения пневмоний в России: сравнительный пространственно-временной анализ ситуации 2017-2021 годов / А. Р. Погорелов // Здоровье населения и среда обитания. - 2024. - Т. 32, № 6. - С. 7-16. - DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-6-7-16>.
54. Попова, А. Ю. Достижение максимального коллективного иммунитета SARS-CoV-2 среди населения Таджикистана к марту 2022 года / А. Ю. Попова, В. С. Смирнов, С. А. Егорова [и др.] // Медицинская иммунология. - 2022. - Т. 24, № 6. - С. 1223-1234. - DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOM-2630>.
55. Радыгина, Л. В. Факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений / Л. В. Радыгина, Л. В. Мочалова // Microbiology Independent Research Journal. - 2023. - Т. 10, № 1. - С. 20-38. - DOI: <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2023-10-1-20-38>.
56. Ратникова, А. К. Современные возможности и перспективы использования компьютерной томографии в диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А. К. Ратникова, В. Б. Гриневич, К. В. Козлов [и др.] // Лучевая

- диагностика и терапия. - 2021. - Т. 12, № 3. - С. 7-15. - DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-3-7-15>.
57. Русалов, В. М. Опросник структуры темперамента (ОСТ) / В. М. Русалов. - Москва, 1990. - URL: <https://www.lib.ipran.ru/paper/20464586> (дата обращения: 14.07.2026).
58. Самсонова, М. В. Патология легких при COVID-19 в Москве / М. В. Самсонова, Л. М. Михалева, О. В. Зайратьянц [и др.] // Архив патологии. - 2020. - Т. 82, № 4. - С. 32-40. - DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20208204132>.
59. Сваровская, А. В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19 / А. В. Сваровская, А. О. Шабельский, А. В. Левшин // Российский кардиологический журнал. - 2022. - DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4711>.
60. Силемоншоева, Дж. С. Оценка системы эпидемиологического надзора за COVID-19 в городе Худжанд Республики Таджикистан за 2022 год / Дж. С. Силемоншоева, Р. Хортс, З. Х. Тиллоева [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. - 2023. - Т. 358, № 3. - С. 67-73. - DOI: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-358-3-67-73>.
61. Сеницын, В. Е. Временные согласительные методические рекомендации РОПР и РАСУДМ «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) / В. Е. Сеницын, И. Е. Тюрин, В. В. Митьков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2020. - DOI: <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-1-78-102>.
62. Скворцов, В. В. Применение глюкокортикоидов в комплексной терапии COVID-19 / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко, Э. А. Малякина, Г. И. Малякин // Медицинский совет. - 2023. - Т. 17, № 6. - С. 52-56. - DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2022-049>.
63. Скрипкина, Н. А. Клинико-иммунологическая характеристика больных со среднетяжёлым течением COVID-19 при различной площади поражения лёгких / Н. А. Скрипкина, Д. В. Сизякин, Е. А. Антонова // Медицинский вестник Юга

- России. - 2023. - Т. 14, № 4. - С. 22-28. - DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-22-28>.
64. Смирнова, М. И. Вариабельность показателей смертности от болезней органов дыхания в регионах Российской Федерации в период пандемии COVID-19 и три предыдущих года / М. И. Смирнова, И. В. Самородская, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. - 2024. - Т. 27, № 4. - С. 82-88. - DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20242704182>.
65. Соловейчик, Е. Ю. Персонализированное лечение кортикостероидами пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией: проспективное сравнительное исследование / Е. Ю. Соловейчик, И. И. Лутфарахманов, А. Р. Шакиров [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. - 2024. - № 1. - С. 148-157. - URL: <https://intensive-care.ru/index.php/acc/article/view/521/2735> (дата обращения: 14.07.2026).
66. Сперанская, А. А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А. А. Сперанская // Лучевая диагностика и терапия. - 2020. - Т. 11, № 1. - С. 18-25. - DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25>.
67. Тиллоева, З. Х. Имплементационное исследование в профилактике и контроле туберкулёза с лекарственной устойчивостью в период пандемии COVID-19 в Душанбе / З. Х. Тиллоева // Вестник Авиценны. - 2022. - Т. 24, № 2. - С. 204-217. - DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-204-217>.
68. Титова, О. Н. Анализ летальных исходов у больных пневмониями в Санкт-Петербурге в 2020-2024 гг. / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, А. Г. Козырев [и др.] // РМЖ. - 2025. - URL: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Analiz_letalnykh_ishodov_u_bolnykh_pnevmoniyami_v_Sankt-Peterburge_v_20202024_gg/ (дата обращения: 14.07.2026).
69. Ткаченко, О. Ю. Прогностическая роль исследования цитокинов при COVID-19-ассоциированной пневмонии / О. Ю. Ткаченко, М. Ю. Первакова, С. В. Лапин [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского

- университета им. И. И. Мечникова. - 2021. - Т. 13, № 1. - С. 59-69. - DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61610>.
70. Трушенко, Н. В. COVID-19 и интерстициальные заболевания легких / Н. В. Трушенко, Ю. А. Левина, А. А. Гордеева [и др.] // Пульмонология. - 2025. - Т. 35, № 1. - С. 7-15. - DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4499>.
71. Фесенко, О. В. Кашель в постковидный период: клинические наблюдения / О. В. Фесенко // Пульмонология. - 2021. - Т. 31, № 3. - С. 375-382. - DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382>.
72. Хакимов, О. А. Оценка системы эпидемиологического надзора за корью в г. Душанбе, 2023 г. / О. А. Хакимов, З. Х. Тиллоева, Р. З. Хорт [и др.] // Вестник Авиценны. - 2024. - Т. 26, № 3. - С. 496-507. - DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-496-507>.
73. Холова, Ш. К. Состояние кардиореспираторной и психовегетативной системы у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией : специальность 6D110104 : диссертация на соискание учёной степени доктора философии (PhD) / Холова Шахноза Курбановна. - Душанбе, 2023. - URL: <https://tajmedun.tj/upload/iblock/d61/373Dissert.pdf> (дата обращения: 14.07.2026).
74. Христенко, Е. А. КТ-паттерны при COVID-19 ассоциированных пневмониях - стандартизация описаний исследований на основе глоссария общества Флейшнера / Е. А. Христенко, О. фон Стакельберг, Х.-У. Кауцор [и др.] // Russian Electronic Journal of Radiology. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 16-26. - DOI: <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-16-26>.
75. Царева, А. Ю. Эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии на современном этапе: обзор литературы / А. Ю. Царева // Медицина. - 2024. - URL: <https://fsmj.ru/57115> (дата обращения: 14.07.2026).
76. Чулакова, Н. А. Влияние коморбидности на исход лечения больных тяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонией / Н. А. Чулакова, А. Ф. Потапов, К. В. Чулаков, А. А. Иванова // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». - 2025. - Т. 14, № 1. - С. 81-88. - DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-81-88>.

77. Шарифов, Р. Н. Задержки в диагностике и лечении у больных туберкулезом легких в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан, 2022 / Р. Н. Шарифов, Д. А. Набирова, З. Х. Тиллоева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2023. - Т. 101, № 5-6. - С. 6-13. - DOI: <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-6-13>.
78. Ядренцева, С. В. КТ-диагностика осложнений, возникающих при естественном течении и терапии COVID-19 / С. В. Ядренцева, Н. В. Нуднов, Э. Г. Гасымов, Е. В. Пронькина // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2021. - Т. 102, № 3. - С. 183-195. - DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-3-183-195>.
79. Ярославская, Е. И. Характеристика психологического состояния пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с COVID-19, через три месяца после выписки из стационара / Е. И. Ярославская, Т. И. Петелина, О. А. Гуськова, Б. Ю. Приленский // Профилактическая медицина. - 2021. - Т. 24, № 9. - С. 59-65.
80. Afzali, A. The relationship between the severity of the COVID-19 disease, temperament and psychological factors / A. Afzali, H. Sahraei, B. Hatef [et al.] // Iranian Journal of Psychiatry. - 2022. - Vol. 17, № 4. - P. 462-468. - DOI: <https://doi.org/10.18502/ijps.v17i4.10696>.
81. Agostini, A. The role of a chest computed tomography severity score in coronavirus disease 2019 pneumonia / A. Agostini, A. Borgheresi, A. Giovagnoni [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2020. - DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022433>.
82. Ai, T. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases / T. Ai, Z. Yang, H. Hou [et al.] // Radiology. - 2020. - Vol. 296, № 2. - P. E32-E40. - DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
83. Ambardar, S. R. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: novel sequelae of the current pandemic / S. R. Ambardar, S. L. Hightower, N. A. Huprikar [et al.] // Journal of Clinical Medicine. - 2021. - Vol. 10, № 11. - P. 2452. - DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10112452>.

84. Becker, R. C. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series / R. C. Becker // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. - 2021. - Vol. 52, № 3. - P. 692-707. - DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02549-6>.
85. Bernheim, A. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection / A. Bernheim, X. Mei, M. Huang [et al.] // Radiology. - 2020. - DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.
86. Biswas, M. Pharmacogenetics and precision medicine approaches for the improvement of COVID-19 therapies / M. Biswas, N. Sawajan, T. Rungrotmongkol [et al.] // Frontiers in Pharmacology. - 2022. - Vol. 13. - P. 835136. - DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.835136>.
87. Bower, J. E. Psychoneuroimmunology in the time of COVID-19: why neuro-immune interactions matter for mental and physical health / J. E. Bower, A. Radin, K. R. Kuhlman // Behaviour Research and Therapy. - 2022. - Vol. 154. - P. 104104. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104104>.
88. Briciu, V. Differences in the inflammatory response and outcome among hospitalized patients during different waves of the COVID-19 pandemic / V. Briciu, D.-C. Leucuța, M. Muntean [et al.] // Frontiers in Immunology. - 2025. - Vol. 16. - DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1545181>.
89. Bruse, N. Clinical phenotyping uncovers heterogeneous associations between corticosteroid treatment and survival in critically ill COVID-19 patients / N. Bruse, A. Motos, R. van Amstel [et al.] // Intensive Care Medicine. - 2024. - Vol. 50, № 11. - P. 1884-1896. - DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07593-3>.
90. Bunch, C. Thromboelastography-guided anticoagulant therapy for the double hazard of thrombohemorrhagic events in COVID-19: a report of 3 cases / C. Bunch, A. V. Thomas, J. E. Stillson [et al.] // American Journal of Case Reports. - 2021. - Vol. 22. - P. e931080. - DOI: <https://doi.org/10.12659/AJCR.931080>.
91. Chi, L. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / L. Chi, S. Wang, X.

- Wang [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. - 2022. - P. 1-8. - DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00948-4>.
92. Chilosi, M. The pathogenic role of epithelial and endothelial cells in early-phase COVID-19 pneumonia: victims and partners in crime / M. Chilosi, C. Mazzarelli, C. Doglioni [et al.] // *Modern Pathology*. - 2023. - Vol. 34, № 8. - P. 1444-1455. - DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00808-8>.
 93. Cloninger, C. R. A psychobiological model of temperament and character / C. R. Cloninger, D. M. Svrakic, T. R. Przybeck // *Archives of General Psychiatry*. - 1993. - Vol. 50, № 12. - P. 975-990. - DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>.
 94. Cojocaru, E. Perspectives on post-COVID-19 pulmonary fibrosis treatment / E. Cojocaru, T. Cojocaru, G. M. Pînzariu [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. - 2023. - Vol. 14, № 1. - P. 51. - DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm14010051>.
 95. Delgado-Alonso, C. Examining association of personality characteristics and neuropsychiatric symptoms in post-COVID syndrome / C. Delgado-Alonso, M. Valles-Salgado, A. Delgado-Álvarez [et al.] // *Brain Sciences*. - 2022. - Vol. 12, № 2. - P. 265. - DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci12020265>.
 96. Doglioni, C. COVID-19 interstitial pneumonia: histological and immunohistochemical features on cryobiopsies / C. Doglioni, C. Ravaglia, M. Chilosi [et al.] // *Respiration*. - 2021. - P. 1-11. - DOI: <https://doi.org/10.1159/000514822>.
 97. Dragoş, D. The effect of stress on the defense systems / D. Dragoş, M. D. Tănăsescu // *Journal of Medicine and Life*. - 2010. - Vol. 3, № 1. - P. 10-18. - URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3019042> (дата обращения: 14.07.2026).
 98. Eysenck, H. J. Personality, stress, and disease: an interactionist perspective / H. J. Eysenck // *Psychological Inquiry: An International Journal for the Advancement of Psychological Theory*. - 1991. - Vol. 2, № 3. - P. 221-232. - DOI: https://doi.org/10.1207/s15327965pli0203_1.
 99. Fajkowska, M. Editorial: Regulative theory of temperament: recent advances and future developments / M. Fajkowska, B. Zawadzki, V. De Pascalis, C. Kandler //

- Personality and Individual Differences. - 2022. - Vol. 196. - P. 111730. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.paid.2022.111730>.
100. Fathi, N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities / N. Fathi, N. Rezaei // Cell Biology International. - 2020. - Vol. 44, № 9. - P. 1792-1797. - DOI: <https://doi.org/10.1002/cbin.11403>.
 101. Fishchuk, L. SFTPB (rs11130866) and NR3C1 (rs41423247) gene variants as potential clinical biomarkers for personalized treatment strategy selection in patients with severe COVID-19 pneumonia / L. Fishchuk, Z. Rossokha, V. Pokhylko [et al.] // Respiratory Investigation. - 2023. - Vol. 61, № 1. - P. 103-109. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.10.008>.
 102. Gattinoni, L. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management / L. Gattinoni, S. Gattarello, I. Steinberg [et al.] // European Respiratory Review. - 2021. - Vol. 30, № 162. - P. 210138. - DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0138-2021>.
 103. Grasselli, G. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study / G. Grasselli, T. Tonetti, A. Protti [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. - 2020. - Vol. 8, № 12. - P. 1201-1208. - DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2).
 104. Guo, L. Silent hypoxemia in patients with COVID-19 pneumonia: a review / L. Guo, Z. Jin, T. J. Gan, E. Wang // Medical Science Monitor. - 2021. - Vol. 27. - P. e930776-1-e930776-5. - DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.930776>.
 105. Hernández-Terán, A. Dysbiosis and structural disruption of the respiratory microbiota in COVID-19 patients with severe and fatal outcomes / A. Hernández-Terán, F. Mejía-Nepomuceno, M. T. Herrera [et al.] // Scientific Reports. - 2021. - Vol. 11. - P. 21297. - DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00851-0>.
 106. Huang, I. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis / I. Huang, R. Pranata, M. A. Lim [et al.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. - 2020. - Vol. 14. - P. 1753466620937175. - DOI: <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>.
 107. Ikejezie, J. Informing the pandemic response: the role of the WHO's COVID-19 Weekly Epidemiological Update / J. Ikejezie, A. Miglietta, I. Hammermeister Nezu

- [et al.] // BMJ Global Health. - 2024. - Vol. 9, № 4. - P. e014466. - URL: <https://gh.bmj.com/content/9/4/e014466> (дата обращения: 14.07.2026).
108. Jiang, Y. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy / Y. Jiang, L. Rubin, T. Peng [et al.] // International Journal of Biological Sciences. - 2022. - Vol. 18, № 2. - P. 459-472. - DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.59272>.
109. Johnston, J. Pulmonary sequelae of COVID-19: focus on interstitial lung disease / J. Johnston, D. Dorrian, D. Linden [et al.] // Cells. - 2023. - DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12182238>.
110. Kaushal, K. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis / K. Kaushal, H. Kaur, P. Sarma [et al.] // Journal of Critical Care. - 2021. - Vol. 67. - P. 172-181. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023>.
111. Kaye, A. G. The efficacy of IL-6 inhibitor tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review / A. G. Kaye, R. Siegel // PeerJ. - 2020. - Vol. 8. - P. e10322. - DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.10322>.
112. Kewalramani, N. Post-COVID interstitial lung disease - the tip of the iceberg / N. Kewalramani, K.-M. Heenan, D. McKeegan, N. Chaudhuri // Immunology and Allergy Clinics of North America. - 2023. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2023.01.004>.
113. Khosravi, M. Neuroticism as a marker of vulnerability to COVID-19 infection / M. Khosravi // Psychiatry Investigation. - 2020. - Vol. 17, № 7. - P. 710-711. - DOI: <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0199>.
114. Kim, B.-G. Risk of newly diagnosed interstitial lung disease after COVID-19 and impact of vaccination: a nationwide population-based cohort study / B.-G. Kim, H. Lee, C. Y. Jeong [et al.] // Frontiers in Public Health. - 2024. - Vol. 11. - P. 1295457. - DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1295457>.
115. Komasi, S. Comprehensive meta-analysis of associations between temperament and character traits in Cloninger's psychobiological theory and mental disorders / S. Komasi, F. Rezaei, A. Hemmati [et al.] // Journal of International Medical Research. -

2022. - Vol. 50, № 1. - P. 03000605211070766. - DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605211070766>.
116. Krygier, A. Molecular pathogenesis of fibrosis, thrombosis and surfactant dysfunction in the lungs of severe COVID-19 patients / A. Krygier, D. Szmajda-Krygier, R. Świechowski [et al.] // *Biomolecules*. - 2022. - Vol. 12, № 12. - P. 1845. - DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12121845>.
 117. Kuswardhani, R. A. T. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / R. A. T. Kuswardhani, J. Henrina, R. Pranata [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. - 2020. - Vol. 14, № 6. - P. 2103-2109. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.022>.
 118. Lai, K.-L. Lymphocyte count is a universal predictor of health outcomes in COVID-19 patients before mass vaccination: a meta-analytical study / K.-L. Lai, F.-C. Hu, F.-Y. Wen, J.-J. Chen // *Journal of Global Health*. - 2022. - Vol. 12. - P. 05041. - DOI: <https://doi.org/10.7189/jogh.12.05041>.
 119. Lazar, M. The role of cytokines and molecular pathways in lung fibrosis following SARS-CoV-2 infection: a physiopathologic (re)view / M. Lazar, M. Sandulescu, E. C. Barbu [et al.] // *Biomedicines*. - 2024. - Vol. 12, № 3. - P. 639. - DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030639>.
 120. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // *Clinica Chimica Acta*. - 2020. - Vol. 506. - P. 145-148. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
 121. Lippi, G. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, E. J. Favaloro [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. - 2020. - Vol. 96, № 1. - P. 203-217. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.031>.
 122. Liu, H. H. Bacterial and fungal growth in sputum cultures from 165 COVID-19 pneumonia patients requiring intubation / H. H. Liu, D. Yaron, A. S. Piraino, L. Kapelusznik // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. - 2021. - Vol. 20. - P. 69. - DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00472-5>.

123. Liu, W.-Y. Healthcare practice strategies for integrating personalized medicine: management of COVID-19 / W.-Y. Liu, C.-W. Chien, T.-H. Tung // World Journal of Clinical Cases. - 2021. - Vol. 9, № 29. - P. 8647-8657. - DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i29.8647>.
124. Majrashi, N. A systematic review of the relationship between chest CT severity score and laboratory findings and clinical parameters in COVID-19 pneumonia / N. Majrashi, R. A. Alhulaibi, I. H. Nammazi [et al.] // Diagnostics. - 2023. - DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132223>.
125. Manfredi, A. Pathogenesis and treatment of idiopathic and rheumatoid arthritis-related interstitial pneumonia. The possible lesson from COVID-19 pneumonia / A. Manfredi, F. Luppi, G. Cassone [et al.] // Expert Review of Clinical Immunology. - 2020. - Vol. 16, № 8. - P. 751-770. - DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1803064>.
126. Miggiolaro, A. F. R. D. S. COVID-19 cytokine storm in pulmonary tissue: anatomopathological and immunohistochemical findings / A. F. R. D. S. Miggiolaro, J. da Silva Motta Junior, C. Busatta Vaz de Paula [et al.] // Respiratory Medicine Case Reports. - 2020. - Vol. 31. - P. 101292. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101292>.
127. Mirsaliev, M. Exploring prognostically significant factors in COVID-19-associated pulmonary fibrosis after adaptive lung ventilation / M. Mirsaliev, K. Kashikova, A. Zholdybayeva [et al.] // Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. - 2023. - Vol. 37. - P. 118. - DOI: <https://doi.org/10.47176/mjiri.37.118>.
128. Muthiah, A. Anti-coagulation therapy on COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / A. Muthiah, S. Sri Kumar, P. B. Saravanan, S. Perumal // Lung India. - 2022. - DOI: https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_114_22.
129. Nalinthasnai, N. Unsupervised machine learning clustering approach for hospitalized COVID-19 pneumonia patients / N. Nalinthasnai, R. Thammasudjarit, T. Tassaneyasin [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. - 2025. - Vol. 25. - P. 70. - DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03536-w>.

130. Naz, F. Personalized therapy: can it tame the COVID-19 monster? / F. Naz, M. Arish // *Personalized Medicine*. - 2021. - DOI: <https://doi.org/10.2217/pme-2021-0077>.
131. Pan, F. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun [et al.] // *Radiology*. - 2020. - DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.
132. Parânga, T. G. Comparison of C-reactive protein with distinct hyperinflammatory biomarkers in association with COVID-19 severity, mortality and SARS-CoV-2 variants / T. G. Parânga, M. Pavel-Tanasa, D. Constantinescu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. - 2023. - Vol. 14. - DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213246>.
133. Pelaia, C. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications / C. Pelaia, C. Tinello, A. Vatrella [et al.] // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. - 2020. - Vol. 14. - P. 1753466620933508. - DOI: <https://doi.org/10.1177/1753466620933508>.
134. Pereira, N. L. COVID-19: understanding inter-individual variability and implications for precision medicine / N. L. Pereira, F. Ahmad, M. Byku [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. - 2020. - Vol. 96, № 2. - P. 446-463. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.024>.
135. Pickens, C. O. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia / C. O. Pickens, C. A. Gao, M. J. Cuttica [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2021. - Vol. 204, № 8. - P. 921-932. - DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202106-1354OC>.
136. Poor, H. D. Pulmonary thrombosis and thromboembolism in COVID-19 / H. D. Poor // *Chest*. - 2021. - Vol. 160, № 4. - P. 1471-1480. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.016>.
137. Prokop, M. CO-RADS - a categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation / M. Prokop, W. van Everdingen, T. van Rees Vellinga [et al.] // *Radiology*. - 2020. - P. 201473. - DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>.

138. Raghu, G. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors / G. Raghu, K. C. Wilson // *The Lancet Respiratory Medicine*. - 2020. - Vol. 8, № 9. - P. 839-842. - DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30349-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30349-0).
139. Salahshour, F. Clinical and chest CT features as a predictive tool for COVID-19 clinical progress: introducing a novel semi-quantitative scoring system / F. Salahshour, M. M. Mehrabinejad, M. Nassiri Toosi [et al.] // *European Radiology*. - 2021. - Vol. 31, № 7. - P. 5178-5188. - DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07623-w>.
140. Salehi, S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients / S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, A. Gholamrezanezhad // *American Journal of Roentgenology*. - 2020. - Vol. 215, № 1. - P. 87-93. - URL: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.23034> (дата обращения: 14.07.2026).
141. Sellarès-Nadal, J. Efficacy of tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia and high IL-6 levels: a randomized controlled trial / J. Sellarès-Nadal, J. Espinosa-Pereiro, J. Burgos [et al.] // *Infection*. - 2025. - DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02506-y>.
142. Selvarajan, S. Therapeutic versus non-therapeutic dose anticoagulation in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / S. Selvarajan, J. S. John, P. Tharyan [et al.] // *eJHaem*. - 2025. - DOI: <https://doi.org/10.1002/jha2.1100>.
143. Sharifov, R. TB treatment delays and associated risk factors in Dushanbe, Tajikistan, 2019-2021 / R. Sharifov, D. Nabirova, Z. Tilloeva [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. - 2024. - Vol. 24. - P. 1398. - DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10265-8>.
144. Shyam, T. Scars from the pandemic: understanding post-COVID-19 interstitial lung disease / T. Shyam, C. Atuaka, M. Venigalla, O. Sinokrot // *Breathe*. - 2025. - DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.0037-2025>.
145. Silva, J. H. Effect of non-invasive ventilation and high-flow nasal cannula on hospital mortality in COVID-19-induced acute respiratory failure: a meta-analysis / J.

- H. Silva, A. L. A. Brito, R. Taiar [et al.] // Einstein (São Paulo). - 2025. - Vol. 24. - P. eRW0695. - DOI: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2026RW0695.
146. Spagnolo, P. Global epidemiology and burden of interstitial lung disease / P. Spagnolo, S. A. Guler, N. Chaudhuri [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. - 2025. - DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00129-8).
147. Sun, N. Genetic risk of different populations in COVID-19 susceptibility and severity / N. Sun, Y. Lu, C. Li [et al.] // Infection and Drug Resistance. - 2025. - Vol. 18. - P. 5499-5505. - DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S554153>.
148. Swenson, K. E. Pathophysiology of acute respiratory distress syndrome and COVID-19 lung injury / K. E. Swenson, E. R. Swenson // Critical Care Clinics. - 2021. - Vol. 37, № 4. - P. 749-776. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003>.
149. Ueland, T. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure / T. Ueland, J. C. Holter, A. R. Holten [et al.] // Journal of Infection. - 2020. - Vol. 81, № 3. - P. e41-e43. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.061>.
150. Velavan, T. P. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity / T. P. Velavan, S. R. Pallerla, J. Rüter [et al.] // eBioMedicine. - 2021. - Vol. 72. - P. 103629. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103629>.
151. Wang, L.-Y. Complex analysis of the personalized pharmacotherapy in the management of COVID-19 patients and suggestions for applications of predictive, preventive, and personalized medicine attitude / L.-Y. Wang, J.-J. Cui, Q.-Y. OuYang [et al.] // EPMA Journal. - 2021. - Vol. 12, № 3. - P. 307-324. - DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00247-0>.
152. Wang, Y. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study / Y. Wang, C. Dong, Y. Hu [et al.] // Radiology. - 2020. - DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>.
153. Wang, Y. Interstitial lung disease independently associated with higher risk for COVID-19 severity and mortality: a meta-analysis of adjusted effect estimates / Y. Wang, Y. Hao, M. Hu [et al.] // International Immunopharmacology. - 2022. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109088>.

154. Wild, J. M. Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK Interstitial Lung Disease-Long COVID Study (UKILD-Long COVID) / J. M. Wild, J. C. Porter, P. L. Molyneaux [et al.] ; UKILD Consortium. - 2021. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8461362/> (дата обращения: 14.07.2026).
155. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, edition 97, 22 June 2022. - 2022. - 23 p. - URL: <https://iris.who.int/handle/10665/357163> (дата обращения: 14.07.2026).
156. World Health Organization. Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021. - 2022. - URL: <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-covid-19-january-2020-december-2021/> (дата обращения: 14.07.2026).
157. Wu, H. Low-dose versus high-dose dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial / H. Wu, S. Daouk, J. Kebbe [et al.] // PLoS One. - 2022. - Vol. 17, № 10. - P. e0275217. - DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275217>.
158. Xie, J. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19 / J. Xie, N. Covassin, Z. Fan [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. - 2020. - Vol. 95, № 6. - P. 1138-1147. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>.
159. Yin, X. Assessment of the severity of coronavirus disease: quantitative computed tomography parameters versus semiquantitative visual score / X. Yin, X. Min, Y. Nan [et al.] // Korean Journal of Radiology. - 2020. - DOI: <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0423>.
160. Yousefi, P. Coagulopathy and thromboembolic events a pathogenic mechanism of COVID-19 associated with mortality: an updated review / P. Yousefi, S. Soltani, G. Siri [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. - 2023. - Vol. 37. - P. e24941. - DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24941>.
161. Zhang, L. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19 / L. Zhang, X. Yan, Q. Fan [et al.] // Journal of Thrombosis and

- Haemostasis. - 2020. - Vol. 18, № 6. - P. 1324-1329. - DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.
162. Zhang, Q. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia / Q. Zhang, P. Bastard, A. Cobat, J.-L. Casanova ; COVID Human Genetic Effort // Nature. - 2022. - Vol. 603, № 7902. - P. 587-598. - DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04447-0>.
163. Zhang, X. Global, regional and national burden of interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis, 1990-2021 and projection to 2040 / X. Zhang, Y. Zhuang, Y. Xie [et al.] // Frontiers in Medicine. - 2025. - DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1650997>.
164. Zhao, L. Assessing the global burden of interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis using multiple statistical models: analysis and future projections / L. Zhao, Y. Zhou, Y. Jia [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. - 2025. - DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03813-8>.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Махмадалиев Ф.Н. Прогностическая значимость клинико-гематологических и рентгенологических проявлений в диагностике прижизненных тромботических осложнений острого коронавирусного интерстициального пневмонита [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, М.К. Рахматов, Холова Ш.К. //Вестник академии медицинских наук. - 2020. - №4. - С. 373-380.

[2-А]. Махмадалиев Ф.Н. Острый лимфобластный лейкоз, ассоциированный с коронавирусным интерстициальным пневмонитом [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев Ш.К. Н.И. Мустафакулова, Ш.К., Холова, М.К. Рахматов //Вестник академии медицинских наук. - 2020. - №4. - С. 412-417.

[3-А]. Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения постковидного синдрома в зависимости от психофизической конституции [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова //Вестник академии медицинских наук. - 2024. - №1. - С. 353-360.

[4-А]. Махмадалиев Ф.Н. Особенности клинического течения нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита в зависимости от типологических особенностей индивидуума [Текст]/Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова //Медицинский Вестник национальной академии наук Таджикистана. - 2024. - №2. - С. 58-70.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[5-А]. Махмадалиев Ф.Н. Частота и структура развившихся осложнений при коронавирусном интерстициальном пневмоните [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы научно-практической конференции, коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан. - 2020. - Стр. 114-115.

[6-А]. Махмадалиев Ф.Н. Коронавирусная инфекция с развитием апластической пневмонии у пациентки 21 года (клиническое наблюдение) [Текст] /Ф.Н.

Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Б.Р. Рахимов // Материалы научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан». - 2020. - Стр. 115-116.

[7-А]. Махмадалиев Ф.Н. Особенности клинического течения и диагностики острого коронавирусного интерстициального пневмонита [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова Н.С. Мирзокаримова, Ш.К. Холова // Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им.

Абуали ибни Сино (68-я годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». - 2020. - С. 152-153.

[8-А]. Мустафакулова Н.И. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции в зависимости от темперамента [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». - 2020. - С. 167-169.

[9-А]. Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения и частые осложнения при остром интерстициальном коронавирусном пневмоните [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Ш.К. Холова, М.Н. Зокирова //Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-я годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». - 2020. - С. 169-170.

[10-А]. Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения постковидного синдрома [Текст] /Ф.Н., Махмадалиев, Н.И.Мустафакулова, С. Файсал //Материалы научно-практической конференции (69-й годовичной) с международным участием, посвящённой 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» - 2021. - Том-1. - С. 341-342.

[11-A]. Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения коронавирусной инфекции у спортсменов в зависимости от типологических особенностей индивидуума [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.С. Мирзокаримова, С.С. Мустафакулов // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. - 2021. - 401 с.

[12-A]. Махмадалиев Ф.Н. Постковидный синдром, ранний лёгочный фиброз и тромбопатические осложнения [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Т.И. Кароматова, Д.Ю. Абдуева // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. - 2021. - 400с.

[13-A]. Махмадалиев Ф.Н. Типологические особенности пациентов с острой лейкоемией, ассоциированной коронавирусной инфекцией [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. - 2021. - 431с.

[14-A]. Махмадалиев Ф.Н. Состояние органов пищеварения и гемостаза при остром интерстициальном пневмоните коронавирусной этиологии [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, М.Х. Бобоева, Шукрулло Хайдархел // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. - 2022. - С. 96.

[15-A]. Махмадалиев Ф.Н. Эффективность применения антибактериальной терапии при остром интерстициальном пневмоните, ассоциированном бактериальной пневмонией [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, М.Х. Бобоева, Шукрулло Хайдархел // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. - 2022. - С. 96.

[16-A]. Махмадалиев Ф.Н. Эффективность антифиброзной терапии при постковидном пневмофиброзе [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.С., Мирзокаримова, Д.Ю. Абдулаева // Материалы XVIII научно-практической

конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине - 2023» с международным участием. - 2023. - 78с.

[17-А]. Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения постковидного синдрома с учётом типологических особенностей индивидуума [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Г.Н. Камолова //Материалы научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (71-й годичной) «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. - 2023. - С. 559-560.