

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Чжан Чэнь

**Эпидемиологические аспекты заболеваемости коронавирусной инфекцией  
(COVID -19) у привитых**

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Костинов Михаил Петрович

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	15
1.1. Эпидемиологические проблемы новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID -19 в условиях пандемии: факторы риска и угроза жизни и здоровью населения.....	15
1.2. Структура вируса и механизм внедрения в клетку хозяина.....	18
1.3. Заболеваемость и смертность от COVID-19.....	19
1.4. Влияние коморбидных состояний на осложнения и последствия заболевания COVID -19.....	22
1.5. Механизмы, лежащие в основе постковидного синдрома.....	30
1.6. Анализ биохимических показателей, заболевших COVID – 19.....	31
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	39
<b>ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА COVID-19 У ПРИВИТЫХ И НЕПРИВИТЫХ ПАЦИЕНТОВ СТАЦИОНАРА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ</b> .....	48
<b>ГЛАВА 4. ЛЕТАЛЬНОСТЬ ОТ COVID-19 В КОГОРТАХ ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕИММУНИЗИРОВАННЫХ НА ПРИМЕРЕ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ</b> .....	77
<b>ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕИММУНИЗИРОВАННЫХ ОТ COVID-19. ПРИЧИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИВИТЫХ</b> .....	87
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	98
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	104
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	106
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b> .....	108
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	109

<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>110</b>
-------------------------------	------------

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В конце 2019 года в мире разразилась пандемия COVID-19, которая длилась около трех лет в течение 2020-2022 годов. Начало пандемии связывают с вспышкой инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 в Ухане (Китай) в декабре 2019 года, после которой коронавирус быстро распространился по всему миру [1]. По определению ВОЗ, COVID-19 представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции лёгкого течения, так и в тяжёлой форме. COVID-19 – острое респираторное заболевание, вызванное новым коронавирусом (SARS-CoV-2), ассоциированное с повышенной смертностью среди лиц в возрасте старше 60 лет, а также с сопутствующими патологическими состояниями: сердечно-сосудистой системы (ССС) и хроническими респираторными заболеваниями, диабетом, раком. Вирус способен поражать различные органы через прямое инфицирование или посредством иммунного ответа организма [2,3,4,5,6,7].

Последние эпидемиологические исследования показывают, что коронавирусная инфекция COVID-19 ассоциирована с высокой частотой госпитализации в отделения интенсивной терапии [8]. Летальность от COVID-19, по данным литературы колеблется на уровне 3–6%, однако, по мнению некоторых исследователей, показатель летальности может быть сильно занижен по политическим причинам [9]. В настоящее время заболеваемость коронавирусной инфекцией в мире, России и Москве стремительно падает. Самый высокий уровень заболеваемости в мире отмечен 19.01.2022 года, когда число заболевших в сутки составило 4 079 835 человек. На июнь 2022 года заболеваемость представлена минимальным числом заболевших. Так, 05.06.2022 года число заболевших в мире составило 254 040 человек. Отмечено резкое падение заболеваемости COVID-19 за 4,5 месяца примерно в 16 раз: с 4 млн до 0,25 млн [10,11].

По данным на 13 марта 2023 года, всего в мире заразились 681 560 453 человека, выздоровели 654 514 078, умерли 6 811 949, болеющих 20 234 426 человек [12]. Статистика по миру на основе данных ВОЗ свидетельствует, что в США за время пандемии (с 2020 года по 13.03.2023 года) заболели 103 802 702 человек, из них 1 123 836 умерли, прирост за сутки составил +590, смертность на 13.03.23 – 1,1%, средняя заболеваемость на 100 тыс. человек – 10. В России за время пандемии заболели 22 398 867, из них 396 507 умерли, прирост за сутки составил +44, смертность – 1,8%, средняя заболеваемость на 100 тыс. человек – 8 [13].

По данным ВОЗ, в Китае с 3 января 2020 года до 11:02 по центральноевропейскому летнему времени 6 апреля 2023 года было зарегистрировано 99 238 586 подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 120 896 случаев смерти. Прирост за сутки составил +1, смертность – 2,1% [14].

Наметившееся окончание пандемии – результат совместных усилий ученых, правительств и органов здравоохранения стран всего мира, введивших карантинные мероприятия, разработавших в короткие сроки эффективные вакцины и сумевших организовать массовую вакцинацию населения, в том числе в экономически развивающихся странах [15,16,17,18,19].

### **Степень разработанности темы исследования**

Настало время подведения итогов прошедшей чрезвычайной эпидемической ситуации, унесшей миллионы жизней для того, чтобы быть готовыми к новым возможным вызовам биологических угроз, стоящих перед человечеством, как со стороны природных явлений, так и вызванных искусственно. Для предотвращения тяжелого человеческого, экономического и социального ущерба, который нанесла пандемия, необходимо проведение всестороннего многофакторного ретроспективного эпидемиологического анализа с применением методов клинической эпидемиологии [20].

По результатам эпидемиологического мониторинга большая часть заболевших COVID-19 – это пожилые люди и лица, имеющие хронические заболевания [21]. По мнению авторов, необходима надлежащая оценка прогностических факторов и тщательный мониторинг для обеспечения необходимых вмешательств у пациентов с высоким риском, что поможет снизить уровень летальности от COVID-19. Одним из таких вмешательств является вакцинация групп повышенного риска, к которым относятся лица пожилого возраста с хроническими заболеваниями. Именно их, в первую очередь, необходимо защитить от болезни. Для этого большинство населения не должны быть источниками инфекции (больными и носителями). От них зависит жизнь и здоровье пожилого поколения. Чтобы этого добиться, необходимо достичь коллективного иммунитета, то есть иммунной прослойки не менее 95% взрослого населения [22]. Социальные сети и ряд СМИ дезориентирует население в отношении безопасности и необходимости иммунизации, ссылаясь на то, что болеют COVID-19 не только не иммунизированные (непривитые), но и вакцинированные (привитые) граждане. Предубеждение против вакцинации среди населения основано либо на недооценке опасности заболевания, либо на нежелании получить прививку [23]. ВОЗ отмечает, что следует приложить усилия для максимально возможного принятия вакцинации с демонстрацией ее эффективности и безопасности [24].

Для проведения успешной вакцинопрофилактики, а значит, и преодоления распространения инфекции необходимо предоставление населению убедительных научно доказанных фактов преимущества вакцинации. Вместе с тем в научной литературе мы не нашли исследований, посвященных эпидемиологическим аспектам заболеваемости COVID-19 у привитых и выявлению причин их заболевания. А ведь именно случаи заболевания привитых являются аргументом в пользу уклонения от иммунизации определенных слоев населения. В связи с этим необходимо всесторонне изучить причины заболеваемости привитых и предоставить широкой общественности результаты этих исследований. Для получения убедительных, научно обоснованных и статистически достоверных

фактов причины эпидемиологических отличий между тяжестью заболевания привитых и непривитых, особенностей течения болезни, частотой летальных исходов заболевших COVID-19 привитых и непривитых, а также выявлению причин заболевания привитых и посвящено данное исследование.

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Эпидемиологические аспекты заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у вакцинированных».

### **Цель и задачи**

Выявить эпидемиологические особенности COVID-19 у привитых (вакцинированных) и непривитых (неиммунизированных) на основе анализа эпидемиологических и клинических детерминант эпидемического процесса и представить научно обоснованные данные о необходимости иммунизации против возбудителя COVID-19.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить заболеваемость и летальность среди привитых и непривитых на примере госпитализированных пациентов стационара, поступивших на лечение по поводу COVID-19.

2. Установить возрастную структуру заболевших и умерших от COVID-19 в двух изучаемых когортах и определить группы риска по возрастным категориям и наличию сопутствующих заболеваний.

3. Выявить различия в гематологических, биохимических и иммунологических тестах заболевших COVID-19 у вакцинированных и неиммунизированных против SARS-CoV-2 пациентов стационара при поступлении и в динамике течения заболевания (госпитализации) на 1-2-й, 5-6-й и 10-12-й дни.

4. Дать оценку эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 в период пандемии на основании проспективного анализа результатов эпидемиологического, клинического и иммунологического исследования.

### Научная новизна

1. Рассмотрены эпидемиологические аспекты заболеваемости коронавирусной инфекцией (COVID-19) вакцинированных пациентов в период пандемии. Установлено, что средний возраст заболевших в группе госпитализированных вакцинированных выше ( $68,73 \pm 0,61$  лет), чем в группе неиммунизированных ( $64,69 \pm 0,66$  года), которым понадобилось лечение в стационаре. Показано, что количество сопутствующих системных заболеваний в когорте вакцинированных пациентов с COVID-19 в 1,3 раза превышает количество сопутствующих заболеваний среди неиммунизированных ( $p < 0,05$ ).

2. Установлено, что неиммунизированные без сопутствующих заболеваний поступают на госпитализацию в 3 раза чаще, чем аналогичная группа вакцинированных ( $p < 0,05$ ). Причем состояние, требующее госпитализации, у непривитых наступает уже в среднем возрасте ( $53,8 \pm 1,46$  года), а у вакцинированных без сопутствующих заболеваний – практически в пожилом возрасте ( $59,9 \pm 1,34$  лет).

3. Выявлено, что летальность среди вакцинированных в 1,5 раза ниже, чем среди неиммунизированных ( $p < 0,05$ ). Впервые показано, что средний возраст умерших пациентов, вакцинированных от COVID-19, относится к «старческому возрасту» ( $76,93 \pm 1,32$  лет) по классификации ВОЗ (75–89 лет). Средний возраст умерших неиммунизированных пациентов ближе к «пожилому возрасту» ( $73,74 \pm 1,39$  лет). Таким образом, длительность жизни в когорте вакцинированных, даже с учетом коморбидных состояний, приближается к данным продолжительности жизни москвичей в целом за 2022 год (78,12 – по данным Росстата) ( $p < 0,05$ ).



4. Проанализированы результаты более 20 тестов крови по гематологическим, биохимическим и иммунологическим показателям в динамике у привитых в сравнении с непривитыми и отмечено, что во время стационарного лечения имеются достоверные различия по таким показателям, как ферритин, ЛДГ, АЛТ, АСТ, эозинофилы, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты, мочевина, креатинин, IgM и IgG, что свидетельствует о влиянии вакцинации на механизмы иммунного ответа в случае инфицирования SARS-CoV-2 ранее привитого индивидуума.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Данные эпидемиологического анализа возрастной структуры, количества сопутствующих заболеваний, влияющих на выработку поствакцинального иммунитета заболевших и умерших от COVID-19, изменения гематологических, биохимических и иммунологических маркеров крови в когортах вакцинированных и неиммунизированных пациентов доказали необходимость иммунизации в первую очередь лиц пожилого и старческого возраста с хроническими сопутствующими заболеваниями (коморбидными состояниями), имеющими системный характер и оказывающими влияние на выработку полноценного поствакцинального иммунитета.

В данном случае вакцинация способна не только предотвратить COVID-19, но и в случае заболевания спасти от летального исхода. Этот факт убедительно свидетельствует о значении иммунизации и ее роли в снижении летальности у лиц пожилого и старческого возраста с тяжелыми коморбидными состояниями. Проведенные исследования свидетельствуют в пользу приверженности здоровому образу жизни, который необходимо обеспечивать и внедрять среди населения. Здоровый образ жизни препятствует развитию системных хронических заболеваний внутренних органов (сердечно-сосудистой, мочевыделительной, систем органов дыхания и пищеварения, поджелудочной железы), которые приводят к нарушению их функций, в том числе к снижению способности

полноценной иммунной защиты при вакцинации. Результаты исследований имеют не только прикладное значение для изучения клинической, эпидемиологической, иммунологической эффективности современных вакцинных препаратов, но их необходимо использовать в качестве научно обоснованных доказательств в СМИ и социальных сетях для убеждения широких масс населения в преимуществах иммунизации против COVID-19.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования выстроена в соответствии с поставленной целью с учетом изучения и анализа научной литературы по теме диссертационной работы и поставленных задач. **Программа** исследования включает эпидемиологические (описательные, аналитические), лабораторно-диагностические (гематологические, биохимические, иммунологические) и статистические методы исследования. Полученные результаты проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования. На основании итоговых данных сделаны выводы и предложены практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основная причина заболевания COVID-19 среди вакцинированных – коморбидные состояния и пожилой и старческий возраст, что препятствует выработке полноценного поствакцинального иммунитета.
2. У вакцинированных заболевание COVID-19 с госпитализацией происходит в более старшем возрасте, чем в когорте непривитых заболевших.
3. Гематологические, биохимические и иммунологические анализы крови у вакцинированных свидетельствуют о более благоприятном исходе заболевания, чем у невакцинированных, что коррелирует с показателем летальности среди вакцинированных, который в 1,5 раза ниже по сравнению с неиммунизированными.

4. Иммунизация против SARS-CoV-2 лиц пожилого и старческого возраста, имеющих в анамнезе хронические системные заболевания, является приоритетной, поскольку, в случае развития COVID-19, поможет снизить тяжесть клинических проявлений и, в ряде случаев, уберечь от летального исхода.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведены все этапы исследования: изучение научных источников, статистических данных по заболеваемости новой коронавирусной инфекции в странах мира, в том числе в Китае и России, планирование, организация, систематизация и сбор данных, статистическая обработка и последующий анализ полученных результатов. Проведено проспективное исследование заболеваемости и летальности в когортах привитых и непривитых, сравнительный анализ по 20 гематологическим, биохимическим и иммунологическим маркерам крови во всей исследуемой выборке (1 126 человек). Проведены исследования возрастной, гендерной и клинической структуры заболевших, исходов заболевания в сравнении двух когорт – вакцинированных и неиммунизированных. Определение причинно-следственных связей заболеваемости и летальности от COVID-19 среди вакцинированных в зависимости от возраста и их коморбидного состояния.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института общественного здоровья имени Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена его соответствием принципам доказательной медицины, репрезентативностью, достаточным объемом выборки, использованием современных эпидемиологических и статистических методов исследования.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (16–18 ноября 2022 года), Москва (доклад «Эпидемиологический анализ гендерно-возрастной структуры заболеваемости и летальности от COVID-19 за 2020-2021 г. на примере одного из стационаров крупного мегаполиса» (18.11.22); III Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям. 15-16.12.22, Санкт-Петербург (доклад «Особенности проявлений инфекционного процесса новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у привитых и непривитых пациентов стационара», Санкт-Петербург, 16.12.22); XV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского с международным участием, Москва, 27-29 марта 2023 года (доклад «Заболеваемость COVID-19 после введения 1 и 2 доз различных вакцинных препаратов», 29.03.23); XI Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Микробиологические аспекты диагностики и вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний», Ростов-на-Дону, 12.05.23. (доклад «Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у привитых и непривитых пациентов стационара»); IX Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение, профилактика», Москва, 30-31.05.23 (доклад «Вакцинопрофилактика COVID-19: возможные механизмы и связь с течением заболевания» (30.05.23); IX Межведомственной

научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение, профилактика», Москва, 30-31.05.23 (доклад «Эпидемиологический анализ гендерно-возрастной структуры, госпитализируемых с COVID-19 и их летальности в г. Москве за 2020-2021 г.», 31.05.23); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты», Москва, 25-27.10.23 (доклад «Эпидемиологический анализ гематологических и биохимических маркеров крови в динамике у вакцинированных и неиммунизированных, заболевших COVID-19», 27.10.23); Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП–2023)», Москва, 23-24.11.2023 (доклад «Специфическая профилактика COVID-19 у медицинских работников. Обоснование вакцинации», Москва, 23.11.23); XVI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 25-27 марта 2024 года (доклад «Вакцинопрофилактика у пациентов с неврологической патологией и прогноз по течению COVID-19», Москва, 26.03.24 и доклад «Сравнительная оценка возрастных характеристик заболевших COVID-19, привитых и непривитых по материалам собственных исследований», Москва, 26.03.24).

Апробация диссертации была проведена на заседании кафедр Эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО дисциплин федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 18.01.2024 года).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2,5,6 и 8 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 1 иная работа, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 142 страницах, включая список литературы, написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключение, выводы. Работа иллюстрирована 38 рисунками и 15 таблицами. Список литературы содержит 232 источника, из которых 80 работ отечественных и 152 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Эпидемиологические проблемы новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 в условиях пандемии: факторы риска и угроза жизни и здоровью населения**

Коронавирусная инфекция 2019 (англ: Coronavirus Disease 2019, сокращенно COVID-19) – инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2). По определению ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) это острое респираторное заболевание, вызванное новым коронавирусом (SARS-CoV-2), ассоциированное с повышенной смертностью среди лиц в возрасте старше 60 лет, а также лиц с сопутствующими патологическими состояниями: заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертония), хроническими респираторными заболеваниями, диабетом, раком, а во второй половине 2021 года – с повышенной заболеваемостью у детей [25]. Протекает как в бессимптомной и легкой клинических формах, так и в тяжелой, с развитием внебольничной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности, в первую очередь среди групп риска [26,27,28,29].

С тех пор, как в декабре 2019 года в Ухане (город в Центральном Китае) был диагностирован первый пациент, распространение инфекции приобрело характер пандемии, нанеся огромный ущерб национальным экономикам и системам здравоохранения практически всех стран [30]. 8 Февраля 2020 года Национальная комиссия здравоохранения Китая предварительно назвала возбудитель «новым коронавирусом», а через три дня ВОЗ официально изменила его название на COVID-19. [31]. С мая 2020 года эпидемия вступила в период полномасштабных вспышек, число больных быстро увеличилось в Латинской Америке, Бразилии, Мексике, Индии и Пакистане. С июня 2020 года эпидемия свирепствовала в Африке. По данным ВОЗ, по состоянию на 26 сентября 2022 года по средневропейскому времени, страны всего мира сообщили о 612 236 677

подтвержденных случаях заболевания, 6 514 397 случаях смерти и 12 640 866 343 дозах вакцины [32]. Летальность от COVID-19 точно не установлена, по данным литературы она колеблется на уровне 3-6%, однако, по мнению некоторых исследователей, показатель летальности может быть сильно занижен по политическим причинам [33].

Общее число прививок от коронавируса в мире на 1 ноября 2021 года превысило 7 млрд. Лидерами по темпам вакцинации являются Китай (2,3 млрд), Индия (1,1 млрд) и США (400 млн). Определить, сколько человек на планете прошли полный курс вакцинации, не представляется возможным, так как многие страны сообщают только о количестве сертифицированных доз вакцин от ковида и числе сделанных прививок [34].

Течение пандемии COVID-19, ее волнообразный характер, уменьшение патогенных свойств возбудителя, путем соответствующих генетических модификаций [35,36,37,38,39] в ходе эпидемического процесса, ярко продемонстрировали и еще раз подтвердили теорию саморегуляции паразитарных систем, разработанную в конце прошлого века выдающимся советским и российским ученым-эпидемиологом академиком В. Д. Беляковым, и современными исследованиями отечественных ученых [40, 225]. Эпидемический вирулентный штамм вначале поражает большое количество людей и быстро распространяется (пик заболеваемости). Затем в человеческой популяции растет число иммунных, не восприимчивых людей, в том числе за счет вакцинации, так называемый коллективный иммунитет (плато). С другой стороны, в популяции микроорганизмов растет число невирулентных или слабовирулентных штаммов. В конце эпидемии появляется большое количество носителей. Затем заболеваемость снижается, так как вирусу становится все сложнее найти восприимчивый организм хозяина [40]. Вместе с тем появляются все новые генетические разновидности вируса. В настоящее время существует несколько мутаций коронавируса, самая распространенная из которых в данное время — «Омикрон». «Кракен» — его подвид, который был выявлен в России в январе 2023 года. Новые штаммы обладают высокой контагиозностью, более легким



течением заболевания, но по-прежнему могут вызывать серьезные осложнения, особенно среди лиц, страдающих хроническими заболеваниями, и непривитых. Первым мутациям COVID-19 ВОЗ давала названия в соответствии с буквами греческого алфавита, но после омикрона сам принцип мутаций изменился, теперь новые штаммы практически не отличаются от «родителя», поэтому их стали называть «цербер», «кентавр», «стелс» и т. д. Раньше мутации происходили в результате замены одного основания другим в структуре ДНК или РНК, теперь РНК нескольких штаммов встречаются в одной клетке и обмениваются друг с другом частями, в результате появляется новая мутация. Это касается всех штаммов с буквой «Х» в официальном названии («кракен» именуется «ХВВ.1.5») [41]. Их модифицированная структура позволяет вирусу уклоняться от иммунизации, что приводит к необходимости вносить изменения в ранее разработанные вакцины. Вместе с тем существующие вакцины на 60-70% защищают население и от новых штаммов, формируя коллективный иммунитет, что позволило уже в конце 2022 года резко затормозить развитие эпидемического процесса, вызванного SARS-CoV-2.

Основным известным источником инфекции является инфицированный человек в продромальной фазе (процесс, при котором вирус начинает отделяться от клетки-мишени) и в период клинических проявлений. Его передача в настоящее время в основном происходит через тесный контакт с воздухом [42], например, при кашле, чихании, разговоре и т. д. Если внешние факторы окружающей среды игнорируются, взаимная передача среди членов семьи также является основным путем и трудно поддается контролю, например, через дверные ручки и мобильные телефоны, контаминированные патогенами. В то же время подтверждено, что вирус может передаваться на слизистые оболочки глаз, носа и рта через руки. Кроме того, возможен фекально-оральный путь передачи, что было подтверждено обнаружением вируса в образцах фекалий больных. В то же время может существовать и возможность передачи высококонцентрированного аэрозоля в относительно закрытой среде.

## 1.2. Структура вируса и механизм внедрения в клетку хозяина

Вирус представляет собой одноцепочечный РНК-вирус с положительной цепью, принадлежащий к семейству Coronaviridae. На его поверхности распределены шиповидные белки (Spike, S), и когда вирус приближается к клетке-хозяину, рецепторный домен S-белка (Receptorbinding domains, RBD) связывается с рецептором ангиотензин-трансаминазы 2 гумана ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) клетки-хозяина. Исследования показывают, что ACE2 является функциональным рецептором нового коронавируса [43]. Помимо ACE2 рецепторный домен S-белка также будет связываться с корецептором NRP1, рецептора поглотителя группы В типа I SRB1, гепарансульфата и рецептора тирозиновой протеинкиназы AXL [44,45,46]. С их помощью вирус заражает клетку-хозяина двумя путями. Один из механизмов инвазии заключается в том, что клетки подвергаются вирусному эндоцитозу с образованием везикул после связывания, а различия во внутренней среде везикул, такие как более низкий рН и расщепление катепсином, способствуют структурным изменениям в белке S [47]. Новый коронавирус может напрямую повреждать кардиомиоциты, что проявляется в том, что белок S воздействует на рецептор ACE2, атакуя клетки для слияния мембран, и транслирует вирусный геном после проникновения в клетки посредством эндоцитоза. Сообщается, что частота острого повреждения миокарда у пациентов с новой коронавирусной инфекцией достигает 21,4% [48]. В отличие от вируса атипичной пневмонии, область HR1 внутри белка S нового коронавируса будет вставлена в мембрану клетки-хозяина, после чего белок S свернется, тем самым генетический материал вируса попадает в цитоплазму. Другой механизм инвазии формируется путем расщепления белка S трансмембранной сериновой протеазой (трансмембранная сериновая протеаза 2, TMPRSS2), экспрессируемой на поверхности клетки-хозяина, которая непосредственно вызывает слияние вируса с мембраной клетки-хозяина, а затем высвобождает генетический материал вируса в цитоплазму [47,48]. Как самый важный мембранный белок на поверхности нового

коронавируса, белок S стал основой для преодоления вируса и разработки вакцин и дизайна лекарств.

### **1.3. Заболеваемость и смертность от COVID-19**

В Российской Федерации с 3 января 2020 года до 17:43 по центральноевропейскому времени 28 октября 2022 года в ВОЗ было зарегистрировано 21 409 815 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, из них 389 950 человек умерли. По состоянию на 20 октября 2022 года было введено 179 202 586 доз вакцины [49]. В Соединенных Штатах (>1,5 миллиона) и Российской Федерации (290 678 на 18 мая 2020 года) зарегистрировано наибольшее количество случаев заболевания: в США летальный исход составил около 91 тысячи человек, Италии – 31 900, Испании – 27 700, Франции – 28 100, Великобритании – 34 600, Бразилии – 16100 [50].

Заболевание COVID-19 было описано в декабре 2019 года, тогда же была зафиксирована первая смерть. Однако до марта 2020 года ВОЗ не давала рекомендаций по определению и кодированию случая. Между тем ВОЗ сообщила о сотнях тысяч случаев и десятках тысяч смертей. Хотя с самого начала стандарта не существовало, велись активные дискуссии о причинах заметных различий в количестве случаев и смертей в разных странах [51]. Ключевые допущения включают организацию процесса тестирования у населения, диагностическую точность используемых тестов, различия в демографических характеристиках населения, скорость и качество изоляционных и карантинных мероприятий, готовность населения к их проведению, ресурсные возможности системы здравоохранения, возможность мутации вируса. В Италии тех, кто не прошел тестирование на COVID-19 при жизни, тестировали посмертно, если имелось подозрение, что умерший мог заразиться вирусом [52].

Есть много сайтов, которые публикуют карты статистики о COVID-19. Яндекс построил такую карту для Российской Федерации. Карта есть и на сайте

Института Джонса Хопкинса. Каждая из этих карт помогает дополнительно отслеживать количество случаев заболевания и смертей по стране или региону. Когда мы смотрим на эти данные, мы видим, что страны сильно различаются по количеству заболеваний и смертей. Например, диаграмма «Наш мир в данных 3» (Рисунок 1). По оси X отложен график вспышек Covid-19 по странам, а по оси Y – количество подтвержденных случаев [53].

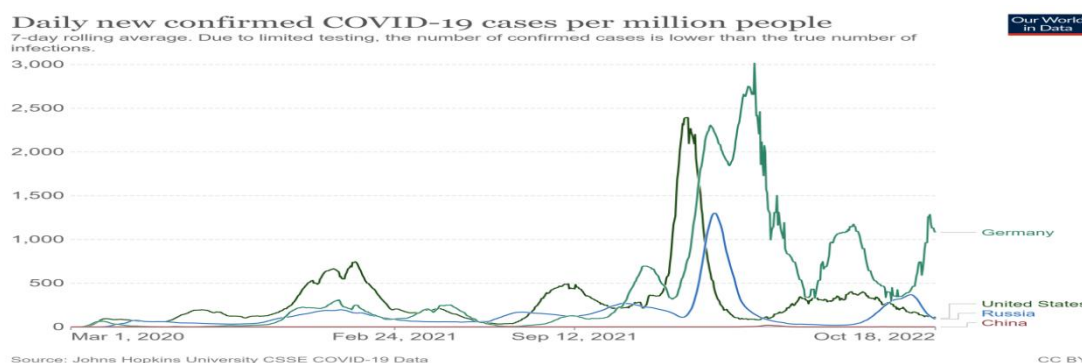


Рисунок 1 - Количество новых подтвержденных случаев в день по странам. Изображение взято из информации в реальном времени [53]

По мере увеличения плотности населения городов, активной экономики, развития транспорта, миграции населения, зоны повышенного риска могут расширяться.

На Рисунке 2 показаны последние соотношения числа случаев смерти к числу случаев заболевания по странам, при этом по оси X отложено общее количество подтвержденных случаев COVID-19, а по оси Y – общее количество смертей. Серая диагональная линия на рисунке – коэффициент летальности. Мы видим, что страны сильно различаются по этому показателю, даже страны с примерно одинаковым временем начала вспышки и примерно одинаковым уровнем экономического развития и развития здравоохранения.

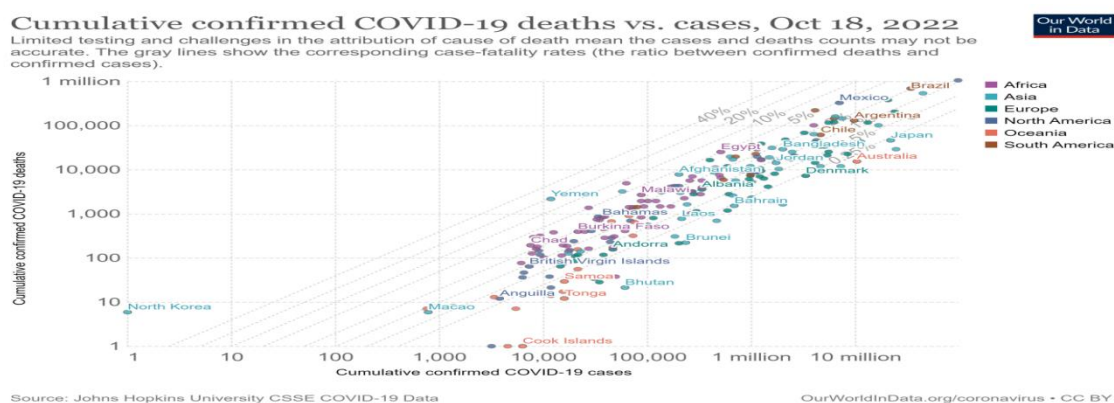


Рисунок 2 - Соотношение смертей к заболеваемости по странам на 18 октября 2022 года (коэффициент летальности). Изображение взято из информации в реальном времени [53]

Их результаты аналогичны другим исследованиям, сравнивающим заболеваемость инфекцией SARS-CoV-2 у людей, ранее инфицированных SARS-CoV-2 и завершивших вакцинацию, с теми, кто не был вакцинирован. В исследовании, проведенном в Оксфорде (Великобритания), группа из 13 109 медицинских работников сообщила, что они не обнаружили различий в иммунитете между естественной инфекцией и вакцинацией BNT162b2 или ChAdOx1 nCoV-19 [54]. Исследование 52 238 сотрудников Cleveland Health System показали, что у тех, кто был вакцинирован, уровень суперинфекции был ниже, чем у тех, кто был инфицирован новым коронавирусом естественным путем [55].

После вакцинации или естественной инфекции существует множество иммунных механизмов, включая гуморальный и клеточный иммунитет [56]. Известно, что инфекция вызывает специфический и стойкий Т-клеточный иммунитет против множества мишеней (или эпитопов) собственного белка Spike (S) вируса, а также распознавание других белков SARS-CoV-2. Широкое разнообразие распознавания вируса Т-клетками способствует усиленной защите от вариантов SARS-CoV-2, с распознаванием как минимум 3 вариантов SARS-CoV-2 (B.1.1.7 [Великобритания], B.1.351 [Южная Африка] и B.1.1.248 [Бразилия]) [57]. Кроме того, ответ В-клеток памяти на SARS-CoV-2 развился между 1,3 и 6,2 месяца после заражения, что соответствует стойкому иммунитету [58].

#### **1.4. Влияние коморбидных состояний на осложнения и последствия заболевания COVID-19**

В отличие от предыдущих опасных инфекционных заболеваний, например коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), охвативший мир в 2002 году, у нового коронавируса были более высокие показатели госпитализации в ОРИТ, больше осложнений и более высокая внутрибольничная смертность (10,8% против 6,8%;  $P = 0,004$ ). Основной причиной смерти от новой коронавирусной инфекции является дыхательная недостаточность, вызванная острым респираторным дистресс-синдромом [59]. По некоторым данным, у детей, инфицированных вирусом, дыхательная недостаточность прогрессирует быстрее, чем у взрослых [60]. Среди пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, требуется инвазивная искусственная вентиляция легких [61], а у пациентов с COVID-19 риск развития вентилятор-ассоциированной пневмонии выше, чем у пациентов без инфекции COVID-19 в процессе лечения. В целом, вентилятор-ассоциированная пневмония наблюдалась у 48,2% пациентов, находящихся на ИВЛ, с летальностью 51,4% [62].

Венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен и легочная эмболия были вторыми по частоте осложнениями, связанными с новым коронавирусом, с показателями заболеваемости 14,7%, 11,2% и 7,8% соответственно. Несмотря на попытки пациентов сотрудничать с врачами для лечения и предотвращения образования тромбов, число пациентов, госпитализированных в ОРИТ, увеличивалось. Тем не менее распространенность артериальной тромбоэмболии представляется низкой и составляет 3,9%, а тромбоэмболические осложнения менее распространены у детей, но ограниченные данные не могут быть использованы в качестве основного аргумента [63]. Кроме того, пожилой возраст и повышенный уровень D-димера были наиболее распространенными факторами риска венозной тромбоэмболии [64]. В частности, в качестве факторов риска также были определены мужской пол, ожирение, искусственная вентиляция легких, госпитализация в ОРИТ и повышенный уровень лейкоцитов [65].

Возникновение в ряде случаев воспаления миокарда, преобладание пациентов пожилого возраста и пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями способствовало взаимосвязи вируса и воспаления. Такие состояния, как миокардит, сердечная недостаточность приводили к быстрому ухудшению состояния и внезапной смерти [66,67,68]. Сердечно-сосудистые осложнения были зарегистрированы у 14,1% пациентов во время госпитализации [69]. Общая частота острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности составила 21% и 14% соответственно [70]. В США зарегистрирована частота повреждения миокарда от 9% до 52%, что выше, чем в Китае, где частота варьировалась от 7% до 28% [71].

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) является проявлением коагуляционной недостаточности и промежуточным звеном в прогрессировании полиорганной недостаточности у пациентов в критическом состоянии [72], что приводит к большей вероятности смерти. Связанные с вирусом нарушения свертывания крови, по-видимому, отличаются от ДВС-синдрома и неоднократно описывались у пациентов в критическом состоянии. Однако изменения коагуляции, вызванные SARS-CoV-2 аналогичны, но не идентичны таковым при ДВС-синдроме. Основными нарушениями свертывания крови являются повышение уровня фибриногена, повышение уровня D-димера и изменение протромбинового времени в начальной стадии инфекции. Повышенный уровень интерлейкина-6 коррелировал с повышенным уровнем фибриногена. Нарушения коагуляции, по-видимому, связаны с тяжестью заболевания и возникающим в результате воспалением и образованием тромба. Однако изменения коагуляции нового коронавируса не полностью аналогичны ДВС-синдрому. Следовательно, большинство пациентов не соответствуют критериям обычной формы ДВС-синдрома [73].

Симптомы сильно различаются, и у пациентов могут наблюдаться рецидивы, ремиссии, их колебания или даже непредсказуемые изменения в течение болезни, в том числе у пациентов с легкой формой или реконвалесцентом. Они могут протекать в виде острого или подострого посткоронавирусного

синдрома, как последствия инфекции SARS-CoV-2 (PASC). ВОЗ определяет такие состояния, как расстройство, которое возникает у населения с подозрением или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно в течение 3 месяцев после начала инфекции, с симптомами, длящимися не менее 2 месяцев и в настоящее время не объясняемыми другими диагнозами [74]. В некоторых исследованиях частота этого синдрома колебалась от 4,7% до 80% и обычно появлялась между 3 и 24 неделями после острой фазы или после выписки из стационара. Факторы риска включают пожилой возраст, женский пол, ожирение и большое количество сопутствующих заболеваний, но данных все же недостаточно [75,76,77]. В одном метаанализе примерно 63% пациентов сообщили об этом минимум через 30 дней после появления симптомов или госпитализации. При этом у 71% пациентов развился по меньшей мере один симптом через 60 дней и у 46% – один симптом через 90 дней [78]. В двухлетнем последующем исследовании, проведенном Lixue Huang et al. [79], было обнаружено, что значительное число пациентов сообщают о стойких симптомах, наиболее распространенными из которых являются утомляемость и мышечная слабость. Персистенция заболевания может наблюдаться у молодых людей без сопутствующей патологии или у пациентов с легким течением заболевания, при этом примерно у 12-15% пациентов с легким течением заболевания симптомы сохраняются до 8 месяцев [80,81]. Другое исследование выявило распространенность 25% среди детей и подростков, при этом наиболее распространенными симптомами являются утомляемость и нарушение сна [82].

Из-за высокой вирулентности вируса все возрастные категории популяции восприимчивы к патогенам. Среди них к группам высокого риска с тяжелым течением заболевания и риском летального исхода относятся лица пожилого возраста (старше 60 лет), с хроническими заболеваниями, например, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, заболеваниями органов дыхания, опухолевыми заболеваниями, заболеваниями обмена веществ, из которых самыми частыми являются сахарный диабет, ожирение и др. Смертность в этих популяциях колебалась от 2% до 4% [83].



Говоря о патологии, которую вызывает вирус SARS-CoV-2 в организме инфицированного пациента, нельзя не упомянуть о коморбидных состояниях, которые вносят свой негативный вклад в течение и исход заболевания. Термин «коморбидность» ввел в практику американский эпидемиолог А. Р. Файнштейн в 1970-х годах в качестве обозначения проявления дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания [84]. В настоящее время под коморбидностью понимают сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [85,86].

По данным мета-анализа средняя частота коморбидности в мире составляет 33,1% [87]. Исследователи также отметили рост числа пациентов с коморбидными состояниями с увеличением возраста: так, у половины лиц в возрасте от 60 до 69 лет установлено наличие 2 и более заболеваний [88]. Показано, что частота встречаемости коморбидности у пациентов молодого возраста (18-44 года) составляет 69%, а у больных старше 65 лет этот показатель возрастает до 98%. Установлено, что с возрастом увеличивается не только распространенность коморбидности, но и число хронических заболеваний: от 2,8% у молодых пациентов до 6,4% у больных старшей возрастной группы [89].

Установлено, что артериальная гипертония (АГ) наблюдается у более чем 2/3 пациентов с СД 2-го типа, и ее развитие совпадает с развитием гипергликемии, что обусловлено многочисленными патофизиологическими механизмами, одним из которых считается стимулирующий эффект гипергликемии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [90]. Патогенетическая взаимосвязь обнаружена исследователями между АГ и ожирением: показано, что возникновение одного из этих заболеваний способствует развитию второго. Эти данные подтверждаются результатами эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации»), в котором избыточная масса тела и ожирение были диагностированы более чем у половины пациентов с АГ [91].

В исследованиях датских ученых было показано, что смертность у больных COVID-19 от всех причин существенно повышалась с возрастом в сочетании с увеличением числа сопутствующих заболеваний. Среди пациентов в возрасте 60-69 и 70-79 лет без сопутствующих заболеваний смертность составляла 1% и 4% соответственно, хотя и увеличилась до 11% и 29% соответственно среди пациентов с не менее чем четырьмя сопутствующими заболеваниями [92].

Важность классификации лиц по мультиморбидности в медицинском ведении пациентов с COVID-19 для определения возможных эпидемиологических моделей и определения сортировки пациентов для госпитализации подчеркивают исследователи из Колумбии [93].

Следующий литературный обзор [94], посвящен заболевшим COVID-19, страдающим сахарным диабетом и другими неинфекционными заболеваниями, что относит их к группам высокого риска и приводит к непропорционально большому количеству госпитализаций, более длительному и неоднократному пребыванию в больницах и смерти среди этих людей во всем мире. Из предыдущих вспышек хорошо известно, что диабет увеличивает риск неблагоприятных исходов из-за инфекции SARS. В настоящем обзоре приводятся доказательства того, что кризиса в области здравоохранения на национальном и глобальном уровне, вызванного COVID-19, можно было бы избежать или в значительной степени свести к минимуму, если бы меры по защите групп высокого риска были приняты своевременно. В дополнение к общей изоляции, тестированию, отслеживанию, изоляции и гигиеническим мерам, другие конкретные меры по лечению диабета и сопутствующих заболеваний были ключевыми факторами, позволяющими продолжать оказание медицинских услуг во время пандемии. Эти вмешательства включали: телеконсультации, цифровое дистанционное обучение/мониторинг, варианты электронного рецепта/доставки лекарств, мобильные клиники, домашние тесты на HbA1c и альбумин-креатинин. В изучаемой статье авторы рекомендуют незамедлительные действия (противоэпидемические мероприятия) для защиты наиболее уязвимых групп населения. Результаты исследований Е. Маддалони с соавторами [95]

подтверждают выводы исследователей из других стран о том, что пациенты с COVID-19 с диабетом с большей вероятностью нуждаются в интенсивной терапии или умирают чаще по сравнению с пациентами с COVID-19 без диабета [96,97,98,99]. Кроме того, предполагается, что эта связь обусловлена предшествованием кардиометаболической мультиморбидности, а не только диабетом. В связи с этим классификация пациентов как имеющих кардиометаболическую мультиморбидность, а не просто суммирование факторов риска [100], по-видимому, почти полностью объясняет взаимодействие между кардиометаболическими расстройствами и COVID-19. Ряд авторов подчеркивают частое сочетание СД и ожирения [101,102], которое, в свою очередь, является основным фактором риска развития СД 2-го типа и ССЗ [103].

Ряд исследователей отмечают, что СД, ССЗ [104,105,106] и ожирение, часто встречающиеся у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, признаны основными факторами риска госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, и смерти от COVID-19. Так, в обзоре, проведенном И. У. Абдурахмановым с соавторами сообщается, что число госпитализаций в стационар и в отделение интенсивной терапии, по данным американских исследователей, было выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями по сравнению с пациентами без них в 6 и 5 раз соответственно; при этом количество смертей у пациентов с предшествующей патологией превышало этот показатель у лиц без хронических заболеваний в анамнезе в 12 раз [107]. Необходимо подчеркнуть, что именно у коморбидных пациентов, то есть у пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями в анамнезе, значительно возрастают риски тяжелого течения [108] и неблагоприятных исходов COVID-19 [109].

В общенациональном популяционном исследовании, проведенном в Дании, также показана тесная взаимосвязь между увеличением возраста, коморбидностью и госпитализацией, а также смертностью от COVID-19. Показано, что доля пациентов, которые имели две и более сопутствующие патологии, составляла 56% для госпитализированных и 79% для смертельных

случаев [110]. Эти данные можно объяснить тем, что иммунная система у пациентов с коморбидными заболеваниями, такими как АГ и СД, ослаблена и не способна в нужной мере влиять на репликацию вируса в острой фазе, что приводит к прогрессированию инфекционного процесса, а также декомпенсации хронической патологии и развитию осложнений. Наиболее часто у таких больных встречалось сочетание АГ с СД, ССЗ или респираторными заболеваниями [111].

В исследовании, в котором участвовали 1 099 пациентов с лабораторно диагностированным COVID-19 в Китае, ХОБЛ была обнаружена у 1,1% пациентов [112]. В метаанализе, оценивающем частоту основных заболеваний у пациентов с COVID-19, требующих госпитализации, было обнаружено, что у 0,95% пациентов была ХОБЛ (95% доверительный интервал: 0,43-1,61) [113, 114]

В другом метаанализе, изучающем факторы риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19, было показано, что пациенты с ХОБЛ имеют риск летальности в 5,97 раз выше [115]. Риск тяжелой формы COVID-19 у пациентов с ХОБЛ увеличился в 4,38 раза [116].

Высказывается предположение, что COVID-19 поражает не только дыхательную систему, но и сосудистую систему [117,118,119,120]. Прямое внедрение SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки, вызывающее эндотелиит в нескольких органах, была продемонстрирована у пациентов, умерших от COVID-19 [121], предполагая, что COVID-19 является инфекционным заболеванием, влияющим на эндотелиальную функцию. Выдвинута гипотеза, что кардиометаболическая мультиморбидность может вести к ухудшению исходов COVID-19 путем поражения эндотелиальных клеток [122], которые затем становятся более восприимчивыми к вирусной инфекции. Кроме того, гиперкоагуляционные и провоспалительные состояния, часто наблюдаемые у кардиометаболических пациентов, могут также способствовать образованию сгустков крови и цитокиновому шторму, которые могут возникать в наиболее тяжелых случаях COVID-19 [123,124,125]. Эта гипотеза о повышенной восприимчивости эндотелия в результате действия вируса согласуется с данными, свидетельствующими о том, что пациенты с висцеральным ожирением часто

являются кардиометаболическими пациентами, связанными с хроническим воспалением эндотелия, что в свою очередь ухудшает прогноз при COVID-19 [126].

Исследователи из Италии выявили несколько прогностических факторов, которые, в дополнение к возрасту и полу, предсказывают тяжесть COVID-19. В соответствии с метаанализом [127] диабет (в основном при инсулинотерапии), сердечно-сосудистые заболевания (в основном коронарные и периферические сосудистые заболевания), гипертония, злокачественные новообразования, хронические респираторные и почечные заболевания, деменция и ожирение были связаны с неблагоприятным исходом COVID-19. Люди с ВИЧ-инфекцией и те, у кого в анамнезе были тяжелые клинические проявления инфекционного заболевания, также показали значительную связь с тяжестью COVID-19. Кроме того, согласно другим исследованиям, было обнаружено, что заболевания неврологической системы (например, эпилепсия, рецидивирующие судороги [128] и болезнь Паркинсона и паркинсонизм [129], желудочно-кишечного тракта (например, цирроз печени и другие хронические заболевания печени) [130], обмена веществ (например, подагра) [131], кожи (например, псориаз) [132], а также крови и кроветворных органов (например, дефекты коагуляции и анемии) [133] способствовали клинической тяжести, связанной с COVID-19.

М. М. Шарипова с соавторами [134] на основании анализа результатов многочисленных исследований, проведенных в разных уголках мира, показали механизм влияния коморбидности на течение и исход заболевания COVID-19. Опасность новой коронавирусной инфекции заключается не только в высокой скорости распространения, но и в мультиорганном поражении [135,136], а также частом развитии осложнений, определяющих неблагоприятный исход, особенно у пациентов, входящих в группу риска [137, 138].

## 1.5. Механизмы, лежащие в основе постковидного синдрома

COVID-19 — это мультисистемное заболевание, при котором основным органом – мишенью вируса SARS-CoV-2 являются легкие, однако вирус атакует и другие органы и системы, приводя таким образом к развитию полиорганного поражения, сопровождающегося соответствующими клиническими проявлениями и изменениями биохимических показателей крови [139].

Предполагается, что механизмы, лежащие в основе постковидного синдрома, включают в себя изменения иммунного ответа (дисрегуляцию иммунной системы, развитие аутоиммунных реакций), полиорганное поражение в остром периоде заболевания, коагулопатию, сохраняющуюся воспалительную реакцию, дисбиоз кишечника [140]. Кроме того, вирусная персистенция в тканях может способствовать длительному сохранению иммунологических изменений, хроническому воспалению в различных органах, вызывая проявления соответствующих симптомов и изменений биохимических параметров крови [141,142,143].

Р. Ю. Абдуллаев с соавторами отмечают, что острый период COVID-19 характеризуется выраженными изменениями биохимических параметров крови. В постковидном периоде отклонения от нормы тех или иных показателей отмечены более чем у 30% пациентов. Это свидетельствует о необходимости динамического мониторинга лабораторных показателей, который может помочь предотвратить развитие сопутствующей патологии после перенесенного COVID-19 [144]. В литературе появляется все больше данных об особенностях изменений в гематологических и биохимических показателях крови, систем гемостаза и фибринолиза у больных с COVID-19, которые свидетельствуют о степени тяжести клинических проявлений инфекционного процесса, пораженности тех или иных органов и систем под прямым влиянием вируса, или тех изменений, которые он вызывает [145]. Дж. Липпи с соавторами провел метаанализ исследований с участием 1 779 пациентов с COVID-19. Было установлено, что количество тромбоцитов значительно ниже у пациентов с более тяжелым течением

COVID-19. По полученным данным, при низком количестве тромбоцитов риск развития тяжелого течения заболевания повышается в 5,1 раза. Это дало повод сделать заключение о том, что низкий уровень тромбоцитов связан с повышенным риском развития тяжелых заболеваний и смертности у пациентов с COVID-19 [146]. На основании данных системного обзора и метаанализа (данные 11 исследований) был сделан вывод о том, что в клиническом анализе крови заболевших COVID-19 в основном наблюдаются лейкоцитоз, нейтропения и лимфопения [147, 148].

Мэй и соавторы (2020) анализировали лабораторные данные 1 099 больных с инфекцией COVID-19. У 926 из них отмечалось легкое, а у 173 – тяжелое течение заболевания. При сравнении показателей клинического анализа крови установили, что лейкоцитоз выявлен у 4,8% больных с легким течением процесса и у 11,4% – с тяжелым, лейкопения наблюдалась соответственно у 28,1% и 61,1% пациентов. Лимфопения характерна для обеих групп пациентов – 80,4% и 96,1% соответственно. Тромбоцитопения при легком течении инфекционного процесса выявлялась у 31,6% больных, а при тяжелом – у 57,7% [149].

### **1.6. Анализ биохимических показателей в сыворотке крови заболевших COVID-19**

При анализе биохимических показателей в сыворотке крови чаще выявляются повышение уровня С-реактивного белка и ферритина, а также снижение уровня альбумина. При анализе биохимических показателей в сыворотке крови В. Т. Гуань и соавторы обнаружили, что уровень С-реактивного белка (СРБ) повышался  $>10$  мг/л у 56,4% пациентов при легком течении и у 81,5% – при тяжелом течении процесса, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) диагностировали в 37,2% и 58,1% случаев, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) – соответственно у 19,8% и 28,1%, аспаратаминотрансферазы (АСТ) – у 18,2% и 39,4% пациентов,

содержание общего билирубина в сыворотке крови повышалось у 9,9% и 13,3%, креатинина – соответственно у 1,0% и 4,3% больных. Н. Чен и соавторы (2020) при обследовании 99 больных с инфекцией COVID-19 наблюдали повышение уровня ферритина в сыворотке крови у 63,0% пациентов [150].

С. Хуан и соавторы (2020) проводили сравнительное изучение лабораторных показателей 140 пациентов с COVID-19. При анализе показателей клинического анализа крови авторы установили, что у больных, поступивших в ОРИТ, чаще наблюдались лейкоцитоз и лимфопения по сравнению с больными, которым не требовалась госпитализация в ОРИТ [151]. Кроме того, авторы отмечают, что из биохимических показателей крови активность АЛТ – в 1,8 раза, содержание общего билирубина – в 1,3 раза и активность ЛДГ – в 1,4 раза выше в группе больных, поступивших в ОРИТ.

Из показателей систем гемостаза и фибринолиза проанализирован уровень Д-димера, который повышался чаще у больных с тяжелым течением процесса (соответственно в 43,2% и 59,3% случаев). У 1/3 тяжелых больных с инфекцией COVID-19 нарастала активность печеночных ферментов – АЛТ и АСТ. Среди показателей систем гемостаза и фибринолиза чаще выявляется повышение концентрации Д-димера в плазме крови. В обзоре также анализируются возможные причины изменений некоторых лабораторных показателей при COVID-19 [152]. Н. Тан и соавторы (2020) проводили исследование лабораторных показателей 183 пациентов с инфекцией COVID-19 во время их нахождения в стационаре. Сравнивали лабораторные данные у выживших (n=162) и умерших (n=21) больных. Обнаружили, что среди показателей системы гемостаза и фибринолиза значения протромбина у умерших больных – в 1,1 раза, Д-димера – в 3,5 раза и продуктов деградации фибрина/фибриногена – в 1,9 раза выше по сравнению с выжившими больными. Содержание Д-димера в плазме крови у умерших больных колебалось от 0,77 до 5,27 мкг/мл (в среднем составило 2,12 мкг/мл), а у выживших больных – от 0,35 до 1,29 мкг/мл (в среднем 0,61 мкг/мл) [153].

Н. Чен и соавторы (2020) изучали изменения биохимических показателей



крови и Д-димера у 99 больных с инфекцией COVID-19 (в том числе 17 – с тяжелой формой). Повышение уровня СРБ выявляли у 86%, повышение активности ЛДГ – у 76%, АЛТ – у 28%, АСТ – у 35% больных. Снижение содержания альбумина наблюдалось у 98% пациентов. Концентрация Д-димера в плазме крови повышалась у 36% больных [154].

Группа китайских исследователей изучала ретроспективно одноцентровую серию случаев из 138 последовательно госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 в больнице Чжуннань Уханьского университета в Ухане, Китай, с 1 по 28 января 2020 года; окончательная дата наблюдения – 3 февраля 2020 года. Был отслежен динамический профиль 6 клинико-лабораторных показателей, включая гематологические и биохимические, с 1-х по 19-е сутки от начала заболевания с интервалом в 2 дня. Во время госпитализации у большинства пациентов отмечалась выраженная лимфопения, а у невыживших со временем развилась более тяжелая лимфопения. Количество лейкоцитов и количество нейтрофилов было выше у невыживших, чем у выживших. Уровень Д-димера был выше у невыживших, чем у выживших. Точно так же по мере прогрессирования заболевания и ухудшения клинического состояния уровни мочевины и креатинина в крови прогрессивно повышались перед смертью [155].

Т. Герольд и соавторы (2020) обследовали уровень СРБ в сыворотке крови у 89 больных и установили, что среди больных с уровнем СРБ  $<32,5$  мг/л к искусственной вентиляции легких (ИВЛ) подключены 5,0% пациентов, тогда как при его значениях  $>32,5$  мг/л число больных, нуждающихся в ИВЛ, составило 62,1% [156].

Следует отметить, что у 1/3 тяжелых больных с инфекцией COVID-19 нарастает активность печеночных ферментов АЛТ и АСТ, очевидно связанных с наличием тканевой гипоксии и токсическим эффектом гиперферремии. По данным М. Зиппи и соавторов (2020) причинами гипертрансаминаземии при COVID-19 могут быть наличие у пациентов исходной болезни печени, токсического влияния лекарственных препаратов, «цитокинового шторма», а также прямого повреждающего действия вируса на печень [157].

С. Чай и соавторы (2020) установили, что в печени больше всего вирус SARS-CoV-2 повреждает холангиоциты, находящиеся в желчных протоках, поскольку в них больше всего экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2); в самих гепатоцитах эти рецепторы экспрессируются в меньшей степени [158].

Чаще всего в литературе встречается информация о показателях систем гемостаза и фибринолиза, и, в частности, об изменении уровня Д-димера, содержание которого повышается у большинства тяжелых больных. Повышенный уровень Д-димера у пациентов с COVID-19 является маркером наличия диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и худшего прогноза течения заболевания [159]. В этом контексте также необходимо обратить внимание на количество тромбоцитов. Учитывая, что у всех больных COVID-19 имеют место нарушения в системе гемостаза и фибринолиза, группа ученых из Швеции выдвинула гипотезу о том, что причиной этого является повреждение перицитов – отростчатых клеток соединительной ткани в стенках мелких кровеносных сосудов, в том числе капилляров [160]. В контексте изменения в системе гемостаза и фибринолиза А. А. Кубанов и соавторы (2020) высказали мнение о том, что COVID-19 является генерализованным вирусным васкулитом с патогенетически значимым поражением артериол, а возникающее при этом поражение легочной ткани – вариантом ангиогенного отека легкого [161]. Авторы считают, что в результате гибели экспрессирующих АПФ-2 клеток в артериолах под воздействием SARS-CoV-2 индуцируется внутрисосудистое свертывание крови с усилением тромбообразования в артериолах малого круга кровообращения. Далее происходит нарушение микроциркуляции, завершающееся выходом жидкой части крови за пределы сосудистого русла. Наиболее выраженное повреждение происходит в органах, микрососудистое русло в которых уже имеет предшествующие нарушения.

Среди биохимических показателей крови при COVID-19 отдельное внимание исследователи уделяют содержанию ферритина в сыворотке крови. Китайский ученый В. Лю и соавторы (2020) по результатам своей работы пришли

к заключению, что вирус SARS-CoV-2 может атаковать эритроциты человека [162]. При этом сам вирус с гемоглобином непосредственно не взаимодействует. С гемоглобином соединяется ряд неструктурных (не являющихся частью вирусного капсида) белков (в том числе белки orf1ab, ORF10, ORF3a и ORF8), кодируемых вирусной РНК. Эти белки, соединяясь с b-цепью гемоглобина, вытесняют ионы железа из порфириновых ядер и тем самым приводят к нарушению кислородтранспортной функции эритроцитов и развитию гипоксемии различных органов и тканей, а также развитию симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности. После взаимодействия белков, кодируемых SARS-CoV-2, с гемоглобином освобождается большое количество ионов железа, которые сохраняются в виде ферритина, в результате чего уровень ферритина у такой категории пациентов значительно возрастает. Эти данные согласуются с данными метаанализа по изучению уровня гемоглобина у 1 210 больных COVID-19 [163]. У 224 из них болезнь протекала тяжело. Исследователи обнаружили, что уровень гемоглобина значительно снижен у больных с тяжелым течением инфекции по сравнению с пациентами, у которых она протекала легче. Различия в уровне гемоглобина между больными с тяжелым и легким течением в этих исследованиях колебались от 8,3 до 5,9 г/л (в среднем 7,1 г/л). Динамическое наблюдение за показателями клинического и биохимического анализа крови показывает, что наиболее выраженные изменения выявляются в период от 7-го до 10-го дня после госпитализации пациентов, возможно, из-за развития «цитокинового шторма» [164]. О гипергликемии у пациентов с COVID-19 говорится в исследованиях О. В. Костиной с соавторами [165]. Гипергликемия вне зависимости от наличия или отсутствия у пациента СД может ухудшить прогноз заболевания, повышая риск необходимости искусственной вентиляции легких, развития шока и полиорганной недостаточности, обуславливающие лечение в отделении интенсивной терапии, а также увеличивает риск неблагоприятного исхода заболевания [166]. В результате проведенного исследования авторами обнаружено, что в остром периоде новой коронавирусной

инфекции у ряда пациентов повышенный уровень глюкозы не обусловлен наличием у них СД. Возможными причинами развития гипергликемии являются цитокиновый «шторм», стресс, гипоксия, нарушение микроциркуляции, усиление выработки глюкозы в печени, нарушение периферического усвоения глюкозы, развитие фиброза и амилоидоза островков Лангерганса, усиление апоптоза, что в итоге может привести к дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и нарушению синтеза инсулина [167]. Развитие воспаления в процессе COVID-19 может способствовать возникновению резистентности к инсулину [168].

В научной работе «Анализ клинических характеристик детей с новой коронавирусной пневмонией, инфицированных штаммом, дельта-варианта после вакцинации новой инактивированной вакциной против коронавируса» С. Су с соавторами исследовали уровни АСТ, ЛДГ и СК-МВ у привитых и непривитых детей. Было показано, что в невакцинированной группе эти показатели были значительно выше, чем в вакцинированной группе, и разница была статистически значимой. Это дало возможность авторам предположить, что вакцинация может снизить воздействие нового коронавируса у детей [169]. Данные метаанализа количественной оценки избыточного риска неблагоприятных исходов COVID-19 у невакцинированных лиц с сахарным диабетом, гипертонией, ишемической болезнью сердца или повреждением миокарда включали 110 исследований с участием 48,809 пациентов с COVID-19. Повреждение миокарда имело самую сильную связь со всеми шестью неблагоприятными исходами COVID-19 [170]. АГ и СД также были достоверно связаны со смертью, ОРДС, ОПП и SCov. В результатах наблюдалась существенная неоднородность, частично объясняемая различиями в возрасте, поле, географическом регионе и периоде набора. Более 80% людей СНСД не вакцинированы против коронавирусной болезни 2019 года. Напротив, наибольшее бремя сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается в СНСД. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и повреждение миокарда в различной степени связаны с неблагоприятными исходами COVID-19. Отсутствует систематическое сравнение их влияния на конкретные исходы COVID-19. Авторы количественно

оценили влияние СД, АГ, ИБС и повреждения миокарда на шесть неблагоприятных исходов COVID-19: смерть, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), госпитализацию в реанимацию, острую почечную недостаточность (ОПП) и тяжелое заболевание COVID-19 (SCov) у невакцинированного населения. Авторы делают вывод, что пациенты с COVID-19 с повреждением миокарда подвержены значительно большему риску смерти, тяжелого течения заболевания и других неблагоприятных исходов. Более слабые, но значимые ассоциации присутствуют у больных АГ, СД и ИБС. Количественная оценка этих связей важна для стратификации риска, распределения ресурсов и срочности вакцинации этих групп населения [171]. В аналитическом обзоре «О необходимости и особенностях вакцинации против COVID-19 пациентов с патологией нервной системы» С. Р. Раичич с соавторами обобщили данные о возможности и необходимости вакцинации против новой коронавирусной инфекции людей с различной патологией нервной системы, основываясь на зарубежном опыте, а также на результатах собственных исследований. Авторы пришли к выводу, что вакцинация против новой коронавирусной инфекции является необходимым профилактическим мероприятием среди пациентов с патологией нервной системы, поскольку COVID-19 усугубляет течение основного неврологического заболевания, а хроническая нервная патология способствует тяжелому течению инфекции с развитием неблагоприятных исходов [172].

В литературе, посвященной изучению показателей клинического и биохимического анализов крови, систем гемостаза и фибринолиза у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19, их влияния на тяжесть клинических проявлений, на исход заболевания, их изменения в динамике заболевания и в постковидном периоде, мы не нашли достаточно сведений о том, как меняются эти показатели у вакцинированного и невакцинированного взрослого населения. Что способствует заболеванию вакцинированных, какие особенности состояния здоровья привитых приводят к тому, что поствакцинальный иммунитет не формируется? Есть ли различия в тяжести клинических проявлений и исходах

заболевания у этих групп? На все эти вопросы мы постарались найти ответы в наших исследованиях.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное рандомизированное наблюдательное исследование в когортах вакцинированных и невакцинированных пациентов, госпитализированных в один из стационаров Москвы, заболевших COVID-19 с 23.06.2021 по 01.05.2022.

**Методы исследования.** В работе использован комплексный эпидемиологический метод исследования с включением в него проспективного эпидемиологического анализа, эпидемиологической диагностики [173]. Проведен эпидемиологический анализ с применением методов клинического наблюдения, лабораторной диагностики крови и медицинской статистики.

В исследовании участвовали 1 126 человек. Участники исследования были разделены на две когорты: вакцинированные – 538 человек (47,80%) и невакцинированные – 588 человек (52,2%). Средний возраст пациентов в группе привитых составил 68,7 года, в группе непривитых – 64,7 года. Средний возраст привитых и непривитых мужчин – 67,5 и 60,8 года, женщин – 69,9 и, 67,1 года соответственно. [174,175]. Возрастные категории определялись, согласно классификации ВОЗ: молодой возраст – с 18 до 44 лет; средний возраст – 45-59 лет; пожилой возраст – 60-74 лет; старческий возраст – 75-90 лет; долголетие – 90+ лет [176].

Рассчитаны экстенсивные и интенсивные показатели, критерий  $\chi^2$ , величина отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Критерии включения в исследование:

- Лица, заболевшие COVID-19 и госпитализированные в стационар с 23.06.2021 по 01.05.2022.
- Возраст – 18 лет и старше.
- Наличие известного прививочного анамнеза с указанием прививок против COVID-19 и наименование вакцины или отсутствие вакцинации против COVID-19.

- Сроки, прошедшие после второй дозы вакцины, более 2 недель.
- Сроки начала заболевания от последней вакцинации – от 2 до 9 месяцев.

- Получение информированного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- Беременные.
- Лица моложе 18 лет.
- Отказ от дачи письменного информированного согласия.
- Выход из исследования по собственному желанию.
- Пациенты, переходившие в другие стационары или уходившие из стационара самовольно [174].

Материалом исследования послужила следующая медицинская документация:

- форма № 003/у «Медицинская карта стационарного больного», характеризующая состояние пациента в течение всего времени пребывания в стационаре, организацию его обследования и лечения, результаты объективных, лабораторно-диагностических и других исследований;

- форма № 60/у «Журнал регистрации инфекционных заболеваний»;

- форма 250/у «Журнал регистрации анализов и их результатов» [174].

Общее число наблюдений исследуемой выборки привитых и непривитых пациентов и их гендерные характеристики представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика выборки [175]

Группы наблюдений	Число наблюдений					
	Вакцинированные		Невакцинированные		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	259	48,2	223	37,9	482	42,8
Женщины	279	51,9	365	62,1	644	57,2
Итого	538	47,8	588	52,2	1126	100



Из общего числа наблюдений (1126 человек) 538 (47,8%) человека были привиты против COVID-19 и 588 (52,2%) непривиты (Рисунок 3).

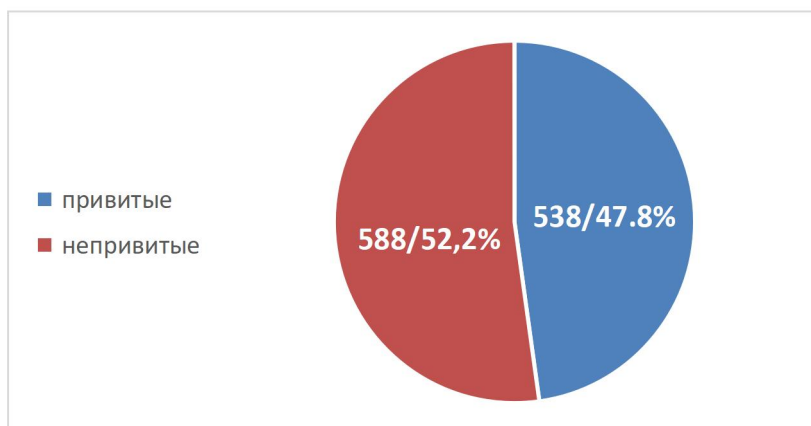


Рисунок 3 - Число и удельный вес наблюдений в исследуемой выборке

Для эпидемиологического анализа вся выборка была разделена по гендерным и возрастным признакам. Гендерное распределение среди вакцинированных: мужчин – 259 человек, женщин – 279; среди неиммунизированных – мужчин 223 человека, женщин – 365 (Рисунок 4).

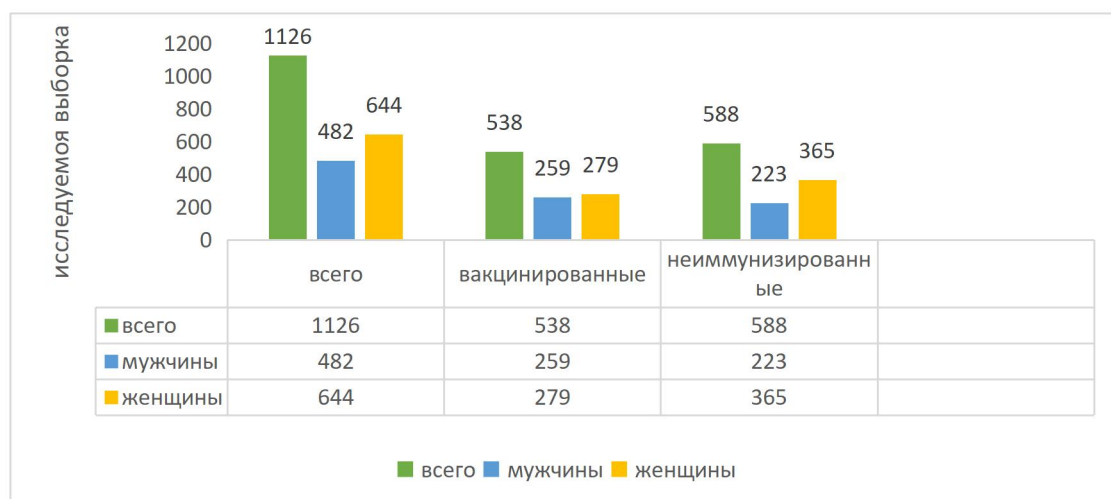


Рисунок 4 - Гендерное распределение в общей выборке, а также в когортах вакцинированных и неиммунизированных

Средний возраст пациентов составил в группе привитых:  $68,73 \pm 0,61$  лет, в группе непривитых:  $64,69 \pm 0,66$  года ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 5).

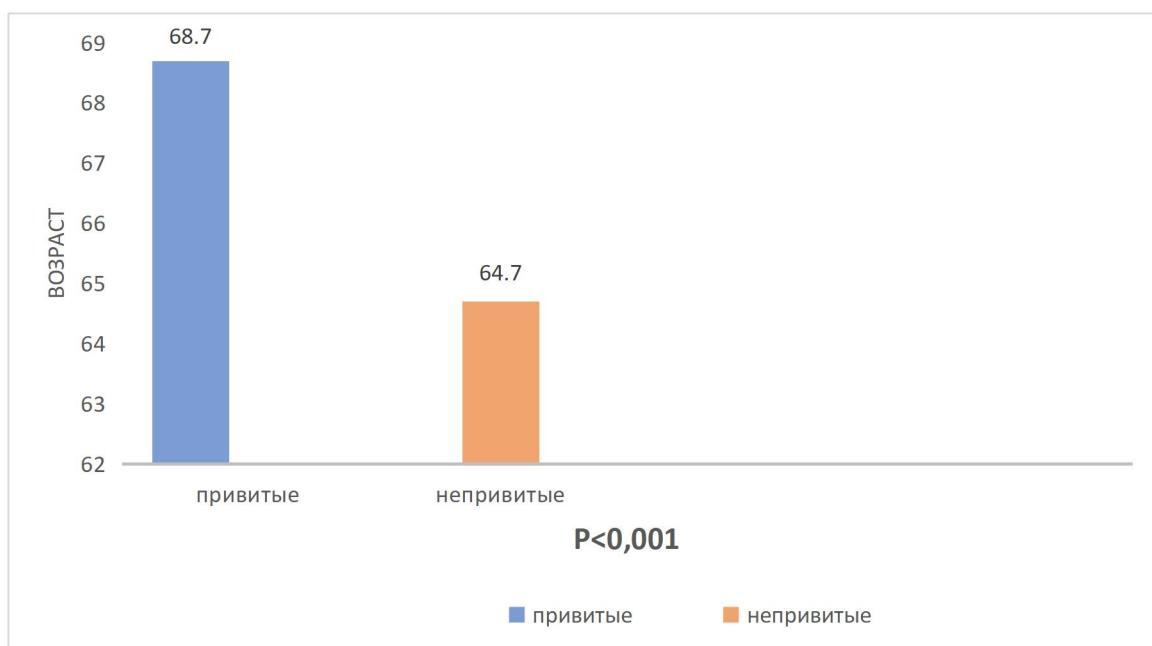


Рисунок 5 - Средний возраст пациентов в когортах привитых и непривитых

Среди исследуемой когорты привитых и непривитых по возрастным и гендерным признакам выборка распределилась следующим образом. Среди привитых число мужчин составило 259 человек, средний возраст  $67,5 \pm 0,75$  лет, женщин – 279, средний возраст  $69,85 \pm 0,87$  лет; среди непривитых число мужчин – 223 человека, средний возраст которых составил  $60,81 \pm 1,07$ , среди женщин число непривитых составило 365 человек, средний возраст –  $67,08 \pm 0,85$  лет (Рисунок 6).

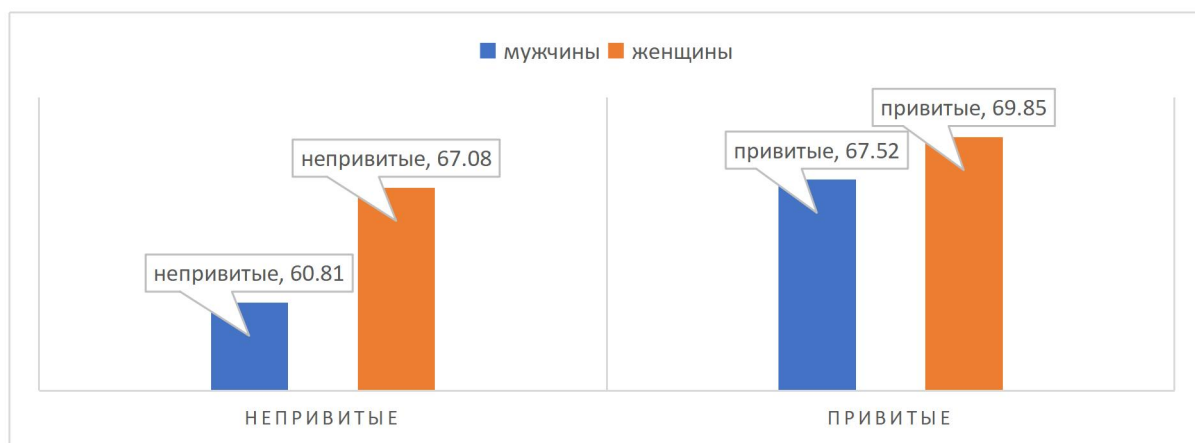


Рисунок 6 - Распределение привитых и непривитых по возрастным и гендерным признакам в исследуемых когортах

Уровни антител IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 оценивали в ИХЛА однократно, не позднее 24 часов с момента поступления. Состояние пациентов на момент поступления в стационар: средней тяжести, тяжелое, крайне тяжелое. Фиксировалась температура тела ° С при поступлении, которая у вакцинированных составляла в среднем  $38,06^{\circ}\text{C} \pm 0,04$ , у неиммунизированных  $38,10 \pm 0,04^{\circ}\text{C}$ , не показав значимых отличий, а также наличие сопутствующих заболеваний [174].

Для выявления различий реакции организма вакцинированных и неиммунизированных на вторжение возбудителя SARS-CoV-2 исследовались клинические и биохимические показатели крови в динамике на 1-2-й, 5-6-й и 10-12-й дни госпитализации.

Оценивались следующие гематологические и биохимические показатели: эритроциты, гемоглобин, эозинофилы, D-димер, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глюкоза, лимфоциты, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, моноциты, мочевины, АЛТ, АСТ, ферритин, С-реактивный белок, креатинин, фибриноген, общий белок, а также IgM и IgG (при поступлении). Качественный перечень показателей представлен в Таблице 2.

Таблица 2 - Материалы исследования гематологических, иммунологических и биохимических показателей крови привитых и непривитых пациентов

<i>Динамика</i>	<b>1-2-й день госпитализации</b>	<b>5-6-й день госпитализации</b>	<b>10-12-й день госпитализации</b>
В когортах привитых и непривитых исследовались следующие показатели	<u>Параметры гематологических анализов крови:</u> лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобин		
	<u>Параметры биохимических анализов крови:</u> содержание ферритина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, фибриногена, глюкозы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, интерлейкина 6, общего белка и продукта распада фибрина – D-димера.		
	<u>Иммунологические показатели</u> IgM и IgG при поступлении		

Всего в работе было проанализировано **66 434** тестовых показателя крови (Таблица 3).

Таблица 3 - Количество гематологических, иммунологических и биохимических исследований маркеров крови в динамике в исследуемой выборке в целом

Маркеры крови	1-2-й день госпитализации	5-6-й день госпитализации	10-12-й день госпитализации	всего
<b>Гематологические</b>				
лейкоциты	1 126	1 126	1 126	3 378
лимфоциты	1 126	1 126	1 126	3 378
моноциты	1 126	1 126	1 126	3 378
нейтрофилы	1 126	1 126	1 126	3 378
эозинофилы	1 126	1 126	1 126	3 378
тромбоциты	1 126	1 126	1 126	3 378
эритроциты	1 126	1 126	1 126	3 378
гемоглобин	1 126	1 126	1 126	3 378
<b>Иммунологические</b>				
IgM	1 126	-	-	1126
IgG	1 126	-	-	1126
<b>Биохимические</b>				
Ферритин	1 126	1 126	1 126	3 378
АЛТ	1 126	1 126	1 126	3 378
АСТ	1 126	1 126	1 126	3 378
Мочевина	1 126	1 126	1 126	3 378
Креатинина	1 126	1 126	1 126	3 378
Фибриноген	1 126	1 126	1 126	3 378
Глюкоза	1 126	1 126	1 126	3 378
Лактатдегидрогеназа	1 126	1 126	1 126	3 378
С-реактивный белок	1 126	1 126	1 126	3 378
Общий белок	1 126	1 126	1 126	3 378
D-димер	1 126	1 126	1 126	3 378
Итого исследований	23 646	21 394	21 394	66 434

Все лабораторные исследования проводились в аккредитованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ». Клинические анализы крови проводились на автоматическом гематологическом анализаторе АДВИЯ 2120i Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США, 2012. Биохимические исследования – на автоматическом биохимическом анализаторе Wesman Culter AU-480, Instrumentation Laboratory Company (USA), 2021. Иммунологические исследования – на иммунохимическом анализаторе Immulite 2000XPi, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США, 2012. Антитела исследовали методом

иммунохемилюмесцентного анализа с применением наборов «SARS-CoV-2 IgM» и «SARS-CoV-2 IgG» (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, Китай).

Вариационные показатели и результаты сравнения данных, характеризующих возрастные особенности контингента в исследуемых когортах, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Число наблюдений и статистические показатели по возрасту

Возраст (лет)		вакцинированные			неиммунизированные		
		В целом (538)	Мужчины (259)	Женщины (279)	В целом (588)	Мужчины (223)	Женщины (365)
число наблюдений и статистические показатели							
Среднее - М		68,73	67,52	69,85	64,69	60,81	67,08
Ошибка среднего $\pm m$		0,61	0,94	0,80	0,66	1,12	0,80
К-т вариации - С		0,21	0,22	0,19	0,25	0,27	0,23
Критерий Гири (N $\approx$ 0,80)		0,760***	0,751***	0,770*	0,810	0,829*	0,803
Асимметрия		-0,982***	-1,012***	-0,882***	-0,423***	-0,251	-0,503***
Экссесс		1,405***	1,192***	1,455***	-0,310	-0,555	-0,072
Отличие в/гр.	по Стьюденту	-	не значимо		-	p < 0,000006	
	по крит. медианы	-	не значимо		-	p < 0,000686	
	по Вилкоксону	-	не значимо		-	p < 0,000010	
Отличие м/гр	по Стьюденту	p<0,000008	p<0,000005	p<0,014035	Примечание: Достоверность для критериев отличия выражается непосредственно в форме p <, а для статистических характеристик рядов наблюдений вероятности p < 0,05 соответствует - *, p < 0,01 - **, p < 0,001 - ***.		
	по крит. медианы	p<0,000018	p<0,000011	p<0,003945			
	по Вилкоксону	p<0,000008	p<0,000003	p<0,020659			

В целом, значимость отличий в распределении по полу с применением классических четырехпольных критериев отражена в Таблице 5.

Таблица 5 - Значимость отличий в распределении по полу

Критерии	Пирсона		Пирсона с поправкой Йейтса		Шеллинга-Вольфейля	
	величина	p <	величина	p <	величина	p <
	3,4022418	0,00034600	3,3417959	0,00083238	3,4007226	0,00067208

Подробнее результаты сравнений внутри изучаемых выборок, детально и с высокой точностью раскрывающие особенности контингента, с использованием критерия Пуассона, знакового критерия и углового критерия  $\phi$  – Фишера, приведены в Таблице 6.

Таблица 6 - Особенности отличий внутри изучаемой выборки

Количественные особенности отличий	Критерий Пуассона		Критерий знаков		$\phi$ - Фишера (угловой)	
	величин а	p <	величина	p <	величина	p <
привитые/непривитые	1,553869	не значимо	1,5239165	не значимо	1,5526798	не значимо
в целом М/Ж	4,79214	0,00000165	4,7510337	0,00000101	4,7481226	0,00000116
межгрупповое М/М	1,552046	не значимо	1,5062370	не значимо	1,5492799 1	не значимо
межгрупповое Ж/Ж	3,40584	0,00065961	3,3599200	0,00038983	3,3788383	0,00038613
в/гр. привитые м/ж	0,865231	не значимо	0,8222104	не значимо	0,8650797	не значимо
в/гр. непривитые м/ж	5,823117	0,00000001	5,7420371	0,00000001	5,6707174	0,00000001

Для расчета относительного риска (RR) и отношения шансов (ОШ) заболеваемости и летальности от COVID-19 в когортах вакцинированных и неиммунизированных использовали четырехпольную таблицу сопряженности. Статистический анализ данных выполнялся в основном в среде Excel лицензионного пакета Office 2013; отдельные непараметрические сопоставления наблюдений выполнены с использованием встроенных модулей комплекса AtteStat v.8.0. Нормальность распределения проверялась по Гири [177,178], особенности отклонения от нормального распределения в форме асимметрии и

эксцесса оценивались согласно ГОСТ 7.32-2017 СИБИД. В сравнении рядов наблюдений, представленных неравновеликими выборками действительных переменных, использовали критерий Стьюдента, медианный критерий и ранговый критерий Вилкоксона. В сопоставлении результатов наблюдений, представленных частотами событий в таблицах сопряженности применяли: знаковый критерий, угловой критерий  $\phi$  Фишера, критерий Пуассона, а также критерии Пирсона и Шеллинга-Вольфейля. Динамика наблюдений в сравнении сопряженных данных на разных этапах наблюдения оценивалась с применением критериев «знаков», Вилкоксона и Стьюдента для сопряженных пар. Пороговая вероятность, когда соответствующий показатель можно было полагать значимым, а отличие достоверным, выражалась в форме  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  или  $p < 0,001$  [179,180,181,182].

### ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА COVID-19 У ПРИВИТЫХ И НЕПРИВИТЫХ ПАЦИЕНТОВ СТАЦИОНАРА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ

В данной главе мы проанализировали результаты гематологических, иммунологических и биохимических анализов крови заболевших COVID-19 у привитых и непривитых в динамике на 1-2-й, 5-6-й и 10-12-й дни госпитализации по сравнению с нормативными или референтными показателями.

Показатели крови вакцинированных и неиммунизированных пациентов категорировали относительно интервала референтных значений физиологической нормы, представленных в Таблице 7.

Таблица 7 - Нормативные значения гематологических и биохимических показателей крови

Название показателя	Нормативные значения показателей
Эритроциты	4,6-5,5 миллиона/л
Гемоглобин	Референтные значения 120-170 г/л
Тромбоциты	180-360 × 10 <sup>9</sup> /л
Лейкоциты	4 × 10 <sup>9</sup> /л до 1,1 × 10 <sup>10</sup> /л
Моноциты	0,04-0,7×10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы	5 × 10 <sup>10</sup> до 10 <sup>11</sup> /л
Эозинофилы	0,02-0,3 ×10 <sup>9</sup> /л
Лимфоциты	1,2-3×10 <sup>9</sup> /л
Д-димер	От 0 до 300-500 нг/мл;
ЛДГ	130-220 Ед/л
Ферритин	30-310 мкг/л
СРБ	≤ 5 мг/л
Мочевина	лица старше 60 лет – 2,9-7,5 ммоль/л
Креатинин	референтные значения: 71-115 мкмоль/л
АЛТ	мужчины - до 45 Ед/л женщины - до 34 Ед/л
АСТ	мужчины - до 37 Ед/л женщины - до 30 Ед/л
Общий белок	от 65 до 85 г/л
IgM,	≥ 1
IgG	≥20
Глюкоза	3,3-6,0 ммоль/л



## Эритроциты (4,6–5,5 миллиона/л)

Динамика эритроцитов у вакцинированных и неиммунизированных представлена на Рисунке 7.

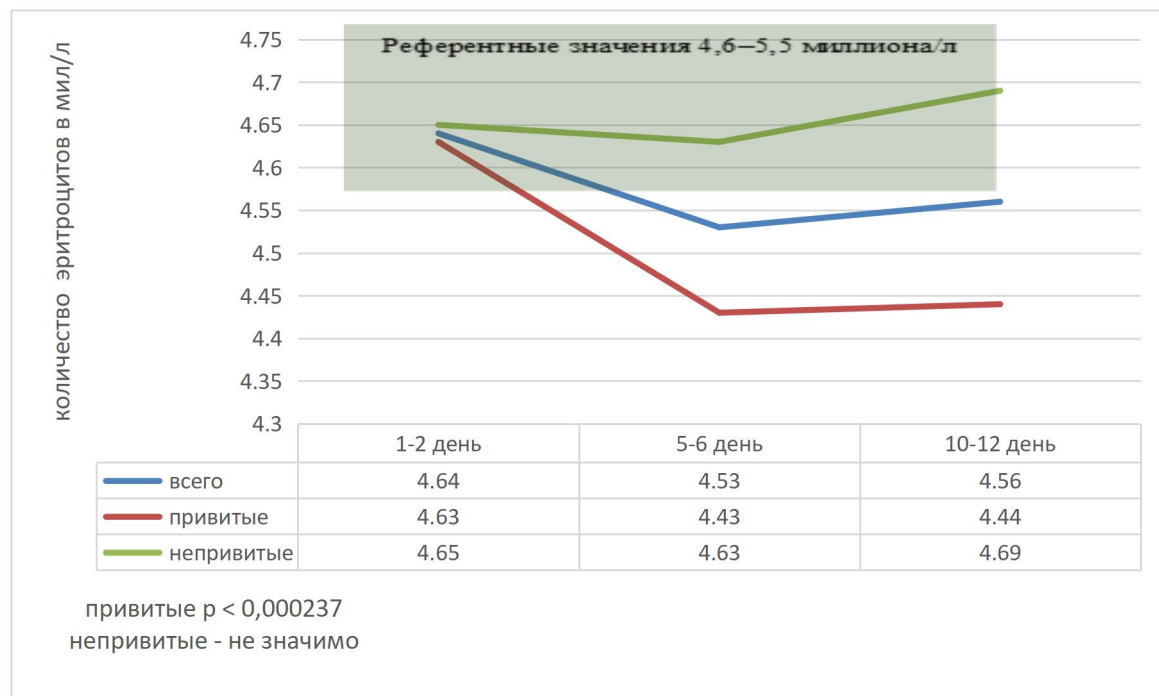


Рисунок 7 - Динамика эритроцитов всего в исследуемой выборке, а также в когорте вакцинированных и неиммунизированных

В нашем исследовании среднее количество эритроцитов в начале госпитализации у вакцинированных и неиммунизированных практически не отличается (в пределах физиологической нормы). Затем число **эритроцитов** на 5-6-й день у вакцинированных **снижается** и к 12-му дню практически не повышается или повышается незначительно. Тогда как у **неиммунизированных показатели эритроцитов выше по сравнению с вакцинированными, более стабильны, и к 12-му дню они несколько повышаются**. Из литературных источников мы выяснили предполагаемый патогенез этого явления. Так, Л. И. Бурячковская с соавторами связывает уменьшение количества нормальных клеток эритроцитов с повреждением сосудистого эндотелия, что приводит к деформации и «склеиванию» эритроцитов. Авторы сообщают, что изменения, происходящие с эритроцитами у больных COVID-19, проявлялись в образовании длинных эритроцитарных монетных столбиков (сладжей) и трансформацией формы

эритроцитов, часть которых превращалась из двояковогнутых дискоцитов в эхиноциты. Доля эхиноцитов у этих больных составляла при поступлении в клинику  $17,9 \pm 3,6\%$  от общего числа наблюдавшихся эритроцитов. При выписке эта доля достоверно уменьшалась до  $12,1 \pm 2,1\%$ , оставаясь тем не менее достаточно высокой ( $p < 0,05$ ). О поражении системы крови, развивающемся при COVID-19, наиболее ярко свидетельствует большое количество эритроцитарных сладжей («склеенных эритроцитов»), циркулирующих в крови. Известно, что если короткие (2-3 клетки) эритроцитарные сладжи могут присутствовать в крови здоровых людей, то длинные столбики, состоящие из десятка клеток, образуются при **увеличении концентрации белков острой фазы, таких как фибриноген и СРБ**. Мощным стимулятором агрегации эритроцитов, приводящей к образованию длинных сладжей, является нарушение кислотно-щелочного равновесия, приводящее к закислению крови, что часто встречается у больных COVID-19. [183]. Другие источники [184] также подтверждают это явление, впервые установив нарушения реологии (текучести) крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Обнаруженные нарушения агрегации и дезагрегации эритроцитов свидетельствуют о риске образования конгломератов не только в капиллярах, но и в более крупных сосудах. По результатам исследования мы отмечаем, что по этому показателю у группы привитых показатели эритроцитов ниже, чем у непривитых, что коррелирует, как мы увидим в дальнейшем, с показателями гемоглобина, СРБ, мочевины, креатинина и общего белка.

**Гемоглобин** (норма 120-160 г/л для женщин и 130-170 г/л для мужчин). Динамика показателей гемоглобина представлена на Рисунке 8.

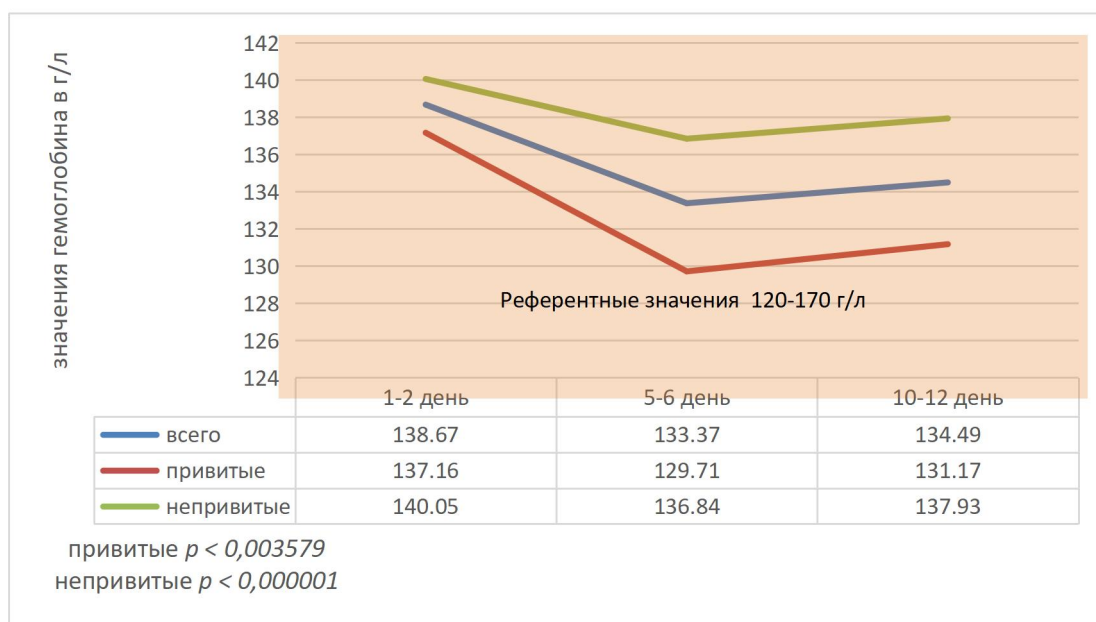


Рисунок 8 - Динамика показателей гемоглобина всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Как следует из линейной гистограммы, показатели гемоглобина у **привитых** в динамике **ниже**, чем у непривитых, что коррелирует с показателями эритроцитов. Причем у тех и других на 5-6-й день госпитализации они снижаются по сравнению с исходными данными, затем медленно повышаются, но так и не достигают исходных значений к 12-му дню госпитализации. Причину снижения концентрации гемоглобина в эритроцитах ниже референтных значений В. И. Вечорко с соавторами попытались объяснить с позиций гипотезы о повреждении вируса SARS-CoV-2 белков, синтезирующих гемоглобин в эритроците человека. Гипотеза была сформулирована китайскими исследователями В. Лу и Х. Ли, которые выявили, что протеины вируса проникают в молекулу гемоглобина и блокируют связывание железа с порфириновым кольцом. При этом мешают транспортировке кислорода четыре обнаруженных белка: orf1ab, ORF10, ORF3a и участвующий лишь поверхностно ORF8. Гемоглобин с низким содержанием железа в дальнейшем не способен выполнять свою основную функцию – транспортировать кислород. Теоретически при этом может наблюдаться увеличение в системном кровотоке концентрации белка, утилизирующего железо, – ферритина. Авторы указывают, что вопрос остается открытым, поскольку исследования по оценке уровня ферритина у больных COVID-19 пока

отсутствуют [185]. Добавим, что в нашей работе мы исследовали количество ферритина у госпитализированных пациентов, которые приводим ниже.

### **Ферритин** (норма 30-310 мкг/л)

Белок ферритин вырабатывается клетками разных органов, (печени, селезенки, легких, почек, тонкой кишки и др.), но особенно его много в печени. Ферритин довольно точно отражает степень воспалительной реакции [186]. И. А. Кузнецов с соавторами отмечает, что причина гиперферритинемии при COVID-19 является предметом дискуссии и окончательно не ясно, выделяется ли сывороточный ферритин из поврежденных клеток или активно секретируется клетками. Вместе с тем в генезе гиперферритинемии при COVID-19, как считают авторы, ключевое значение следует отводить цитокиновому шторму, а не нарушениям обмена железа и гемотоксическому действию вируса [187].

Результаты наших исследований количества ферритина в крови представлены на Рисунке 9.

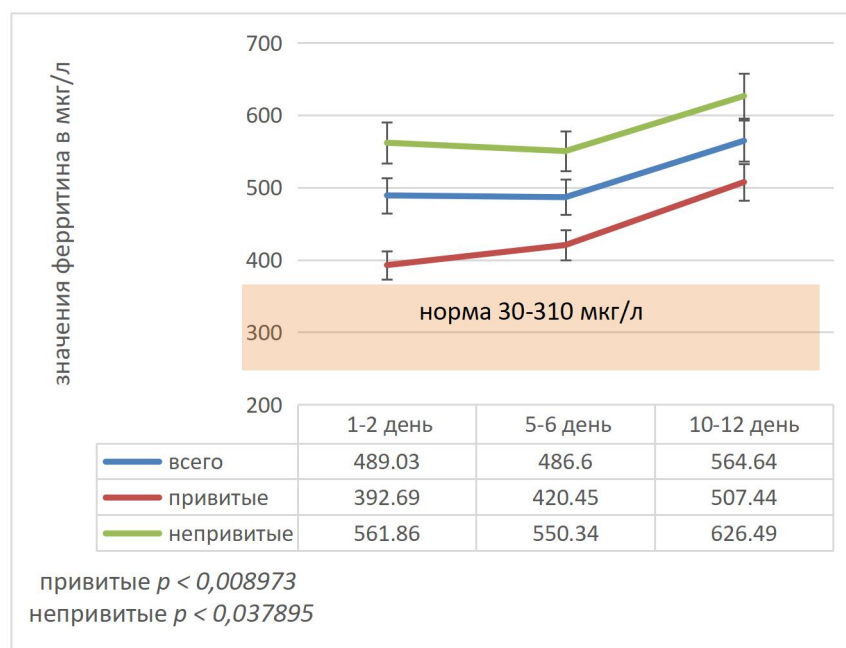


Рисунок 9 - Динамика показателей ферритина всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Из диаграммы следует, что количество ферритина у госпитализированных привитых и непривитых значительно выше нормативных значений. Но если у

**привитых** в первые дни госпитализации ферритин только на **21%** в среднем превышает верхнюю границу нормы, то у **непривитых показатель в 1,2 раза** выше верхней границы. В динамике ферритин продолжает увеличиваться у непривитых более значительно, и к концу 12-го дня показатель уже **в 2 раза выше** верхней границы референтных значений. Такая же тенденция к росту сохраняется и у привитых, но количество ферритина ниже по сравнению с непривитыми в 1,2 раза, чем в исходных данных у непривитых. Эти показатели могут свидетельствовать **о более интенсивных воспалительных процессах в печени и других паренхиматозных органах, стимулирующих цитокиновый шторм, у непривитых** [188].

**Д-димер – маркер тромбообразования** (норма: от 0 до 300-500 нг/мл)

Д-димер – белковый фрагмент, который образуется при растворении кровяного сгустка, возникающего при свертывании крови. **Повышенный уровень Д-димера в крови свидетельствует об активно протекающих процессах тромбообразования.** У пациентов с COVID-19 часто диагностируются как очевидные тромботические осложнения с выявлением крупных тромбов (причем не только в венах и легочных артериях, но и в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени), так и признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне, который прижизненно доказать довольно сложно. Часть исследователей предполагает, что при COVID-19 тромбоз микроциркуляторного русла может лежать в основе поражения многих органов вплоть до полиорганной недостаточности. Так, например, тромбоз сосудов почек может приводить к нарастающей почечной недостаточности, микроциркуляторного русла легких – к углублению дыхательной недостаточности. Механизм **гиперкоагуляции** у пациентов с COVID-19, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ2 и является мишенью для вируса SARS-COV-2) [189]. Значения показателей Д-димер в динамике представлены на Рисунке 10.

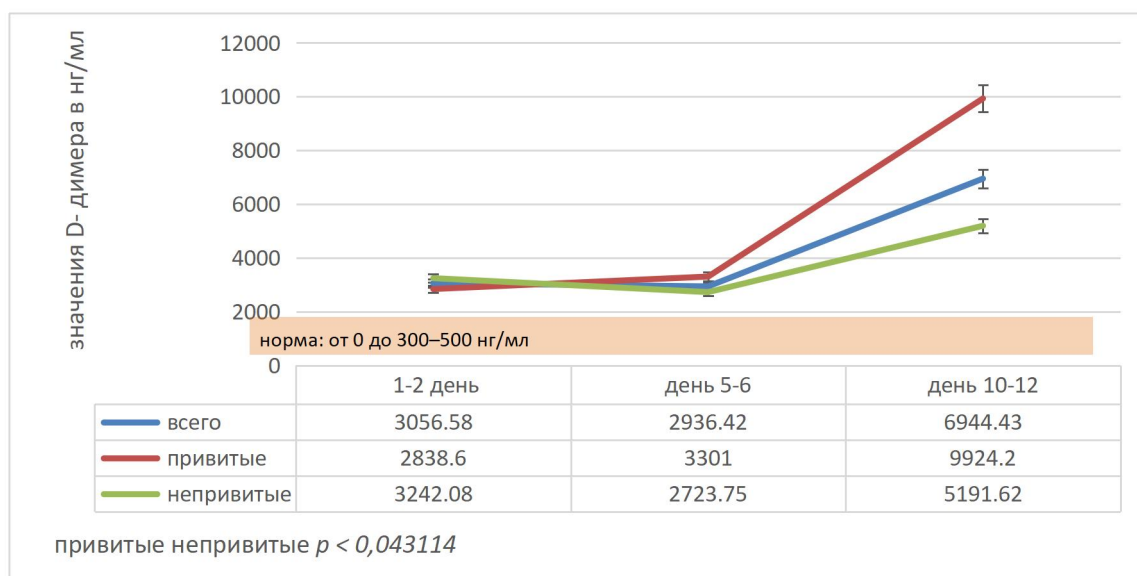


Рисунок 10 - Динамика показателей D-димера всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

При поступлении отмечено умеренное повышение концентрации D-димера в обеих группах: 2 838,60 нг/мл в группе вакцинированных пациентов и 3 242,08 нг/мл в группе непривитых больных. В ходе проведенного исследования показано, что динамика показателя D-димера у вакцинированных и неиммунизированных схожа по дням болезни и заключается в повышенном его содержании с первого дня заболевания и скачка в сторону еще большего увеличения, начиная с 5-6-го дня. Вместе с тем у вакцинированных динамика несколько менее благоприятна, чем у неиммунизированных [190]. Из рисунка видно, что показатели D-димера как у привитых, так и у непривитых до 6-го дня госпитализации варьируются примерно на одном уровне, к 10-12-му дню болезни D-димер у **привитых в 1,9 раза превосходит показатель непривитых**. Объяснить это явление, как и результаты анализа некоторых других, казалось бы, «парадоксальных» показателей крови у привитых по сравнению с непривитыми мы попытались в последующих главах.

#### Лактатдегидрогеназа (норма: 130-220 Ед/л)

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – фермент, локализующийся внутри клеток. Это гликолитический цинксодержащий фермент, обратимо катализирующий окисление L-лактата в пируват, широко распространен в организме человека.

Наибольшая активность ЛДГ обнаружена в почках, сердечной мышце, скелетной мускулатуре и печени. Таким образом, практически все клетки в организме человека содержат фермент ЛДГ. Максимальная концентрация отмечается в скелетных (9 000 ед/г) и сердечной (25 000 ед/г) мышцах, а также в почках (15 000 ед/г), легких (9 500 ед/г) и печени (9 000 ед/г). В случае повреждения клетки происходит активное высвобождение фермента в кровеносное русло. Клетки крови также содержат ЛДГ, однако их содержание незначительно. Именно поэтому даже при незначительной деструкции тканей любого из органов происходит резкое увеличение уровня ЛДГ в сыворотке крови, что учитывается при диагностике различных заболеваний. Данный показатель указывает на патологию работы сердца, легких, почек, на различные онкопатологии и деструкцию мышечной ткани. Повышенные уровни ЛДГ могут свидетельствовать о патологии легких или закупорке сосудов тромбом и др.

Лактатдегидрогеназа среди исследуемой когорты (всего), у привитых и непривитых на 1-2-й, 5-6-й и 10-12-й день госпитализации представлен на Рисунке 11.

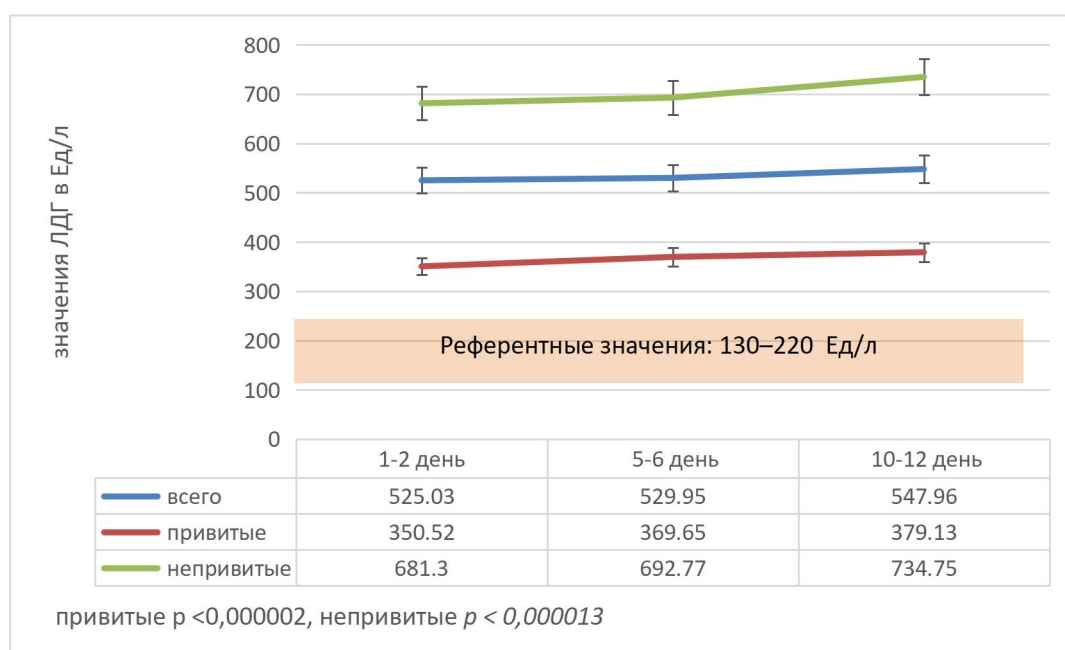


Рисунок 11 - Динамика показателей ЛДГ всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

У **непривитых** динамика показателя на протяжении всего периода наблюдения (12 дней) **отрицательная** с очень высокими исходными показателями ЛДГ по сравнению с привитыми (в 2 раза!). Показатели ЛДГ так и не приходят в норму к 10-12-му дню болезни. Вместе с тем у привитых этот показатель практически не меняется на протяжении всего периода госпитализации и остается выше нормы (верхняя граница – 220 Ед/л ) на 10-12-й день болезни в **1,7** раза, тогда как у **непривитых ЛДГ выше нормативных значений в 3,3** раза, и в динамике количество ЛДГ растет (681,3; 692,8 и 734,8), что свидетельствует о тяжелом течении заболевания и наличии осложнений, связанных с внедрением возбудителя [191] **в большей степени у непривитых.**

#### **С-реактивный белок (норма $\leq 5$ мг/л)**

С-реактивный белок (СРБ) – наиболее высокочувствительный показатель повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме. В крови здорового человека СРБ отсутствует или выявляется в минимальных количествах. Вырабатывается он преимущественно клетками печени (гепатоцитами), как реакция на попадание в организм человека возбудителей инфекций на травму, а также при системных заболеваниях соединительной ткани (ревматических заболеваниях). Значение СРБ более 3 мг/л указывает на повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт, гипертоническая болезнь, инсульт). При COVID-19 СРБ играет роль основного лабораторного маркера активности процесса в легочной ткани. По степени повышения СРБ можно определить объем поражения в легочной ткани. Часто он повышен у пациентов с COVID-19, особенно со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. Длительное сохранение повышенного СРБ при подозрении на лонг-ковид чаще всего говорит о наличии воспалительного процесса в организме, вызванного активацией бактериальной флоры [192,193].

Значения показателей СРБ всего, у вакцинированных и неиммунизированных на 1-2-й, 5-6-й и 10-12-й день госпитализации представлен на Рисунке 12.



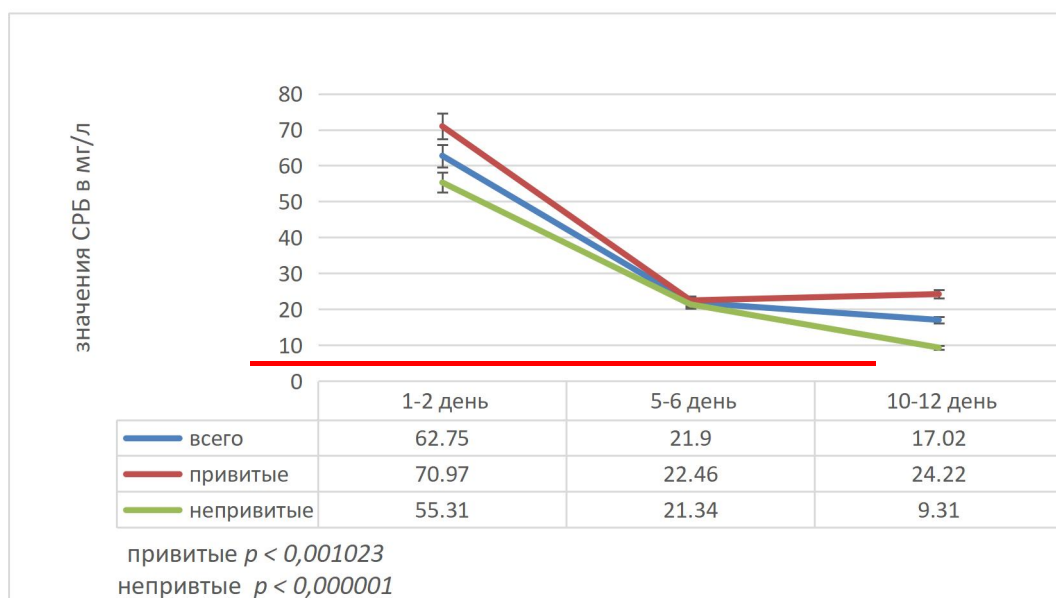


Рисунок 12 - Динамика показателей СРБ всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Как видно из линейной диаграммы, в первые дни показатели СРБ почти в 13 раз превышают норму (норма  $\leq 5$  мг/л), причем среди **привитых этот рост особенно выражен**. Высокие показатели СРБ свидетельствуют о значительной активности патологического процесса в начале заболевания. На 5-6-й день госпитализации показатели снизились: среди привитых в 3,2 раза, среди непривитых – в 2,6 раза, на 10-12-й день показатели у привитых снизились в 2,9 раза по сравнению с началом заболевания, но остались выше нормативных значений почти в 5 раз (4,8). У **непривитых СРБ снизился в 6 раз** и к 10-12-му дню приблизился к нормативному значению (9,31 мг/л). Такой, казалось бы, парадоксальный результат может быть связан с меньшим количеством сопутствующих заболеваний у непривитых пациентов и меньшего числа их сочетаний у одного пациента по сравнению с привитыми, поступившими на госпитализацию.

**Мочевина** (норма для лиц старше 60 лет – 2,9-7,5 ммоль/л)

Мочевина является одним из конечных продуктов распада белка. В результате распада белка в организме образуется аммиак, который «нейтрализуется» в печени, превращаясь в мочевину, и выводится из организма почками. Так как концентрация мочевины в крови напрямую зависит от

способности почек выводить из организма ненужные вещества с мочой, состояния печени и мышечной ткани (мышцы — основной источник белка), следовательно, этот показатель отражает состояние почек, печени и мышечной ткани [194]. Динамика показателей мочевины в сыворотке крови представлена на Рисунке 13.

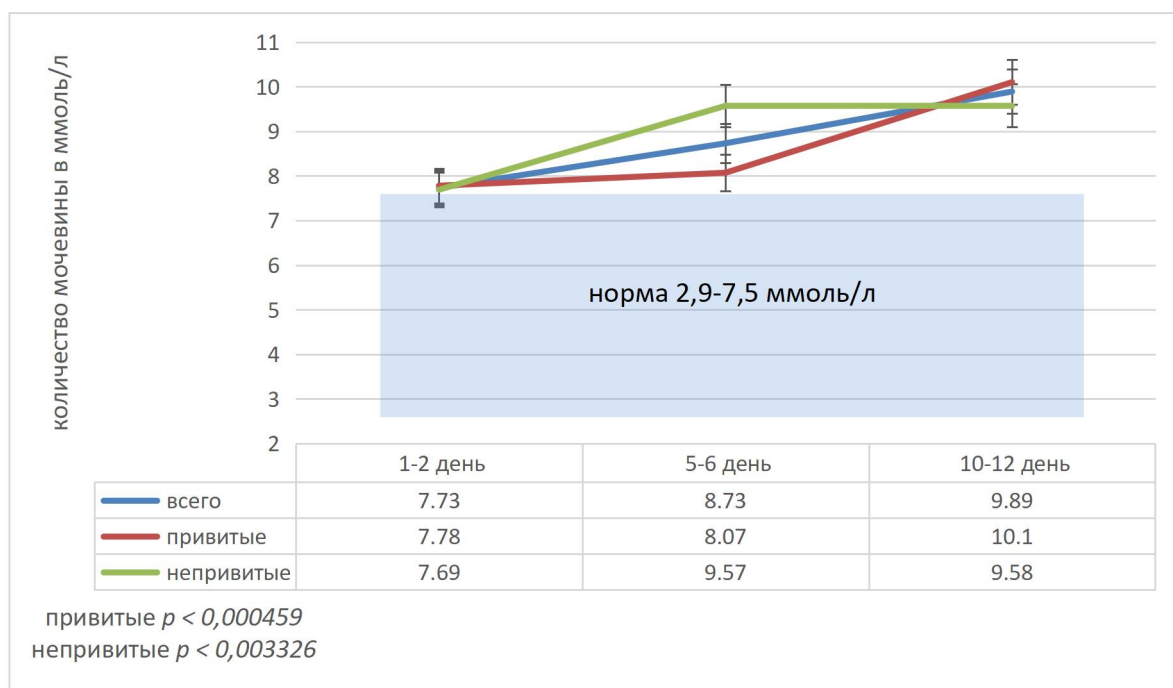


Рисунок 13 - Динамика показателей мочевины всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

По данным нашего исследования значения показателей мочевины как у привитых, так и у непривитых в первые дни заболевания практически одинаковы и находятся в пределах верхней границы нормы, но в процессе развития инфекционного процесса на 5-6-й день заболевания показатели мочевины у **непривитых значительно выше**, чем у привитых, что свидетельствует о **более глубоких и интенсивных воспалительных процессах в печени и почках у непривитых**. К 10-12-му дню заболевания уровень мочевины в крови привитых и непривитых практически представляют значения одного порядка (10,1 и 9,6 ммоль/л), превышающие верхнюю границу в 1,34 и 1,28 раза соответственно.

**Креатинин** (норма: мужчины старше 60 лет – 71-115 мкмоль/л, женщины старше 50 лет – 53-106 мкмоль/л; референтные значения: 71-115 мкмоль/л )

Уровень креатинина в крови является показателем фильтрационной активности почек, его нужно рассматривать вместе с показателями мочевины, отражающими состояние почек, печени и мышечной ткани. Точный механизм поражения почек не ясен, но ученые все больше склоняются к тому, что эти парные органы являются прямой мишенью для COVID-19. Недаром вирус выделяется и в моче зараженных пациентов. У половины из них уже с первых дней болезни обнаруживаются существенные изменения в анализе мочи (наличие эритроцитов, альбумина и белка). А у 15% повышен уровень уремических маркеров (креатинина и мочевины). Острая почечная недостаточность (ОПН) сопровождает до 20% случаев инфицирования новой коронавирусной инфекцией и является одним из основных факторов риска смертности [195]. Д. А. Прохожев с соавторами на основании когортного ретроспективного исследования выявил показатели, в наибольшей степени ассоциированные с летальным исходом пациентов с COVID-19, а именно: содержание креатинина ( $K_c=0,20$ ) и мочевины ( $K_c=0,19$ ). Исследователями было установлено, что высокий уровень креатинина и мочевины (на 50%, превышающий физиологическую норму) наблюдался, в основном, у пациентов старше 65 лет (что соответствует и нашей возрастной выборке). Увеличение концентрации креатинина в крови в 2,5 раза, мочевины – в 2,2 раза относительно физиологической нормы у пациентов этой возрастной категории являются, по мнению авторов, маркером летального исхода пациентов с COVID-19 [196].

Показатели креатинина в наших исследованиях представлены на Рисунке 14.

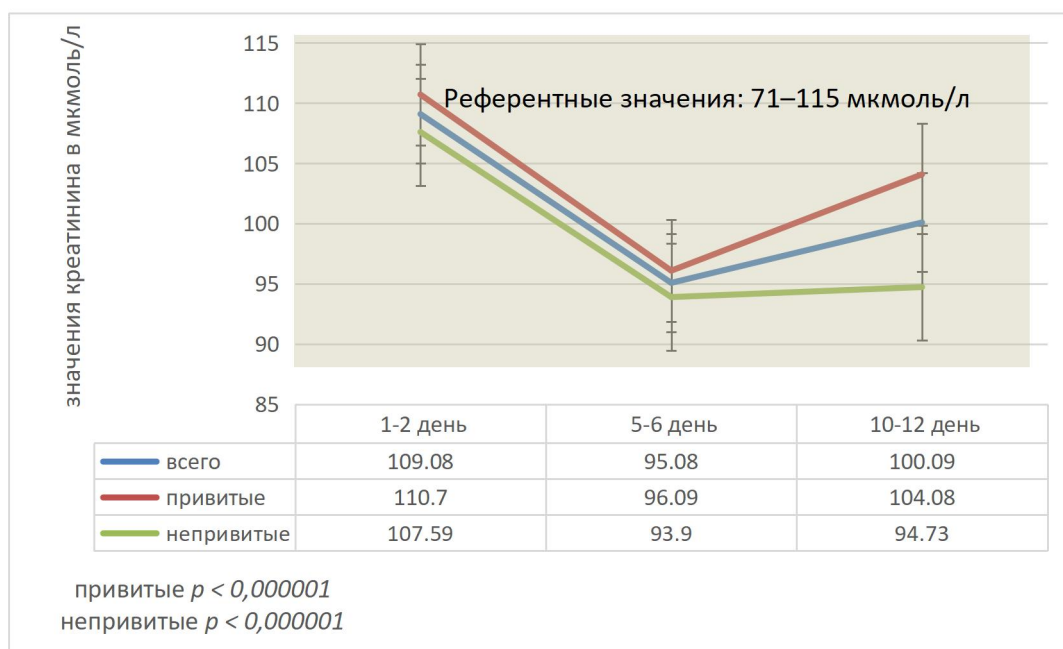


Рисунок 14 - Динамика показателей креатинина всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Как видно из линейной диаграммы, значения креатинина, начиная с повышенных показателей в начале заболевания, к середине несколько снижаются и, к 10-12-му дню вновь повышаются, но не до первоначальных цифр. Возможно, в данной возрастной когорте разница в этих показателях не столь очевидна из-за многочисленных хронических коморбидных состояний у привитых по сравнению с непривитыми, число которых с возрастом повышается. От них страдают как привитые, так и непривитые пациенты. Хронические заболевания сердца, печени, почек, отягощенные сахарным диабетом, встречаются как среди тех, так и других, но в большем количестве они отмечаются у привитых, что отражается в динамике показателей и является дополнительным поводом к их госпитализации.

#### **Аланинаминотрансфераза (норма: 34-45 Ед/л)**

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – фермент, который присутствует в клетках разных органов. Больше всего его в печени и почках. При поражении этих органов АЛТ попадает в кровь. Анализ АЛТ – одна из «печеночных проб», результаты которой указывают на проблемы с органом, а именно, на его разрушение. Большое количество фермента в крови может свидетельствовать не только о заболеваниях печени. Если показатель АЛТ высок, вероятно, что есть

проблемы с другими органами.

Показатели АЛТ в нашем исследовании представлены на Рисунке 15.

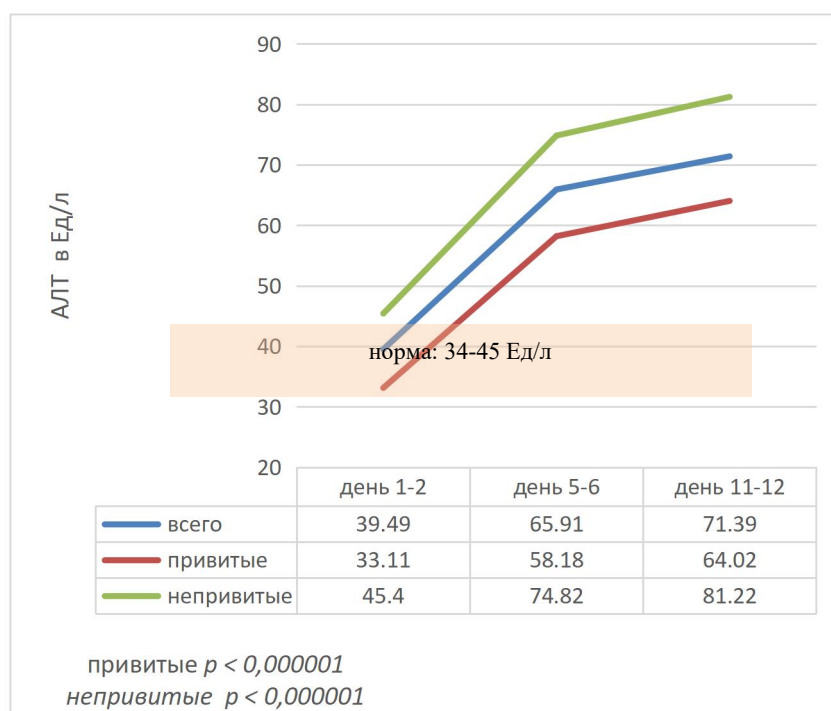


Рисунок 15 - Динамика показателей АЛТ всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Из Рисунка 15 видно, что АЛТ у **непривитых** в начале заболевания имеют **более высокие значения** по сравнению с привитыми, у которых в первые дни заболевания показатель АЛТ в норме. Далее у непривитых показатели стремительно растут, что свидетельствует о **более активном поражении печени по сравнению с привитыми**, у которых рост АЛТ в динамике заболевания значительно сглажен. На 10-12-й день госпитализации у **привитых показатель АЛТ в 1,4 раза** превышает верхнюю границу нормы, тогда как у **непривитых – в 1,8 раза**. Формы кривых динамики показателей АЛТ у привитых и непривитых повторяют друг друга, что говорит об общих закономерностях инфекционного процесса у привитых и непривитых, но значение показателей у **привитых гораздо ближе к референтным** и быстрее приближается к нормативным значениям, что может свидетельствовать о **меньшей интенсивности поражения**

**печени у привитых** в ходе инфекционного процесса, а значит, и о меньших рисках летальности.

### **Аспартатаминотрансфераза** (норма 30-37 Ед/л)

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – фермент, который в наибольшем количестве содержится в печени, почках, миокарде. Он, как и АЛТ, попадает в кровь при разрушении тканей. Повышение АСТ – признак, указывающий на возможные заболевания печени. Нарушение функции печени часто обнаруживается у пациентов с COVID-19, и некоторые исследования показали, что SARS-COV-2 связан с дисфункцией или повреждением печени. [197,198]. Ж. Б. Ибраева с соавторами и другие исследователи показали, что SARS-CoV и MERS-CoV вызывают непосредственное повреждение печени у инфицированных пациентов. При COVID-19 также были обнаружены существенные отклонения в функциональном состоянии печени, которые коррелировали с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [199,200]. В нашем исследовании форма и расположение кривых динамики АСТ на графике (Рисунок 16) аналогичны таковому на графике динамики АЛТ (Рисунок 15).

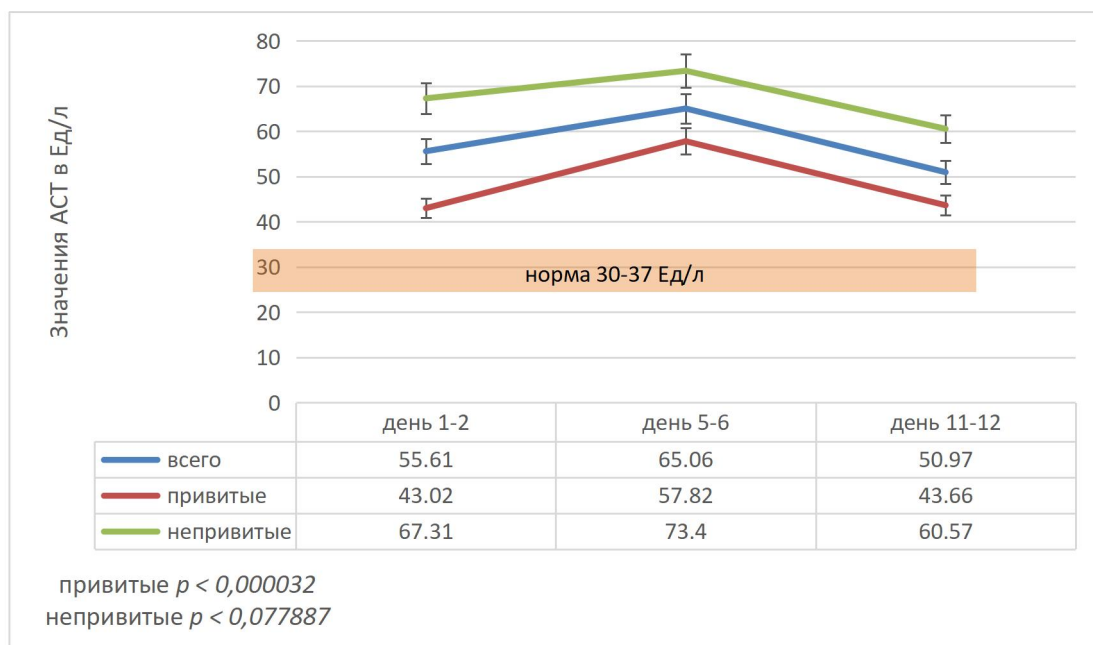


Рисунок 16 - Динамика показателей АСТ всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Показатели АСТ у **привитых гораздо ниже** (ближе к нормативным), чем у непривитых в течение всего срока наблюдений (12 дней), что свидетельствует о меньшем поражении печени при COVID-19, а следовательно, более легком течении заболевания у **привитых и меньшем риске летальных исходов**.

Модель прогнозирования исходов, созданная Гон с соавторами [201], показала, что пожилой возраст пациентов, высокий уровень ЛДГ в сыворотке, С-реактивный белок, коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов, азот мочевины крови, прямой билирубин и низкий уровень альбумина были связаны с тяжелой инфекцией COVID-19. Хуан с соавторами [202] обнаружили, что гипоальбуминемия может предсказать прогноз COVID-19 и не связана с возрастом и осложнениями. Систематический обзор с метаанализом показал, что повышение биохимических показателей печени при COVID-19 является важным показателем тяжести заболевания. Степень повышения маркеров ферментов печени определяет исход COVID-19 [203]. Девиации биохимических показателей крови в остром периоде новой коронавирусной инфекции происходили на фоне закономерного развития воспалительной реакции, обусловленной цитокиновым «штормом», лежащим в основе заболевания [204], о чем говорит увеличенный уровень СРБ, отражающий тяжесть течения болезни.

#### **Общий белок** (норма от 65 до 85 г/л)

Общий белок – один из основных биохимических показателей крови, который характеризует состояние обмена веществ. По изменению этого показателя можно диагностировать нарушения в обмене веществ, связанные с патологией печени и почек, онкологическими заболеваниями. Определяя уровень общего белка, можно контролировать эффективность лечения. Относительные изменения этого показателя характеризуют такие функциональные отклонения, которые могут быть вызваны особенностями рациона, обезвоживанием, чрезмерными физическими нагрузками или инфекционным заболеванием. Абсолютные изменения возникают в случае органических нарушений белкового обмена (процесса синтеза и распада белков), что может свидетельствовать о

серьезных патологиях со стороны печени, почек, желудочно-кишечного тракта или иммунной системы. Показатели общего белка представлены на Рисунке 17.

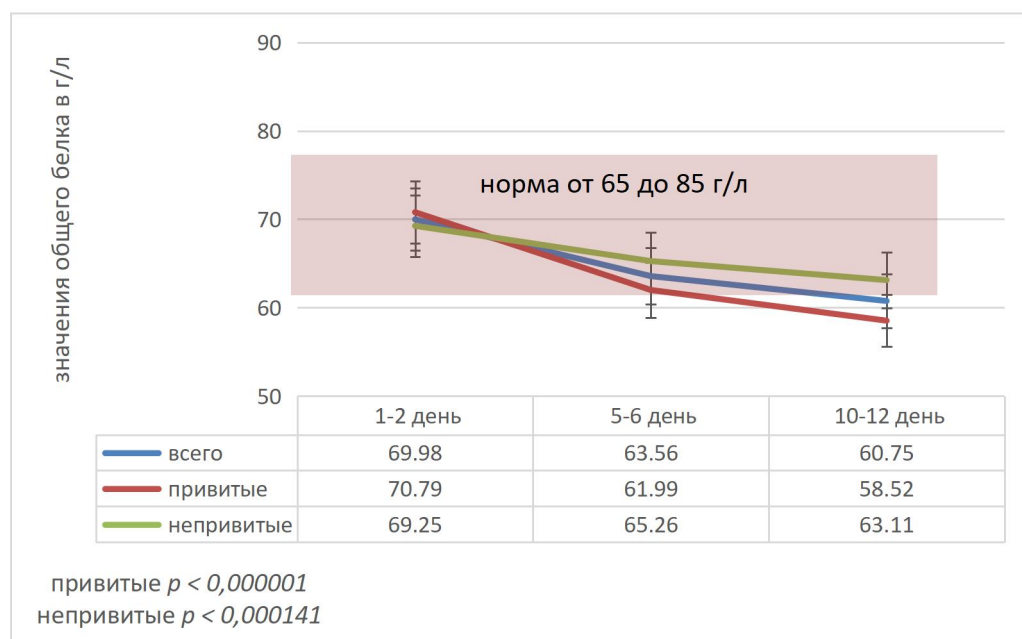


Рисунок 17 - Динамика показателей общего белка всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Из диаграммы видно, что у привитых и у непривитых с течением заболевания уровень общего белка снижается и незначительно выходит за пределы референтных значений, понижаясь с течением заболевания, особенно отчетливо с 5-6-го дня. Абсолютное понижение общего белка может развиваться из-за недостаточной выработки альбуминов или из-за того, что белки хуже усваиваются организмом. Эти процессы требуют дальнейшего изучения и более пристального внимания к нарушениям в работе печени, почек, эндокринной системы. Все эти процессы оказывают влияние на формирование иммунитета, понижая его.

### **Иммуноглобулины (IgM и IgG)**

Как правило, при заболевании COVID-19 антитела вырабатываются как к нуклеокапсидному (N), так и к спайковому (S) белку коронавируса. Инфекционный процесс сопровождается выработкой антител двух типов: иммуноглобулины класса M (IgM) и иммуноглобулины класса G (IgG). IgM-антитела производятся первыми, так как считаются маркерами острой инфекции



и обычно появляются в крови относительно быстро (в течение недели после заражения), а исчезают медленно (в течение месяца после появления). Их уровень быстро достигает максимума и характеризует острый период болезни. IgM полностью исчезают к моменту выздоровления. Определение IgG к нуклеокапсидному белку может свидетельствовать о наличии специфического иммунного ответа к COVID-19, который формируется после перенесенного заболевания. Специфические антитела появляются в крови через 3-4 недели после попадания вируса в организм и могут сохраняться длительное время. Обнаружение IgG-антител к возбудителю COVID-19 указывает на то, что человек или выздоравливает, или переболел этой инфекцией. Качественное исследование на наличие или отсутствие антител в крови не определяет их концентрацию и не может свидетельствовать о наличии инфекционной защиты. Для этого выполняют количественный тест на IgG к возбудителю COVID-19, который показывает титры антител, что позволяет определить стадию инфекционного процесса и дает возможность рассчитать напряженность иммунитета, то есть уровень невосприимчивости к данной инфекции [205,206,207]. Вместе с тем до сих пор не определено протективное количество антител в крови, которое свидетельствовало бы об определенном защитном титре.

Антитела IgM в сыворотке крови при поступлении на госпитализацию представлены в Таблице 8 и на графике (Рисунок 18).

Таблица 8 - Средние показатели IgM при поступлении в исследуемой выборке в целом и в когортах привитых и непривитых

<b>IgM</b>	<b>1-2-й день</b>
всего	2,39
привитые	1,73
непривитые	2,99

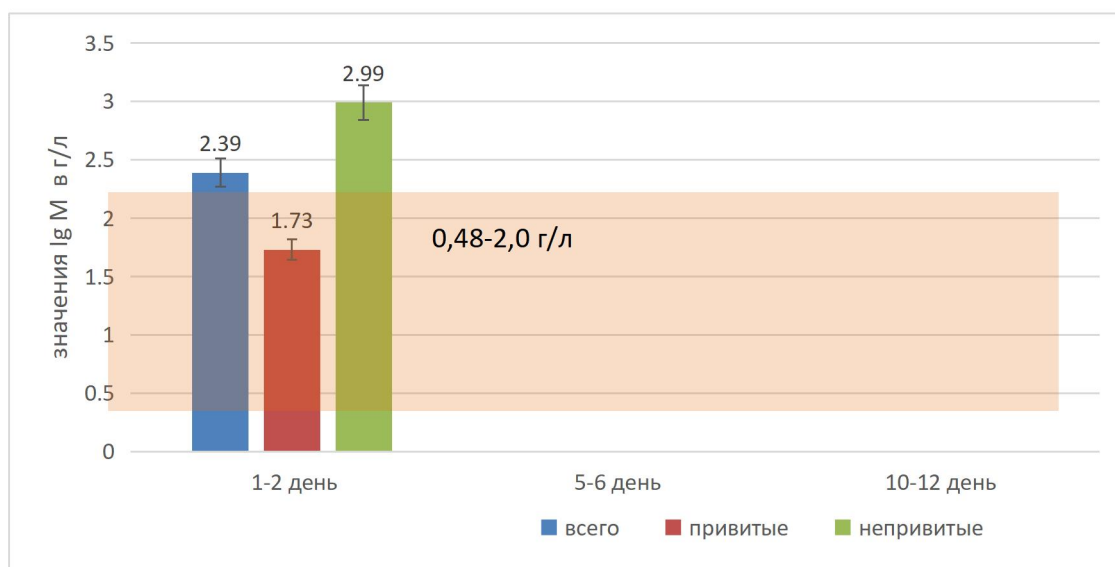


Рисунок 18 - Средние показатели IgM при поступлении в исследуемой выборке в целом и в когортах привитых и непривитых

Можно отметить, что значения IgM у **привитых** ожидаемо ниже – **1,73**, тогда как у **непривитых** этот показатель приближается к **3 (2,99)**. Показатель IgM среди непривитых в 1,7 раза превосходит значения этого показателя у привитых, что свидетельствует об активности острого процесса среди непривитых в большей степени, чем среди привитых ( $p < 0,01$ ).

Антитела **IgG** к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови при поступлении на госпитализацию представлены в Таблице 9 и на графике (Рисунок 19).

Таблица 9 - Средние показатели IgG при поступлении в исследуемой выборке в целом и в когортах привитых и непривитых

<b>IgG</b>	1-2-й день
всего	94,9
привитые	116,65
непривитые	75,06

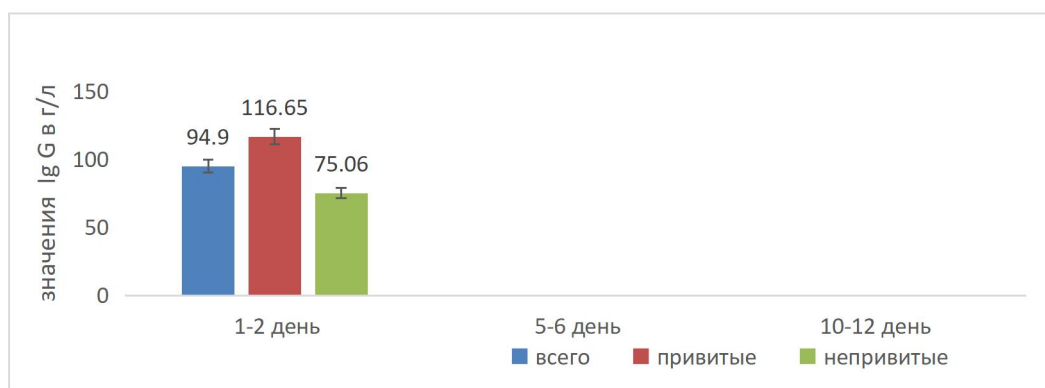


Рисунок 19 - Средние показатели IgG при поступлении в исследуемой выборке в целом и в когортах привитых и непривитых

Как видно из столбиковой диаграммы, показатели IgG, среди **привитых выше**, чем у непривитых **более чем в 1,5 раза** ( $p < 0,01$ ), что объясняется приобретенным иммунитетом за счет вакцинации. Эти данные свидетельствуют о несомненном преимуществе и большей частоте благоприятных исходов заболевания среди привитых, несмотря на преклонный возраст и большое число сопутствующих заболеваний.

**Лейкоциты** (норма –  $4 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,1 \times 10^{10}/\text{л}$ )

Главная функция лейкоцитов – защита организма от патогенов и удаление продуктов разрушения тканей. Лейкоциты включают в себя специализированные группы: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, клетки системы мононуклеарных фагоцитов (моноциты, тканевые макрофаги, дендритные клетки) и лимфоциты [208]. Показатели лейкоцитов в нашем исследовании представлены на Рисунке 20.

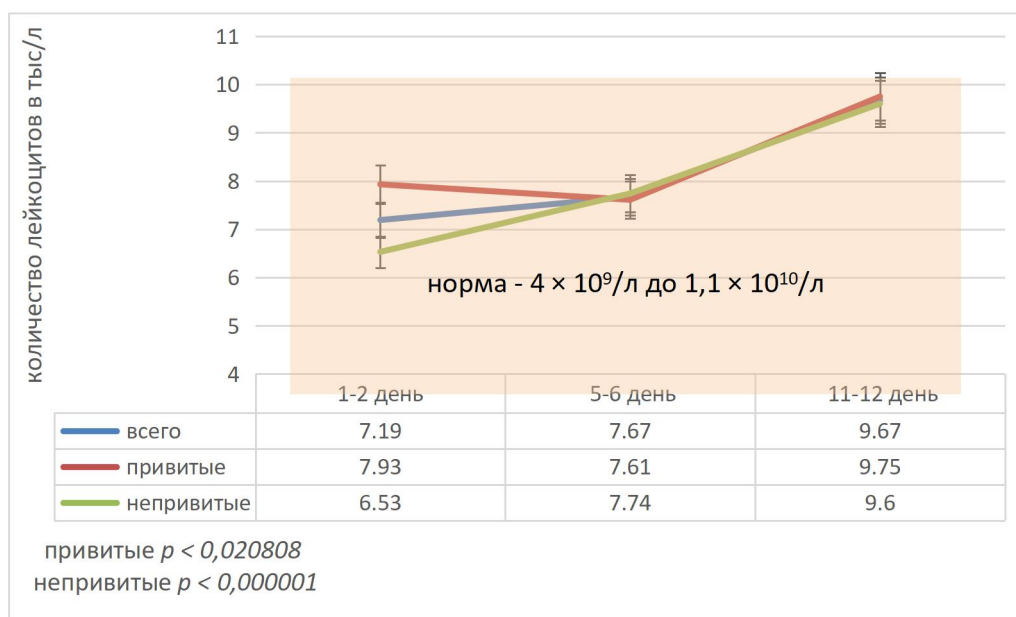


Рисунок 20 - Динамика показателей лейкоцитов всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Как видно из графика, **число лейкоцитов у привитых изначально выше**, чем у непривитых, что свидетельствует о **лучшей защите привитых**. В течение наблюдаемого периода число лейкоцитов растет в обеих группах, достигая к концу 10-12-го дня практически одинаковых значений (у привитых показатель несколько выше).

### **Нейтрофилы** (норма: $5 \times 10^{10}$ до $10^{11}/л$ )

Нейтрофилы являются частью врожденного иммунитета [209], их основная функция – фагоцитоз патогенных микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших) и продуктов распада тканей организма [210]. В старческом возрасте способность нейтрофилов к фагоцитозу ограничена [211,212]. Динамика показателя нейтрофилов представлена на Рисунке 21.

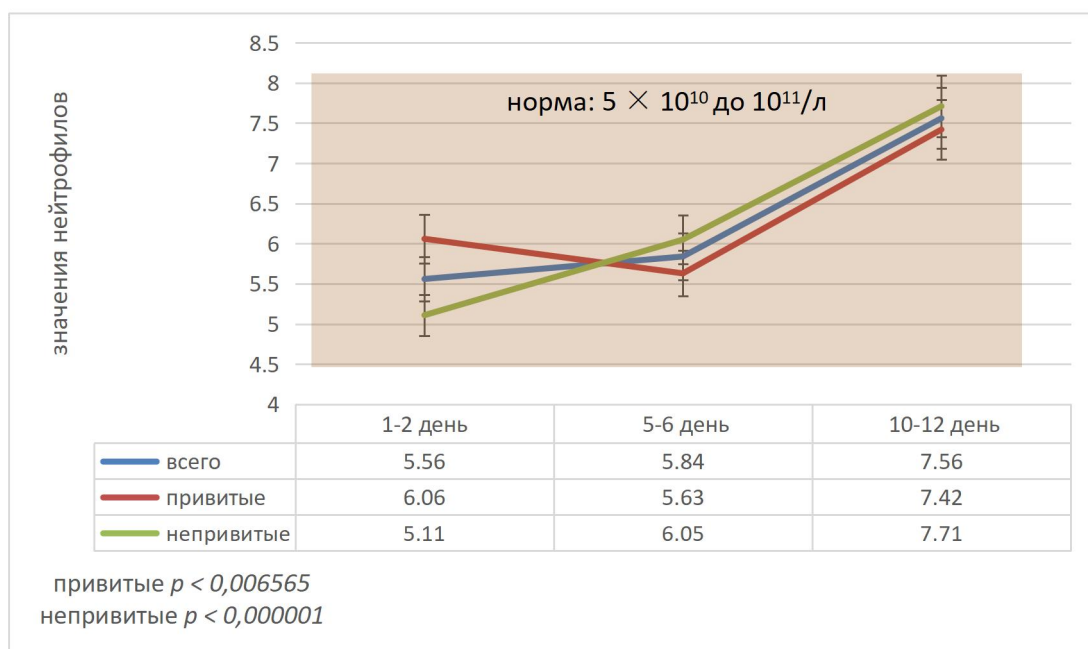


Рисунок 21 - Динамика показателей нейтрофилов всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Как видно из графика, динамика показателей нейтрофилов аналогична динамике лейкоцитов, с той же тенденцией роста с 5-6-го дня заболевания. Это не удивительно, поскольку нейтрофилы составляют до 70% в структуре лейкоцитов [213]. **Число нейтрофилов у привитых изначально выше**, чем у непривитых, что свидетельствует о лучшей иммунной защите привитых и отражается на частоте благоприятных исходов у привитых.

**Лимфоциты** (норма:  $1,2-3 \times 10^9/\text{л}$ ).

Лимфоциты – клетки иммунной системы, представляющие собой разновидность лейкоцитов группы агранулоцитов. Лимфоциты – главные клетки иммунной системы – обеспечивают гуморальный иммунитет (выработку антител), клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами), а также регулируют деятельность клеток других типов. В организме взрослого человека 25-40% всех лейкоцитов крови составляют лимфоциты (500-1500 клеток в 1 мкл) [214].

Установлено, что между числом лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и отношением нейтрофилы/лимфоциты (индекс NEU/LYM) у больных с благоприятным исходом и больных впоследствии умерших существуют

значительные различия. Наиболее значимыми предикторами исхода заболевания при COVID-19 являются число нейтрофилов и особенно индекс NEU/LYM, при повышении которого резко возрастает вероятность летального исхода. Б. И. Кузник с соавторами доказали, что предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 с высокой чувствительностью и специфичностью является индекс NEU/LYM (отношение нейтрофилы/лимфоциты) [215]. Показатели динамики лимфоцитов представлены на Рисунке 22.

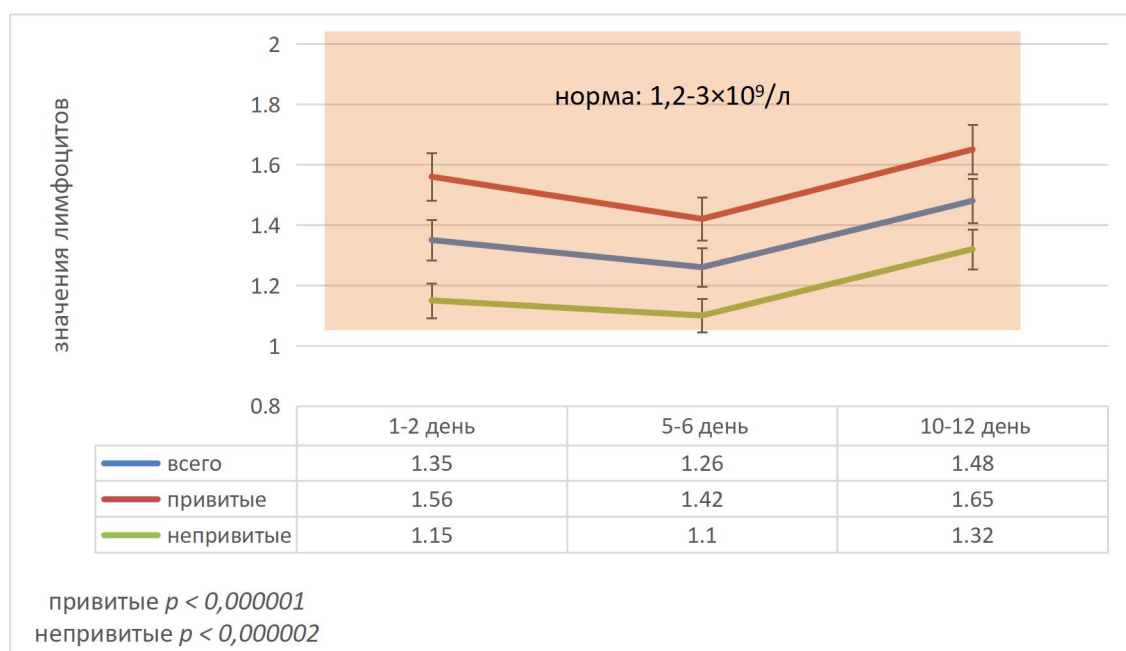


Рисунок 22 - Динамика показателей лимфоцитов всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

В нашем исследовании количество лимфоцитов у **привитых** на протяжении всего периода наблюдения **выше**, чем у непривитых. К 5-6-му дню количество лимфоцитов несколько снижается у тех и у других, повышаясь к 10-12-му дню заболевания выше начальных показателей, что свидетельствует о нарастании их количества в связи с развитием инфекционного процесса, увеличением интенсивности иммунных процессов. К 12-му дню количество лимфоцитов у **привитых в 1,3 раза** выше, чем у непривитых. У непривитых этих показатели ниже, чем у привитых, что свидетельствует об изначально более низком уровне инфекционной защиты. Значение индекса NEU/LYM на 10-12-й день госпитализации в нашем исследовании у привитых – **4,5** (7,42:1,65), у

**непривитых – 5,8 (7,71:1,32).** У непривитых индекс NEU/LYM выше, что коррелирует с количеством летальных исходов и подтверждает данные исследования Б. И. Кузник **о большей вероятности неблагоприятных исходов у этой категории госпитализированных.** В нашем исследовании число летальных исходов среди непривитых в 1,5 раза превышает число умерших среди когорты привитых.

**Моноциты** (норма:  $0,04-0,7 \times 10^9/\text{л}$ )

Моноциты представляют собой эффекторные клетки врожденного иммунитета и имеют паттернраспознающие рецепторы (образ-распознающие рецепторы, – белки, присутствующие на поверхности клеток иммунной системы и способные узнавать стандартные молекулярные структуры (паттерны), специфичные для больших групп патогенов) и рецепторы хемокинов, благодаря которым способны к миграции в очаг воспаления [216]. В очаге воспаления моноциты осуществляют фагоцитоз и продуцируют провоспалительные цитокины. Под действием провоспалительного микроокружения моноциты дифференцируются в воспалительные макрофаги и воспалительные дендритные клетки, которые впоследствии мигрируют в лимфатические узлы и активируют CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты [217]. Моноциты, кроме крови, содержатся также в больших объемах в костном мозге, селезенке, синусах печени, стенках альвеол и лимфатических узлах. Динамика показателя нейтрофилов представлена на Рисунке 23.

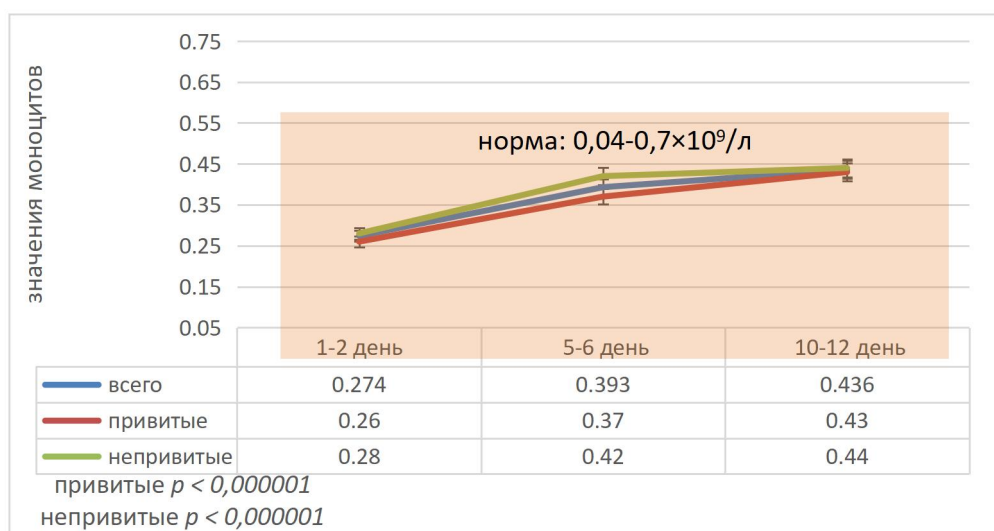


Рисунок 23 - Динамика показателей моноцитов всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Из графика видно, что показатели **моноцитов среди непривитых выше**, чем у привитых на всем протяжении госпитализации. У привитых эти показатели несколько ниже. Кривые имеют одинаковую конфигурацию. К 10-12-му дню как у привитых, так и у непривитых показатели растут, достигая практически одинаковых значений, что отражает общую динамику развития инфекционного процесса и связано с ростом иммунного ответа и нарастающим фагоцитозом в очаге воспаления в обеих когортах.

### **Тромбоциты** (норма: $180-360 \times 10^9 / \text{л}$ )

Повышенные количества тромбоцитов при коронавирусной инфекции свидетельствуют о большом риске «цитокинового шторма», так как они играют большую роль в его патогенезе [218].

Динамика показателей тромбоцитов представлена на Рисунке 24.





Рисунок 24 - Динамика показателей тромбоцитов всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

В обеих группах отмечался достоверный ( $p < 0,05$ ) рост числа тромбоцитов на 5-6-й день госпитализации и также на 10-12-й день наблюдения. В группе непривитых против SARS-Cov-2 больных рост этого показателя был более интенсивным. Так, на 5-6-й день госпитализации в группе невакцинированных он составил  $265,80 \times 10^9$ , в то время как в группе привитых пациентов он был достоверно ниже:  $231,67 \times 10^9$  ( $p < 0,001$ ). На 10-12-й день это различие продолжало сохраняться, и показатели составили  $248,13 \times 10^9$  в группе иммунизированных больных и  $275,16 \times 10^9$  ( $p < 0,05$ ) в группе непривитых пациентов соответственно [190]. График динамики показателей тромбоцитов у привитых и непривитых практически повторяет по форме график динамики моноцитов. Количество **тромбоцитов у непривитых** на протяжении всего периода наблюдений выше **показателей тромбоцитов у привитых**, что свидетельствует о большем риске у них тромбозов и «цитокиновых штормов», а значит, летальных исходов.

**Эозинофилы** (норма  $0,02-0,3 \times 10^9/\text{л}$ ).

Эозинофилы – это одна из разновидностей лейкоцитов. Их главное предназначение – борьба с аллергенами, патогенными микроорганизмами и токсинами. Снижение количества эозинофилов ниже  $0,02 \times 10^9/\text{л}$  является эозинопенией. Эозинопения характерна для болезней вирусной и бактериальной

природы, в число которых входит и коронавирусная инфекция. Снижение уровня эозинофилов в крови – признак ослабления иммунитета [219,220]. Показатели динамики эозинофилов представлены на Рисунке 25.

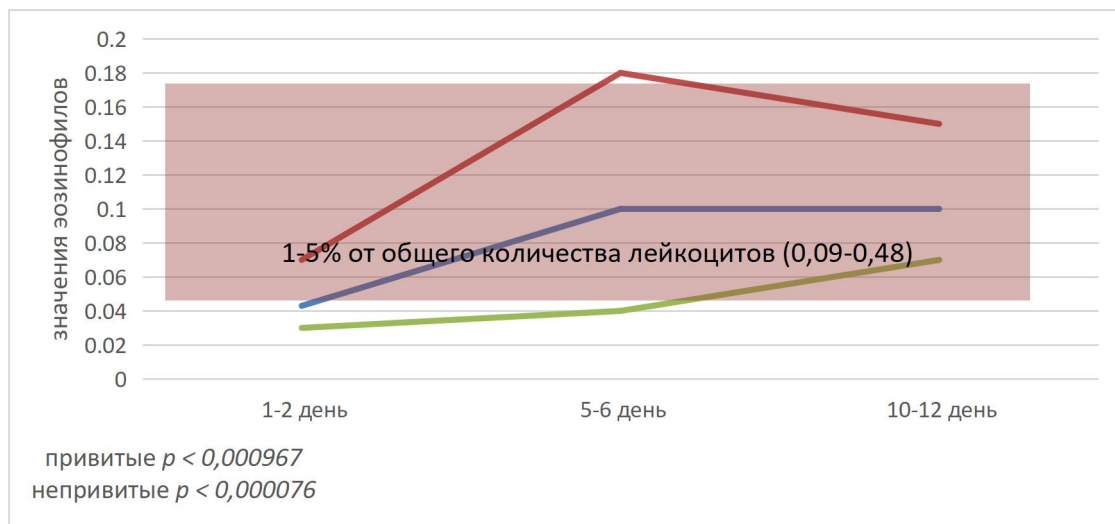


Рисунок 25 - Динамика показателей эозинофилов всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Исходя из представленного графика, мы отмечаем эозинопению среди непривитых на 1-2-й день, затем на 5-6-й день количество эозинофилов повышается и к 10-12-му дню приближается к нижней границе нормы. Изменения числа эозинофилов среди привитых на протяжении всего периода госпитализации входит в границы референтных значений (0,09-0,48), начиная от нижней границы нормы на 1-2-й день их количество повышается и несколько снижается к 10-12-му дню, не выходя за пределы референтных значений. К 12-му дню госпитализации количество эозинофилов у непривитых в **2 раза ниже**, чем у привитых, что является **признаком более стойкого ослабления иммунитета**, чем у привитых, и может служить маркером неблагоприятного прогноза. Низкие значения эозинофилов в начале госпитализации, которые потом возвращаются к норме перед выпиской, может быть индикатором улучшения клинической картины COVID-19 [221].

### Глюкоза (норма 3,3-6,0 ммоль/л)

В настоящее время имеется немало доказательств того, что диабет второго типа (СД2) является фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. В исследовании индийских ученых установлено значительное влияние СД и уровня глюкозы крови на исходы COVID-19, наряду с другими сопутствующими заболеваниями [222]. Существуют предположения, что повреждение клеток поджелудочной железы, опосредованное воздействием SARS-CoV-2 приводят к ухудшению течения СД2 у лиц, переболевших COVID-19 [223]. Помимо обострения гипергликемии, ретроспективное исследование из Ухани показало, что около 10% пациентов с СД2 и COVID-19 перенесли по крайней мере один эпизод гипогликемии (<3,9 ммоль/л) [224]. Гипогликемия, в свою очередь, способствует увеличению числа сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД за счет чрезмерной активации симпатической нервной системы и мобилизации провоспалительных мононуклеарных клеток и увеличения реактивности тромбоцитов [225]. Динамика показателей содержания глюкозы в крови в наших исследованиях представлена на Рисунке 26.

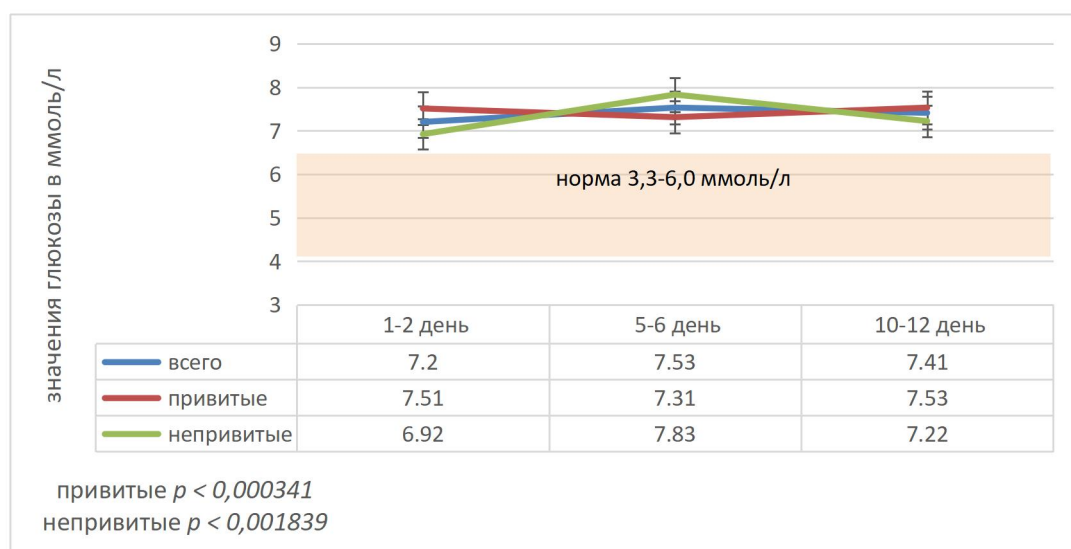


Рисунок 26 - Динамика показателей глюкозы всего в исследуемой выборке, а также в когорте привитых и непривитых

Из графика следует, что гипергликемия отмечается как у привитых, так и у непривитых. Вместе с тем изначально у **привитых показатель выше** в начале

госпитализации (1-2-й день), что объясняется большим числом СД2 среди этой категории в 1,4 раза по сравнению с привитыми (105 против 75) (Таблица 5.3). На 5-6-й день показатели среди них снижаются, тогда как у **непривитых показатели возрастают по сравнению с исходными в 1,13 раза**. К 10-12-му дню показатели у привитых снижаются практически до исходного уровня, но выше референтных значений, у непривитых показатели также снижаются, но остаются выше исходных показателей, и ниже, чем у привитых. Это объясняется тем, что среди привитых показатель лиц с СД2 в анамнезе превышает показатель лиц с СД2 в группе непривитых (в 1,3 раза). Наши результаты подтверждаются данными О. В. Костиной с соавторами [226], которые отмечали корреляционную связь концентрации глюкозы у пациентов с наличием СД2 в анамнезе, максимальное значение которой отмечено в конце периода наблюдений. Вместе с тем у пациентов, у которых в периоде ранней реконвалесценции определен увеличенный уровень глюкозы, не связанный с СД, исследуемый показатель вернулся в пределы референтных значений. В наших исследованиях мы также отмечаем, что у непривитых в конце периода наблюдений на 12-й день уровень глюкозы ниже, чем у привитых.

Таким образом, исходя из изложенного можно заключить, что из 20 тестов клинических, биохимических и иммунологических исследований в двух изучаемых когортах в 13 результаты среди вакцинированных пациентов были более благоприятными, что не могло не отразиться на исходе заболевания, о чем будет говориться в следующей главе, посвященной летальности от COVID-19.

## **ГЛАВА 4. ЛЕТАЛЬНОСТЬ ОТ COVID-19 В КОГОРТАХ ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕИММУНИЗИРОВАННЫХ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Одним из основных объективных критериев в обосновании вакцинации против COVID-19, наряду с приостановкой или даже прекращением эпидемического процесса, а значит, безудержного роста заболеваемости, является число умерших среди привитых и непривитых граждан. Данный показатель может сыграть решающую роль в убеждении населения, особенно среди колеблющегося электората, в разумности вакцинации. В медицинской среде этот факт не подлежит обсуждению из-за его очевидности. Но в плане организации прививочной работы среди населения, подвергающегося разного рода инсинуациям через социальные сети или СМИ, необходимо предоставление неопровержимых фактов (высокой степени достоверности), которые могут быть получены в ходе научных исследований в области эпидемиологии, иммунологии и инфектологии о значимости иммунизации при угрозе заражения инфекцией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2.

В нашем исследовании мы изучили и проанализировали показатели летальности среди госпитализированных в стационар пациентов, состояние которых было средней тяжести, тяжелым или крайне тяжелым. При анализе распределения исходов вакцинированных и неиммунизированных из 1 126 пациентов, рамку выборки составили только 1 086 человек, поскольку исходы остальных 40 пациентов остались нам неизвестны из-за переводов их в другие стационары по профилю или самовольных уходов из стационара [175]. Распределение исходов выписанных (выживших) и умерших во всей изучаемой когорте (1 086) представлены на Рисунке 27.



Рисунок 27 - Доли выписанных (выживших) и умерших в исследуемой выборке

Из данной выборки 505 человек были вакцинированы от COVID-19, что составило 46,6%, 581, или 53,4% – непривиты. Из умерших 154 человек неиммунизированные составили 61,03% (94 человека), вакцинированные – 38,9 % (60 человек). См. Рисунок 28.

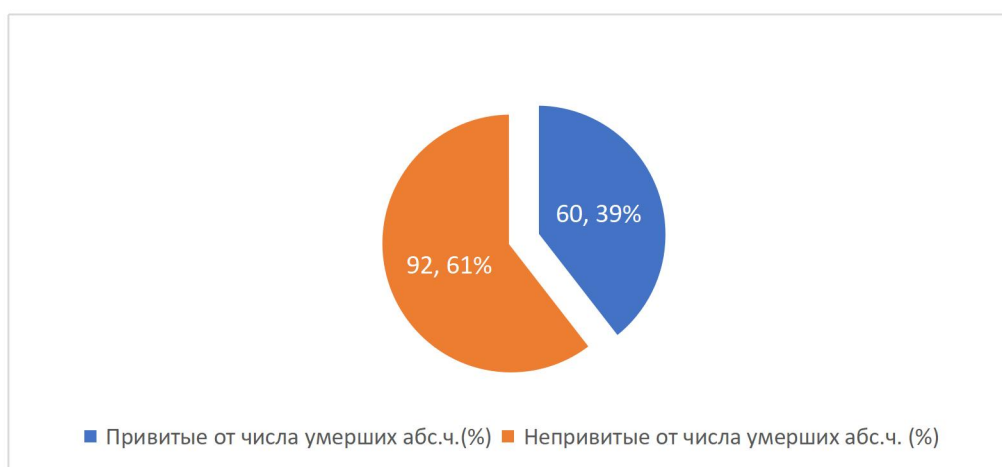


Рисунок 28 - Абсолютные числа и доли умерших в когортах вакцинированных и неиммунизированных

Среди госпитализированных, включенных в исследование, показатель летальности составил  $14,2 \pm 1,3\%$  ( $11,9 \pm 2,4\%$  среди вакцинированных и  $16,2 \pm 2,8\%$  среди невакцинированных,  $p < 0,05$ ). Доля непривитых среди умерших от COVID-19 в проведенном исследовании более чем в 1,5 раза превышала долю умерших среди вакцинированных, что статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Относительный риск смерти от COVID-19 в когорте невакцинированных больше единицы ( $RR > 1$ ).

При этом достоверных различий в летальности мужчин и женщин не обнаружено [175].

Анализ возрастной структуры умерших, напротив, показал наличие таких различий ( $p < 0,05$ ). Так, средний возраст умерших от COVID-19 вакцинированных пациентов составил  $76,93 \pm 1,32$  года. Данная возрастная категория по классификации Всемирной организации здравоохранения отнесена к старческому возрасту (75-89 лет). В то же время средний возраст умерших невакцинированных пациентов составил  $73,74 \pm 1,39$  года, что соответствует пожилому возрасту (60-74 года). Достоверность отличия  $p < 0,05$  (Рисунок 29) [175].

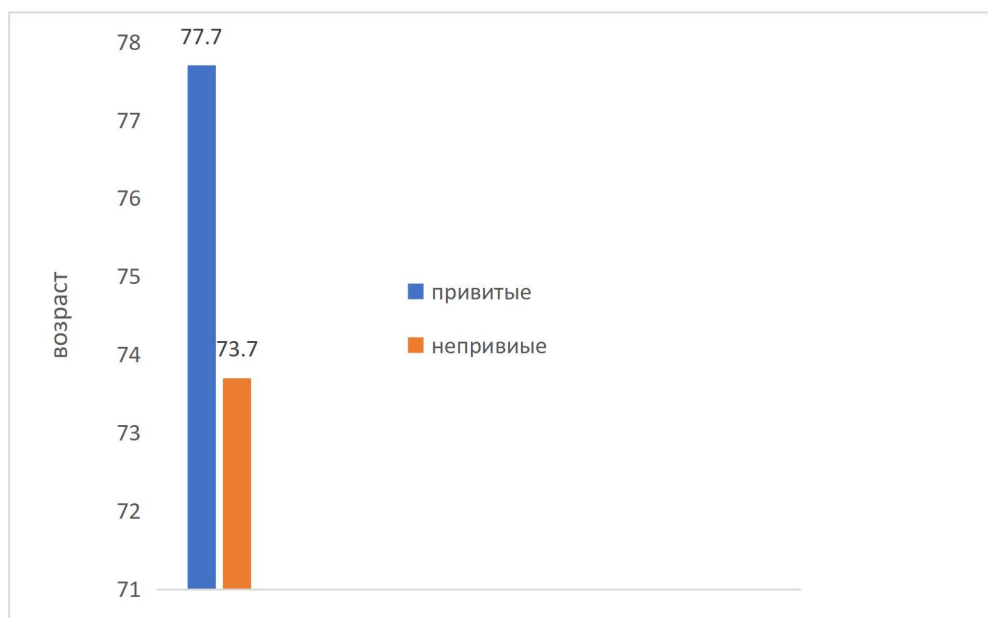


Рисунок 29 - Средний возраст умерших в когортах привитых и непривитых

Возрастные характеристики заболевших и умерших вакцинированных от COVID-19 свидетельствуют о том, что длительность жизни в когорте вакцинированных выше, чем среди неиммунизированных ( $p < 0,05$ ), и по значению приближается к данным Росстата, по которым продолжительность жизни по Москве в 2022 году составила 78,17 лет (<https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/OPJ.xlsx>).

Иммунизация, в частности, в социальных учреждениях длительного ухода, на ранних этапах эпидемии (2020-2021 годы) способствовала снижению уровня заболеваемости COVID-19, как сообщают М. А. Годков с соавторами.

Вакцинация пациентов в комплексе с другими мерами профилактики позволила им снизить заболеваемость COVID-19 более чем в 28 раз [227]. В то же время в совместной публикации рязанские и казахстанские исследователи не выявили разницы по уровню летальности в зависимости от наличия или отсутствия вакцинации от новой коронавирусной инфекции в анамнезе [228]. Возможно, это связано с ограниченными условиями выборки, по которым в исследовании не учитывались лица с тяжелыми коморбидными состояниями и принималась только определенная возрастная категория, кроме того, сведения о наличии или отсутствии прививки могли быть неточными, о чем упоминают и сами авторы. Все эти сведения говорят о необходимости дальнейших исследований.

Мы проанализировали структуру умерших среди вакцинированных и неиммунизированных по наличию и количеству сопутствующих заболеваний (Таблица 10, Рисунок 30).

Таблица 10 - Частота летальных исходов среди вакцинированных и неиммунизированных против COVID-19 с учетом сопутствующих заболеваний

Категории пациентов	Частота летальных исходов			
	вакцинированные		невакцинированные	
	абс.	%	абс.	%
Всего:	60	100	94	100
- без сопутствующих заболеваний	14	23,3±5,4	11	11,7±3,3
- с сопутствующими заболеваниями	46	76,7±29,8	83	88,3±11,0
В том числе:				
- с 1 заболеванием	1	1,7±2,8	23	24,5±19,7
- с 2 заболеваниями	5	8,3±12,7	36	38,3±25,1
- с ≥3 заболеваниями	40	66,7±37,0	24	25,5±20,2



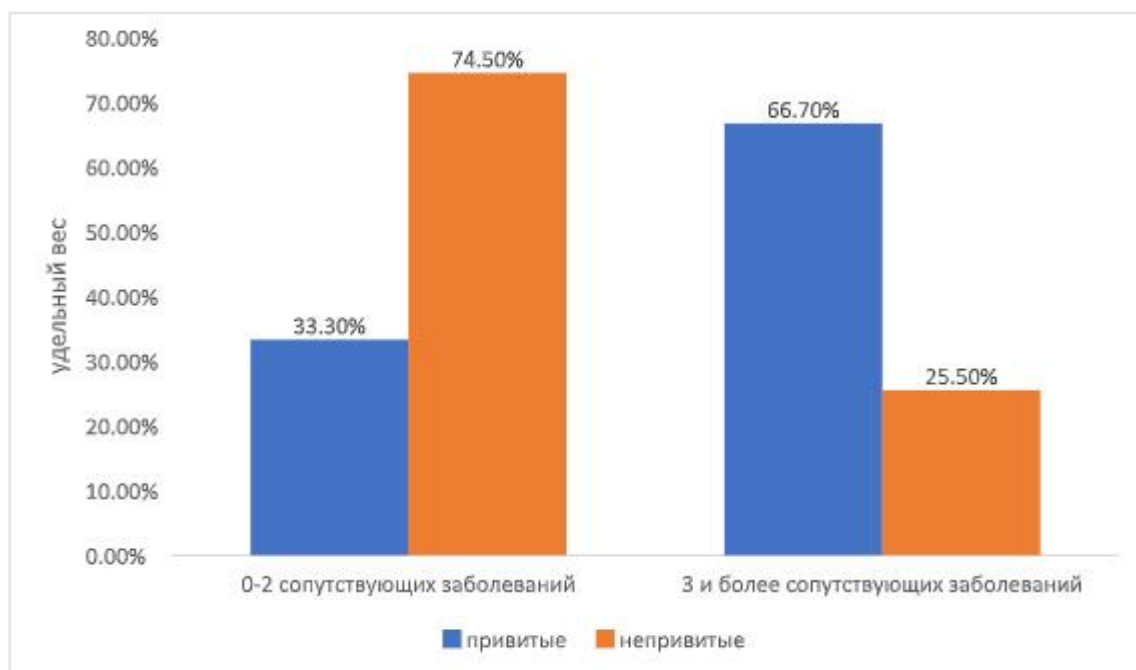


Рисунок 30 - Летальность среди привитых и непривитых в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

Установлено, что число летальных исходов в группе вакцинированных статистически значимо среди пациентов, в анамнезе которых несколько тяжелых коморбидных состояний ( $66,7 \pm 37,0\%$ ) по сравнению с невакцинированными, в анамнезе которых было не более 2 сопутствующих заболеваний. Шансы развития тяжелого течения и неблагоприятных исходов выше у пациентов с заболеваниями дыхательной системы (ОШ = 5,2, 95% ДИ 2,5-10,6,  $p < 0,00001$ ), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОШ = 5,2, 95% ДИ 3,3-8,3,  $p < 0,00001$ ) и сахарным диабетом (ОШ = 3,7, 95% ДИ 2,7-5,0,  $p < 0,00001$ ) [175]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что **летальность среди вакцинированных смещается в сторону изначально тяжелых коморбидных состояний пациентов (66,7%), тогда как основная доля в структуре летальности среди неиммунизированных приходится на лиц, имеющих в анамнезе от 0 до 2 сопутствующих заболевания (74,5%).** Аналогичный показатель среди привитых (от 0 до 2 заболеваний) составляет 33,3%.

Этот факт убедительно свидетельствует о значении иммунизации и ее роли в снижении летальности у привитых лиц пожилого и старческого возраста с тяжелыми коморбидными состояниями.

Результаты анализа возрастной структуры летальности вакцинированных и не иммунизированных без сопутствующих заболеваний и с наличием сопутствующих системных заболеваний убедительно свидетельствует о значении иммунизации и ее роли **в увеличении длительности жизни вакцинированных, а также в снижении летальности** от COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста с тяжелыми коморбидными состояниями. Так, несмотря на пожилой и старческий возраст, большое количество сопутствующих системных заболеваний, вакцинированные пациенты живут дольше, о чем свидетельствует вышеприведенный анализ летальности по возрастным категориям.

Далее, мы задались вопросом, существуют ли гендерные различия между умершими вакцинированными и неиммунизированными мужчинами и женщинами и достоверны ли эти различия. Исходы мужчин и женщин в обеих когортах представлены на Рисунке 31.

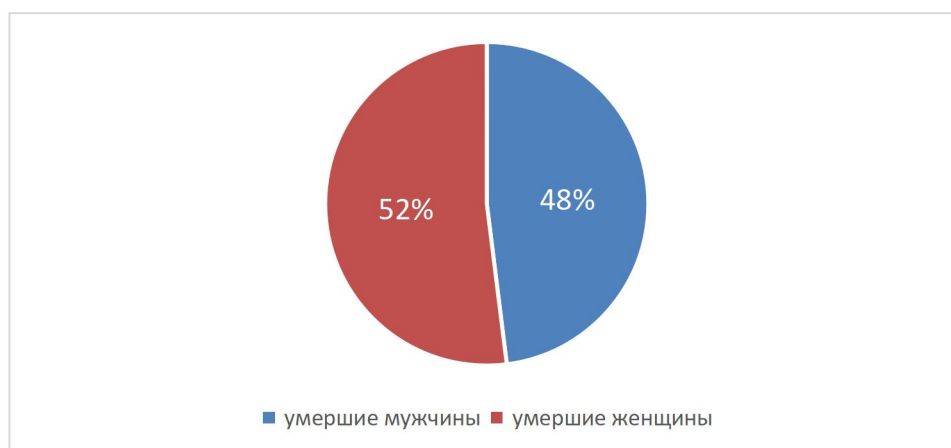


Рисунок 31 - Гендерное распределение умерших в исследуемой когорте в целом

Доли умерших мужчин и женщин в обеих выборках составили 52% и 48% соответственно. Среди непривитых доля умерших мужчин составила 45,7% (42 человека), женщин – 54,3% (52 человека). Таблица 11, Рисунки 32 и 33.

Таблица 11 - Число и удельный вес мужчин и женщин выписанных и умерших в общей выборке, а также в когорте вакцинированных и неиммунизированных [175]

Группы наблюдения	Исходы COVID-19					
	выписаны		умерли		всего в выборке	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вакцинированные:	445	88,1±2,4	60	11,9±2,4	505	100
- мужчины	209	87,4±5,3	30	12,6±5,3	239	100
- женщины	236	88,7±4,2	30	11,3±4,2	266	100
Невакцинированные:	487	83,8±2,8	94	16,2±2,8	581	100
- мужчины	180	81,1±8,5	42	18,9±8,5	222	100
- женщины	307	85,5±4,0	52	14,5±4,0	359	100
Итого	932	85,8±1,3	154	14,2±1,3	1086	100

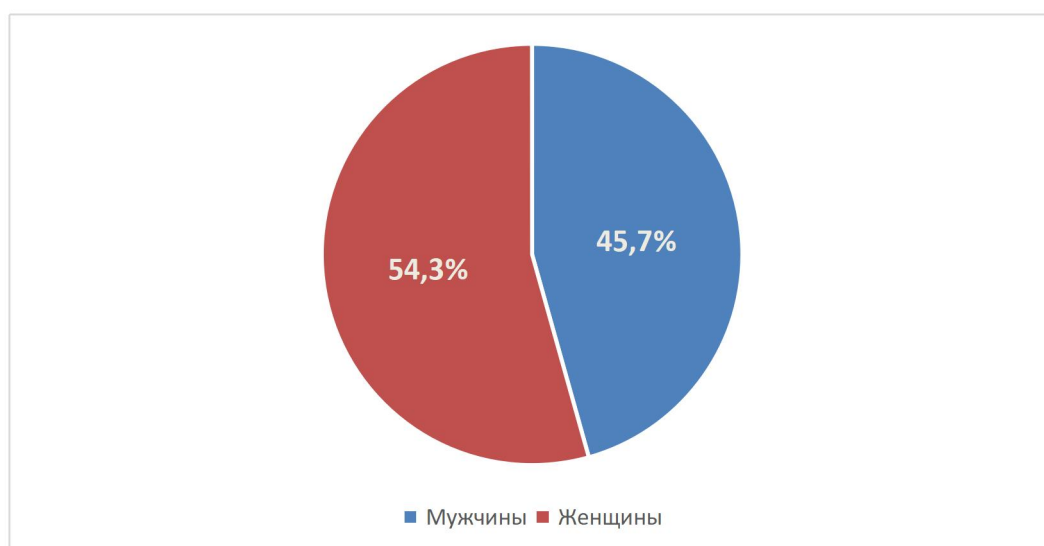


Рисунок 32 - Гендерное распределение умерших в когорте непривитых

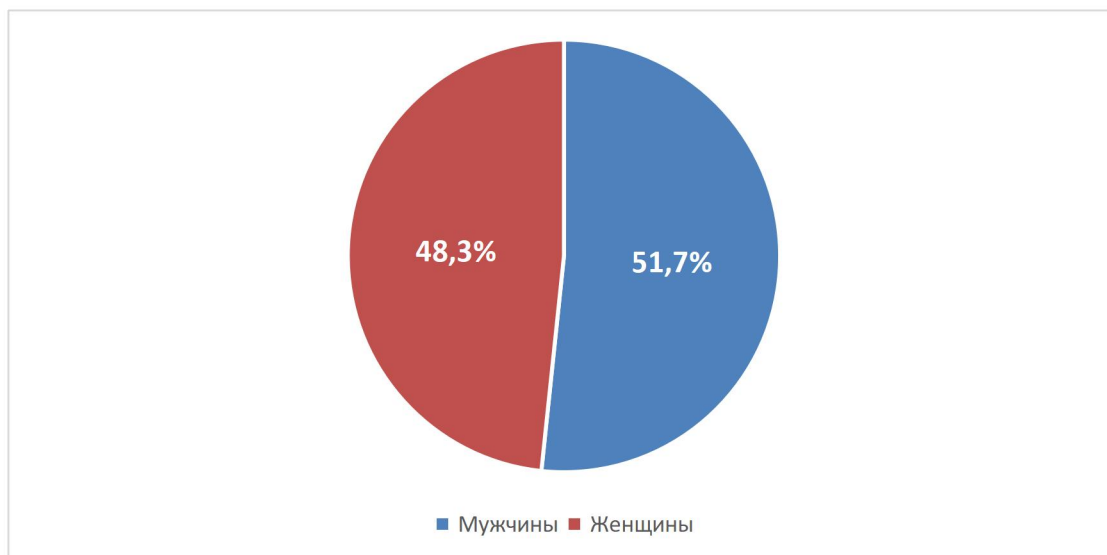


Рисунок 33 - Гендерное распределение умерших в когорте вакцинированных

Подводя итог эпидемиологического анализа летальности среди вакцинированных и неиммунизированных, можно отметить следующее.

Общее количество летальных исходов в двух изучаемых когортах составило 154 человека или 13,67% от числа госпитализированных. При этом удельный вес умерших **вакцинированных** составил **38,96%** (60 человек) от числа всех умерших, среди **неиммунизированных** – **61,03%** (94 человека), то есть доля непривитых среди умерших от COVID-19 в нашем исследовании более чем в **1,5 раза (1,56) превышала долю умерших вакцинированных**, что статистически высоко достоверно ( $p < 0,05$ ) и подтверждается четырехпольными критериями достоверности. При этом достоверных различий в летальности мужчин и женщин не обнаружено [175].

Средний возраст умерших вакцинированных по классификации ВОЗ относится к категории «старческий» (77), тогда как средний возраст умерших неиммунизированных смещается в категорию «пожилой» (74).

В структуре летальности **вакцинированных** основную долю (66,7%) составили пациенты с **тремя и более** сопутствующими системными заболеваниями, тогда как основной процент умерших среди **неиммунизированных** представляли пациенты с количеством сопутствующих заболеваний **не более двух** – 74,5%.

Средний возраст умерших вакцинированных без сопутствующих заболеваний (14 человек) составил  $74,35 \pm 0,85$  года, средний возраст умерших неиммунизированных без сопутствующих заболеваний составил  $71,18 \pm 0,67$  года (Рисунок 34).

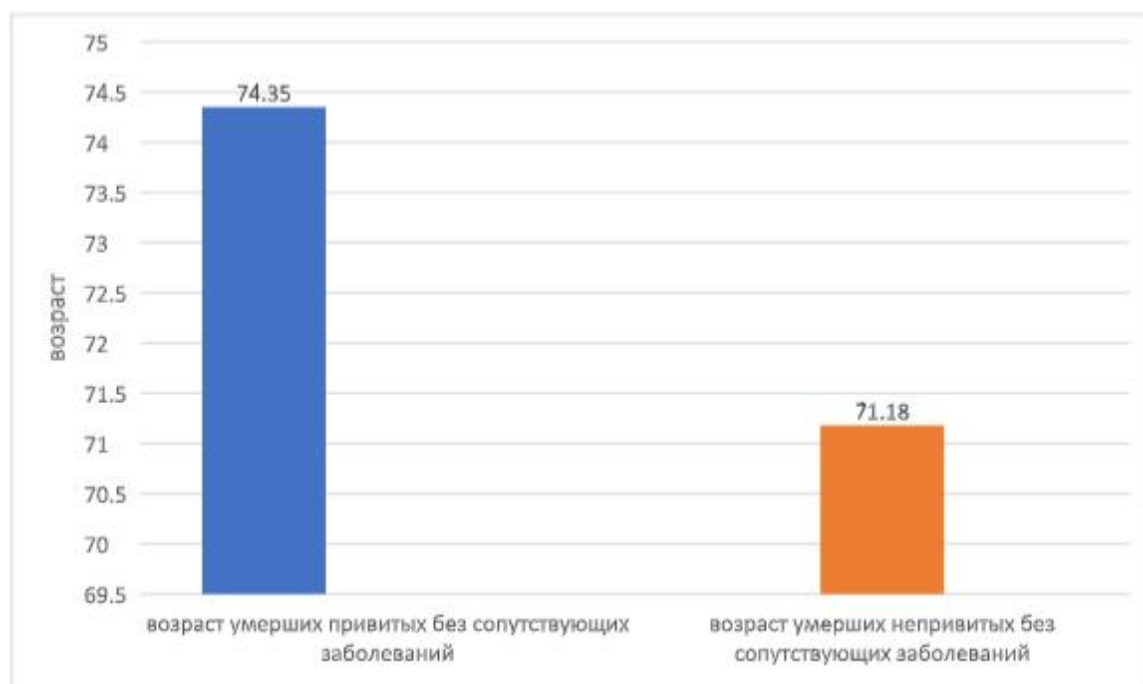


Рисунок 34 - Средний возраст умерших привитых и непривитых без сопутствующих заболеваний

Анализ возрастной структуры и количества сопутствующих заболеваний у вакцинированных и неиммунизированных свидетельствует о продлении жизни вакцинированных благодаря иммунизации. Так, если вакцинированный пожилой человек с коморбидными состояниями заболевает COVID-19 в силу возраста и поражения внутренних органов, отвечающих за выработку полноценного иммунитета, то смерть наступает по большей части в старческом возрасте, а не в среднем и пожилом, как у неиммунизированных, не имеющих тяжелых сопутствующих заболеваний, либо имеющих одно-два в анамнезе. О том, что прививка продлевает жизнь, свидетельствует и возраст умерших пациентов без сопутствующих заболеваний в обеих когортах ( $p < 0,05$ ). Гендерные различия, как среди привитых, так и непривитых, в данном сегменте не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

Таким образом, установлено, что число летальных исходов в группе вакцинированных статистически значимо среди пациентов, в анамнезе которых несколько тяжелых коморбидных состояний ( $66,7 \pm 37,0\%$ ) по сравнению с невакцинированными, в анамнезе которых было не более 2 сопутствующих заболеваний. Летальный исход среди привитых чаще регистрировали в старческом возрасте (77 лет), тогда как среди непривитых – в пожилом (74 года). Следует отметить, что основную долю умерших среди вакцинированных (66,7%) составили пациенты с  $\geq 3$  сопутствующих заболеваний, а в группе неиммунизированных – пациенты с количеством сопутствующих заболеваний  $\leq 2$  (74,5%). Полученные результаты свидетельствуют о профилактической значимости вакцинации против COVID-19 [174,175].

## ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕИММУНИЗИРОВАННЫХ ОТ COVID-19. ПРИЧИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИВИТЫХ

Одним из детерминант эпидемического процесса является возрастная структура госпитализированных заболевших, привитых и непривитых. Мы проанализировали возрастные показатели заболевших в обеих когортах (Таблица 12).

Таблица 12 - Возрастные показатели госпитализированных, привитых и непривитых

<b>возраст</b>	<b>молодой</b>	<b>средний</b>	<b>пожилой</b>	<b>старческий</b>	<b>долголетие</b>
	18-44	45-59	60-74	75-89	90+
<b>Привитые абс.ч.</b>	31	83	231	174	19
<b>Привитые %</b>	5,8	15,4	42,9	32,3	3,5
<b>Непривитые абс.ч.</b>	74	125	216	156	17
<b>Непривитые %</b>	12,6	21,3	36,7	26,5	2,9
<b>p &lt;</b>	0,0001	0,02	0,05	0,05	не значимо

Возрастная структура привитых и непривитых представлена на сектограммах (Рисунки 35, 36).

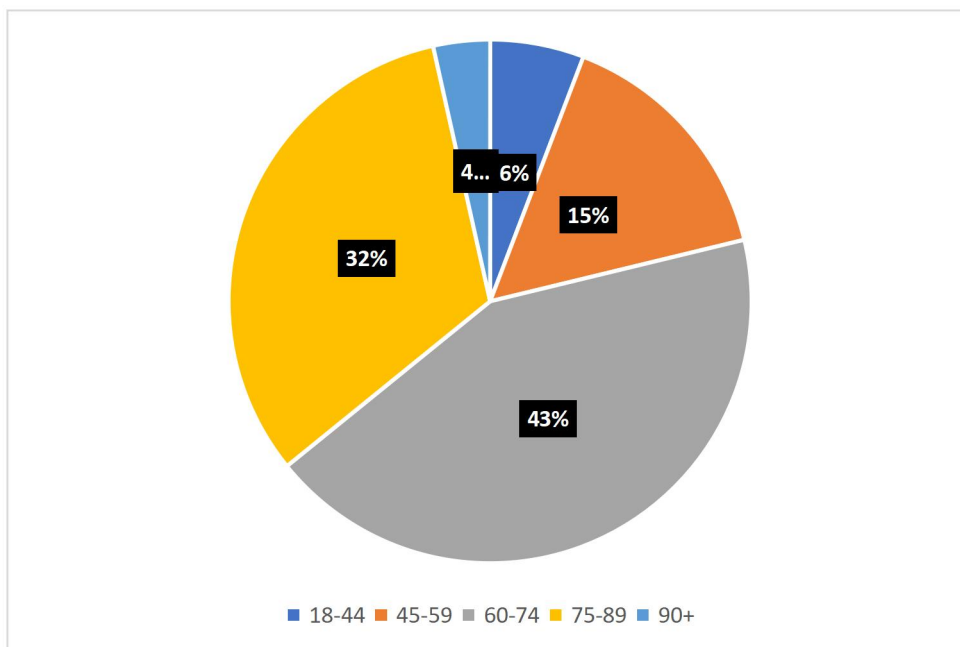


Рисунок 35 - Возрастная структура привитых

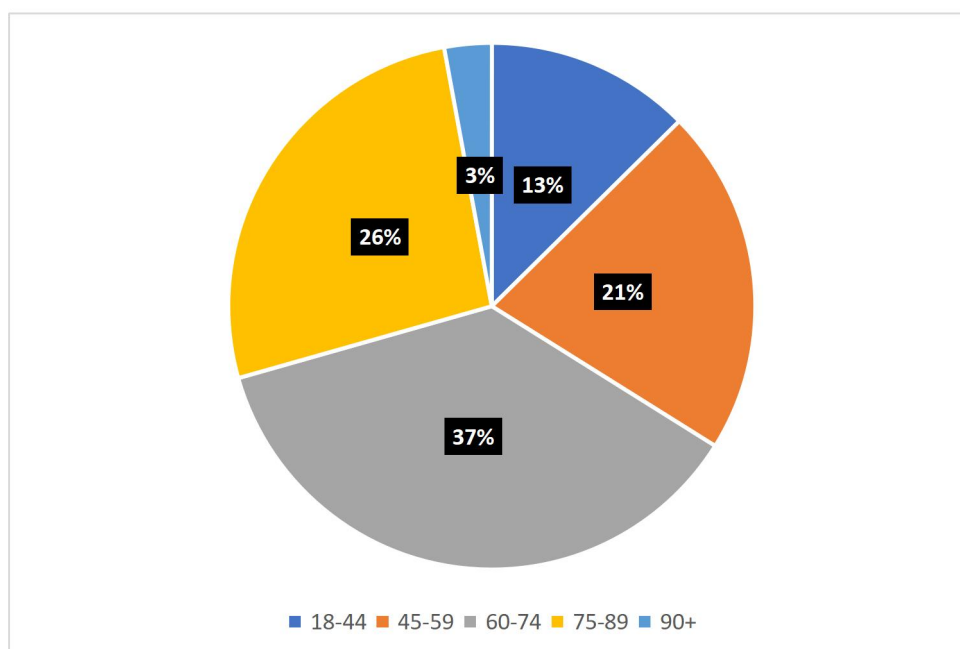


Рисунок 36 - Возрастная структура непривитых

Возрастная структура госпитализированных привитых (Рисунок 34) на 79% состоит из лиц пожилого и старческого возраста, включая 90+. Работоспособный



молодой и средний возраст (18-59 лет) составляет 21%. В структуре непривитых (Рисунок 35) пожилой и старческий возраст составляют 66%, что в 1,2 раза меньше аналогичных показателей в когорте вакцинированных и 34% – работоспособный возраст. В когорте привитых лица молодого возраста составили 6%, а в когорте непривитых – 13%, что в 2,2 раза больше по сравнению с привитыми. В возрастных показателях среднего возраста отмечается та же тенденция: в когорте привитых – 15%, а в когорте непривитых – 21%, что в 1,4 раза больше аналогичной группы среди привитых в категории «средний возраст». Из таблицы 12 следует, что в когорте привитых «молодой» и «средний возраст» составил 21,2%, в когорте непривитых – 33,9%. Таким образом, непривитые пациенты молодого и среднего возраста, которым понадобилась госпитализация, поступали в стационар в 1,6 раза чаще, чем привитые того же возраста, что свидетельствует о большей тяжести клинических проявлений у непривитых данных возрастных категорий ( $p < 0,01$ ).

Для установления причин **более высокой летальности среди неиммунизированных**, а также причин **некоторых «парадоксальных» результатов** гематологических и биохимических показателей крови в когорте вакцинированных, по которым отмечались такие же отклонения от нормативных значений, что и у непривитых, а иногда и более неблагоприятные (СРБ, мочевины, креатинин, глюкоза, эритроциты, гемоглобин, Д-димер), мы сравнили состояние пациентов в двух когортах (вакцинированные и неиммунизированные) при поступлении на госпитализацию. Было установлено, что состояние большинства пациентов при поступлении характеризовалось, как состояние средней тяжести, тяжелое или крайне тяжелое. Распределение и удельный вес вакцинированных и неиммунизированных по степени тяжести клинических проявлений при поступлении представлены в Таблице 13.

Таблица 13 - Распределение и удельный вес вакцинированных и неиммунизированных по степени тяжести клинических проявлений при поступлении

Состояние при госпитализации	Вакцинированные		Неиммунизированные	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Удовлетворительное	4	0,74	9	1,53
Средней тяжести	450	83,64	503	85,54
Тяжелое и крайне тяжелое	84	15,61	76	12,93

Мы также проанализировали потребность пациентов в реанимационных мероприятиях (нахождение в реанимационных отделениях). Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Наличие или отсутствие реанимационных мероприятий

	Вакцинированные		Неиммунизированные	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Наличие реанимационных мероприятий	82	15,24	92	15,65
Отсутствие реанимационных мероприятий	455	84,57	496	84,35

Нам не удалось выявить принципиальных различий ни по степени тяжести этих пациентов при поступлении, ни по необходимости в реанимационных мероприятиях в когортах вакцинированных и неиммунизированных ( $p \geq 0,05$ ). Достоверность отличий была отмечена в исходах заболевания вакцинированных и неиммунизированных, где непритые умирали в 1,5 раза чаще, чем вакцинированные (Рисунок 28) ( $p < 0,01$ ) [174].

Мы предположили, что одной из вероятных причин заболевания COVID-19 в когорте вакцинированных могли стать коморбидные состояния. Для подтверждения нашей гипотезы было проанализировано количество чаще всего встречающихся сопутствующих системных заболеваний в двух изучаемых когортах всего, а также количество сопутствующих заболеваний, приходящихся на одного вакцинированного и неиммунизированного пациента. Было установлено, что из 538 госпитализированных **вакцинированных**, сопутствующие заболевания отмечались у 505 пациентов, что составило **93,7%**. В когорте **неиммунизированных** из 588 человек сопутствующие заболевания отмечены у 475, то есть у **80,8%**. Из сопутствующих заболеваний мы выбрали 7 нозологических форм наиболее часто встречающихся системных заболеваний: заболевания сердечно сосудистой системы (ССС), включая ГА и ИБС, заболевания мочевыделительной системы (МВС), включая ОПП, сахарный диабет (СД2), заболевания органов пищеварения (ОП), заболевания органов дыхания, включая ХОБЛ, злокачественные новообразования и ожирение. Среди когорты вакцинированных их количество составило 932, среди когорты неиммунизированных – 692. Это означает, что на одного **вакцинированного**, имеющего в анамнезе сопутствующие заболевания, приходится 1,84 случая, или, в интенсивных показателях, – **1 841,9<sup>0</sup>/<sub>00</sub>** промилле. На одного **неиммунизированного** – 1,45 или **1 450,7<sup>0</sup>/<sub>00</sub>**, то есть количество системных сопутствующих заболеваний, приходящихся на одного человека в группе вакцинированных, в 1,27 раза больше, чем в группе непривитых. Тяжестью клинических проявлений, обусловленной сопутствующими заболеваниями, осложненной COVID-19, и объясняется необходимость в госпитализации вакцинированных. Для более подробного расчета интенсивных показателей по каждой нозологической форме в качестве знаменателя учитывали число лиц с сопутствующими заболеваниями среди вакцинированных (506 человек) и не иммунизированных (477 человек). Мы рассчитали количество сопутствующих заболеваний в интенсивных показателях по каждой из семи нозологических форм

в обеих когортах (привитых и непривитых). Результаты расчетов представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Количество сопутствующих заболеваний среди привитых и непривитых, поступивших на госпитализацию

Нозологические формы	Число сопутствующих заболеваний у привитых	Число случаев в промилле (‰) среди привитых	Число сопутствующих заболеваний у непривитых	Число случаев в промилле (‰) среди непривитых	Во сколько раз интенсивный показатель сопутствующих заболеваний среди привитых больше, чем среди непривитых
Число сопутствующих заболеваний	932	1 841,9‰	692	1 450,7 ‰	1,27
Заболевания сердечно-сосудистой системы	414	819,8‰	358	753,7 ‰	1,1
Заболевания мочевыделительной системы	110	217,8‰	85	178,9 ‰	1,2
Сахарный диабет	105	207,9 ‰	75	157,9‰	1,3
Заболевания органов пищеварения	127	251,5 ‰	114	240,0 ‰	1,05
Заболевания органов дыхания	48	95,0 ‰	42	88,4‰	1,07
Злокачественные новообразования	70	138,6 ‰	9	18,9‰	7,3
Ожирение	58	114,9‰	9	18,9‰	6,08

Число сопутствующих системных заболеваний в когорте вакцинированных в 1,3 раза больше, чем в когорте неиммунизированных ( $p < 0,05$ ). Причем, если среди непривитых это лица с одним-двумя сопутствующими заболеваниями, которым потребовалась госпитализация в связи

с тяжестью их состояния, то среди вакцинированных это лица старше по возрасту (средний возраст среди вакцинированных **69 лет**, против **65** у неиммунизированных) и имеющие большее число тяжелых хронических сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, ГБ II стадии (при наличии изменений со стороны одного или нескольких «органов-мишеней»), ГБ III стадии (при наличии ассоциированных клинических состояний), СД2, пиелонефрит, злокачественные новообразования и ожирение в сочетании четырех, пяти и более нозологических форм на одного вакцинированного пациента, состояние которого потребовало госпитализации. При этом было установлено, что шансы развития тяжелого течения и неблагоприятных исходов выше у пациентов с заболеваниями дыхательной системы (ОШ = 5,2, 95% ДИ 2,5-10,6,  $p < 0,00001$ ), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОШ = 5,2, 95% ДИ 3,3-8,3,  $p < 0,00001$ ) и сахарным диабетом (ОШ = 3,7, 95% ДИ 2,7-5,0,  $p < 0,00001$ ) [175]. Этими обстоятельствами мы можем объяснить, почему результаты средних показателей «красной крови», а также такие взаимосвязанные показатели, как СРБ, общий белок и креатинин у вакцинированных такие же или несколько хуже, чем у неиммунизированных. То же и в отношении показателей глюкозы, которые несколько превышают показатели среди неиммунизированных, объясняются большим в 1,4 раза числом сахарного диабета среди вакцинированных, чем у непривитых ( $p < 0,01$ ).

Возрастные характеристики заболевших COVID-19 привитых и непривитых и структура летальности в обеих когортах свидетельствуют о значении иммунизации и ее роли в снижении летальности у лиц пожилого и старческого возраста с тяжелыми коморбидными состояниями. Таким образом, проведенное исследование показывает, что профилактическая вакцинация против COVID-19 у взрослых пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, снижает не только риск заболевания, но, в случае заражения, и вероятность летального исхода. Кроме того, профилактика хронических заболеваний, которые препятствуют формированию поствакцинального иммунитета, является одновременно и профилактикой заболевания COVID-19 у привитых. Таким образом, необходимость госпитализации вакцинированных

объясняется большим, по сравнению с непривитыми, количеством системных сопутствующих заболеваний, что отразилось на их клиническом состоянии [174].

Исследовательский интерес представляли лица среди привитых и непривитых без сопутствующих заболеваний. Мы провели эпидемиологический анализ в когортах привитых и непривитых лиц, не имеющих в анамнезе сопутствующих заболеваний. Из 538 госпитализированных вакцинированных только в 33 случаях в анамнезе не зафиксировано ни одного хронического сопутствующего заболевания, что составило **6,13%** от числа госпитализированных в когорте вакцинированных. Тогда как среди неиммунизированных из 588 человек у 113 не было зафиксировано сопутствующих заболеваний, что составило **19,22%**, то есть непривитые без сопутствующих заболеваний поступали на госпитализацию **в 3,1 раза чаще, чем вакцинированные без сопутствующих заболеваний**. Из количества вакцинированных без сопутствующих заболеваний, поступивших на госпитализацию (33 человека), средний возраст составил **59,93± 0,68** года, что ближе к категории «**пожилой возраст**» (60-74 года). Среди **неиммунизированных** без сопутствующих заболеваний средний возраст составил **53,8±0,55** года, что относится к категории «**средний возраст**» (45-59 лет). Сравнивая эти группы, можно отметить, что **вакцинированные без сопутствующих** заболеваний попадают на госпитализацию преимущественно **в пожилом возрасте**, а у неиммунизированных клинические показания к госпитализации (состояние средней тяжести, тяжелое и крайне тяжелое) наступают раньше, уже **в среднем возрасте** ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 37).

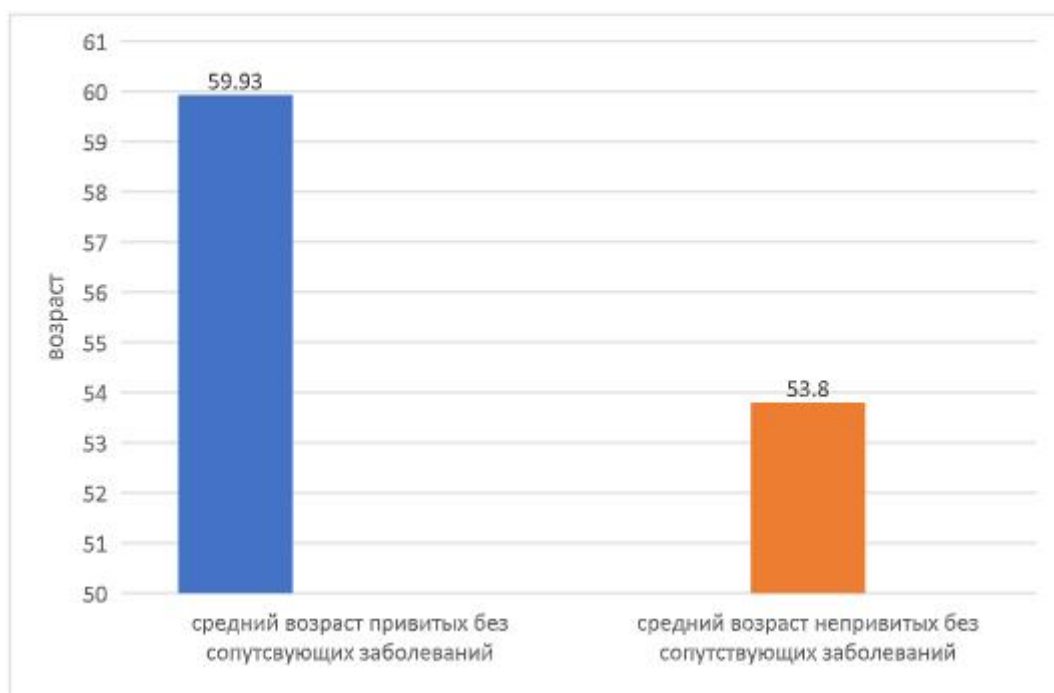


Рисунок 37 - Средний возраст привитых и непривитых без сопутствующих заболеваний

Мы попытались найти причину заболевания COVID-19 у вакцинированных без сопутствующих заболеваний в литературных источниках, по которым известно, что определенный процент в популяции не вырабатывает антитела на введение вакцины. Это зависит от иммуногенности вакцины и состояния человека. Возраст в этом процессе имеет не последнее значение. Состояние индивидуальной иммунореактивности определяется генотипом организма, в связи с чем в популяции всегда есть ареактивные (не отвечающие на антиген) ( $\approx 10\%$ ) лица. Наличие иммунодефицита препятствует или делает невозможным формирование поствакцинального иммунитета. Хуже поствакцинальный иммунитет формируется в периоды физиологических иммунодефицитов, в частности, у пожилых людей. Снижение эффективности поствакцинального иммунитета в пожилом возрасте обусловлено возрастной инволюцией тимуса и развитием клеточного иммунодефицита [229]. В наших исследованиях в когорте **вакцинированных**, заболевших COVID-19, лица пожилого возраста без сопутствующих заболеваний составили **6,1%**, что укладывается в эпидемиологические критерии, связанные с иммуногенностью вакцины (85-95%)

и пожилым возрастом заболевших. Это не исключает того, что в каждом конкретном клиническом случае причина заболевания может быть строго индивидуальна и зависеть от тех или иных показателей здоровья (состояния тканевого и клеточного иммунитета, степени поражения внутренних органов сопутствующими заболеваниями или действием вируса) и иммуногенностью конкретного образца вводимой вакцины. Тем не менее эпидемиологический анализ на примере больших цифр свидетельствует о том, что определенное количество граждан (до 10% вакцинированного населения) может быть не восприимчива к иммунизации. В нашем случае этот показатель составил 6,1%. В основном это лица пожилого и старческого возраста. Эпидемиологическая особенность COVID-19, связанная с возрастом и наличием коморбидности, подтверждена другими исследователями. Так, А. Р. Туков с соавторами, изучающими эпидемический процесс в профессиональной медицинской среде, установили, что 62,0% заболевших медицинских работников были в возрастной группе 59-69 лет. Высокую летальность при профессиональном заболевании коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020 году у врачей авторы объясняют их более старшим возрастом и наличием сопутствующей патологии. Средний возраст умерших врачей составил  $60,6 \pm 4,1$  года, выздоровевших –  $52,0 \pm 4,0$  года ( $p < 0,05$ ), в связи с чем авторами было рекомендовано включить в Акт о случае профессионального заболевания данные о сопутствующих болезнях [230]. Эти выводы полностью согласуются с результатами наших исследований.

Таким образом, мы установили, что вакцинированные пациенты поступают на госпитализацию в силу большего числа сопутствующих системных заболеваний, чем в когорте неиммунизированных (в нашем исследовании в 1,3 раза). Причем, если среди непривитых это лица с одним-двумя сопутствующими заболеваниями, которым потребовалась госпитализация в связи с тяжестью их состояния, то среди вакцинированных это лица с тремя и более сопутствующими заболеваниями и старше по возрасту (средний возраст привитых – 69 лет, против 65 у непривитых). Госпитализация непривитых без сопутствующих заболеваний происходит в 3 раза чаще, чем привитых. Возраст госпитализированных



непривитых без сопутствующих заболеваний находился в категории «средний возраст» и составлял  $53,8 \pm 1,7$  лет, а привитым без сопутствующих заболеваний требовалась госпитализация в пожилом возрасте  $\sim 60$  лет ( $p < 0,01$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных научных исследований можно подвести следующие итоги.

На госпитализацию в стационар для лечения COVID-19 поступают привитые и непривитые лица в состоянии средней тяжести (83,3% и 85,5% соответственно), тяжелом и крайне тяжелом (15,6% и 12,9% соответственно). Различия в показателях в двух когортах не значимы ( $p \geq 0,05$ ). Несмотря на то, что при сравнении двух когорт привитых и непривитых мы не выявили достоверных различий в клиническом состоянии, заболевших COVID-19 при поступлении (в состоянии средней тяжести, тяжелом и крайне тяжелом) и необходимости в реанимационных мероприятиях, были установлены различия в эпидемиологических детерминантах эпидемического процесса, а именно: в возрастных показателях, показателях летальности и коморбидности.

Среди **вакцинированных**, поступающих на госпитализацию, преобладают лица пожилого возраста – **68,73±0,61** лет, тогда как средний возраст **неиммунизированных**, которым потребовалась госпитализация, несколько меньший – **64,69±0,66** года ( $p < 0,001$ ).

Частота летальных исходов среди госпитализированных, включенных в исследование, составила **14,2±1,3%** (**11,9±2,4%** среди вакцинированных и **16,2±2,8%** среди невакцинированных;  $p < 0,05$ ). Доля непривитых среди умерших от COVID-19 в проведенном исследовании более чем в 1,5 раза превышает долю умерших в когорте вакцинированных, что статистически достоверно ( $p \leq 0,005$ ).

Средний возраст умерших от COVID-19 вакцинированных пациентов составил **76,93±1,32** лет. Данная возрастная категория по классификации ВОЗ отнесена к «старческому возрасту» (75-89 лет). Средний возраст умерших неиммунизированных пациентов составил **73,74±1,39** лет, что ближе к пожилому возрасту (60-74 года). Достоверность отличия  $p < 0,05$ . Возрастные характеристики заболевших и умерших вакцинированных от COVID-19 свидетельствуют о влиянии иммунизации на длительность жизни заболевших COVID-19 ( $p < 0,05$ ).

Среди вакцинированных (538 человек) доля лиц с коморбидными заболеваниями составила **93,9%** (505 человек), доля лиц **без сопутствующих заболеваний** – **6,1%** (33 человека). Среди неиммунизированных (588 человек) доля лиц, имеющих в анамнезе сопутствующие заболевания, составила **80,8%** (475 человек), без сопутствующих заболеваний, доля лиц, которым в связи с тяжестью состояния потребовалась госпитализация, составила **19,2%** (113 человек), что более чем в 3 раза (3,15) превышает аналогичный показатель в вакцинированной когорте ( $p < 0,01$ ). Этот факт свидетельствует о том, что у **невакцинированных** против COVID-19 болезнь чаще **протекает тяжело даже при отсутствии сопутствующих заболеваний**, что и служит поводом к их госпитализации.

Была выявлена существенная разница в структуре госпитализированных, привитых и непривитых, по показателю сопутствующих заболеваний. Так, большинство непривитых, заболевая COVID-19, попадает на стационарное лечение либо при отсутствии сопутствующих заболеваний, либо при наличии в анамнезе до 2 системных заболеваний. У вакцинированных состояние, требующее госпитализации возникает, как правило, при наличии  $> 3$  сопутствующих системных заболеваний (ССС, МВС, СД2, ХОБЛ, СОП, ожирение, злокачественные заболевания), то есть в состоянии коморбидности и мультиморбидности что проиллюстрировано в Таблице 13. Среди госпитализированных **вакцинированных** количество коморбидных заболеваний в **1,3** раза **превышает число сопутствующих заболеваний у неиммунизированных**: в интенсивных показателях 1841,9% и 1450,7% соответственно. Исходя из приведенных данных можно отметить, что на одного госпитализированного **вакцинированного** пациента приходится **0,94** случая сопутствующих заболеваний, а на одного **неиммунизированного** – **0,81**. Важно отметить, что рассматриваемый перечень сопутствующих заболеваний отражает не все сопутствующие нозологические формы, а лишь те из них, которые встречались чаще всего в анамнезе госпитализированных. Кроме того, число сочетаний сопутствующих заболеваний, приходящихся **на одного**

**вакцинированного**, включая ИБС, СД2, гипертоническую болезнь, злокачественные новообразования, МВС, язвенную болезнь желудка, ожирение, встречается в **комбинации четыре, пять и более** нозологических форм, что превышает число сочетаний сопутствующих заболеваний у **неиммунизированных** ( $p < 0,01$ ), у которых преобладает сочетание сопутствующих заболеваний **от одного до двух**. По нашему мнению, в этом заключается причина госпитализации и тяжесть состояния вакцинированных, связанная с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, осложненными действием коронавирусной инфекции. Эпидемиологический анализ показал, что коморбидные состояния вакцинированных, а также их пожилой и старческий возраст и стали причиной их заболевания COVID-19, несмотря на сделанную прививку. В связи с изложенным мы можем заключить, что риск заболеть COVID-19 у вакцинированных лиц с соответствующими возрастными характеристиками (пожилой и старческий возраст), имеющих «обширный букет» тяжелых сопутствующих заболеваний (3 и более), достаточно высок. Вместе с тем, несмотря на возраст и сопутствующие заболевания, летальность от COVID-19 у вакцинированных в 1,5 раза ниже, чем у неиммунизированных ( $p < 0,01$ ). Данное положение справедливо и в отношении вакцинации против гриппа, пневмококковой и менингококковой инфекций в условиях пандемии COVID-19, что подтверждается в аналитическом обзоре отечественных и зарубежных исследователей [231].

Нам удалось проследить динамику гематологических и биохимических показателей крови, результаты которых, по мнению ряда авторов, являются предикторами летальных исходов [166, 171, 183, 193, 202, 203, 204, 215, 218, 221, 222], и сравнить их значения в когорте вакцинированных и неиммунизированных. Оценка их значений свидетельствует о более интенсивном инфекционном процессе у неиммунизированных и более высоком риске летальных исходов у них по сравнению с вакцинированными пациентами ( $RR > 1$ ) [190]. Приводим итоги сравнительного анализа результатов гематологических, биохимических и иммунологических маркеров крови у вакцинированных и неиммунизированных:

- **ЛДГ** у вакцинированных выше референтных значений – в 1,7; у неиммунизированных – в 3,3 раза ( $p < 0,0001$ );
- показатели **мочевины** у неиммунизированных значительно выше, чем у вакцинированных на 5-6-й день, что свидетельствует о более глубоких и интенсивных воспалительных процессах в печени и почках ( $p < 0,0003$ );
- показатель **АЛТ** на 10-12-й день заболевания у вакцинированных в 1,4 раза превышает верхнюю границу нормы, тогда как у неиммунизированных – в 1,8 раза ( $p < 0,00003$ );
- показатели **АСТ** у вакцинированных гораздо ниже (ближе к нормативным), чем у непривитых ( $p < 0,00003$ );
- **IgM** у вакцинированных ожидаемо ниже – 1,73, тогда как у непривитых этот показатель приближается к 3 ( $p < 0,001$ );
- **Ig G**, выше у вакцинированных в 1,5 раза, чем у не иммунизированных ( $p < 0,001$ );
- число **лейкоцитов, нейтрофилов** у вакцинированных выше, чем у неиммунизированных, что свидетельствует о более интенсивных механизмах защиты у вакцинированных пациентов ( $p < 0,001$ );
- у неиммунизированных на протяжении всего периода наблюдений показатель **тромбоцитов** превышает аналогичный показатель у вакцинированных, что свидетельствует о большем риске у них тромбозов и «цитокиновых штормов», а значит, летальных исходов ( $p < 0,001$ );
- количество **эозинофилов** у неиммунизированных в 2 раза ниже, чем у вакцинированных, что является признаком более стойкого ослабления иммунитета, чем у вакцинированных ( $p < 0,001$ );
- количество **лимфоцитов** у вакцинированных в 1,3 раза выше, чем у неиммунизированных ( $p < 0,00001$ );
- средний **индекс NEU/LYM** на 10-12-й день госпитализации в нашем исследовании у вакцинированных составил 4,5 (7,42:1,65), у неиммунизированных – 5,8 (7,71:1,32), что свидетельствует о большем риске летального исхода у неиммунизированных ( $RR > 1$ ).

Итоги сравнения гематологических и биохимических маркеров крови в динамике в двух исследуемых когортах представлены на Рисунке 38.



Рисунок 38 - Гематологические и биохимические показатели крови привитых и непривитых, заболевших COVID-19

Обобщая изложенные данные по показателям крови, можно отметить, что в 13 из 20 гематологических, иммунологических и биохимических тестов крови **вакцинированные** пациенты в динамике показали **более благоприятные** результаты в отношении исходов заболевания, что составило **65%** в структуре показателей. Эти результаты коррелируют с удельным весом выживших в когорте вакцинированных. По шести исследуемым показателям, касающимся «красной крови» (эритроциты, гемоглобин), некоторых белковых фракций (СРБ, Д-димер, общий белок) и глюкозы динамика у вакцинированных была несколько менее благоприятна, чем у неиммунизированных. Объяснение этому явлению кроется в структуре коморбидной заболеваемости привитых, которая проявлялась в комбинации четырех, пяти и более нозологических форм тяжелых системных

заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, что превышало число сочетаний сопутствующих заболеваний у непривитых, у которых преобладала комбинация от одного до двух.

Итак, на основании наших исследований мы ответили на основной вопрос: почему болеют COVID-19 лица, вакцинированные против этой инфекции. Можно назвать две основные причины:

- Болеют в основном лица пожилого и, в большей степени, старческого возраста (группы риска –  $RR > 1$ ), имеющие в анамнезе сочетание нескольких тяжелых хронических системных заболеваний, что приводит к нарушениям функции внутренних органов, отвечающих за выработку полноценного иммунитета.

- Заболевшие COVID-19 из когорты привитых, не имеющих сопутствующих заболеваний в анамнезе, это лица пожилого возраста (60+), удельный вес которых составил 6,1%, что укладывается в допустимый эпидемиологический критерий (до 10%) лиц, у которых в силу индивидуальных особенностей иммунитет не вырабатывается.

Необходимость дальнейших научных исследований, касающихся оценки эффективности вакцинации от COVID-19, изучения клеточного и гуморального поствакцинального иммунитета, серопревалентности в различных возрастных, профессиональных группах населения, у лиц с хроническими заболеваниями с целью актуализации методических рекомендаций по вакцинопрофилактике от новой коронавирусной инфекции изложена в Резолюции всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19», которая прошла в Смоленске весной 2023 года [232].

## ВЫВОДЫ

1. Заболеванию COVID-19 подвержены как вакцинированные, так и неиммунизированные лица против SARS-CoV-2. Вместе с тем доля заболевших пациентов, нуждающихся в стационарном лечении, у неиммунизированных в 1,5 раза выше, чем у вакцинированных ( $p \leq 0,005$ ;  $RR > 1$ ).

2. Частота госпитализации у непривитых молодого и среднего возраста в 1,6 раза выше по сравнению с вакцинированными пациентами ( $p < 0,005$ ). Заболевшие COVID-19 из когорты вакцинированных, не имеющих сопутствующих заболеваний, это лица пожилого возраста (60+), их удельный вес составил 6,1% в когорте привитых, что укладывается в эпидемиологический критерий (до 10%) лиц, у которых, в силу индивидуальных особенностей, иммунитет в поствакцинальном периоде не вырабатывается. Доля госпитализации, в связи с тяжестью состояния у невакцинированных лиц, не имеющих в анамнезе сопутствующих заболеваний, в 3,1 раза выше, чем у вакцинированных ( $p < 0,005$ ).

3. Удельный вес умерших вакцинированных в структуре летальности составил 39,0%, среди неиммунизированных – 61,0%. Доля летального исхода от COVID-19 среди привитых в 1,5 раза ниже, чем среди госпитализированных, не имевших в анамнезе вакцинации против SARS-CoV-2 ( $p < 0,005$ ).

4. Доля летального исхода у вакцинированных смещается на старческий возраст ( $76,93 \pm 1,32$ ), тогда как среди неиммунизированных возрастные показатели ближе к лицам пожилого возраста ( $73,74 \pm 1,39$  лет) ( $p < 0,005$ ).

5. Среди вакцинированных частота летального исхода выше при наличии у заболевших COVID-19  $\geq 3$  сопутствующих заболеваний (66,7%), тогда как среди непривитых доля умерших высока (74,5%) уже при наличии от 0 до 2 коморбидных состояний. Шансы развития тяжелого течения и неблагоприятного исхода выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОШ = 5,2, 95% ДИ 3,3-8,3,  $p < 0,00001$ ), заболеваниями дыхательной системы (ОШ = 5,2, 95% ДИ 2,5-10,6,  $p < 0,00001$ ), и сахарным диабетом второго типа (ОШ = 3,7, 95% ДИ 2,7-5,0,  $p < 0,00001$ ).



6. Динамика гематологических и биохимических показателей крови – предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 (ферритин, ЛДГ, мочевины, АЛТ, АСТ, лейкоциты, нейтрофилы, нейтрофильно-лейкоцитарный индекс – NEU/LYM) у вакцинированных свидетельствует о меньшем относительном риске летального исхода по сравнению с неиммунизированными ( $RR > 1$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты диссертационного исследования, которые научно обосновали преимущества вакцинации в когорте лиц пожилого и старческого возраста с многочисленными хроническими заболеваниями, такие как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ, ожирение, злокачественные новообразования и пр., могут быть использованы органами здравоохранения для принятия организационно-управленческих решений, основанных на принципах риск-ориентированного подхода с учетом групп и факторов риска, для планирования противоэпидемических и профилактических мероприятий по предотвращению возникновения и распространения COVID-19 среди населения.

2. Результаты исследований, в качестве научно обоснованных доказательств, можно использовать в СМИ и социальных сетях для убеждения широких масс населения в преимуществах иммунизации против COVID-19.

3. В практической деятельности врачей амбулаторно-поликлинического звена рекомендована более активная работа среди населения при прохождении диспансеризации по пропаганде эффективности вакцинации в том числе при возникновении пандемий, что приведет к формированию адекватного поствакцинального иммунитета, профилактике заболеваемости COVID-19 и, в конечном итоге, к снижению интенсивности и прерыванию эпидемического процесса.

4. Внедрение в программу подготовки медицинских кадров блока вопросов, направленных на обучение врачей принципам вакцинопрофилактики, ее преимуществ в предотвращении тяжелых осложнений заболеваний и влияния на продолжительность жизни граждан.

5. Учитывая многофакторность проведенных исследований и общие закономерности инфекционного процесса, вывод об эффективности вакцинации против COVID-19 в первую очередь для лиц пожилого и старческого возраста, имеющих в анамнезе сопутствующие системные хронические заболевания, может

быть применен в случаях эпидемической угрозы любого другого высоко контагиозного вакцин-управляемого инфекционного заболевания с воздушно-капельным механизмом передачи инфекции.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Изучение значения гендерных различий среди госпитализированных пациентов, имевших в анамнезе вакцинации против SARS-CoV-2, и в когорте неиммунизированных.
2. Изучение эпидемиологических аспектов среди вакцинированных и неиммунизированных, заболевших COVID-19, среди контингента амбулаторно-поликлинической сети.
3. Изучение исходов заболевания COVID-19 в зависимости от видов вакцин, кратности их введения, сроков заболевания от момента вакцинации.
4. Создание прогностической модели исхода заболевания на основе доступных для практики лабораторных методов исследования.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ACE2 – ангиотензин-трансаминаза 2

SCov – тяжелое заболевание COVID-19

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГБ – Гипертоническая болезнь

ДВС-синдром – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

Индекс NEU/LYM – отношение нейтрофилы/лимфоциты

ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ

МВС – мочевыделительная система

ОД – органы дыхания

ОП – органы пищеварения

ОПП – острое повреждение почек

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СК-МВ – креатинкиназа-МВ

СМИ – средства массовой информации

СНСД – страны с низким и средним уровнем дохода

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Lipsitch, M. Defining the epidemiology of Covid-19 – studies needed / M. Lipsitch, D. L. Swerdlow, L. Finelli // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. № 13. – DOI: 10.1056/NEJMp2002125. – P. 1194-1196.
2. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / А. В. Кравцова, А. А. Гуляева, Е. Д. Голованова, К. В. Айрапетов // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2021. – Т. 20. – DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.8. – № 4. – С. 59-65.
3. SARS-CoV-2 seroprevalence in the city of Hyderabad, India in early 2021 / A. Laxmaiah, N. Madhusudhan Rao, N. Arlappa [et al.] // *IJID Reg.* – 2022. Vol. 2/j.ijregi.2021.10.009. – DOI: 10.1016 – P. 1-7. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8603330/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).
4. Signorelli, C. Age-specific COVID-19 case-fatality rate: no evidence of changes over time / C. Signorelli, A. Odone // *Int. J. Public Health.* – 2020. – Vol. 65. Issue 8. – DOI: 10.1007/s00038-020-01486-0. – P. 1435-1436.
5. Study presence of COVID-19 (SARS-CoV-2) in the sweat of patients infected with Covid-19 / H. Fathizadeh, S. Taghizadeh, R. Safari [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2020. – Vol. 149. Article № 104556. – DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104556. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534876/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).
6. Хлынова, О. В. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? / О. В. Хлынова, Н. С. Карпунина, Л. М. Василец // *ЭиКГ.* – 2020. – № 8 (180). – [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-i-porazhenie-vnutrennih-organov-chto-my-znaem-vyhodya-na-plato> (дата обращения: 05.10.2023).
7. Guan, W. J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *National Center for Biotechnology Information.* –

2020. – Feb 28. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032 – [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/> (accessed on June 16, 2022).

8. Rothan, H. A. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak / H. A. Rothan, S. N. Byrareddy // *J. Autoimmun.* – 2020. – Vol. 109. – Article № 102433. – DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).

9. Real estimates of mortality following COVID-19 infection / D. Baud, X. Qi, K. Nielsen-Saines [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20. Issue 7. – P. 773. – DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30195-X.

10. Коронавирус: статистика // Портал GOGOV – [Электронный ресурс] URL: [https://yandex.ru/covid19/stat?utm\\_source=main\\_graph&utm\\_source=main\\_notif&geoId=225](https://yandex.ru/covid19/stat?utm_source=main_graph&utm_source=main_notif&geoId=225) (дата обращения: 16 июня 2022).

11. Коронавирус: статистика // Портал GOGOV – [Электронный ресурс] URL: [https://yandex.ru/covid19/stat?utm\\_source=main\\_graph&utm\\_source=main\\_notif&geoId=213](https://yandex.ru/covid19/stat?utm_source=main_graph&utm_source=main_notif&geoId=213) (дата обращения: 16 июня 2022).

12. Статистика и новости коронавируса «Covid-19» в Москве на сегодня // Портал ХорошоТам – [Электронный ресурс] URL: <https://horoshotam.ru/rossiya/moskva/coronavirus?ysclid=lf6jnm14s5696471688> (дата обращения: 13.03.2023).

13. Статистика коронавируса в мире (данные обновлены 10.03.2023) // Портал GOGOV – [Электронный ресурс] URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата обращения: 13.03.2023).

14. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard // World Health Organization. – [Электронный ресурс] URL: <https://covid19.who.int/> (accessed on March 27, 2023).

15. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями: руководство для врачей / М. П. Костинов, В. Б. Полищук, О. А. Свитич [и др.] / Под ред. М. П. Костинова. – Москва : Группа МДВ, 2022. – 175 с. – ISBN 978-5-906748-09-6. Текст : непосредственный.

16. Костинов, М.П. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей / М. П. Костинов, О. А. Свитич, Е. В. Маркелова. – Москва : Группа МДВ, 2020. – 60 с. – ISBN 978-5-906748-18-8. Текст : непосредственный<sup>1</sup>.

17. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей / Под ред. М. П. Костинова и А. Г. Чучалина. – Москва : Группа МДВ, 2020. – 32 с. – ISBN 978-5-906748-16-4. Текст : непосредственный<sup>1</sup>.

18. Вакцинация лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации. Версия 1 / Сост. О. Н. Ткачева [и др.]. – М., 2020. – 51 с. – [Электронный ресурс] URL: [https://rgnkc.ru/images/pdf\\_documets/FP\\_Starshee\\_pokolenie/Vaktsinatsiya\\_2020.pdf](https://rgnkc.ru/images/pdf_documets/FP_Starshee_pokolenie/Vaktsinatsiya_2020.pdf) (дата обращения: 23.03.2023).

19. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей / Под ред. М. П. Костинова. – Москва : Группа МДВ, 2020. – 112 с. – ISBN 978-5-906748-06-5. Текст : непосредственный<sup>1</sup>.

20. Полибин, Р. В. Клиническая эпидемиология: теория и практика / Р. В. Полибин, Н. И. Брико, А. Я. Миндлина // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. № 11. – С. 73-74.

21. Горошко, Н. В. Проблема ковид-антивакцинаторства: Россия на мировом фоне / Н. В. Горошко, Е. К. Емельянова, С. В. Пацала // Социальные аспекты здоровья населения [электронное издание]. – 2021. – Т. 67. № 4. Статья № 3. – DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-3. – [Электронный ресурс] URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1282/30/lang,ru/> (дата обращения: 16.06.2022).

22. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Учебное пособие. 2-е изд. / Под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. Москва : Издательская группа «Гэотар-Медиа», 2012. – С. 494.

23. Myths and conspiracy theories on vaccines and COVID-19: Potential effect on global vaccine refusals / I. Ullah, K. S. Khan, M. J. Tahir [et al.] // Vacunas (English Edition). – 2021. – Vol. 22. Issue 2. – P. 93-97. – DOI: 10.1016/j.vacune.2021.01.009.



24. COVID-19 and mandatory vaccination: Ethical considerations and caveats. Policy brief, 13 April 2021 // World health organization. – 2021. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy-brief-Mandatory-vaccination-2021.1> (accessed on April 22, 2023).
25. Lipsitch, M. Defining the epidemiology of Covid-19 – studies needed / M. Lipsitch, D. L. Swerdlow, L. Finelli // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. № 13. – P. 1194-1196. – DOI: 10.1056/NEJMp2002125.
26. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / А. В. Кравцова, А. А. Гуляева, Е. Д. Голованова, К. В. Айрапетов // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2021. – Т. 20. № 4. – С. 59-65. – DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.8.
27. SARS-CoV-2 seroprevalence in the city of Hyderabad, India in early 2021 / A. Laxmaiah, N. Madhusudhan Rao, N. Arlappa [et al.] // *IJID Reg.* – 2022. – Vol. 2. – P. 1-7. – DOI: 10.1016/j.ijregi.2021.10.009. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8603330/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).
28. Signorelli, C. Age-specific COVID-19 case-fatality rate: no evidence of changes over time / C. Signorelli, A. Odone // *Int. J. Public Health.* – 2020. – Vol. 65. Issue 8. – P. 1435-1436. – DOI: 10.1007/s00038-020-01486-0.
29. Study presence of COVID-19 (SARS-CoV-2) in the sweat of patients infected with Covid-19 / H. Fathizadeh, S. Taghizadeh, R. Safari [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2020. – Vol. 149, Article № 104556. – DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104556. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534876/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).
30. Ивановский, Б. Г. Экономический ущерб от пандемии COVID-19 и меры по его преодолению в странах Европейского Союза // *ЭСПр.* – 2021. – № 3 (47). – [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekonomicheskiy-uscherb-ot-pandemii-covid-19-i-meru-po-ego-preodoleniyu-v-stranah-evropeyskogo-soyuza-obzor> (дата обращения: 05.10.2023).

31. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 // World Health Organization. – 2020. Feb 11. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/zh/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed on June 16, 2022).

32. Ву, Дж. Т. Прогнозирование и прогнозирование потенциального внутреннего и международного распространения вспышки 2019-nCoV, возникшей в Ухане, Китай: модельное исследование / Дж. Т. Ву, К. Леунг, Г. М. Леунг // Ланцет. – Янв. 2020. – [Электронный ресурс] <https://tass.ru/obschestvo/18587921> (дата обращения: 16.06.2023).

33. Судеджани, М. Т. Уровень смертности и летальности от COVID19 во всем мире: скорректированная оценка / М. Т. Судеджани, А. А. Агдуст, М. Х. Лотфи [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 15-20. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-15-20>.

34. Будников, П. В мире сделали более 7 млрд прививок от COVID-19 / П. Будников. – 01.11.2021. – [Электронный ресурс] URL: <https://klops.ru/news/2021-11-01/242937-v-mire-sdelali-bolee-7-mlrd-privivok-ot-covid-19?from=share> (дата обращения: 23.03.2023).

35. Colunga-Salas, P. Bats and humans during the SARS-CoV-2 outbreak: The case of bat-coronaviruses from Mexico / P. Colunga-Salas, G. Hernández-Canchola // Transbound. Emerg. Dis. – 2021. – Vol. 68. Issue 3. – P. 987-992. – DOI: 10.1111/tbed.13751.

36. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z.-L. Shi // Nat. Rev. Microbiol. – 2019. – Vol. 17. № 3. – P. 181-192. – DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.

37. Костина, Д. «Омикрон» или «дельта»: Генетический анализ укажет на заражение опасным штаммом коронавируса, заявил врач. // Курьер. Среда 08.01.2022. – [Электронный ресурс] URL: <https://kurer-sreda.ru/2022/01/08/762578-omikron-ili-delta-geneticheskij-analiz-ukazhet-na-zarazhenie-opasnym-shtammom-koronavirusa-zayavil-vrach> (дата обращения: 16.06.2022).

38. Abd El-Aziz, T. M. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) – an update on the status / T. M. Abd El-Aziz, J. D. Stockand // *Infect. Genet. Evol.* – 2020. – Vol. 83. Article № 104327. – DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104327. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166307/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).
39. McIntosh, K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention / К. McIntosh // *UpToDate*. Feb 16. 2023. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/126981> (accessed on June 16, 2023).
40. Беляков, В. Д. Эпидемиология: учебник / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев // Москва : Медицина, 1989. – 416 с. – ISBN 5-225-01513-1. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.
41. «Кракен»: особенности нового штамма коронавируса, отличия от «омикрона» // *РИА Новости*. – 12.01.2023 (обновлено: 18.01.2023). – [Электронный ресурс] URL: <https://ria.ru/20230112/kraken-1844495214.html?ysclid=lfapza6kc9725279817> (дата обращения: 16.03.2023).
42. Fennelly, K. P. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control / K. P. Fennelly // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8. Issue 9. – P. 914-924. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30323-4.
43. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors / E. A. Meyerowitz, A. Richterman, R. T. Gandhi, P. E. Sax // *Annals of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 174. № 1. – P. 69-79. – DOI: 10.7326/M20-5008.
44. Beyerstedt, S. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection / S. Beyerstedt, E. B. Casaro, É. B. Rangel // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 40. № 5. – P. 905-919. – DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6.
45. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV / Y. Chen, Y. Guo, Y. Pan, Z. J. Zhao // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 525. Issue 1. – P. 135-140. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.

46. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade / B. Coutard, C. Valle, X. de Lamballerie [et al.] // *Antiviral Res.* – 2020. – Vol. 176. Article № 104742. – DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114094/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).

47. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 181. Issue 2. – P. 271-280.– DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

48. Special article – Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review / C. Bavishi, R.O. Bonow, V. Trivedi, J.D. Abbott, F.H. Messerli, D.L. Bhatt // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 63, Issue 5. – P. 682-689. – DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.

49. WHO: Russian Federation situation with COVID-19 // World Health Organization. – [Электронный ресурс] URL: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru> (accessed on July 02, 2023).

50. Билев, А. Е. Российские вакцины против COVID-19: их характеристики, эффективность и безопасность / Билев А. Е., Сокурова А. М., Билёва Н. А. [и др.] // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье.* – 2022. – № 6 (60). – [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rossiyskie-vaktsiny-protiv-covid-19-ih-harakteristiki-effektivnost-i-bezopasnost> (дата обращения: 05.10.2023).

51. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) (22 Jan 2020 – 10 Mar 2023) // Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. – [Электронный ресурс] URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed on 10.03.23).

52. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2: A narrative review / M. P. Cheng, J. Papenburg, M. Desjardins [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 2020. – M20-130. – DOI: 10.7326/M20-1301. –

- [Электронный ресурс] URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170415/pdf/aim-olf-M201301.pdf>  
(accessed on June 16, 2022).
53. Coronavirus pandemic (COVID-19) / E. Mathieu, H. Ritchie, L. Rodés-Guirao [et al.] // OurWorldInData.org. – [Электронный ресурс] URL:  
<https://ourworldindata.org/coronavirus> (accessed on June 16, 2023).
54. An observational cohort study on the incidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and B.1.1.7 variant infection in healthcare workers by antibody and vaccination status / S. F. Lumley, G. Rodger, B. Constantinides [et al.] // *Clinical Infectious Disease*. – 2022. – Vol. 74. № 7. – P. 1208-1219. – DOI: 10.1093/cid/ciab608.
55. Necessity of coronavirus disease (COVID-19) vaccination in persons who have already had COVID-19 / N. K. Shrestha, P. C. Burke, A. S. Nowacki [et al.] // *Clinical Infectious Disease*. – 2022. – Vol. 75. Issue 1. – P. 662-671. – DOI: 10.1093/cid/ciac022.
56. Doshi, P. Covid-19: Do many people have pre-existing immunity? / P. Doshi // *British Medical Journal*. – 2020. – Vol. 370. Article № m3563. – DOI: 10.1136/bmj.m3563. – [Электронный ресурс] URL:  
<https://www.bmj.com/content/bmj/370/bmj.m3563.full.pdf> (accessed on June 16, 2022).
57. CD8+T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants / A. D. Redd, A. Nardin, H. Kared [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 8. Issue 7. – Article № ofab143. – DOI: 10.1093/ofid/ofab143. – [Электронный ресурс] URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8083629/pdf/ofab143.pdf> (accessed on June 16, 2022).
58. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 / C. Gaebler, Z. Wang, J. C. C. Lorenzi [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 591. № 7851. – P. 639-644. – DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w.
59. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] //

Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46. № 5. – P. 846-848. – DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.

60. Epidemiology of COVID-19 among children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145. № 6. – e20200702. – DOI: 10.1542/peds.2020-0702. – [Электронный ресурс] URL: [https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/145/6/e20200702/1080196/peds\\_20200702.pdf](https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/145/6/e20200702/1080196/peds_20200702.pdf) (accessed on June 16, 2023).

61. Bacteraemic pneumococcal pneumonia and SARS-CoV-2 pneumonia: differences and similarities / L. Serrano Fernández, L. A. Ruiz Iturriaga, P. P. España Yandiola [et al.] // *International Journal of Infectious Disease*. – 2021. – Vol. 115. – P. 39-47. – DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.023.

62. Jain, S. Comparative evaluation of ventilator-associated pneumonia in critically ill COVID-19 and patients infected with other corona viruses: a systematic review and meta-analysis / S. Jain, P. Khanna, S. Sarkar // *Monaldi Arch. Chest Dis*. – 2022. – Vol. 92. Issue 2. – DOI: 10.4081/monaldi.2021.1610.

63. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis / B. K. Tan, S. Mainbourg, A. Friggeri [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76. Issue 10. – P. 970-979. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383.

64. Kernohan, A. What are the risk factors and effectiveness of prophylaxis for venous thromboembolism in COVID-19 patients? / A. Kernohan, M. Calderon // *The Centre for Evidence-Based Medicine. Evidence Service to support the COVID-19 response*, July 10, 2020. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.cebm.net/covid-19/20200/> (accessed on March 23, 2023).

65. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis / L.-Y. Cui, W.-W. Cheng, Z.-W. Mou [et al.] // *International Journal of Infectious Disease*. – 2021. – Vol. 111. – P. 154-163. – DOI: 10.1016/j.ijid.2021.08.017.

66. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review / M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S. D. Solomon, O. Vardeny // *JAMA Cardiol*. – 2020. – Vol. 5. № 7. – P. 831-840. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.

67. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system / P. P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. Issue 1. – P. 68-78. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.

68. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis / J. Sabatino, S. De Rosa, G. Di Salvo, C. Indolfi // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. № 8. – DOI: 10.1371/journal.pone.0237131. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428172/pdf/pone.0237131.pdf> (accessed on June 16, 2022).

69. Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: an umbrella meta-analysis study / M. Jafari-Oori, S. T. Moradian, A. Ebadi [et al.] // *Heart Lung*. – 2022. – Vol. 52. – P. 136-145. – DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.01.001.

70. Myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective study, systematic review, and meta-analysis / K. Chagal, S. Veria, S. Mack [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord*. – 2021. – Vol. 21. Article № 626. – DOI: 10.1186/s12872-021-02450-3. – [Электронный ресурс] URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8719604/pdf/12872\\_2021\\_Article\\_2450.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8719604/pdf/12872_2021_Article_2450.pdf) (accessed on June 16, 2022).

71. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19 / J.-C. Song, G. Wang, W. Zhang [et al.] // *Mil. Med. Res*. – 2020. – Vol. 7. Article № 19. – DOI: 10.1186/s40779-020-00247-7. – [Электронный ресурс] URL: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40779-020-00247-7.pdf> (accessed on June 16, 2022).

72. Levi, M. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? / M. Levi, T. Iba // *Intern. Emerg. Med*. – 2021. – Vol. 16. № 2. – P. 309-312. – DOI: 10.1007/s11739-020-02601-y.

73. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. Issue 5. – P. 1094-1099. – DOI: 10.1111/jth.14817.

74. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом Дельфийского консенсуса, 6 октября 2021 г. / [Дж. Сориано и др.]. – Всемирная организация здравоохранения, 2021. – 27 с. – [Электронный ресурс] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf> (дата обращения: 23.03.2023).

75. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID: a systematic review / A. L. Cabrera Martimbianco, R. L. Pacheco, Â. M. Bagattini, R. Riera // *Int. J. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 75. Issue 10. – DOI: 10.1111/ijcp.14357. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8236920/pdf/IJCP-75-0.pdf> (accessed on June 16, 2022).

76. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis / F. M. Iqbal, K. Lam, V. Sounderajah [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2021. – Vol. 36. Article № 100899. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100899. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8141371/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).

77. Aminian A, Bena J, Pantalone KM, et al. Association of obesity with postacute sequelae of COVID-19 / A. Aminian, J. Bena, K. M. Pantalone [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2021. – Sep 23(9). – DOI: 10.1111/dom.14454.

78. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis / C. Fernández-de-las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 92. – P. 55-70. – DOI: 10.1016/j.ejim.2021.06.009.

79. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study / L. Huang, X. Li, X. Gu [et al.] // *Lancet Respiratory Medicine.* – 2022. – Vol. 10. Issue 9. – P. 863-876. – DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6.



80. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers / S. Havervall, A. Rosell, M. Phillipson [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol. 325. – № 19. – P. 2015-2016. – DOI: 10.1001/jama.2021.5612.

81. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study / M. Augustin, P. Schommers, M. Stecher [et al.] // *Lancet Regional Health – Europe*. – 2021. – Vol. 6. Article № 100122. – DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8129613/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).

82. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, N. C. Ayuzo del Valle [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12. № 1. – Article № 9950. – DOI: 10.1038/s41598-022-13495-5. – [Электронный ресурс] URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9226045/pdf/41598\\_2022\\_Article\\_13495.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9226045/pdf/41598_2022_Article_13495.pdf) (accessed on March 23, 2023).

83. Rapid nosocomial spread of SARS-CoV-2 in a French geriatric unit / P. Vanhems, M. Saadatian-Elahi, M. Chuzeville [et al.] // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2020. – Vol. 41. Issue 7. – P. 866-867. – DOI: 10.1017/ice.2020.99.

84. Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review / S. Das, K. R. Anu, S. R. Birangal [et al.] // *Life Science*. – 2020. – Vol. 258. Article № 118202. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118202. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397991/pdf/main.pdf> (accessed on April 22, 2023).

85. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Клименко [и др.] // *PMЖ. Медицинское обозрение*. – 2019. – Т. 3. № 11(II). – С. 44-47.

86. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др.] //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. № 6. – С. 5-56. – DOI: 10.15829/1728–8800-2017-6-5-56.

87. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies / H. Nguyen, G. Manolova, C. Daskalopoulou [et al.] // *J. Comorb.* – 2019. – Vol. 9. Article № 2235042X19870934. – DOI: 10.1177/2235042X19870934. – [Электронный ресурс] URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710708/pdf/10.1177\\_2235042X19870934.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710708/pdf/10.1177_2235042X19870934.pdf) (accessed on June 16, 2022).

88. Cuschieri, S. At-risk population for COVID-19: multimorbidity characteristics of a European small Island state / S. Cuschieri, S. Grech // *Public Health.* – 2021. – Vol. 192. – P. 33-36. – DOI: 10.1016/j.puhe.2020.12.012.

89. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice / M. Fortin, G. Bravo, C. Hudon [et al.] // *Ann. Fam. Med.* – 2005. – Vol. 3. Issue 3. – P. 223-228. – DOI: 10.1370/afm.272.

90. Ferrannini, E. Diabetes and hypertension: the bad companions / E. Ferrannini, W. C. Cushman // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. Issue 9841. – P. 601-610. – DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60987-8.

91. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19 / И. Е. Чазова, Н. В. Блинова, В. А. Невзорова [и др.] // *Системные гипертензии.* – 2020. – Т. 17. № 3. – С. 35-41. – DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362.

92. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort / M. Reilev, K. B. Kristensen, A. Pottegård [et al.] // *International Journal of Epidemiology.* – 2020. – Vol. 49. Issue 5. – P. 1468-1481. – DOI: 10.1093/ije/dyaa140.

93. Fernández-Niño, J. A. Multimorbidity patterns among COVID-19 deaths: proposal for the construction of etiological models / J. A. Fernández-Niño, J.A. Guerra-Gómez, A. J. Idrovo // *Revista Panamericana de Salud Publica.* – 2020. – Vol. 44. Article № e166. – DOI: 10.26633/RPSP.2020.166. – [Электронный ресурс] URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778468/pdf/rpsp-44-e166.pdf>  
(accessed on June 16, 2022).

94. COVID-19 associated with diabetes and other noncommunicable diseases led to a global health crisis / M. T. U. Barone, B. Ngongo, S. B. Harnik [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 171. Article № 108587. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108587. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7724978/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).

95. Cardiometabolic multimorbidity is associated with a worse Covid-19 prognosis than individual cardiometabolic risk factors: a multicentre retrospective study (CoViDiab II) / E. Maddaloni, L. D’Onofrio, F. Alessandri [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2020. – Vol. 19. № 1. – Article № 164. – DOI: 10.1186/s12933-020-01140-2. – [Электронный ресурс] URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528157/pdf/12933\\_2020\\_Article\\_1140.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528157/pdf/12933_2020_Article_1140.pdf) (accessed on June 16, 2022).

96. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study / Q. Shi, X. Zhang, F. Jiang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. Issue 7. – P. 1382-1391. – DOI: 10.2337/dc20-0598.

97. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2020. – Vol. 36. Issue 7. – Article № e3319. – DOI: 10.1002/dmrr.3319. – [Электронный ресурс] URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/dmrr.pdf> (accessed on June 16, 2022).

98. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes / L. Zhu, Z.-G. She, X. Cheng [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2020. – Vol. 31. Issue 6. – P. 1068-1077. – DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

99. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W.-J. Guan, W.-H. Liang, Y. Zhao [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55. Issue 5. – Article № 2000547. – DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.

100. Glynn, L. G. Multimorbidity: another key issue for cardiovascular medicine [Correspondence] / L. G. Glynn // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. Issue 9699. – P. 1421-1422. – DOI: 10.1016/s0140-6736(09)61863-8.

101. Бубнова, М. Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // *Пульмонология*. – 2020. – № 30 (5). P. 688-699. – DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.

102. Salazar, M. R. Is hypertension without any other comorbidities an independent predictor for COVID-19 severity and mortality? / M. R. Salazar // *Journal of Clinical Hypertension*. (Greenwich). – 2021. – Vol. 23. № 2. – P. 232-234. – DOI: 10.1111/jch.14144.

103. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / [И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Т. 18. № 1. – С. 5-99. – DOI: 10.14341/omet12714.

104. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis / W. H. Ng, T. Tipih, N. A. Makoah [et al.] // *MBio*. – 2021. – Vol. 12. № 1. – DOI: 10.1128/ mBio.03647-20. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7885108/pdf/mBio.03647-20.pdf> (accessed on June 16, 2022).

105. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, М. А. Исаков, И. И. Дедов // *Проблемы эндокринологии*. – 2020. – № 66(1). – С. 35-46. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458>.

106. Body mass index, multi-morbidity, and COVID-19 risk factors as predictors of severe COVID-19 outcomes / S. Nanda, A. S. Chacin Suarez, L. Toussaint [et al.] // *J. Prim. Care Community Health*. – 2021. – Vol. 12. – Article № 21501327211018559. – DOI: 10.1177/21501327211018559. – [Электронный ресурс] URL:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150439/pdf/10.1177\\_21501327211018559.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150439/pdf/10.1177_21501327211018559.pdf) (accessed on June 16, 2022).

107. Абдурахманов, И. У. COVID-19 и коморбидная патология (обзор литературы) / И. У. Абдурахманов, Ш. Э. Умурзаков, Г. К. Жамилова [и др.] // *The Scientific Heritage*. – 2021. – № 68(2). – [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-i-komorbidnaya-patologiya-obzor-literatury> (дата обращения: 05.10.2023).

108. Risk factors and outcomes of COVID-19 in New York City; a retrospective cohort study / M. van Gerwen, M. Alsen, C. Little [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93. Issue 2. – P. 907-915. – DOI: 10.1002/jmv.26337.

109. Вёрткин, А. Л. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А. Л. Вёрткин, А. Р. Аскарров, О. В. Зайратьянц, М. А. Рудницкая // *Лечащий Врач*. – 2022. – № 7-8 (25). С. 10-13. – DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001.

110. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность / Н. Митьковская, Е. Григоренко, Д. Рузанов, Т. Статкевич // *Наука и инновации*. – 2020. – № 7 (209). – С. 50-60. – DOI: 10.29235/1818-9857-2020-7-50-60.

111. Моисеева, М. В. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности после COVID-19: клиническое наблюдение / М. В. Моисеева, Н. В. Багишева, А. В. Мордык [и др.] // *Клинический разбор в общей медицине*. – 2023. – № 4 (2). С. 14-18. – DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00198

112. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1708-1720. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

113. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh, A. Akbari // *Arch. Acad. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 8. № 1. – Article № e35. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096724/pdf/aaem-8-e35.pdf> (accessed on June 16, 2022).

114. Базыкина, Е. А. Особенности пневмоний, вызванных новым коронавирусом SARS-CoV-2 (обзор литературы) / Е. А. Базыкина, О. Е. Троценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – Вып. 78. – С. 135-146. – DOI: 10.36604/1998–5029-2020-78-135-146.
115. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis / B. Wang, R. Li, Z. Lu, Y. Huang // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12. № 7. – P. 6049-6057. – DOI: 10.18632/aging.103000.
116. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis / Q. Zhao, M. Meng, R. Kumar [et al.] // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92. Issue 10. – P. 1915-1921. – DOI: 10.1002/jmv.25889.
117. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review / G. Pascarella, A. Strumia, C. Piliago [et al.] // J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 288. Issue 2. – P. 192-206. – DOI: 10.1111/joim.13091.
118. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383. Issue 2. – P. 120-128. – DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
119. Сердечно-сосудистые последствия перенесенного COVID-19: патогенез, диагностика и лечение / Л. В. Мельникова, Т. В. Лохина, Н. В. Беренштейн, М. Г. Иванчукова // Лечащий врач. – 2021. – № 7 (24). – С. 8-13. – DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.002.
120. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence / C. Sardu, J. Gambardella, M. B. Morelli [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9. – № 5. – Article № 1417. – DOI: 10.3390/jcm9051417. – [Электронный ресурс] URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290769/pdf/jcm-09-01417.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290769/pdf/jcm-09-01417.pdf) (accessed on June 16, 2022).
121. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. Issue 10234. – P. 1417-1418. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

122. Rask-Madsen, C. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors / C. Rask-Madsen, G. L. King // *Cell Metabolism*. – 2013. – Vol. 17. Issue 1. – P. 20-33. – DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.012.

123. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs / G. Patti, I. Cavallari, F. Andreotti [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 16. № 2. – P. 113-130. – DOI: 10.1038/s41569-018-0080-2.

124. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. Issue 7. – P. 1738-1742. – DOI: 10.1111/jth.14850.

125. Leisman, D. E. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation / D. E. Leisman, C. S. Deutschman, M. Legrand // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46. № 6. – P. 1105-1108. – DOI: 10.1007/s00134-020-06059-6.

126. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany / A. Petersen, K. Bressemer, J. Albrecht [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 110. – Article № 154317. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154317. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7358176/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).

127. Stratification of the risk of developing severe or lethal Covid-19 using a new score from a large Italian population: a population-based cohort study / G. Corrao, F. Rea, F. Carle [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11. Issue 11. – DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053281. – [Электронный ресурс] URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8602929/pdf/bmjopen-2021-053281.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8602929/pdf/bmjopen-2021-053281.pdf) (accessed on June 16, 2022).

128. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy / P. Cabezudo-García, N. L. Ciano-Petersen, N. Mena-Vázquez [et al.] //

Neurology. – 2020. – Vol. 95. Issue 10. – P. e1417-e1425. – DOI: 10.1212/WNL.00000000000010033.

129. Risk of hospitalization and death for COVID-19 in people with Parkinson's disease or parkinsonism / L. Vignatelli, C. Zenesini, L. M. B. Belotti [et al.] // *Movement Disorders*. – 2021. – Vol. 36. Issue 1. – P. 1-10. – DOI: 10.1002/mds.28408.

130. Cirrhosis is associated with high mortality and readmissions over 90 days regardless of COVID-19: a multicenter cohort / J. S. Bajaj, G. Garcia-Tsao, F. Wong [et al.] // *Liver Transpl.* – 2021. – Vol. 27. № 9. – P. 1343-1347. – DOI: 10.1002/lt.25981.

131. Death due to COVID-19 in a patient with diabetes, epilepsy, and gout comorbidities / A. R. Safdarian, K. Momenzadeh, F. Kahe [et al.] // *Clin. Case Rep.* – 2021. – Vol. 9. Issue 1. – P. 461-464. – DOI: 10.1002/ccr3.3557.

132. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis – insights from a global registry-based study / S. K. Mahil, N. Dand, K. J. Mason [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147. Issue 1. – P. 60-71. – DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.007.

133. Protecting vulnerable patients with inherited anaemias from unnecessary death during the COVID-19 pandemic / N. B. A. Roy, P. Telfer, P. Eleftheriou [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2020. – Vol. 189. – Issue 4. – P. 635-639. – DOI: 10.1111/bjh.16687.

134. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией / М. М. Шарипова, М. В. Ивкина, А. Н. Архангельская [и др.] // *Медицинский совет*. – 2022. – Т. 16. № 6. – С. 44-49. – DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49.

135. Jeong, I.-K. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives / I.-K. Jeong, K. H. Yoon, M. K. Lee // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 166. – Article № 108303. – DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108303. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332438/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).



136. Renu, K. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – a review / K. Renu, P. L. Prasanna, A. Valsala Gopalakrishnan // *Life Science*. – 2020. – Vol. 255. Article № 117839. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117839. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243768/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).

137. Влияние SARS-CoV-2 на мультиорганное поражение и реабилитационная тактика в постковидном периоде / О. Ш. Ойноткинова, С. Т. Мацкеплишвили, В. Н. Ларина [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2022. – № 15 (2). С. 202-214.

138. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-CoV-2 / М. П. Костинов, А. Д. Шмитько, В. Б. Полищук, Е. А. Хромова // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 9. – № 2 (33). – С. 33-42. – DOI: 10.33029/2305–3496-2020-9-2-33-42.

139. Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe COVID-19: molecular mechanisms and implications / M. Iwasaki, J. Saito, H. Zhao [et al.] // *Inflammation*. – 2021. – Vol. 44. – № 1. – P. 13-34. – DOI: 10.1007/s10753-020-01337-3.

140. Long COVID a new derivative in the chaos of SARS-CoV-2 infection: the emergent pandemic? / D. Fernández-Lázaro, N. Sánchez-Serrano, J. Mielgo-Ayuso [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 24. – Article № 5799. – DOI: 10.3390/jcm10245799. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8708091/pdf/jcm-10-05799.pdf> (accessed on June 16, 2022).

141. Guerrero Caballero, S. [Persistence of SARS-CoV-2 virus as an etiologic cause of long-lasting symptomatology in patients with persistent COVID-19] / S. Guerrero Caballero, S. Bilbao Fernández // *Med. Gen. Fam.* – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 85-90. – DOI: 10.24038/mgyf.2021.027 [Article in Spain].

142. Long covid – mechanisms, risk factors, and management / H. Crook, S. Raza, J. Nowell [et al.] // *British Medical Journal*. – 2021. – Vol. 374. – Article №

n1648. – DOI: 10.1136/bmj.n1648. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648.full.pdf> (accessed on April 22, 2023); Mode of access: via online subscription [Correction: British Medical Journal. – 2021. – Vol. 374. – Article № n1944. – DOI: 10.1136/bmj. n1944].

143. Характеристика изменений биохимических показателей крови при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде / О. В. Костина, Е. А. Галова, Н. А. Любавина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 5. – С. 86-92. – DOI: 10.17116/profmed20222505186.

144. Абдуллаев, Р. Ю. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 11. – С. 51-55. – DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200369.

145. 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: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

146. Lippi, G. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection / G. Lippi, M. Plebani // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2020. – Vol. 58. – № 7. – P. 1131-1134. – DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.

147. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] // Science China Life Science. – 2020. – Vol. 63. Issue 3. – P. 364-374. – DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.

148. Саркина, А. К. Характеристика гематологических показателей у больных с COVID-19 / А. К. Саркина, Г. М. Мукамбеткеримова, А. Ш. Джумагулова, А. Б. Эргешова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – № 5. – С. 29-34.

149. Мэй, Х. Тромбоцитопения и тромбоз у госпитализированных пациентов с COVID-19 / Х. Мэй, Л. Луо, Ю. Л. Ху / Journal of Hematology & Oncology. – 2020. – № 13 (161). – [Электронный ресурс] URL: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01003-z> (дата обращения: 16.06.2023).

150. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. Issue 10223. – P. 507-513. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

151. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. Issue 10223. – P. 497-506. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

152. Задумина, Д. Н. Изменение гематологических показателей при COVID-19 / Д. Н. Задумина, В. В. Скворцов // *Лечащий врач*. – 2022. – Т. 25. – № 11. – С. 30-36. – DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005.

153. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. – Issue 4. – P. 844-847. – DOI: 10.1111/jth.14768.

154. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records / H. Chen, J. Guo, C. Wang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – Issue 10226. – P. 809-815. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

155. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069. – DOI: 10.1001/jama.2020.1585 [Erratum in: *Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol. 325, № 11. – P. 1113. – DOI: 10.1001/jama.2021.2336].

156. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 / T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreich [et al.] // *Journal of Allergy Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146. – Issue 1. – P. 128-136. e1-e4. – DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.

157. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis / M. Zippi, S. Fiorino, G. Occhigrossi, W. Hong

// World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Vol. 8. – Issue 8. – P. 1385-1390. – DOI: 10.12998/wjcc. v8.i8.1385.

158. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [preprint, February 04, 2020] / X. Chai, L. Hu, Y. Zhang [et al.] // bioRxiv. – 2020. – DOI: 10.1101/2020.02.03.931766. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1.full.pdf> (accessed on March 23, 2023).

159. Lippi, G. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis / G. Lippi, E. J. Favaloro // Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 120. – № 5. – P. 876-878. – DOI: 10.1055/s-0040-1709650.

160. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 [preprint, July 26, 2020] / L. He, M. A. Mäe, L. Muhl [et al.] // bioRxiv. – 2020. – DOI: 10.1101/2020.05.11.088500. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.088500v2.full.pdf> (accessed June 16, 2022).

161. Кубанов, А. А. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение лёгочной ткани – вариантом ангиогенного отека легкого / А. А. Кубанов, Д. Г. Дерябин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – № 2. – С. 115-117. – DOI: 10.15690/vramn1347.

162. Liu, W. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism [preprint, 09 April 2020, Version 6] / W. Liu, H. Li // ChemRxiv. – 2021. – DOI: 10.26434/chemrxiv. 11938173.v6. – [Электронный ресурс] URL: <https://chemrxiv.org/engage/api-gateway/chemrxiv/assets/orp/resource/item/60c74ee0f50db79083972de/original/covid-19-attacks-the-1-beta-chain-of-hemoglobin-and-captures-the-porphyrin-to-inhibit-human-heme-metabolism.pdf> (accessed on March 23, 2023).

163. Lippi, G. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019 [Letter to the Editor] / G. Lippi, C. Mattiuzzi // Hematology,

Transfusion and Cell Therapy. – 2020. – Vol. 42. – № 2. – P. 116-117. – DOI: 10.1016/j.htct.2020.03.001.

164. Lu, G. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case / G. Lu, J. Wang // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 508. – P. 98-102. – DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.034.

165. Характеристика изменений биохимических показателей крови при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде / О. В. Костина, Е. А. Галова, Н. А. Любавина [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2022. – № 25(5). – P. 86-92. – DOI: 10.17116/profmed20222505186.

166. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? / C. Sardu, N. D’Onofrio, M. L. Balestrieri [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – Issue 7. – P. 1408-1415. – DOI: 10.2337/dc20-0723.

167. Hayden, M. R. An immediate and long-term complication of COVID-19 may be type 2 diabetes mellitus: the central role of  $\beta$ -cell dysfunction, apoptosis and exploration of possible mechanisms / M. R. Hayden // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – Issue 11. – Article № 2475. – DOI: 10.3390/cells9112475. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7697826/pdf/cells-09-02475.pdf> (accessed on June 16, 2022).

168. Accili, D. Can COVID-19 cause diabetes? / D. Accili // *Nat. Metab*. – 2021. – Vol. 3. – № 2. – P. 123-125. – DOI: 10.1038/s42255-020-00339-7.

169. [Clinical features of children with coronavirus disease 2019 Delta variant infection after vaccination with inactivated SARS-CoV-2 vaccine] / H. Su, X. Zhang, F.-Y. Duan [et al.] // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2022. – Vol. 24. – Issue 7. – P. 742-747. – DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2203174 [Article in Chinese].

170. Острое повреждение миокарда при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) (разбор клинического случая) / М. А. Бабаев, М. А. Петрушин, И. А. Дубровин [и др.] // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. – 2020. – №3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostroe-povrezhdenie-miokarda-pri-koronavirusnoy-bolezni-2019-covid-19-razbor-klinicheskogo-sluchaya> (дата обращения: 05.10.2023).

171. Quantifying the excess risk of adverse COVID-19 outcomes in unvaccinated individuals with diabetes mellitus, hypertension, ischaemic heart disease or myocardial injury: a meta-analysis / S. M. Ng, J. Pan, K. Mouyis [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Article № 871151. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.871151. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9090337/pdf/fcvm-09-871151.pdf> (accessed on March 23, 2023).

172. О необходимости и особенностях вакцинации против COVID-19 пациентов с патологией нервной системы / С. Р. Раичич, М. П. Костинов, Е. Г. Симонова, Г. Г. Харсеева // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 93-99. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-93-99>.

173. Клиническая эпидемиология : учебно-методическое пособие / Г.Н. Чистенко [и др.]. – Минск : БГМУ, 2020. – 148 с. – ISBN 978-985-21-0558-3. Текст : непосредственный<sup>1</sup>.

174. Сравнительная оценка заболеваемости COVID-19 на примере привитых и непривитых лиц пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями / М. П. Костинов, Чжан Чэнь, И. А. Храпунова [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2023. – № 22 (6). – С. 133-138. – DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-6-133-138.

175. Частота летальных исходов при новой коронавирусной инфекции среди вакцинированных и не вакцинированных против COVID-19 / Ч. Чжан, С. Р. Раичич, Е. Г. Симонова, И. А. Храпунова, М. П. Костинов // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2023. – Т. 12. – № 4. – С. 54-58. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-4-54-58>.

176. Dyussenbayev, A. Age periods of human life / A. Dyussenbayev // *Advances in Social Science Research Journal*. – 2017. Vol. 4. – № 6. – P. 258-263. – DOI: <https://doi.org/10.14738/asstj.46.2924>.

177. Зыков, С. В. Критерии отклонения распределения случайных величин от нормального в математическом обеспечении программных систем поддержки

измерений в образовании / С. В. Зыков, А. А. Незнанов, О. В. Максименкова // Программные системы: теория и приложения. – 2018. – Т. 9. – № 4 (39). – С. 199-218. – DOI: 10.25209/2079-3316-2018-9-4-199-218.

178. Лемешко, Б. Ю. Критерии проверки отклонения распределения от нормального закона. Руководство по применению: монография / Б. Ю. Лемешко. – Москва : ИНФРА-М, 2018. – 160 с. – (Научная мысль). – ISBN 978-5-16-010314-3 (печатный), ISBN 978-5-16-102253-5 (онлайн).

179. Уткин, В. А. Методические аспекты математико-статистического анализа медицинских данных. Часть 1. Аналитические конструкты медико-статистических изысканий / В. А. Уткин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 4. – С. 67-73.

180. Уткин, В. А. Методические аспекты математико-статистического анализа медицинских данных. Часть 2. Атрибутивная статистика в медицинских исследованиях / В. А. Уткин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – № 3. – С. 70-75.

181. Уткин, В. А. Статистические технологии в медицинских исследованиях: монография / В. А. Уткин. – 2-е изд., испр. и доп. – Пятигорск : ГНИИК ФМБА РФ, 2012. – 212 с.

182. Уткин, В. А. Формулы и методы математической статистики: справочник / В. А. Уткин. – Пятигорск : РИА КМВ, 2020. – 150 с. – ISBN 978-5-6045033-4-8. Текст : непосредственный<sup>1</sup>.

183. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 / Л. И. Бурячковская, А. М. Мелькумянц, Н. В. Ломакин, О. А. Антонова, В. В. Ермишкин // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 6. – С. 469-476. – DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200939.

184. Нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов с COVID-19 / Н. Н. Карякин, О. В. Костина, Е. А. Галова [и др.] // Медицинский альманах. – 2020. – № 3 (64). – С. 52-56.

185. Характер изменения гематологических показателей у больных COVID-19 / В. И. Вечорко, Е. М. Евсиков, О. А. Байкова, Н. Н. Левчук // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 8. – С. 57-63.

186. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / L. Cheng, H. Li, L. Li [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2020. – Vol. 34. – Issue 10. – DOI: 10.1002/jcla.23618. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7595919/pdf/JCLA-34-e23618.pdf> (accessed on March 23, 2023).

187. Роль ферритина в биологических средах человека / И. А. Кузнецов, В. И. Потиевская, И. В. Качанов, О. О. Куралёва // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – Статья № 206. – [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27102> (дата обращения: 23.03.2023).

188. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 / Ю. С. Полушин, И.В. Шлык, Е. Г. Гаврилова, Е. В. Паршин, А. М. Гинзбург // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 20-28. – DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.

189. Шахматова, О. О. Нарушения свертывания крови у пациентов с COVID-19: рекомендации экспертов / О. О. Шахматова. – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [Новости; пятница, 10 апреля 2020]. – [Электронный ресурс] URL: <https://clck.ru/33pCie> (дата обращения – 20.03.2023).

190. Динамика показателей тромбоцитов и D-димера вакцинированных лиц, заболевших COVID-19, по сравнению с не иммунизированными против этой инфекции / М. П. Костинов, Чжан Чэнь, И. А. Храпунова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26. – № 4. – С. 627-632. – DOI: 10.46235/1028-7221-13983-TDC.

191. Клинико-иммунологическая характеристика среднетяжёлых форм COVID-19 при различных уровнях маркера тканевой деструкции



(лактатдегидрогеназы) / Л. П. Сизякина, В. Я. Закурская, Н. А. Скрипкина, Е. А. Антонова, Д. В. Сизякин // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – № 12 (4). – С. 108-115. – DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115.

192. Андреева, Е. А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19 / Е. А. Андреева // Русский медицинский журнал. – 2021. – № 6. – С. 14-17.

193. Возможность использования показателей клинического анализа крови в оценке воспалительного статуса пациентов с COVID-19 / Л. А. Некрасова, М. Джайн, Н. С. Губенко [и др.] // Клиническая практика. – 2022. – №1. – [Электронный ресурс] URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnost-ispolzovaniya-pokazateley-klinicheskogo-analiza-krovi-v-otsenke-vozpалitelnogo-statusa-patsientov-s-covid-19](https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnost-ispolzovaniya-pokazateley-klinicheskogo-analiza-krovi-v-otsenke-vozpалитelnogo-statusa-patsientov-s-covid-19) (дата обращения: 05.10.2023).

194. Киселева, А. В. Патология почек у пациентов с COVID-19 / А. В. Киселева, А. В. Лескова, В. В. Скворцов // Лечащий врач. – 2022. – № 9 (25). – С. 19-23. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003

195. Нечаенко, Е. COVID-19 и почки: почему они принимают на себя главный удар при болезни? / Е. Нечаенко, Д. Садовская // Аргументы и факты (AIF.RU), 30.08.2021. – [Электронный ресурс] URL: <https://clck.ru/33q6kY> (дата обращения: 21.03.2023).

196. Прохожев, Д. А. Содержание креатинина и мочевины в крови пациентов с COVID-19 как показатели исхода болезни / Д. А. Прохожев // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – № 2 (56). – Приложение: COVID-19 и другие инфекционные заболевания. – С. 26-27.

197. Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management / D. Yu, Q. Du, S. Yan [et al.] // Virology Journal. – 2021. – Vol. 18. – Article № 121. – DOI: 10.1186/s12985-021-01593-1. – [Электронный ресурс] URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188532/pdf/12985\\_2021\\_Article\\_1593.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188532/pdf/12985_2021_Article_1593.pdf) (accessed on March 20, 2023).

198. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai, T. Han [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92. – Issue 4. – P. 424-432. – DOI: 10.1002/jmv.25685.
199. Коронавирусная инфекция COVID-19 и поражение печени / Ж. Б. Ибраева, Н. С. Айткулуев, Ж. И. Макембаева [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2021. – № 9. – С. 17-21. – DOI: 10.17513/mjpf.13266.
200. Показатели функциональной активности печени у пациентов с COVID-19 / В. Х. Фазылов, А. Ф. Олейник, О. Ф. Абдулла [и др.] // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 35-43. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-35-43>.
201. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China / J. Gong, J. Ou, X. Qiu [et al.] // *Clinical Infectious Disease*. – 2020. – Vol. 71. – Issue 15. – P. 833-840. – DOI: 10.1093/cid/ciaa443.
202. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity / J. Huang, A. Cheng, R. Kumar [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92. – Issue 10. – P. 2152-2158. – DOI: 10.1002/jmv.26003.
203. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19 / A. V. Kulkarni, P. Kumar, H. V. Tevethia [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2020. – Vol. 52. – Issue 4. – P. 584-599. – DOI: 10.1111/apt.15916.
204. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 / N. R. Smilowitz, D. Kunichoff, M. Garshick [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – Issue 23. – P. 2270-2279. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1103.
205. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans / F. Amanat, D. Stadlbauer, S. Strohmeier [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26. – Issue 7. – P. 1033-1036. – DOI: 10.1038/s41591-020-0913-5.
206. Diagnostic indexes of a rapid immunoglobulin G/immunoglobulin M combined antibody test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / Y. Liu, Y.-

P. Liu, B. Diao [et al.] // *Chinese Medical Journal (Engl.)*. – 2020. – Vol. 134. – Issue 4. – P. 475-477. – DOI: 10.1097/CM9.0000000000001204.

207. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with coronavirus disease 2019 / F. Xiang, X. Wang, X. He [et al.] // *Clinical Infectious Disease*. – 2020. – Vol. 71. – Issue 8. – P. 1930-1934. – DOI: 10.1093/cid/ciaa461.

208. Лейкоциты. Материал из Википедии – свободной энциклопедии. – [Электронный ресурс] URL: <https://clck.ru/9cXQM> (дата обращения: 24.03.2023).

209. *Candida albicans* escapes from mouse neutrophils / D. Ermert, M. J. Niemiec, M. Röhm [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2013. – Vol. 94. – Issue 2. – P. 223-236. – DOI:10.1189/jlb.0213063.

210. Хаитов, Р. М. Иммунология: структура и функции иммунной системы / Р. М. Хаитов. – 2-е издание, перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 328 с. – ISBN 978-5-9704-4962-2.

211. Reusch, N. Neutrophils in COVID-19 / N. Reusch, E. De Domenico, L. Bonaguro // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Mar 25. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.652470.

212. Андрюков, Б. Г. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии / Б.Г. Андрюков, В. Д. Богданова, И.Н. Ляпун // *Гематология и трансфузиология*. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 211-221. – DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221.

213. Actor, J. K. 2-Cells and organs of the immune system // J. K. Actor (ed.). Elsevier's integrated review of immunology and microbiology. – 2nd edition. – Philadelphia, PA, USA : W.B. Saunders, 2012. – P. 7-16. – DOI:10.1016/B978-0-323-07447-6.00002-8. – ISBN 9780323074476.

214. Лимфоциты. Материал из Википедии – свободной энциклопедии. – [Электронный ресурс] URL: <https://clck.ru/33t6v9> (дата обращения: 27.03.2023).

215. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19 / Б. И. Кузник, Ю. Н. Смоляков, В. Х. Хавинсон [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2021. – Т. 65. – № 4. – С. 34-41. – DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.34-41.

216. Zlotnik, A. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis / A. Zlotnik, A. M. Burkhardt, B. Homey // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11. – № 9. – P. 597-606. – DOI: 10.1038/nri3049.

217. Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания / Е. В. Фролова, Л. В. Филиппова, А. В. Учеваткина [и др.] // *Проблемы медицинской микологии*. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 3-13.

218. Роль тромбоцитов в противовирусном иммунитете / Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 204-212. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.305.

219. Зарубин, Е. А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19 / Е. А. Зарубин, Е. А. Коган // *Архив патологии*. – 2021. – № 83 (6). С. 54-59. – DOI: 10.17116/patol20218306154.

220. Емельяненко, А. Эозинофилы в крови / А. Емельяненко // *Med Портал Media*. – Статья обновлена 24.01.2024. – [Электронный ресурс] URL: <https://medportal.ru/enc/analysis/blood/eozinofily-v-krovi/> (дата обращения: 26.01.2024).

221. Гематологические маркеры при COVID-19 // Портал Kranz.ru – [Электронный ресурс] URL: <https://kranz.ru/press-centr1/stati/gematologicheskie-markery-pri-covid-19> (дата обращения: 23.04.2023).

222. Связь между уровнем глюкозы в крови, сопутствующими заболеваниями и исходами лечения пациентов с COVID-19 в больнице третичного звена / К. Пурани, Л. А. Навин Шри, В. Сандхия [и др.] // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2023. – Т. 12. – № 4. – С. 33-38. – DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-33-38 (англ.).

223. Currently prescribed drugs in the UK that could upregulate or downregulate ACE2 in COVID-19 disease: a systematic review / H. Dambha-Miller, A. Albasri, S. Hodgson [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – Issue 9. – DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040644. – [Электронный ресурс] URL:

<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/9/e040644.full.pdf> (accessed on March 23, 2023).

224. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor / Y. Li, W. Zhou, L. Yang, R. You // *Pharmacological Research*. – 2020. – Vol. 157. – Article № 104833. – DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104833. – [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194807/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2023).

225. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19 / N. Stefan, A. L. Birkenfeld, M. B. Schulze, D. S. Ludwig // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2020. – № 16. P. 341-342. – DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6.

226. Характеристика изменений биохимических показателей крови при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде / О. В. Костина, Е. А. Галова, Н. А. Любавина [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2022. – № 25 (5). С. 86-92. – DOI: 10.17116/profmed20222505186.

227. Влияние комплекса противоэпидемических мероприятий на динамику заболеваемости COVID-19 в медицинских организациях психоневрологического профиля / М. А. Годков, В. А. Гущин, А. Н. Цибин [и др.] // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 8-16. – DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-1-8-16/.

228. Сравнение смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия вакцинации / Е. А. Карасева, В. А. Мартынов, К. А. Агеева [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2023. – № 21 (3). – С. 58-63. – DOI: 10.20953/1729-9225-2023-3-58-63.

229. Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний: учебно-методическое пособие / Т. А. Канашкова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2009. – 84 с. – ISBN 978-985-528-082-9. – Текст : непосредственный<sup>1</sup>.

230. Профессиональная заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 среди медицинских работников учреждений здравоохранения ФМБА России / А. Р. Туков, А. С. Кретов, А. А. Вьюнова, И. В. Власова // *Инфекционные*

болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 23-28. – DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-2-23-28.

231. Костинов, М. П. Вакцинация пациентов с коморбидными состояниями против пневмококковой, менингококковой инфекций и гриппа и в условиях пандемии COVID-19 – новые аспекты / М. П. Костинов, К. В. Машилов, Т. А. Костинова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – № 22 (5). С. 89-95. – DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-5-89-95.

232. Резолюция Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19» // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – № 22 (3). С. 100-101.