

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

КУРМАЕВА Асия Шаукатовна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ANXA5 И ИНДЕКСОВ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ  
ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Прокофьева Татьяна Васильевна

АСТРАХАНЬ – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Современные представления о процессе апоптоза	13
1.2. Патогенетическая роль ANXA5 при заболеваниях бронхолегочной системы	16
1.3. Данные отечественных и зарубежных ученых по прогнозированию течения COVID-19 и развитию постковидных осложнений	21
1.4. Маркеры системного воспаления как предикторы неблагоприятного прогноза при COVID-19	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Общая характеристика исследования	37
2.2. Дизайн исследования и характеристика групп исследования	38
2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения	44
2.3.1. Общеклинические методы исследования	44
2.3.2. Специальные иммунологические методы исследования	46
2.4. Статистическая обработка данных	46
ГЛАВА 3. УРОВЕНЬ ANXA5 И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГИПЕРАННЕКСИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ	48
3.1. УРОВЕНЬ ANXA5 И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГИПЕРАННЕКСИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА ЭТАПЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ДИНАМИКЕ	55
ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ ANXA5 И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГИПЕРАННЕКСИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ (ПРИ 6-МЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ)	60
ГЛАВА 5. ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ И НЕЙТРОФИЛЬНО-	64

ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ИНДЕКСЫ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ В ДИНАМИКЕ	
ГЛАВА 6. ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ И НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ИНДЕКСЫ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ (ПРИ 6-МЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ)	80
ГЛАВА 7. ПОРОГОВЫЕ УРОВНИ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ROC-АНАЛИЗА	85
ГЛАВА 8. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ	89
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	104
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Пневмония становится все более серьезной проблемой в современной медицине из-за ее частой встречаемости, тяжести симптомов, увеличения устойчивости бактерий к антибиотикам, возникновения осложнений и высокой смертности. В последнее время случаи пневмонии стали более распространенными, увеличилась склонность к деструкции значительных участков легочной ткани [59; 60; 92; 112; 152; 157; 178].

В возникновении пневмонии значительную роль играют предрасполагающие факторы, или факторы риска, ведущие к повреждению одного или нескольких защитных механизмов. Огромное значение в возникновении пневмонии придается вирусам, особенно в период эпидемий гриппа. Чаще всего это вирусы гриппа А, В, С, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и коронарновирусы. В 2020 году количество пациентов с пневмонией резко возросло за счет появления нового штамма коронавируса, обусловив развитие затяжной пандемии. Данная инфекция была названа Всемирной организацией здравоохранения COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю название SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) [3; 18; 26; 33; 90; 109; 156; 182].

При пневмонии особенно важен прогностический алгоритм разрешения заболевания. Стратификация групп риска на основе такого прогнозирования позволяет интенсифицировать диагностическое и терапевтическое воздействия в отношении лиц с неблагоприятным прогнозом [35; 44; 89; 133; 145; 160].

Биохимические маркёры воспаления в ряде случаев опережают морфологические изменения в тканях и поэтому могут рассматриваться как ранние критерии развития заболевания и степени тяжести патологического процесса [6; 7; 43; 65].

Изучение молекулярных механизмов запрограммированной гибели клеток имеет большое значение в медицине, в том числе в клинике внутренних заболеваний. Финал жизненного клеточного цикла характеризуется стадийностью. На начальном этапе изменяется фосфолипидный состав мембраны, хотя анатомически она еще сохранена и функционирует. Фосфатидилсерин (ФС), в условиях физиологии находящийся на внутренней поверхности мембраны, экстернирует на ее внешнюю поверхность [45; 49; 68; 117]. Аннексин А5 (ANXA5) обладает способностью связываться с ФС. Соответственно, окрашивание ANXA5 специфическим красителем 7-аминоактиномицина D (7AAD) позволяет идентифицировать лимфоциты на ранних этапах апоптоза [23; 25; 29; 119]. Интерес представляет выявление и анализ процессов апоптоза у пациентов с организуемой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [10; 16; 50; 93; 206].

Выявление механизмов нарушения регуляции апоптоза при организуемой пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, позволит определить клинические и функциональные особенности течения данного заболевания, и как следствие – возможность коррекции нарушения регуляции запрограммированной гибели клетки. Исследование частоты встречаемости интактных клеток и патологических форм (ANXA5+7AAD-клетки) у лиц данной группы позволит оценить течение воспалительного процесса, предупредить нарушение микроциркуляции, фиброобразование и других осложнений [5; 9; 70; 83; 143; 186; 221].

## Степень разработанности темы исследования

Поражение паренхимы легких и тяжелое течение пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, оказывает значительное влияние на качество жизни пациента, ухудшает прогноз заболевания и увеличивает расходы на ведение данной категории больных [36; 42; 51; 71; 80].

Несмотря на большое количество экспериментальных данных, в современной российской медицинской литературе, на наш взгляд, до сих пор остаются не исследованными показатели клеточного апоптоза в комплексе с результатами традиционных лабораторно-инструментальных методов исследования при пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2. Таким образом, необходимым представляется изучение особенностей исходов пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, с учетом наиболее значимых прогностических факторов [19; 20; 37; 55; 77; 78; 102; 139; 182; 193].

Достоверность полученных в данной диссертационной работе результатов определяется дизайном исследования с применением критериев доказательной медицины, объемом выборки и использованием современных методов клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования [15; 24; 73; 76; 98; 107; 141; 148; 161; 175].

## Цель исследования

Оптимизация прогнозирования развития пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на основе изучения клинико-функциональных показателей, уровня ANXA5 и индексов клеточной реактивности – лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ).

## Задачи исследования

1. Определить уровень ANXA5 и частоту встречаемости гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на этапе стационарного лечения в динамике.

2. Изучить уровень ANXA5 и частоту гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике (через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе).

3. Определить показатели ЛИИ и НЛИИ с определением частоты встречаемости повышенных их значений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на стационарном этапе лечения в динамике.

4. Определить показатели ЛИИ и НЛИИ с определением частоты встречаемости их повышенных значений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на амбулаторном этапе (через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе).

5. Определить пороговые уровни предикторов развития пульмональных осложнений с помощью ROC – анализа.

6. Разработать алгоритм прогнозирования развития пульмональных осложнений в течение 6 месяцев после выписки из стационара у больных с организуемой пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

## Научная новизна

Определены уровни ANXA5 и частота встречаемости гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике (при поступлении, выписке из стационара и через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе).

Определены показатели ЛИИ и НЛИИ, с определением частоты встречаемости повышенных их уровней, у больных с пневмонией, ассоциированной

с SARS-CoV-2, в динамике (при поступлении, выписке из стационара и через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе).

### Теоретическая и практическая значимость работы

Дана комплексная оценка взаимосвязей между исходами пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, и ANXA5, индексов клеточной реактивности (ЛИИ и НЛИ).

Определены пороговые уровни предикторов развития пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с помощью ROC – анализа.

Разработан алгоритм прогнозирования развития пульмональных осложнений в течение 6 месяцев после выписки из стационара у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

### Методология и методы исследования

В ходе диссертационного исследования использовались методы научного познания с применением системного подхода, основанного на принципах доказательной медицины.

Теоретическую основу исследования составили работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные изучению патогенетических основ апоптоза и индексов клеточной реактивности в развитии пневмонии. Также было изучено влияние уровня ANXA5 и гематологических индексов клеточной реактивности на прогноз течения бронхолегочных заболеваний и их осложнений. Анализ этих работ послужил основанием для формулирования цели и задач исследования.

Для достижения поставленной цели и выполнения задач исследования был разработан дизайн исследования с установленными критериями включения, невключения и исключения пациентов. При проведении исследования и



обработке данных использовались как общенаучные методы (анализ, синтез, дедукция, наблюдение, сравнение, формализация), так и специальные (физические, инструментальные, лабораторные методы исследования, статистические методы в медицине).

### Положения, выносимые на защиту

Выявлено, что уровень ANXA5 у больных с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на этапе стационарного лечения статистически значимо превышал значения в контрольной группе. Шанс выявления гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был в 2,43 раза выше, чем в группе контроля. Через 6 месяцев амбулаторного наблюдения уровень ANXA5 не достигал уровня данного показателя в группе контроля.

Установлено, что показатели ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на этапе стационарного лечения были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Через 6 месяцев амбулаторного наблюдения показатели ЛИИ и НЛИ не достигали значений в группе контроля.

Обнаружены корреляционные связи прямой направленности между уровнем ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и рядом клинико-инструментальных характеристик, а также возрастом пациентов, количеством сопутствующих заболеваний. Установлены корреляционные связи обратной силы с уровнем сатурации кислорода крови.

Результаты валидации разработанного алгоритма прогнозирования развития пульмональных осложнений на независимой выборке пациентов в течение 6 месяцев после выписки из стационара у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, подтверждают его прогностическую эффективность.

## Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на Международной научно-практической конференции «Наука, общество, технологии: проблемы и перспективы взаимодействия в современном мире» (Петрозаводск, 2024), Всероссийской научно-практической конференции «Всероссийский научный форум студентов и учащихся – 2024» (Петрозаводск, 2024), II Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (г. Екатеринбург, 2024), IX Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2024) и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### Внедрение результатов исследований в практику

Результаты исследования внедрены в учебные материалы и лекции, используемые для обучения ординаторов и врачей, проходящих профессиональную переподготовку на кафедрах кардиологии ФПО и госпитальной терапии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Полученные результаты также нашли практическое применение в работе отделения пульмонологии ГБУЗ АО АМОКБ и ГБУЗ АО «ГКБ №2 имени братьев Губиных», что подтверждено актами внедрения.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр внутренних болезней педиатрического факультета, госпитальной терапии, клинической иммунологии с курсом ПДО, кардиологии ФПО, клинической фармакологии, профилактической медицины и здорового образа жизни, пропедевтики внутренних болезней, медицинской реабилитации, химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, 2024).

## Публикации

По теме диссертации опубликованы 10 научных работ, из них 7 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в международной реферативной базе Scopus.

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка условных сокращений. Текст диссертации представлен на 158 страницах машинописного текста и содержит 65 таблиц, 8 рисунков и 4 клинических примера. Библиографический список включает 276 источников, из них 29 – отечественных 247 – зарубежных.

## Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией у взрослых и детей: прогнозирование течения и исход заболевания».

## Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, раз-

работаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производил сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи. Личный вклад автора составляет 88%.

#### Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления о процессе апоптоза

Апоптоз представляет собой высокоорганизованный процесс поддержания гомеостаза тканей путем удаления поврежденных клеток во время разрешения патологических событий, таких как инфекции и воспаление [14; 21; 37; 117; 118; 266; 276]. Присутствие контролируемой гибели клеток было выявлено в различных типах клеток и тканей еще в середине девятнадцатого века. Однако только после введения объединяющего термина «апоптоз» в 1972 году Керром с соавторами важность этого повсеместного процесса была стала несомненной. С того времени стало ясно, что апоптоз играет важную роль не только в поддержании клеточного гомеостаза в организме, но и вовлечен в различные патологические процессы [99; 154; 241; 274].

С современных позиций апоптоз понимается как процесс клеточной гибели, характеризующийся уменьшением размера клетки, конденсацией и фрагментацией хроматина, уплотнением внешних и цитоплазматических мембран без выброса содержимого клетки в окружающую среду. С биохимической точки зрения апоптоз представляет собой активную форму клеточной смерти, требующую затрат энергии и синтеза макромолекул. Смерть клетки в этом случае является результатом исполнения генетической программы или реакцией на внешние сигналы [52; 72; 268].

Многоклеточные организмы эволюционировали механизм запрограммированной гибели клеток, которая является важной в работе иммунной системы, помогая устранять поврежденные, инфицированные или устаревшие клетки на протяжении всего жизненного цикла. Нарушения этого процесса связаны с различными дефектами развития и заболеваниями [6; 41; 115; 202].

До последнего времени апоптоз рассматривался как самостоятельный изолированный процесс, но недавние исследования указывают на влияние апоптотических клеток на живые клетки [12; 248; 257].

Программа апоптоза основывается на следующих ключевых этапах: 1) запуск процесса апоптоза; 2) инициация работы проапоптотических белков; 3) последовательная активация каскада каспаз, которые разрушают определенные белки в клетке; 4) деградация внутриклеточных органелл или их реконструкция.

Во время апоптоза происходят последовательные морфологические и биохимические изменения (например, воздействие фосфолипидов, активация каспаз, митохондриальная дисфункция, фрагментация ДНК). Сообщалось об оптических реагентах для обнаружения этих событий, но многие зонды воздействуют на клетки, что ограничивает их использование для неинвазивного обнаружения апоптоза *in vivo*. В частности, эти ограничения затрудняют исследования в физиологических условиях (например, прижизненная визуализация).

На ранних стадиях апоптоза плазматическая мембрана подвергается глубокому ремоделированию, что способствует воздействию на фосфолипиды, содержащие ФС группы. Реагенты, которые связываются с ФС, экспонированным на плазматической мембране (например, ANX) имеют преимущества перед теми, которые контролируют внутриклеточные изменения (например, активацию каспаз, фрагментацию ДНК), поскольку они не требуют клеточной пермеабиллизации или фиксации. Однако флуоресцентно-меченные ANX и полярно-чувствительные ANX требуют высоких концентраций свободного  $\text{Ca}^{2+}$  ( $>1$  мМ) для обеспечения оптимального связывания фосфолипидов, что ограничивает их эффективность в гипокальциемических участках, которые часто встречаются в затронутых тканях. Более того, ANX ингибируют поглощение апоптотических клеток фагоцитами, что исключает количественный анализ индуцированного терапией апоптоза *in vivo* [20; 233; 258].

Клетки, подвергающиеся апоптозу или некрозу, имеют четко выраженные морфологические особенности. Отличительной чертой апоптотического пути является воздействие ФС на клеточную поверхность, происходящее на начальной или ранней стадии апоптоза, за которым следуют образование мембранных пузырей, фрагментация ядра, уменьшение клеточного объема и образование апоптотических телец. Морфологические особенности запрограммированного некроза включают ранний разрыв плазматической мембраны, быстрое цитоплазматическое и ядерное набухание и разрушение органелл. Сочетание микроскопии и проточной цитометрии в одном приборе позволяет за короткий промежуток времени получать изображения светлого поля и до 10 каналов флуоресценции в 20-кратном увеличении нескольких тысяч клеток. Кроме того, можно анализировать различные характеристики изображения, получая ценную информацию о функциях клеток [86; 97; 165; 242].

Для анализа процентного соотношения живых, апоптотических и некротических клеток используется метод двойного флуоресцентного окрашивания клеток красителями ANXA5-FITC и PI. Первый связывается с ФС, который находится исключительно на поверхности апоптотических и некротических клеток, второй проникает в клетки с поврежденной мембраной. Соответственно, апоптотические клетки окрашиваются только ANXA5, в то время как некротические клетки окрашиваются обоими реагентами [110; 241; 274].

Апоптоз приводит к различным изменениям внутри клетки, включая нарушение асимметрии распределения фосфолипидов в плазматической мембране. В ранней стадии апоптоза и активации воспалительных клеток ФС, которые являются AAD, перемещаются на внешнюю поверхность клетки под воздействием активированного протеолитического фермента, чтобы обеспечить раннее распознавание и фагоцитоз [91; 111; 152; 241; 266].

Важно отметить, что в настоящее время вирусные, бактериальные пневмонии, а также другие воспалительные заболевания легочной системы

по-прежнему входят в число наиболее частых причин мировой смертности. Имеются исследования, подтверждающие, что в качестве общей причины воспаления и разрушения тканей при воспалительных заболеваниях легких является сбой в фагоцитарном очищении апоптотических клеток – эффероцитозе. Повышенное количество апоптотических клеток было обнаружено в дыхательных путях пациентов с воспалительными заболеваниями легких [8; 14; 89; 133].

Вирус SARS-CoV, вызвавший эпидемию атипичной пневмонии, также вызывает апоптоз в клетках человека. Archer S.L. с соавторами (2022) заключили, что запрограммированная клеточная гибель в данном случае происходит путем стимуляции транскрипции гомологичных хромосом, имитирующих белки хозяина, а также путем трансдукции вирусными белками, которые взаимодействуют с белками хозяина, регулирующими апоптоз [15; 37; 50; 112; 184].

## 1.2 Патогенетическая роль ANXA5 при заболеваниях bronхолегочной системы

ANX – это семейство молекул, связывающих кальций или фосфолипиды, которые встречаются в основном у эукариот, отсутствуют в дрожжах и прокариотах. Обычно они расположены внутри клетки большинства эукариотических организмов, однако некоторые ANX также имеют возможность секретироваться. Существует более 100 ANX, выявленных у разных видов. Примерно 12 из этих ANX были идентифицированы у людей и им присвоены номера ANX A1-A11 и A13 с различным распределением и экспрессией тканей. Гены ANX выполняют множество функций и изучаются в международных исследованиях уже более 40 лет. У людей в последнее время внимание было обращено на участие семейства ANX в возникновении различных патологий. ANX, присутствующие как внутри, так и снаружи клеток, в настоящее время интенсивно изучаются в качестве биомаркеров клеточного мета-



болизма и потенциальных терапевтических мишеней при воспалительных состояниях, неоплазиях и восстановлении тканей [23; 25; 28; 47; 229].

Суперсемейство ANX содержит более 1000 белков. Все ANX имеют схожее структурное ядро, которое высоко консервативно у всех членов суперсемейства. Это ядро состоит из четырех гомологичных доменов примерно по 70 аминокислотных остатков (за исключением ANXA6, который содержит восемь доменов) и придает ANX общую трехмерную структуру [147].

ANX состоят из  $Ca^{2+}$  и мембрано-связывающих молекул с четырьмя или восемью повторяющимися единицами аминокислот и N-концевым доменом. Способность ANX связываться с фосфолипидами в клеточных мембранах обеспечивает возможную роль в течении вирусной инфекции, особенно в регуляции эндоцитоза и экзоцитоза. Поэтому, учитывая различные  $Ca^{2+}$ -зависимые каналы на клеточных мембранах, ANX могут влиять на различные процессы, такие как воспаление, сигнализация и пролиферация, выполнять иммуномодулирующие функции при вирусных инфекциях и бактериальных повреждениях легких [75; 239].

Глюкокортикоид-индуцированные белки, в частности ANXA1, наделены функциями регуляции воспалительных клеток. Биологическое воздействие ANXA1 различается в зависимости от его внутриклеточной и внеклеточной локализации. Внеклеточная форма ANXA1 способствует миграции клеток и инвазии раковых клеток, главным образом, через взаимодействие с определенными рецепторами, включая семейство формил-пептидных рецепторов (FPR) и связанные с G-белком. Фиброз периферических дыхательных путей является причиной ограничения воздушного потока при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [261]. Противовоспалительный белок ANXA1 модулирует несколько ключевых биологических событий во время воспаления и его N- FPR 2 оказывают защитное действие при фиброзе органов. Отсутствие ANXA1 потенцирует гранулематозное воспаление в легких, что приводит к усиленному повреждению легких. Кроме того, отсутствие ANXA1 способствует развитию неконтролируемого нейтрофильного

воспаления в легких, выработке цитокинов, повреждению легких с развитием их дисфункции [23; 29; 73; 231].

В своих исследованиях Lai T. с соавторами (2018) оценили корреляцию между экспрессией ANXA1 и клиническими показателями (например, функцией легких), а также исследовали воздействие экстракта сигаретного дыма на экспрессию ANXA1 [69; 116; 212].

Lai T., Li Y. и Mai Z. (2018) в своих научных трудах описали, что экстракт сигаретного дыма может стимулировать клетки бронхиального эпителия человека к выработке ANXA1, что играет значимую роль в патогенезе ХОБЛ. Уровень ANXA1 в сыворотке был существенно выше у пациентов с III или IV стадиями согласно рекомендациям Глобальной инициативы ХОБЛ (GOLD), чем у пациентов с I или II стадиями. Это открытие позволило предположить, что на концентрацию циркулирующего ANX у пациентов с ХОБЛ могут также влиять другие местные или системные факторы в дополнение к воздействию сигаретного дыма [116; 225; 244].

ANXA1 может модулировать воспалительные реакции посредством регуляции продукции цитокинов. Кроме того, ANX способствует рекрутированию моноцитов и клиренсу апоптотических лейкоцитов макрофагами, что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов и увеличению высвобождения иммуносупрессивных молекул. Это значит, что ANXA1 повышен у пациентов с ХОБЛ в попытке ослабить обострение воспалительной реакции [69; 73; 171].

Помимо увеличения инфильтрации лейкоцитов, Juliana P. Vago с соавторами описал процесс неконтролируемого распространения бактерий в кровотоке при дефиците ANXA1, а также повышение экспрессии генов плотного соединения и усиление макрофагового фагоцитоза бактерий [47; 212; 213].

В работе Sun-Hye Lee с соавторами (2018) было определено, что уровни ANXA1 снижены у курильщиков или пациентов с обострением бронхиальной астмы, а также муковисцидозом [120; 228]. Однако отсутствовала зависимость между уровнем ANXA1 и возрастом, стажем курения, индексом

массы тела (ИМТ), количеством лейкоцитов и уровнем общего IgE. Кроме того, экспериментальные исследования Sun-Hye Lee, Pureun-Haneul Lee показали, что ANXA1, а также ANXA5 связаны с развитием и прогрессированием астмы [122; 198; 223; 232]. В этом исследовании уровни ANXA1, ANXA5 в плазме были увеличены у пациентов с бронхиальной астмой, но снижены у пациентов с ее обострением. Можно сделать вывод, что уровни ANXA1 и ANXA5 играют значительную роль в патогенезе астмы и могут быть многообещающими маркерами обострения бронхиальной астмы и воздействия загрязнителей воздуха на человека [100; 121; 122; 262].

Доказано, что фагоцитоз, стабильность легочного барьера и противовоспалительные действия ANXA1 (активация провоспалительных цитокинов и большого количества нейтрофилов) имели решающее значение для баланса воспаления, способствующего клиренсу бактерий при одновременном предотвращении повреждения легких. Исследования подтверждают, что ANXA1 играет важную роль в работе иммунной системы при инфекционных заболеваниях легких. В частности, миметика ANXA1 может представлять собой важную фармакологическую стратегию для устранения вирусных и бактериальных инфекций в дыхательных путях [101; 174; 177; 210].

ANXA2 также известный как хромбиндин-8, липокортин II и плацентарный антикоагулянтный белок, присутствует во многих клетках, включая эндотелиальные клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тробластные клетки и эпителиальные клетки. Транслокация тетрамера ANXA2, экспрессируемого в виде тетрамера с кальций-связывающим белком S100A10 на клеточную поверхность, является ключевым этапом регуляции фибринолиза и служит корцептором для тканевого плазминогена [53; 88; 147]. У людей повышенная экспрессия ANXA2 связана с гиперфибринолизом и кровотечением, тогда как снижение экспрессии ANXA2 ухудшает фибринолиз клеточной поверхности и может представлять собой фактор риска венозной тромбозной эмболии [54; 123].

ANXA2 выполняет ряд защитных функций в инфекционных процессах и также участвует в жизненном цикле примерно 13 вирусов человека через взаимодействие с рецепторами, что включает проникновение через рецептор-опосредованный эндоцитоз или прямое слияние мембран, репликацию, сборку и высвобождение [22; 42; 238].

Учитывая широкий спектр функций, была разработана рабочая модель, изображающая противовоспалительную роль ANXA2 на различных стадиях воспаления. На начальной фазе ANXA2 ограничивает проницаемость сосудов, тем самым модулируя рекрутирование лейкоцитов и последующее высвобождение ими медиаторов воспаления. ANXA2 также поддерживает восстановление внутренней мембраны, модулируя активацию воспаления, и участвует в биогенезе фагофора при аутофагии, тем самым способствуя удалению патогенов и поврежденных органелл. Позже ANXA2 обеспечивает ангиогенез и заживление тканей. [42; 84; 125].

При сепсисе и воспалении ANXA2 играет разную роль на определенных стадиях патологического процесса. На ранних стадиях он ограничивает проницаемость сосудов, предотвращая отек, экстравазацию и тем самым модулирует рекрутирование лейкоцитов и высвобождение медиаторов воспаления. В течение нескольких часов он защищает внутренние мембраны, предотвращая действие воспалительных процессов, защищая мембраны лизосом и подавляя выработку и высвобождение цитокинов. На поздних стадиях он способствует ангиогенезу и заживлению. Однако ANXA2 может служить местом адгезии и проникновения бактерий, что приводит к провоспалительному действию, вызывая апоптоз и высвобождение воспалительных цитокинов, может способствовать вирусной инфекции и репликации, а чрезмерный ангиогенез, индуцированный ANXA2, может вызывать повреждение тканей. Более низкие уровни ANXA2 коррелируют с повышенной вероятностью сепсиса, а способность к выработке плазмина значительно снижается у пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [125; 128; 238].

ANXA3 участвует в иммунных и воспалительных процессах. По данным Hong-Xiang Lu с соавторами, изучавшими изменения экспрессии мРНК ANXA3, было выявлено, что уровни мРНК ANXA3 значительно повышались во время сепсиса, концентрации ANXA3 в плазме пациентов с сепсисом были намного выше, чем у здоровых лиц. Кроме того, ANXA3 может способствовать выживанию нейтрофилов, регулируя экспрессию каспазы-3, что, в свою очередь, может способствовать повреждению органов-мишеней во время сепсиса [49; 135; 207; 240].

### 1.3. Данные отечественных и зарубежных ученых по прогнозированию течения COVID-19 и развитию постковидных осложнений

Пандемия COVID-19 унесла более 4,31 миллиона человеческих жизней. Это заболевание, характеризующееся высокой контагиозностью и тяжестью течения, стало глобальной проблемой общественного здравоохранения. Очевидно, что борьба с этой пандемией и сегодня является одним из самых актуальных социальных вопросов мирового масштаба [19; 66; 129; 208; 249]. Имеющиеся данные о COVID-19 позволяют предположить, что ее течение является сложным и иногда непредсказуемым, с возможными долгосрочными осложнениями, известными как «постковидный синдром». В настоящее время известно, что клинические проявления COVID-19 могут варьироваться от бессимптомной инфекции до полиорганной дисфункции и острого респираторного дистресс-синдрома [27; 32; 107; 149; 162; 167].

Вирус SARS-CoV-2 имеет более высокую аффинность связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) и трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2), присутствующими в легких благодаря определенным белкам-резидентам в вирусной структуре. Вирус связывается с такими рецепторами, как катепсин L1, CD147 и GRP78. Это приводит к активации таких провоспалительных факторов, как цитокины (интерлейкин (IL)-6, IL-2, IL-1 и фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ ), хемокины (IL-6, IL-2, IL-1 и

TNF $\alpha$ , IL-8 и оксантин), белки клеточной адгезии (ICAM, V-CAM-I и  $\epsilon$ -селектин) и индуцируемые ферменты (NOS и COX II), что вызывает тяжелое воспаление [78, 183, 271]. Высвобождающиеся цитокины и хемокины могут вызывать нарушение регуляции воспалительной реакции, а также цитокиновый шторм, вызывающий полиорганную недостаточность [164; 200; 206; 216; 221; 227]

Как только вирус проникает в альвеолярные эпителиальные клетки, он реплицируется и стимулирует выработку различных цитокинов, которые обуславливают развитие воспаления. Воспалительная реакция сопровождается повреждением тканей, дополнительно провоцируя клетки миофибробластов, которые не только инициируют отложение коллагена, но также стимулируют медиаторы, такие как трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  принадлежит к семейству цитокинов, которые играют существенную роль в активации фибробластов и усилении фиброза, что является признаком хронического поражения сосудов, и может указывать на легочный фиброз [56; 78; 124; 130].

В последние годы внимание исследователей направлено на изучение патогенеза, клинической картины вирусных ковидиндуцированных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, а также развитие постинфекционных осложнений. Инфекция возникает в результате взаимодействия патогена (например, бактерии, грибка или вируса) с организмом-хозяином, что приводит к инвазии в ткани, пролиферации патогена, продукции токсинов и повреждению клеток. Первой реакцией хозяина-млекопитающего на инфекцию является воспаление, опосредованное врожденной иммунной системой и не являющееся специфичным для возбудителя. Последующий адаптивный иммунный ответ очень специфичен для вторгающегося патогена и обычно обеспечивает длительную защиту [1; 3; 109; 185; 205; 230; 275].

Большой интерес представляют работы Canacik O., Sabirli R., Altintas E. (2021), где было показано, что уровни ANXA1 в сыворотке могут быть полезным биомаркером при диагностике пневмонии при COVID-19 и опреде-

лении объема лечения в отделении интенсивной терапии у пациентов при поступлении в отделение неотложной помощи. Более низкий уровень ANXA1 в сыворотке крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 доказывает роль белка ANXA1 при определении тяжести клинического течения и балансе про- и противовоспалительных механизмов. Многие биомаркеры, которые являются обычными или нестандартными лабораторными параметрами, были проанализированы как при диагностике заболевания, так и при прогнозировании клинического течения на протяжении всей пандемии COVID-19 [29; 31; 140; 197; 214; 235].

В своем исследовании Busch М.Н. и соавторы (2022) продемонстрировали, что уровень ANXA1 значительно увеличивается у пациентов с умеренным и тяжелым течением COVID-19 при поступлении и во время госпитализации. Это увеличение связано с повышенными маркерами воспаления и повреждением эндотелия. Клинически повышенный уровень ANXA1 при поступлении предсказывает повышенный риск тромботических событий у пациентов с COVID-19 [130; 132; 163; 187]. ANXA1 является медиатором резолюции воспаления и способен противодействовать гипервоспалению. Этот белок связан с маркерами воспаления, такими как анафилатоксин C5a, и повреждением эндотелия. ANXA1 проявляет свои противовоспалительные свойства, активируя рецептор FPR2 на нейтрофилах, что приводит к увеличению отслойки нейтрофилов от сосудистой стенки, снижению трансмиграции нейтрофилов в пораженную зону и улучшению апоптоза нейтрофилов. Уровень ANXA1 не различался у пациентов с умеренным и тяжелым течением COVID-19 при поступлении и в процессе болезни, несмотря на повышение уровня некоторых маркеров воспаления у пациентов с тяжелым течением, включая СРБ и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR). Способность секретировать более высокие уровни ANXA1 для буферизации провоспалительного состояния в конечном итоге была превышена у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [199; 236].

Доказано также, что более высокие уровни ANXA1 были связаны с негативными клиническими результатами течения заболевания. Связь между ANXA1 и неблагоприятными исходами может отражать взаимное увеличение ANXA1 у пациентов с чрезмерным воспалением. Что касается тромботических событий, неизвестно, участвует ли ANXA1 непосредственно в регуляции каскада свертывания крови и активации тромбоцитов, или же участие это косвенное – за счет снижения участия нейтрофилов. Однако общепризнано, что гиперкоагуляция, вызванная COVID-19, связана с чрезмерным воспалением посредством образования внеклеточных ловушек нейтрофилов и активации комплемента, что запускает внутренний путь коагуляции. Таким образом, повышенное образование внеклеточных ловушек нейтрофилов может сопровождаться высвобождением внутриклеточного ANXA1. Авторы продемонстрировали, что уровень проразрешающего медиатора воспаления ANXA1 увеличивается в сыворотке пациентов с умеренным и тяжелым течением COVID-19 и связан с неблагоприятными клиническими исходами [29; 270].

Для большинства людей COVID-19 является саморазрешающейся инфекцией дыхательных путей легкой или средней степени тяжести, однако у 20% инфицированных пациентов развиваются тяжелые респираторные осложнения, которые в крайних случаях (5%) прогрессируют до ОРДС, дыхательной недостаточности (ДН) и летального исхода [11; 74; 106; 127].

С момента начала пандемии COVID-19 усилия исследователей были сконцентрированы на поиске эффективных методов лечения органных дисфункций, которые наблюдаются в начальном периоде заболевания. При этом изучению возможных отдаленных последствий COVID-19 уделено недостаточно внимания. Понимание точного механизма развития хронического ущерба для различных органов при COVID-19 требует всестороннего исследования. Экспрессия ACE2 во многих органах может объяснить способность SARS-CoV-2 инфицировать внелегочные органы. В клинической практике у ряда пациентов с COVID-19 отмечается старт или прогрессирование различ-



ных заболеваний, некоторые из которых способны не только ухудшить состояние здоровья, но и привести к летальному исходу. Это поражение сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, васкулит и аритмии), нарушения функции почек, печени, репродуктивной и нервной систем [93; 131; 182; 204; 247; 255].

Одним из наиболее серьезных долгосрочных последствий у пациентов с COVID-19 является фиброз легких. Ожидается, что серьезные проблемы, связанные с легочным фиброзом и оптимизацией респираторного наблюдения после COVID-19, будут решены в ближайшем будущем. Кроме того, пожилой возраст с ограниченной функцией легких и ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями, такими как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония и ожирение, увеличивают риск развития фиброзных изменений легких у лиц со сниженной толерантностью к физической нагрузке. Антифибротические препараты в настоящее время проходят клинические испытания. Однако для улучшения качества жизни пациентов с постковидным легочным фиброзом необходимо детальное наблюдение и индивидуальная реабилитация [50; 71; 218; 250].

Существует несколько предполагаемых факторов, связанных с развитием фиброза после COVID-19. Это пожилой возраст, мужской пол, тяжесть заболевания, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, продолжительность пребывания на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), курение и хронический алкоголизм [40; 253].

Углубленное изучение данной проблемы было произведено Guri A. с соавторами (2023), которые выявили, что у курильщиков в 1,4 раза выше вероятность развития тяжелых симптомов COVID-19 и в 2,4 раза выше вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии, необходимости ИВЛ или смерти по сравнению с некурящими. Хронический алкоголизм связан с рецидивирующим аспирационным пневмонитом и/или пневмонией, приводящими к хроническому окислительному стрессу, воспалению и ин-

дукции TGF- $\beta$ , что увеличивает риск развития ОРДС и потенциально может привести к легочному фиброзу [71; 134].

Легочный фиброз обычно возникает после ОРДС, который представляет собой тяжелую острую форму микрососудистых поражений легких, которую можно разделить на две фазы: немедленную экссудативно-воспалительную и пролиферативную, характеризующуюся гиперплазией альвеолярных эпителиальных клеток [150; 158]. Было замечено, что пациенты, инфицированные вирусом SARS-CoV-2, имеют более высокий риск развития ОРДС, как сообщалось в одном из когортных исследований, где у 40% пациентов ОРДС возник после госпитализации, что делает его одним из предикторов ранней смерти. Характеристики легочного фиброза включают реэпителизацию, активацию фибробластов и повышенное отложение коллагена. Легочный фиброз может быть вызван вирусом SARS-CoV-2 в двух случаях: 1) Прямое повреждение легких, вызванное постоянным захватом вирусом спайк-белков на рецепторах ACE2. Травмы, полученные во время этого процесса, активируют механизм восстановления; однако из-за чрезмерной вирусной инвазии заживление происходит аномально и приводит к развитию легочного фиброза. 2) Во время вирусной инфекции инициируются иммуноопосредованные воспалительные реакции из-за постоянной агрегации макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов в месте повреждения и распространения профибротических и провоспалительных факторов [87].

При легочном фиброзе отложение внеклеточного матрикса значительно увеличивается и вызывает раздражение нормальной паренхимы легких, что еще больше способствует расширению интерстициального матрикса, ослабляет капилляры и приводит к ДН [144; 186]. Всякий раз, когда легочная ткань повреждена, коллаген и фибронектин способствуют образованию фиброзной ткани, что является нормальным этапом процесса восстановления ткани. Первоначально эти повреждения активируют фибробласты, помогая вызвать сокращения сосудов, а также секрецию медиаторов воспаления, которые способствуют заживлению поврежденных тканей [168]. Повторяюще-

еся и продолжительное восстановление легочной ткани индуцирует действие многих медиаторов воспаления и нарушает нормальную архитектуру легких. В целом, повреждение альвеолярного эпителия запускает высвобождение профибротических цитокинов, которые усиливают пролиферацию фибробластов легких и инициируют легочный фиброз [83].

Ранее изучалось, могут ли лабораторные параметры, такие как соотношение моноцитов/лимфоцитов, СРБ, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ИЛ-6, D-димер, p-селектин, кальпротектин и сурфактант, использоваться в качестве биомаркеров для клинической диагностики, прогнозирования течения и исхода COVID-19. Чувствительность маркеров для диагностики COVID-19, упомянутых в этих исследованиях, варьировалась от 66% до 97,5%. Уровни ANXA1 в сыворотке в этом исследовании имели чувствительность 80% и специфичность 54,1%, что может свидетельствовать о том, что уровни ANXA1 в сыворотке могут быть полезным маркером в диагностике COVID-19. Чувствительность уровней СРБ, ИЛ-6 и ЛДГ в клинической диагностике составила 66%, 73% и 77% соответственно. Таким образом, ANXA1 можно рассматривать как более мощный предиктор по сравнению с этими маркерами [33; 105; 147; 180; 190; 201]

Использование экзогенных кортикостероидов (особенно дексаметазона) при тяжелой/критической инфекции COVID-19 рекомендовано руководством ВОЗ по лечению COVID-19 и внедрено в клиническую практику. Исследование Canasik O. показало, что одним из показателей ответа на терапию глюкокортикоидами у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, с использованием экзогенных стероидов может быть ANXA1. В исследовании более низкий уровень ANXA1 в сыворотке у пациентов с тяжелым/критическим состоянием по сравнению с пациентами с легким течением и контрольной группой позволил предположить, что гипервоспаление из-за COVID-19 и обострение септической клиники могут быть связаны со снижением уровня эндогенных глюкокортикоидов. Когда рассматривается влияние экзогенной терапии кортикостероидами на уровни эндогенных кортикоидов

и роль глюкокортикоидов в лечении COVID-19, механизм ответа на терапию глюкокортикоидами может быть через определение уровня ANXA1 [31; 104; 138; 159; 203].

Patil P. с соавторами (2021) проанализировали и доказали важность роли маркера апоптоза ANXA2 в патогенезе SARS-CoV-2 и постинфекционных осложнений, а также доказали непосредственное участие ANXA2 в репликации SARS-CoV-2 [155; 157; 219; 238].

ANXA2 имеет решающее значение для защиты от фиброза легких, поскольку он необходим для стимуляции эндогенного тканевого активатора плазминогена для лизиса тромбов, влияет на клиренс фибрина и фибринолиз в легких. Ингибирование ANXA2 антителами, индуцированными SARS-CoV-2, может ослабить фибринолиз, усилить протромботическое состояние, вызвать диффузное альвеолярное повреждение и легочный фиброз у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [4; 7; 246].

В своих исследованиях Davitt E. с соавторами (2022), изучившими нарушение регуляции иммунной системы при SARS-CoV-2, описали патофизиологию цитокиновых штормов, приводящих к разрушительному гипервоспалению, в то время как дополнительные исследования продемонстрировали глубокое долговременное подавление иммунитета. Авторы доказали, что у пациентов с COVID-19 могут наблюдаться повышенные уровни воспалительных цитокинов по сравнению с пациентами, не находящимися в критическом состоянии. У 3-4% пациентов с COVID-19 на фоне активации цитокинового шторма наблюдалась иммуносупрессия. Связанная с COVID-19 лимфопения является предиктором неблагоприятных исходов и фактором риска вторичных внутрибольничных инфекций, на долю которых приходится 50% предполагаемой смертности, вторичной по отношению к COVID-19 [43; 51; 217].

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает окислительный стресс. Повышенный уровень активных форм кислорода индуцирует воспаление, что приводит к осложнениям после COVID-19. Более того, антиоксидантные маркеры сверх-

экспрессируются и, таким образом, антиоксиданты могут снизить развитие осложнений после COVID-19. Интересно, что высокий уровень рецепторов конечных продуктов гликозилирования (RAGE) вовлечен в процесс образования легочного фиброза, а также коррелирует с риском смертности от COVID-19. RAGE в основном экспрессируется в легких, особенно в случае окислительного стресса [48; 58; 192].

Оценка взаимосвязи между митохондриальными регуляторными белками и легочными осложнениями после COVID-19 в контексте окислительного стресса была произведена Siekacz K. с соавторами (2023). В данной работе авторы доказали, что вирус может влиять на функцию и структурные изменения митохондрий. Во время острой фазы инфекции SARS-CoV-2 вирусные белки, локализованные в митохондриях, нарушают клеточный метаболизм, что вызывает: повышение уровня активных форм кислорода в митохондриях, нарушение передачи сигналов  $Ca^{2+}$ , изменение числа копий митохондриальной ДНК, снижение мембранного потенциала и массы митохондрий. Все эти факторы могут влиять на кинетику слияния и деления митохондрий, а также на их размер, структуру и распределение внутри клеток-хозяев, инфицированных вирусом. Более того, исследование показало, что вирусные белки противодействуют стрессу, вызванному вирусной инфекцией, что приводит к фрагментации и агрегации митохондрий. Поврежденные митохондрии высвобождают мДНК, что способствует высвобождению активных форм кислорода митохондриального происхождения. Это, в свою очередь, приводит к активации воспалительных путей, высвобождению цитокинов и развитию легочных осложнений после COVID-19 [8; 13; 193].

В результате изучения постковидных осложнений Zong M. с соавторами (2021) было продемонстрировано повышение уровня TGF- $\beta$ , CCL18 и интерферона-альфа у пациентов, выздоровевших от COVID-19, но с фиброзом легких, что говорит о стойкой иммунологической дисфункции. Интерфероны участвуют в иммунопатогенезе постковидного синдрома, соответственно, недостаточная продукция интерферона может быть фактором риска легоч-

ных осложнений после COVID-19. Помимо этого, учеными было доказано, что повышенные уровни циркулирующих цитокинов, за исключением интерферонов, могут индуцировать фиброз легких после COVID-19, хотя возможная роль интерферонов в антифиброзном лечении остается неясна [195; 245].

В своих исследованиях Alhiyari M. A. и соавторы (2021) показали, что TNF- $\alpha$  является одним из основных цитокинов, ответственных за фиброз легких после COVID-19. Было доказано, что TNF- $\alpha$  является предиктором долгосрочных легочных осложнений у пациентов после COVID-19. Помимо этого, ингибирование TNF- $\alpha$  и IL-6 имеет терапевтическое значение при лечении тяжелой формы COVID-19 и может способствовать предотвращению долгосрочных фиброзных последствий [5; 64; 194; 222].

Недавнее исследование Wick K. D. с соавторами (2022) показало корреляцию между TNF- $\alpha$  и RAGE, что подтверждает гипотезу о взаимосвязи повреждения альвеолярного эпителия с персистирующим воспалением. RAGE может перепрограммировать метаболизм клеток легких после заражения SARS-CoV-2, быть связующим звеном между окислительным стрессом, митохондриями и долгосрочными легочными осложнениями, что потенциально может иметь прогностическую ценность для клинической тяжести COVID-19. Хроническая экспрессия цитокинов имеет решающее значение для поддержания активации RAGE и сохранения осложнений после COVID-19 [9; 82; 151; 220].

Jankovic M. с соавторами (2023) изучали взаимосвязь между микроРНК и прогнозированием тяжести течения заболевания у пациентов COVID-19, а также развитием легочного фиброза после COVID-19. МикроРНК играют решающую роль в регуляции экспрессии генов, связаны с пролиферацией и дифференцировкой фибробластов, а также с регуляцией фиброзных сигнальных путей. Кроме того, микроРНК участвуют в регуляции функции митохондрий и клеточных процессов, имеющих отношение к гомеостазу легких. Таким образом, в легочных тканях людей с повреждением легких после

COVID-19 были обнаружены нарушенные микроРНК. Более того, нарушение регуляции микроРНК связано с митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом и воспалением [70; 96; 139; 193; 234].

Часто используемым маркером апоптоза является кальций-зависимый фосфолипид-связывающий белок ANXA5. ANXA5 был описан группой ученых во главе с профессором М. Отто в 1994 году как белок с молекулярной массой 33 кДа. Далее было выявлено, что данный маркер способствует проникновению вирусов в клетки, действуя как альтернативный рецептор для проникновения вируса, в частности вируса гриппа А [156].

ANXA5 представляет собой вспомогательный белок, который способен направлять цитозольную фосфолипазу A2 к мембране активированных тромбоцитов, где он контролирует ее и высоко экспрессируется в типах клеток, включая клетки эндотелия сосудов, которые выполняют барьерную функцию. Белок образует тримеры, которые формируют защитную двумерную кристаллическую решетку, когда он в присутствии кальция связывается с ФС, экспонированным на клеточных мембранах. Эта решетка действует как щит, поскольку ANXA5 конкурирует с факторами свертывания крови и протромбином за связывание с ФС и, тем самым, предотвращает образование протромбинового комплекса и тромбина, что приводит к антикоагуляционному эффекту.

ANXA5 способен приводить к различным клеточным изменениям, включая асимметричное распространение фосфолипидов плазматической мембраны, вытеснение белков свертывания с поверхности фосфолипидов. При этом продуцируется большое количество фосфолипидов, в частности ФС [68; 260]. ФС является неотъемлемым компонентом плазматической мембраны, располагаясь на внутренней мембране здоровых клеток. Перемещаясь на внешнюю поверхность клетки в результате активации протеолитического фермента каспазы-3 в раннюю стадию апоптоза, он действует как сигнал «съешь меня». Тем самым ФС обеспечивает раннее распознавание клетки и ее фагоцитоз [77; 146]. ANXA5 связывается обратимо, специфиче-

ски и с высокой аффинностью с ФС-экспрессирующими клетками. Имеются исследования, подтверждающие, что, в дополнение к обнаруженным антитромботическим эффектам, ANXA5 также обладает возможными диагностическими свойствами в визуализации гибели клеток [85]. Однако в серии исследований Abigail Ajanel с соавторами не было выявлено увеличения базальной поверхностной экспрессии ANXA5 в тромбоцитах пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми донорами (тромбоциты при воздействии агониста не смогли увеличить воздействие ФС), тогда как увеличение экспрессии генов в запрограммированной гибели клеток наблюдалось в тромбоцитах пациентов с острым COVID-19 [2; 142; 172].

ANXA5 защищает клетки от апоптоза и уменьшает воспаление. ФС на клеточных мембранах также является ключевой сигнальной молекулой при апоптозе, передающей сигнал иммунным клеткам о фагоцитозе апоптотических клеток. Защитная способность ANXA5 ингибирует этот фагоцитоз путем физического экранирования поверхностных экспрессирующих лигандов, расположенных рядом с остатками ФС, а также подавляя экспрессию этих лигандов и может играть роль в предотвращении поглощения живых клеток, экспрессирующих ФС. Примечательно, что ANXA5 ингибирует протеолитическую активацию каспазы-3, имеющей решающее значение для апоптоза. ANXA5 также связывается с ФС на микрочастицах, высвобождаемых из тромбоцитов и лейкоцитов. Микрочастицы обладают прокоагулянтными и провоспалительными свойствами и участвуют в развитии ряда заболеваний, включая атеросклероз, рак, аутоиммунные заболевания и сепсис. Мало того, что ANXA5 связывается и защищается, он способен действовать как физическое ограничение образования пузырьков и отделения микрочастиц, его связывание с мембраной микрочастиц достаточно для уменьшения коагулянтных и воспалительных процессов, стимулируемых этими микрочастицами. Кроме того, микрочастицы или внеклеточные везикулы, покрытые ANXA5, легче поглощаются моноцитами и макрофагами [153].



Большой интерес представляют работы Курчо К. с соавторами (2019) по изучению возможности применения ANXA5 для мониторинга апоптоза в реальном времени с помощью флуоресцентно-меченных конъюгатов ANXA5 [39; 113; 114].

В современной литературе имеется достаточное количество исследований, посвященных изучению данного апоптотического маркера. Так, Наумов А.В. с соавторами выявили повышение числа ANXA5-положительных мононуклеаров в крови при эндотелиальной дисфункции, обусловленной разрушением атеросклеротической бляшки [45; 108; 256]. Таким образом, можно говорить о том, что ANXA5 повышает антикоагулянтный потенциал организма при активации прокоагулянтных реакций [16; 209; 260].

В исследовании Ling Li с соавторами (2022) была произведена оценка иммунотерапии рака, терапевтической вакцинации и возникновения противоопухолевого иммунного ответа. Авторы установили, что внутриопухолевое высвобождение белка ANXA5 из внутривенно введенных мезопористых наночастиц генерирует надежный противоопухолевый иммунитет, используя способность первичных опухолей действовать как депо антигена. ANXA5 блокирует иммуносупрессивный апоптоз и способствует иммуностимулирующему вторичному некрозу путем связывания с фагоцитарным маркером ФС на опухолевых клетках [126; 224; 226].

Таким образом, в настоящее время имеется достаточный арсенал маркеров апоптоза для оценки тяжести течения заболеваний и анализа их последствий. Однако до сих пор остаются открытыми и мало освещенными вопросы о влиянии содержания циркулирующих ANXA5 - мононуклеаров на прогноз течения организующейся пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, темпы прогрессирования, а также возникновение последствий перенесенного вирусного процесса.

#### 1.4. Маркеры системного воспаления как предикторы неблагоприятного прогноза при COVID-19

Болезнь COVID-19 унесла жизни миллионов людей во всем мире, и пагубные последствия пандемии COVID-19 оказались более серьезными у уязвимых лиц, включая пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Выявление факторов риска и использование маркеров системного воспаления при диагностике и прогрессировании COVID-19 могут быть эффективными для грамотного ведения пациентов и снижения смертности [65; 179; 243; 252; 273].

В развитии инфекции COVID-19 выделяют две фазы: раннюю и позднюю. В начальной стадии заболевания, проявляющейся легкими симптомами, ключевую роль играют неспецифические механизмы защиты и специфический адаптивный иммунитет, ответственные за удаление коронавируса из организма. Многие инфицированные пациенты переносят эту фазу бессимптомно, что способствует скрытой передаче вируса [67]. При недостаточном иммунном ответе развивается вторая фаза COVID-19, в которой вирус попадает в кровь и распространяется по организму (вирусемия). Тяжелое течение заболевания вызвано развитием пневмонии или острой дыхательной недостаточности (ОДН). На первых этапах процесса происходит активация альвеолярных макрофагов с выделением воспалительных компонентов, включая группу цитокинов IL, таких как IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , и хемоаттрактантов, стимулирующих моноциты и нейтрофилы к миграции через клеточные мембраны. Предполагается, что одним из ключевых проявлений врожденного иммунитета при COVID-19 является увеличение общего числа нейтрофилов, повышение уровня IL-6 и С-реактивного белка (СРБ) в крови. Высокие уровни цитокина IL-1 $\beta$  и хемокина CXCL8 приводят к пролиферации и перемещению нейтрофилов в пораженные ткани, что, в свою очередь, активирует моноциты. Уровень нейтрофилов в крови в данной работе был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом заболевания [137; 181; 272]. Отмечено, что у

пациентов с тяжелыми формами инфекции часто наблюдается изменение уровня лимфоцитов, что может служить прогностическим индикатором. Еще одним значимым гематологическим признаком COVID-19 является тромбоцитопения, коррелирующая с летальностью и увеличением риска развития осложнений [17; 38; 259; 269].

Существующие методы гематологического анализа могут помочь в персонализации терапии. В настоящее время для оценки состояния организма, тяжести течения заболевания доказана эффективность использования интегральных гематологических показателей: индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ЛИИ по Кальф-Калифу, индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов, индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов, НЛИ [173; 267].

Особенности изменения гематологических индексов изучены Прокофьевой Т.В. с соавторами (2023). В качестве маркеров синдрома эндогенной интоксикации выступали гематологические индексы интоксикации (ЛИИ, индекс сдвига лейкоцитов крови, НЛИ), сатурация, удельный вес циркулирующих мононуклеаров крови на стадии раннего апоптоза, маркеры перекисного окисления липидов и белков, показатели антиоксидантной защиты, воспаления, функции почек. Автором было доказано, что между фенотипами синдрома эндогенной интоксикации наблюдалось различное соотношение маркеров перекисного окисления липидов и белков и антиоксидантной защиты [263; 265].

Одними из простых и информативных являются индексы клеточной реактивности, такие как: ЛИИ и НЛИ [34; 79; 124; 215].

Индексы клеточной реактивности характеризуют реакцию органов гемопоеза и иммуногенеза на интоксикационно-токсическую агрессию и степень активизации тканевого распада. ЛИИ представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных и гнойных процессах (нейтрофильные лейкоциты — миелоциты, метамиелоциты — юные, палочкоядерные, сегментоядерные) к клеткам, количество которых при этих про-

цессах может снижаться (лимфоциты, моноциты, эозинофилы). Клиническое значение данных индексов заключается в определении тяжести воспалительного процесса, а также возможности применения его как критерия, помогающего прогнозировать прогрессирование процесса или развитие осложнений. [251; 254; 264].

В пациентов, зараженных коронавирусом, наблюдается изменение состава крови, характеризующееся увеличением числа клеток неспецифической защиты естественного иммунитета, что свидетельствует о нарушении системы макрофагов. Увеличение лейкоцитов, в особенности нейтрофилов, в крови является следствием инфекционного воспаления и патологической реакции организма на патоген. В группе пациентов с тяжелым поражением легких при COVID-19 наблюдалось существенное увеличение ЛИИ, активация неспецифической защиты и развитие немедленной гиперчувствительности. Исследования показали, что развитие иммунодефицита у пациентов с новым штаммом коронавируса является важным фактором в оценке течения заболевания. В выраженных случаях наблюдается усиление неспецифической защиты с нарушением баланса макрофагальной системы и преобладанием эффекторных структур иммунитета [81; 136; 211].

В последнее время соотношение NLR, моноцитов/лимфоцитов, тромбоцитов/лимфоцитов, нейтрофилов/лимфоцитов/тромбоцитов и совокупный индекс системного воспаления (АISI) – это новые маркеры воспаления, которые учитываются при диагностике и прогрессировании различных воспалительных и инфекционных заболеваний, включая COVID-19. Предложенный индекс системного воспалительного ответа является еще одним критерием, который можно использовать для прогнозирования тяжести COVID-19 [46; 188].

Ghobadi Н. с соавторами (2022) выявили зависимость индекса системного воспаления от возраста – у пожилых пациентов он был статистически значимо выше, чем у лиц более молодого возраста [65].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Исследование проводили в период с 2020 по 2023 гг. на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Динамическое наблюдение за пациентами и инструментально-лабораторные обследования проводились на базе инфекционного госпиталя ГБУЗ АО Александрo-Мариинской областной клинической больницы в период 2020-2022 гг. Верификация диагноза и лечение пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, проводились в соответствии с временными методическими рекомендациями – «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 13.1, 17.11.2021 г. (Версии 8 от 03.09.2020 – 16 от 18.08.2022). Научная работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Выполнение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание ЛЭК от 30 декабря 2021 г. №3). Дополнений к исходному протоколу ЛЭК не было.

В соответствии с целью и задачами исследования, всего было обследовано 120 человек. Все обследуемые подтвердили свое участие в данном исследовании, подписав информированное согласие. Продолжительность стационарного лечения составила 13 [9-16] койко-дней. Все пациенты были выписаны из стационара на реабилитационное, а затем и на амбулаторное лечение.

Контрольная группа сформирована из 30 человек, проходивших профилактическое обследование в поликлиниках г. Астрахани в 2021-2022 гг. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансе-

ризации определенных групп взрослого населения». Наблюдаемые лица были сопоставимы по социально-демографическим показателям.

## 2.2. Дизайн исследования и характеристика групп исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

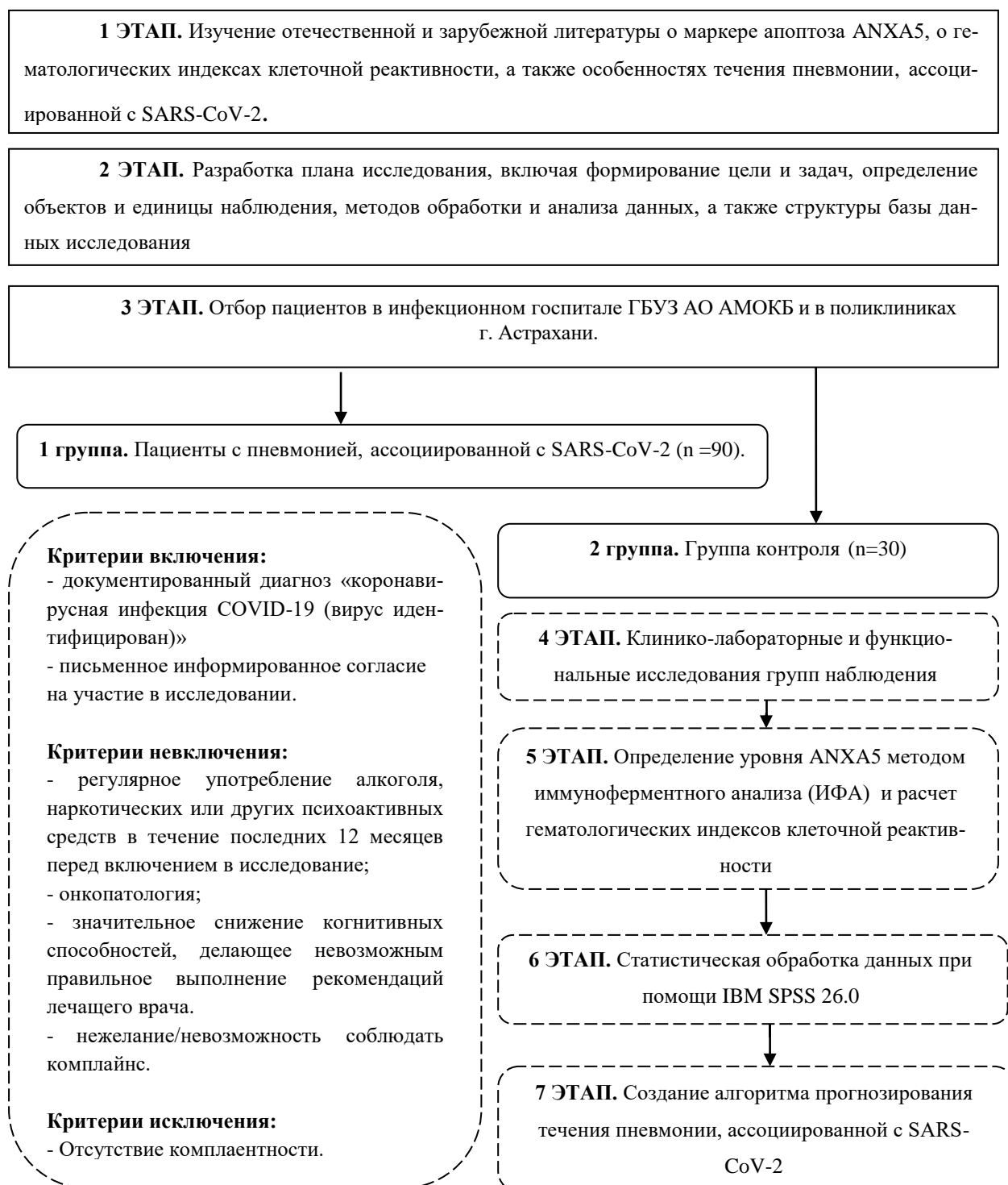


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Научное исследование по своей характеристике было смешанным – одномоментным поперечным и когортным проспективным.

Исследование основывается на анализе данных, полученных при обследовании 120 пациентов. Участники исследования были разделены на две группы: первая группа – 90 человек – пациенты с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, вторая группа – 30 человек – группа контроля (соматически здоровые лица).

Сведения о пациентках, полученные при поступлении и в ходе наблюдения, заносились в специально разработанные карты.

Критериями включения являлись: документированный диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)», наличие у пациентов пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: регулярное употребление алкоголя, наркотических или иных психоактивных средств в течение последних 12 месяцев перед включением в исследование; онкопатология; органические или симптоматические психические расстройства; выраженные когнитивные изменения, делающее невозможным правильное выполнение рекомендаций лечащего врача; нежелание/невозможность соблюдать комплаинс.

Критерием исключения стало отсутствие комплаентности.

Диагноз пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, устанавливался по рекомендациям на основании жалоб, клинической картины: повышение температуры тела, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, данных эпидемиологического анамнеза, подтверждение диагноза результатами компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), результатами респираторных мазков на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Гендерно-возрастная характеристика групп обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Гендерно-возрастная характеристика групп наблюдения

Признак		Контроль (n=30)	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	p
Возраст, лет		51,0 [43,0; 57,0]	47,0 [39,0; 57,0]	0,335
Возрастные группы, n (%)				0,173
20-30		2 (6,7)	4 (4,4)	
31-40		7 (23,3)	11 (12,2)	
41-50		10 (33,3)	25 (27,8)	
51-60		7 (23,3)	46 (51,1)	
61-70		4 (13,3)	4 (4,4)	
Пол	Мужской	14 (46,7)	47 (52,2)	0,916
	Женский	16 (53,3)	43 (47,8)	

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

Медиана возраста пациентов в группе контроля составила 51,0 [43,0; 57,0] год, в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, – 47 [39; 57] лет – это было сопоставимо между собой (p=0,335). В группе контроля преобладали пациенты 41-50 лет, их удельный вес составил 33,3%. В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, большинство пациентов были в возрасте 51-60 лет, их удельный вес составил 51,1%. Статистически значимых различий в количестве пациентов разных возрастных групп на наблюдалось (p=0,173).

Среди больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, было 47 мужчин и 43 женщины, в контрольной группе – 14 мужчин и 16 женщин. По гендерному признаку группы были сопоставимы (p=0,916).

Нами были проанализированы основные клинические проявления заболевания (таблица 2).

Все обследуемые пациенты (100%) предъявляли жалобы на повышение температуры тела и быструю утомляемость. Жалобы на кашель предъявляли 90% пациентов, на одышку – 70%, тогда как ощущение заложенности в грудной клетке отмечали 60% обследуемых.



Таблица 2 – Клинические проявления заболевания

Клинический симптом	Частота встречаемости, n (%)
Повышение температуры тела	90 (100)
Кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты)	81 (90)
Одышка	63 (70)
Утомляемость	90 (100)
Ощущение заложенности в грудной клетке	54 (60)

При физикальном обследовании выявлялись: со стороны бронхолегочной системы – ослабленное дыхание – в 90% случаев, влажные мелкопузырчатые хрипы – в 80% случаев, со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, артериальная гипертензия (АГ) – в 40% случаев, нестабильная гемодинамика – в 15% случаев, со стороны нервной системы: снижение уровня сознания (по шкале комы Глазго менее 13 баллов), ажитация – в 30% случаев.

Что касается эпидемиологического анамнеза, то контакт с инфекционными больными отмечали 100% пациентов.

В ходе анализа результатов КТ ОГК установлено, что при госпитализации в стационар у 76 (84,4%) наблюдаемых выявлена среднетяжелая форма пневмонии, соответствующая объему поражения легких 50-75% (КТ III степени), у 14 (15,6%) пациентов – тяжелая форма пневмонии, соответствующая объему поражения более 75% (КТ IV степени) (таблица 3).

В дальнейшем нами были оценены результаты КТ ОГК у данной группы пациентов при выписке из стационара, получены следующие данные: КТ 0 (отсутствие признаков вирусной пневмонии) зафиксировано у 5 (5,6%), КТ I степени (легкая форма пневмонии, объем поражения легких менее 25%) – у 41 (45,6%) пациента, КТ II степени (умеренная пневмония, объем поражения

25-50%) выявлено у 42 (46,7%) человек, а КТ III степени – у 2 (2,1%) обследуемых пациентов.

Таблица 3 – Данные КТ ОГК у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Признак	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)
КТ ОГК при поступлении в стационар, n (%)	
III	76 (84,4)
IV	14 (15,6)
КТ ОГК при выписке из стационара, n (%)	
0	5 (5,6)
I	41 (45,6)
II	42 (46,7)
III	2 (2,1)

Нами были проанализированы пульмональные осложнения, возникшие у пациентов (таблица 4).

Таблица 4 – Наличие пульмональных осложнений на КТ ОГК у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Признак	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)
Наличие пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке, n (%)	
Отсутствовали	44 (48,9)
Выявлены	46 (51,1)
Наличие пульмональных осложнений на КТ ОГК в амбулаторных условиях через 6 месяцев, n (%)	
Отсутствовали	74 (82,2)
Выявлены	16 (17,8)

В группе больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке была проведена КТ ОГК, по результатам которой у 51,1% пациентов выявлены пульмональные осложнения. По истечении 6 месяцев КТ ОГК про-

ведена повторно у тех же пациентов; пульмональные осложнения обнаружены у 17,8% обследуемых.

Таблица 5 – Коморбидность у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)
Отсутствовали	15 (16,7)
1-2 сопутствующие заболевания	52 (57,8)
3 и более сопутствующих заболеваний	23 (25,5)

Среди больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, из 90 человек коморбидная патология имела у 75 пациентов: 1-2 сопутствующих заболевания – у 52 (57,8%) пациентов, 3 и более сопутствующих заболеваний – у 23 (25,5%) пациентов.

Структура сопутствующих заболеваний у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Структура сопутствующих заболеваний у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Заболевание	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, n (%)
Сахарный диабет II типа	45 (50)
АГ	16 (17,8)
Ожирение	31 (34,4)
Хроническая ишемическая болезнь сердца	38 (42,2)

Среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, 76 человек имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, в качестве которых учитывались значимые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем. У 50% пациентов в анамнезе имелся сахарный

диабет II типа, у 42% – ишемическая болезнь сердца, около 34% пациентов имели в своем анамнезе ожирение различной степени, а более чем 17% – АГ.

### 2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения

#### 2.3.1. Общеклинические методы исследования

Проводился опрос пациентов, в котором определялись клинические проявления, время начала заболевания, количество имеющихся хронических заболеваний и их нозологические формы. При сборе эпидемиологического анамнеза особое внимание уделялось данным о выездах за пределы постоянного места жительства, зарубежных поездках за 14 дней до появления первых симптомов, а также о тесных контактах с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, и лицами, у которых диагноз COVID-19 подтвержден лабораторно. Изучалась медицинская документация (медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, форма 025/у, контрольная карта диспансерного наблюдения, форма 030/у, региональная информационно-аналитическая медицинская система ПроМед, медицинское программное обеспечение МедОс).

Всем обследуемым проводилось стандартное физикальное обследование, включающее оценку общего состояния, уровня сознания по шкале комы Глазго, определение частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение артериального давления (АД) по стандартной методике. Антропометрическое исследование проводилось с целью расчета ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>). Пациентам проводили оценку видимых слизистых верхних дыхательных путей, перкуссию и аускультацию легких, пальпацию лимфатических узлов, исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки, термометрию.

Объём комплексной диагностики составил 100% и включал современные лабораторные, функциональные и инструментальные исследования.

Обследуемым были проведены лабораторно-инструментальные исследования, такие как:

- общий анализ крови. На основании его определялись ЛИИ в модификации Островского В.К. с соавт. (1983) и НЛИ. Расчет производился по следующим формулам:

ЛИИ =  $(\text{п/я} + \text{мц} + \text{ю} + \text{пл} + \text{с/я}) / (\text{лимф} + \text{мон} + \text{э} + \text{б})$ , где п/я – палочкоядерные нейтрофилы; мц – миелоциты; ю – юные; пл – плазматические клетки; с/я – сегментоядерные нейтрофилы; лимф – лимфоциты; мон – моноциты; э – эозинофилы; б – базофилы;

НЛИ =  $(\text{мц} + \text{п/я} + \text{с/я}) / \text{лимф.}$ ;

- общий анализ мочи;
- общий анализ мокроты;
- бактериологическое исследование мокроты на патогенную флору. Идентификация микрофлоры в мокроте проводилась с использованием микробиологических методов (бактериоскопические и бактериологические исследования);
- биохимический анализ крови с определением: общего белка, альбумина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), лактата, СРБ, ферритина, прокальцитонина, показателей кислотно-основного состояния крови, коагулограммы (МНО, АЧТВ, Д-димер, тромбиновое время, фибриноген, ПТИ);
- лабораторное исследование для определения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с применением зарегистрированных в установленном порядке на территории Российской Федерации тест-систем, в соответствии с инструкциями по их применению;
- пульсоксиметрия с помощью пульсоксиметра переносной модели MD 300C21C производства «ChoiceMMed» (Китай) с целью определения выраженности гипоксемии;

- КТ ОГК с помощью компьютерного томографа Siemens SOMATOM Definition AS 128 срезов (Германия).
- электрокардиография (ЭКГ) с помощью четырехканального аппарата Hellige Cardio Smart (Германия) по стандартной методике в 12 отведениях;
- эхокардиографическое исследование (ЭХО-КС) с помощью ультразвукового сканера «Vivid 7» (GE DingedUltrasound AS, Норвегия) в одномерном (М), двумерном (В) режимах, частота датчика 3,5 МГц, в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации ЭХО-КС.

### 2.3.2. Специальные иммунологические методы исследования

Определение содержания уровня ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон», Россия, согласно прилагаемой к нему инструкции. Для исследования производили забор крови утром натощак в пробирки без консервантов. Хранение образцов сывороток крови проводилось при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , с исключением повторных циклов замораживания или оттаивания. Непосредственно до проведения анализа замороженные образцы постепенно доводили до температуры  $4^{\circ}\text{C}$ , центрифугировали. Мутные, гемолизованные, содержащие осадок образцы сывороток крови в исследовании не использовались.

### 2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием IBM SPSS 26.0.

В процессе статистической обработки результатов решали следующие задачи:

- выявление основных статистических характеристик;
- оценка закона распределения;

- установление сходства и различия между сравниваемыми группами;
- определение зависимостей между сравниваемыми показателями.

В связи с непараметрическим распределением количественных данных, результаты представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов (Me [Q1-Q3]). Для сравнения количественных признаков между двумя независимыми группами применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни. При сопоставлении двух зависимых показателей по степени выраженности признака – критерий Вилкоксона. Для сравнения трех и более групп – критерий Краскела-Уоллиса.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, в иных случаях – с помощью точного критерия Фишера, при этом производился расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), сила связи определялась по значению коэффициента V Крамера.

Наличие связей между исследуемыми показателями и их направленность оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением тесноты связей по Чеддоку. Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

Для разработки алгоритма прогнозирования течения пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, использовался метод бинарной логистической регрессии.

Для полученного алгоритма выполнен расчет диагностической специфичности (ДС), диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической эффективности (ДЭ), прогностической ценности положительного и отрицательного результатов, осуществлена валидация алгоритма.

В целях оценки качества разработанного алгоритма, а также определения пороговых значений предикторов осуществлялся ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. УРОВЕНЬ ANXA5 И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ  
ГИПЕРАННЕКСИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

Одним из обоснованных маркеров апоптоза считается ANXA5. В условиях нормальной жизнедеятельности фосфолипиды располагаются на внутренней поверхности клеточной мембраны. Их экстернация на поверхность клетки происходит на ранних этапах апоптоза.

На начальном этапе мы сопоставили уровень ANXA5 в группах наблюдения (таблица 7).

Таблица 7 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар и в группе контроля

Показатель	Контроль (n=30)	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	p
ANXA5, нг/мл	1,19 [0,84; 1,62]	11,71 [2,48; 28,24]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни).

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при госпитализации в стационар уровень ANXA5 составил 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе – 1,19 [0,84; 1,62] нг/мл (p<0,001).

Как видно из таблицы 8, при анализе уровня ANXA5 в зависимости от пола в группах наблюдения у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, как у мужчин, так и женщин, было выявлено, что уровень



ANXA5 был статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Внутри каждой группы наблюдения уровни ANXA5 у мужчин и женщин были сопоставимы ( $p = 0,862$  в группе контроля,  $p = 0,654$  – в группе у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2).

Таблица 8 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар и в группе контроля в зависимости от пола

Показатель	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	$p_1$
Мужчины	1,29 [0,73; 1,62]	11,15 [2,82; 23,35]	$< 0,001$
Женщины	1,15 [0,89; 1,44]	12,87 [2,17; 30,92]	$< 0,001$
$p_2$	0,862	0,654	

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля,  $p_2$  – уровень статистической значимости по сравнению с противоположным полом в данной группе (критерий Манна-Уитни).

Как следует из таблицы 9, в контрольной группе статистически значимых различий уровня ANXA5 между пациентами различных возрастных групп выявлено не было ( $p = 0,613$ ).

Таблица 9 – Уровень ANXA5 (нг/мл) в контрольной группе в зависимости от возраста

№№	Возраст, лет	Контроль, (n=30)	P
1	20-30, n=2	0,81 [0,73; 0,88]	0,613
2	31-40, n=7	1,12 [0,92; 1,44]	
3	41-50, n=10	1,21 [0,8; 1,62]	
4	51-60, n=7	1,2 [1,14; 1,6]	
5	61-70, n=4	4,49 [1,04; 7,67]	

Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости при сравнении различных возрастных групп (критерий Краскела-Уоллиса).

Таблица 10 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при госпитализации в стационар в зависимости от возраста

№№	Возраст, лет	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении (n=90)	p
1	20-30, n=4	0,26 [0,36; 0,87]	0,001 p <sub>1-4</sub> =0,011 p <sub>1-5</sub> =0,012
2	31-40, n=11	2,86 [1,71; 21,83]	
3	41-50, n=25	5,87 [2,48; 12,13]	
4	51-60, n=46	21,83 [7,02; 32,6]	
5	61-70, n=4	47,53 [19,42; 57,28]	

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении различных возрастных групп (критерий Краскела-Уоллиса)

По данным из таблицы 10, уровень ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в группе лиц 61-70 лет составил 47,53 нг/мл, интерпроцентильные размахи [19,42; 57,28] нг/мл, что было статистически значимо выше в сравнении с пациентами возрастной группы 51-60 лет, где медиана уровня ANXA5 составила 21,83 нг/мл, интерпроцентильные размахи [7,02; 32,6] нг/мл, и с группой пациентов 41-50 лет (медиана уровня ANXA5 – 5,87, интерпроцентильные размахи [2,48; 12,13]) (p=0,001).

Таблица 11 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

	Наличие сопутствующих заболеваний		p
	Отсутствуют (n=14)	Имеются (n=76)	
ANXA5, нг/мл	0,88 [0,47; 1,01]	13,52 [4,38; 32,21]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

Как видно таблицы 11, по результатам анализа уровня ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар при наличии сопутствующих заболеваний уровень ANXA5 составил 13,52 [4,38; 32,21] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов, не имеющих сопутствующей патологии, где медиана ANXA5 составила 0,88 нг/мл, а интерпроцентильные размахи [0,47; 1,01] нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Таблица 12 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

	Количество сопутствующих заболеваний		p
	1-2 (n=54)	3 и более (n=22)	
ANXA5, нг/мл	11,69 [2,82; 29,07]	23,18 [14,08; 33,15]	0,006

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 12, медиана уровня ANXA5 при поступлении в стационар в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, у пациентов с наличием 3 и более сопутствующих заболеваний составила 23,18 нг/мл, интерпроцентильные размахи [14,08; 33,15] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе наблюдаемых с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, имеющих 1-2 сопутствующих заболевания ( $p = 0,006$ ).

По данным из таблицы 13, из 90 человек (100%), отобранных для исследования, при поступлении в стационар гипераннексинемия (уровень ANXA5 – более 2,0 нг/мл) выявлялась у 69-и пациентов (76,7%), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ), чем норманнексинемия – у 21-го пациента (23,3%). Шанс выявить гипераннексинемию у больных с пневмонией, ассо-

цированной с SARS-CoV-2, был в 2,43 раз выше, чем в группе контроля (ОШ 2,43, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,75-3,37).

Таблица 13 – Количество пациентов с гипераннексинемией (уровень ANXA5 более 2,0 нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар и в группе контроля

Показатели	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, (n=90)	р	Отношение шансов (ОШ); 95% ДИ
Количество пациентов с норманнексинемией, n (%)	30 (100)	21 (23,3)	<0,001	2,43; 1,75-3,37, Крамер 0,672
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	0 (0)	69 (76,7)		

Примечание: р – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона).

В таблице 14 отображено значение ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в соответствии с КТ ОГК при госпитализации в стационар.

Таблица 14 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в соответствии с КТ ОГК при поступлении в стационар и в группе контроля

Показатели	Контроль (n=30)	Выраженность изменений на КТ ОГК		р
		III (n=76)	IV (n=14)	
ANXA5, нг/мл	1,22 [0,84; 2,8]	11,05 [1,44; 21,72] p <sub>1</sub> <0,001	35,84 [34,15; 52,37] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001

Примечание: р – уровень статистической значимости между группами (Краскелла-Уоллиса); p<sub>1</sub> – с группой контроля; p<sub>2</sub> – с больными с КТ ОГК III.

Медиана уровня ANXA5 в группе больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и выраженностью изменений КТ ОГК IV, составила 35,84 нг/мл, интерпроцентильные размахи [34,15; 52,37] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе наблюдаемых со степенью изменений КТ ОГК III ( $p < 0,001$ ) и статистически значимо в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

Таблица 15 – Количество пациентов с гипераннексинемией (уровень ANXA5 более 2,0 нг/мл) в зависимости от КТ ОГК при поступлении в стационар

	Выраженность изменений на КТ ОГК		p	ОШ; 95% ДИ
	III (n=76)	IV (n=14)		
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	55 (72,4)	14 (100)	0,034	1,26; 1,11-1,41, Крамер 0,237

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона).

Как видно из таблицы 15, при проведении межгрупповых сравнений в группе пациентов с выраженными изменениями (КТ ОГК IV) гипераннексинемия определялась в 100% случаев, тогда как при КТ III – у 72% пациентов. Вероятность гипераннексинемии у пациентов с КТ ОГК IV при поступлении в стационар была в 1,26 раза выше, чем у пациентов с КТ ОГК III (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,11-1,41) ( $p < 0,034$ ).

Нами был выполнен корреляционный анализ уровня ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при госпитализации в стационар и некоторыми клинико-инструментальными характеристиками (табл. 16).

Таблица 16 – Корреляционные связи между уровнем ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении и рядом клинико-инструментальных характеристик

	Возраст, лет		Ко-во сопутствующих заболеваний		Сатурация кислорода крови	
	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p
ANXA5, нг/мл	0,415	<0,001	0,35	0,001	-0,552	<0,001

Примечание:  $\rho$  – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень статистической значимости

В дальнейшем мы предприняли попытку продемонстрировать корреляционные связи значения ANXA5 и рядом клинико-инструментальных характеристик (возрастом пациентов, количеством сопутствующих заболеваний, уровнем сатурации кислорода крови). Были обнаружены прямые корреляционные связи уровня ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении и рядом клинико-инструментальных характеристик и возрастом пациентов ( $\rho=0,415$ ,  $p<0,001$ ), количеством сопутствующих заболеваний ( $\rho=0,35$ ,  $p<0,001$ ), а также корреляционные связи обратной силы с уровнем сатурации кислорода крови ( $\rho=-0,552$ ,  $p<0,001$ ).

### 3.1. УРОВЕНЬ ANXA5 И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГИПЕРАННЕКСИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА ЭТАПЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ДИНАМИКЕ

Далее в нашем исследовании была предпринята попытка изучить уровень ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении и при выписке на момент стационарного лечения (таблица 17).

Таблица 17 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике при стационарном лечении (при поступлении и при выписке)

Показатели	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2		p
	При поступлении в стационар	При выписке из стационара	
ANXA5, нг/мл	11,71 [2,48; 28,24]	6,97 [1,66; 17,57]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с данными при поступлении (критерий Вилкоксона).

За время стационарного лечения происходило снижение уровня ANXA5. Так, в период выписки из стационара медиана ANXA5 составила 6,97 нг/мл, интерперцентильные размахи [1,66; 17,57] нг/мл – это было статистически значимо ниже по сравнению с уровнем ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар – 11,71 нг/мл, интерперцентильные размахи [2,48; 28,24] нг/мл (p<0,001).

Таблица 18 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с учетом КТ ОГК при выписке

Показатели	Изменения на КТ ОГК при выписке				p
	0 (n=5)	I (n=41)	II (n=42)	III (n=2)	
ANXA5, нг/мл	2,52 [0,88; 10,93]	5,94 [1,23; 11,95]	10,49 [2,62; 23,61]	18,99 [15,54; 22,44]	0,058

Примечание: p – уровень статистической значимости при межгрупповом сравнении (критерий Краскела-Уоллиса).

Как видно из таблицы 18, у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, уровень ANXA5 при КТ ОГК 0 при выписке составил 2,52 нг/мл, интерпроцентильные размахи [0,88; 10,93] нг/мл, при КТ ОГК I степени – 5,94 нг/мл, интерпроцентильные размахи [1,23; 11,95] нг/мл, при КТ ОГК II – 10,49 нг/мл, интерпроцентильные размахи [2,62; 23,61] нг/мл, при КТ ОГК III – 18,99 нг/мл, интерпроцентильные размахи [15,54; 22,44] нг/мл. Различия не были статистически значимы (p=0,058).

Далее нами был проведен корреляционный анализ между уровнем ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК при поступлении в стационар и при выписке.

Таблица 19 – Корреляционные связи между уровнем ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК при поступлении в стационар и при выписке

	Объем пораженной легочной ткани (%)			
	При поступлении в стационар		При выписке из стационара	
	p	p	p	p
ANXA5, нг/мл	0,545	<0,001	0,486	<0,001

Примечание: p – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень статистической значимости



Как следует из таблицы 19, были обнаружены прямые корреляционные связи уровня ANXA5 с объемом пораженной легочной ткани как при поступлении в стационар ( $\rho=0,545$ ,  $p<0,001$ ), так при выписке ( $\rho=0,486$ ,  $p<0,001$ ).

Таблица 20 – Уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара с учетом выраженности регресса поражения легочной ткани по данным КТ ОГК за время лечения в стационаре

№№	Разница между % поражения легких при поступлении и при выписке	Уровень ANXA5 при выписке из стационара, нг/мл	p
1	До 30, n=18	14,4 [2,78; 22,44]	0,496
2	31-50, n=57	7,14 [1,24; 14,69]	
3	51-70, n=15	5,92 [2,32; 13,81]	

Примечание: p – уровень статистической значимости (критерий Краскела-Уоллиса)

Согласно таблице 20, уровень ANXA5 при выписке из стационара в группе пациентов с максимальным регрессом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК составил 5,92 нг/мл, интерперцентильные размахи [2,32; 13,81] нг/мл. При уменьшении объема поражения легочной ткани на 31-50% уровень ANXA5 составил 7,14 [1,24; 14,69] нг/мл. При уменьшении объема поражения легочной ткани менее чем на 30% – 14,4 [2,78; 22,44] нг/мл. Различия в показателях не имели статистической значимости ( $p=0,496$ ).

Таблица 21 – Характеристика пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на КТ ОГК при выписке

Характер дополнительных изменений	Количество пациентов, n (%)
Диффузный пневмофиброз	30 (33,3)
Экссудативный плеврит	3 (3,3)
Сочетание	13 (14,5)

Из 90 человек (100 %), обследуемых при выписке из стационара, у 46 (51,1%) выявлялись пульмональные осложнения на КТ ОГК. Диффузный

пневмофиброз обнаружен у 30 пациентов (33,3%), экссудативный плеврит – у 3 (3,3%), а сочетание пульмональных осложнений – у 13 обследуемых пациентов (14,5%) (табл. 21).

Как видно из таблицы 22, в группе обследуемых с выявленными пульмональными осложнениями на КТ ОГК при выписке из стационара уровень ANXA5 снизился до 10,38 нг/мл, интерпроцентильные размахи [1,56; 22,44] нг/мл, а у пациентов без пульмональных осложнений – до 6,22 нг/мл, интерпроцентильные размахи [1,87; 13,52] нг/мл, различия не были статистически значимыми ( $p = 0,119$ ).

Таблица 22 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке

Показатели	Больные пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2		p
	Отсутствие пульмональных осложнений на КТ ОГК (n=44)	Наличие пульмональных осложнений на КТ ОГК (n=46)	
ANXA5, нг/мл	6,22 [1,87; 13,52]	10,38 [1,56; 22,44]	0,119

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни).

Таблица 23 – Количество больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с гипераннексинемией (уровень ANXA5 – более 2,0 нг/мл) в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке

	Данные КТ ОГК		p
	Отсутствие пульмональных осложнений (n=44)	Наличие пульмональных осложнений (n=46)	
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	33 (75,0)	34 (73,9)	0,549

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона).

По данным таблицы 23, количество пациентов с гипераннексинемией при выписке с наличием и отсутствием пульмональных осложнений было сопоставимо ( $p=0,549$ ).

У 81 человека уровень ANXA5 за время госпитализации снизился, у 9 – повысился или не изменился.

Таблица 24 – Взаимосвязь динамики уровня ANXA5 в стационаре с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке	Динамика уровня ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в стационаре		p	ОШ; 95% ДИ
	Положительная (снижение)	Отрицательная (без изменений или повышение)		
Имеются	9 (19,6)	37 (80,4)	0,03	5,0; 1,04-25,0
Отсутствуют	42 (95,5)	2 (4,5)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона).

Согласно данным из таблицы 24, шанс диагностировать пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке при отрицательной динамике значения ANXA5 в стационаре у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был выше в 5 раз в сравнении с пациентами, у которых зафиксирована положительная динамика ANXA5 (ОШ 5,0, 95% ДИ 1,04-25,0).

ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ ANXA5 И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ  
ГИПЕРАННЕКСИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ  
ЭТАПЕ (ПРИ 6-МЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ)

По результатам исследования уровень ANXA5 в группе контроля составил 1,19 [0,84; 1,62] нг/мл. У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, уровень данного маркера на всех этапах наблюдения (при поступлении в стационар, при выписке и через 6 месяцев) статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превосходил показатели в контрольной группе (рисунок 2).

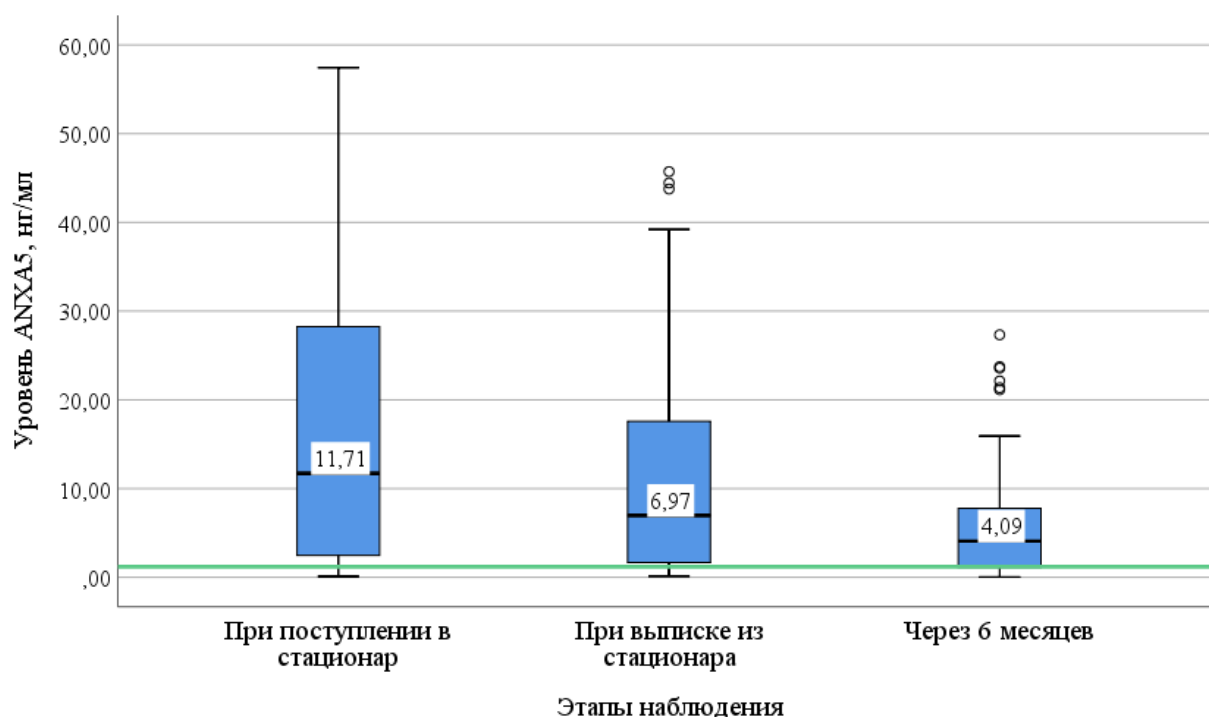


Рис. 2 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике

Таким образом, уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар составил 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл, при выписке – 6,97 [1,66; 17,57] нг/мл, а через 6 месяцев амбулаторного наблюдения – 4,09 [1,14; 7,77] нг/мл. То есть, несмотря на про-

должающееся снижение уровня ANXA5 от момента развития заболевания, к исходу 6-го месяца он все же не достигал уровня данного показателя в группе контроля, статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превосходя его.

Далее мы рассмотрели характер пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, по результатам КТ ОГК при выписке и через 6 месяцев (табл. 25).

Таблица 25 – Характер пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, по результатам КТ ОГК при выписке и через 6 месяцев

Характер дополнительных изменений	Количество пациентов, n (%)	
	При выписке из стационара	Через 6 месяцев после выписки
Диффузный пневмофиброз	30 (33,3)	7 (7,8%)
Эксудативный плеврит	3 (3,3)	
Плевральные спайки	-	5 (5,5%)
Сочетание	13 (14,5)	4 (4,5%)
Общее количество пациентов с пульмональными осложнениями	46 (51,1)	16 (17,8%)

Из 90 (100 %) пациентов, обследованных через 6 месяцев наблюдения, количество пульмональных осложнений по данным КТ ОГК уменьшилось в три раза – они выявлялись у 16-и (17,8%) пациентов. У 7 (7,8%) человек выявлен диффузный пневмофиброз, у 5-и (5,5%) – плевральные спайки, у 4-х (4,5%) человек – сочетание данных пульмональных осложнений.

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и наличием пульмональных осложнений через 6 месяцев наблюдения медиана уровня ANXA5 достигла 15,12 нг/мл, интерпроцентильные размахи [11,6; 21,64] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой наблюдаемых без пульмональных осложнений, где медиана уровня ANXA5 составила 2,99 нг/мл, интерпроцентильные размахи [1,07; 5,72] нг/мл ( $p < 0,001$ ) (таблица 26).

Таблица 26 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с учетом наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Показатели	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p
	Отсутствуют (n=74)	Имеются (n=16)	
ANXA5, нг/мл	2,99 [1,07; 5,72]	15,12 [11,6; 21,64]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни).

Как видно из таблицы 27, в 100% случаев у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и развившимися пульмональными осложнениями через 6 месяцев наблюдения была зарегистрирована гипераннексинемия. При отсутствии пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения гипераннексинемия выявлялась в 55,4% случаев (p=0,001).

Таблица 27 – Количество больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с гипераннексинемией (уровень ANXA5 – более 2,0 нг/мл) в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

	Данные КТ ОГК		p
	Отсутствие пульмональных осложнений (n=74)	Наличие пульмональных осложнений (n=16)	
Количество больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с гипераннексинемией, n (%)	41 (55,4)	16 (100)	0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

У 8 человек (50%) уровень ANXA5 за время госпитализации снизился, у 8 (50%) – повысился или остался без изменений (таблица 28).

Таблица 28 – Взаимосвязь динамики уровня ANXA5 на амбулаторном этапе с учетом наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев	Динамика уровня ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в течение 6 месяцев		p	ОШ; 95% ДИ
	Положительная (снижение)	Отрицательная (без изменений или повышение)		
Имеются, n (%)	8 (50)	8 (50)	0,001	10,0; 2,7-33,3
Отсутствуют, n (%)	67 (90,5)	7 (9,5)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Шанс выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев был выше у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с отрицательной динамикой уровня ANXA5 в течение 6 месяцев амбулаторного лечения (без изменений или повышение) в 10 раз (ОШ 10,0, 95% ДИ 2,7-33,3).

## ГЛАВА 5. ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ И НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ИНДЕКСЫ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ В ДИНАМИКЕ

Оценка степени тяжести патологического процесса у пациентов с острой вирусной SARS-CoV-2 инфекцией на клиническом уровне включает использование, наряду с данными классической гемограммы, информативных и прогностически значимых индексов клеточной реактивности организма. Они в интегральной форме достоверно отражают функциональное состояние основных органов и систем жизнеобеспечения организма, выраженность системной воспалительной реакции, катаболических процессов и эндотоксемию.

На данном этапе исследования мы поставили перед собой задачи по определению показателей ЛИИ и НЛИ с определением частоты встречаемости повышенных их уровней у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на стационарном этапе лечения в динамике.

Таблица 29 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар и в группе контроля

Показатель	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	p
ЛИИ	1,63 [1,5; 1,78]	4,26 [2,6; 6,69]	<0,001
НЛИ	1,79 [1,71; 1,97]	5,72 [3,48; 9,56]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

По данным таблицы 29, в группе наблюдаемых с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар ЛИИ составил 4,26,



интерперцентильные размахи [2,6; 6,69] – это было статистически значимо выше, в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, значение ЛИИ составило 5,72, интерперцентильные размахи [3,48; 9,56], что было статистически значимо выше в сравнении с группой соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Таблица 30 – ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар и в группе контроля в зависимости от пола

Показатель	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	$p_1$
Мужчины, n (%)	1,67 [1,5; 1,78]	3,9 [2,58; 5,91]	<0,001
Женщины, n (%)	1,59 [1,5; 1,7]	4,88 [2,94; 8,17]	<0,001
$p_2$	0,305	0,122	

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля,  $p_2$  – уровень статистической значимости по сравнению с противоположным полом в данной группе (критерий Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 30, при анализе ЛИИ в зависимости от пола в группах наблюдения у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, как у мужчин, так и женщин, было выявлено, что ЛИИ был статистически значимо выше, чем в аналогичных подгруппах соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Внутри каждой группы наблюдения значения ЛИИ у мужчин и женщин были сопоставимы ( $p = 0,305$  в группе контроля,  $p = 0,122$  – в группе у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2).

Таблица 31 – НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от пола

Показатель	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	p <sub>1</sub>
Мужчины, n (%)	1,79 [1,71; 2,0]	5,33 [2,88; 9,33]	<0,001
Женщины, n (%)	1,78 [1,68; 1,97]	5,79 [3,73; 11,25]	<0,001
p <sub>2</sub>	0,83	0,177	

Примечание: p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля, p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости по сравнению с противоположным полом в данной группе (критерий Манна-Уитни)

В свою очередь, при анализе НЛИ в зависимости от пола в группах наблюдения у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, как у мужчин, так и женщин, было выявлено, что значение НЛИ было статистически значимо выше, чем в аналогичных подгруппах соматически здоровых лиц (p<0,001). Внутри каждой группы наблюдения значения НЛИ у мужчин и женщин были сопоставимы (p=0,83 в группе контроля, p=0,177 – в группе у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2).

Таблица 32 – ЛИИ в контрольной группе в зависимости от возраста

№	Возраст, лет	Контроль (n=30)	P
1	20-30, n=2	1,56 [1,5; 1,62]	0,859
2	31-40, n=7	1,63 [1,47; 1,7]	
3	41-50, n=10	1,67 [1,5; 1,78]	
4	51-60, n=7	1,63 [1,45; 1,74]	
5	61-70, n=4	1,63 [1,57; 1,71]	

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении различных возрастных групп (критерий Краскела-Уоллиса)

Как следует из таблицы 32, в группе контроля статистически значимых различий значения ЛИИ между пациентами различных возрастных групп выявлено не было (p=0,859).

Таблица 33 – НЛИ в контрольной группе в зависимости от возраста

№	Возраст, лет	Контроль (n=30)	p
1	20-30, n=2	1,75 [1,71; 1,79]	0,884
2	31-40, n=7	1,77 [1,7; 1,89]	
3	41-50, n=10	1,88 [1,71; 2,06]	
4	51-60, n=7	1,77 [1,63; 2,07]	
5	61-70, n=4	1,8 [1,61; 1,94]	

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении различных возрастных групп (критерий Краскела-Уоллиса)

В группе контроля статистически значимых различий значения НЛИ между пациентами различных возрастных групп также выявлено не было (p=0,884).

Таблица 34 – ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от возраста

№	Возраст, лет	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении (n=90)	p
1	20-30, n=4	4,95 [3,23; 7,57]	0,381
2	31-40, n=11	2,85 [1,82; 4,12]	
3	41-50, n=25	4,88 [2,33; 6,69]	
4	51-60, n=46	4,26 [3,76; 5,67]	
5	61-70, n=4	7,01 [3,79; 10,31]	

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении различных возрастных групп (критерий Краскела-Уоллиса)

Значения ЛИИ у пациентов различных возрастных групп среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, были сопоставимы между собой (p=0,381).

Таблица 35 – НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от возраста

№	Возраст, лет	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении (n=90)	p
1	20-30, n=4	5,56 [3,72; 9,21]	0,372
2	31-40, n=11	3,57 [2,08; 4,77]	
3	41-50, n=25	6,38 [2,59; 9,67]	
4	51-60, n=46	5,79 [4,39; 9,33]	
5	61-70, n=4	8,03 [4,15; 13,7]	

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении различных возрастных групп (критерий Краскела-Уоллиса)

Как видно из таблицы 35, при пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, статистически значимых различий значения НЛИ между пациентами различных возрастных групп выявлено не было (p=0,372).

Таблица 36 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Показатель	Сопутствующие заболевания		p
	Отсутствуют (n=14)	Имеются (n=76)	
ЛИИ	3,18 [1,78; 4,88]	4,62 [2,7; 7,01]	0,05
НЛИ	4,12 [2,13; 7,17]	5,86 [3,63; 9,62]	0,05

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

В группе наблюдаемых с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, значения ЛИИ и НЛИ были сопоставимы между подгруппами пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний (p=0,05).

Таблица 37 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

	Кол-во сопутствующих заболеваний		p
	1-2 (n=54)	3 и более (n=22)	
ЛИИ	4,0 [3,17; 5,46]	4,94 [2,78; 8,17]	0,318
НЛИ	5,35 [3,88 7,49]	6,86 [3,73 11,25]	0,24

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению пациентами с 1-2 сопутствующими заболеваниями (критерий Манна-Уитни)

В процессе межгруппового сравнения нами было выявлено, что у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, значения ЛИИ были сопоставимы в подгруппах пациентов с 1-2 сопутствующими заболеваниями, с 3 и более сопутствующими заболеваниями (p=0,318). Значения НЛИ были также сопоставимы в соответствующих подгруппах пациентов (p=0,24).

Таблица 38 – Количество пациентов с повышенным ЛИИ (более 3,0) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар и в группе контроля

Показатели	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, (n=90)	p	ОШ; 95% ДИ
Количество пациентов с ЛИИ ≤ 3,0	30 (100,0)	29 (32,2)	<0,001	1,7; 1,57-2,64, Крамер 0,587
Количество пациентов с ЛИИ > 3,0	0 (0)	61 (67,8)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Согласно таблице 38, среди пациентов группы контроля в 100% случаев ЛИИ не превышал 3,0. Из 90 (100%) пациентов с пневмонией, ассоцииро-

ванной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар повышенный ЛИИ (более 3,0) был выявлен у 61 пациента (67,8%), менее 3,0 – у 29-и пациентов (32,2%). Шанс выявить повышенный ЛИИ (более 3,0) был выше у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в 1,7 раза (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,57-2,64).

Таблица 39 – Количество пациентов с повышенным НЛИИ (более 3,0) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар и в группе контроля

Показатели	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, (n=90)	p	ОШ; 95% ДИ
Количество пациентов с НЛИИ $\leq$ 3,0	30 (100,0)	20 (22,2)	<0,001	2,5; 1,78-3,51, Крамер 0,683
Количество пациентов с НЛИИ $>$ 3,0	0 (0)	70 (77,8)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Из 90 пациентов (100%) с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар повышенный НЛИИ (более 3,0) был выявлен у 70 пациентов (77,8%), тогда как НЛИИ менее 3,0 – у 20-и пациентов (22,2%). Вероятность выявить повышенный НЛИИ (более 3,0) была выше у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в 2,5 раза (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,78-3,51).

В группе наблюдаемых с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с выраженностью изменений КТ ОГК IV медиана ЛИИ составила 9,0, интерцентильные размахи [6,14; 10,33], что было статистически значимо (p=0,003) выше, чем в группе пациентов со степенью изменений КТ ОГК III,

где медиана ЛИИ составила 3,95, интерпроцентильные размахи [2,57; 5,25], и статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

Таблица 40 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от КТ ОГК при поступлении в стационар и в группе контроля

Показатели	Контроль (n=30)	Выраженность изменений на КТ ОГК		p
		III (n=76)	IV (n=14)	
ЛИИ	1,63 [1,5; 1,78]	3,95 [2,57; 5,25] $p_1 < 0,001$	9,0 [6,14; 10,33] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$	<0,001
НЛИ	1,79 [1,71; 1,97]	5,19 [3,03; 7,96] $p_1 < 0,001$	11,25 [7,82; 15,33] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,009$	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (Краскелла-Уоллиса);  $p_1$  – с группой контроля;  $p_2$  – с больными с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с КТ III

Уровень НЛИ в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с выраженностью изменений КТ ОГК IV составил 11,25, интерпроцентильные размахи [7,82; 15,33], что было статистически значимо ( $p = 0,009$ ) выше, чем в группе пациентов со степенью изменений КТ ОГК III, где уровень НЛИ составил 5,19, интерпроцентильные размахи [3,03; 7,96], что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

По данным таблицы 41, шанс выявить повышенный ЛИИ (более 3,0) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар при КТ ОГК IV был выше в 7,58 раза (ОШ 7,58, 95% ДИ 1,94-61,11) по сравнению с пациентами с КТ ОГК III.

Таблица 41 – Количество пациентов с повышенным ЛИИ (более 3,0) в зависимости от КТ ОГК при поступлении в стационар

	Выраженность изменений на КТ ОГК		р	ОШ; 95% ДИ
	III (n=76)	IV (n=14)		
Количество пациентов с ЛИИ $\leq$ 3,0	28 (36,8)	1 (7,1)	0,031	7,58; 1,94-61,11, Крамер 0,23
Количество пациентов с ЛИИ $>$ 3,0	48 (63,2)	13 (92,9)		

Примечание: р – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Как следует из таблицы 42, количество пациентов с повышенным НЛИ ( $>$ 3,0) в подгруппах с КТ ОГК III и IV также не имело статистически значимых различий ( $p=0,514$ ).

Таблица 42 – Количество пациентов с повышенным НЛИ (более 3,0) в зависимости от КТ ОГК при поступлении в стационар

	Выраженность изменений на КТ ОГК		р
	III (n=76)	IV (n=14)	
Количество пациентов с НЛИ $\leq$ 3,0	18 (23,7)	2 (14,3)	0,514
Количество пациентов с НЛИ $>$ 3,0	58 (76,3)	12 (85,7)	

Примечание: р – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Нами были проанализированы результаты корреляционного анализа значений ЛИИ, НЛИ с рядом клинико-инструментальных характеристик (возрастом пациентов, количеством сопутствующих заболеваний, уровнем сатурации кислорода крови) (таблица 43).

Нами были обнаружены прямые корреляционные связи между возрастом пациентов – значением ЛИИ ( $\rho$  0,186,  $p = 0,042$ ) и значением НЛИ ( $\rho$  0,202,  $p = 0,028$ ), количеством сопутствующих заболеваний – значением ЛИИ ( $\rho$  0,091,  $p = 0,396$ ) и значением НЛИ ( $\rho$  0,071,  $p = 0,506$ ).



Таблица 43 – Корреляционные связи между значениями ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении и рядом клинико-инструментальных характеристик

	Возраст, лет		Ко-во сопутствующих заболеваний		Сатурация кислорода крови	
	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$
ЛИИ	0,186	0,042	0,091	0,396	-0,303	0,004
НЛИ	0,202	0,028	0,071	0,506	-0,269	0,01

Примечание:  $\rho$  – коэффициент корреляции Спирмена,  $p$  – уровень статистической значимости

Также выявлены корреляционные связи обратной силы с уровнем сатурации кислорода крови – значением ЛИИ ( $\rho$  -0,303,  $p$  = 0,004) и значением НЛИ ( $\rho$  -0,269,  $p$  = 0,01).

На основании данных, представленных в таблице 44, при стационарном лечении пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, происходило снижение обоих гематологических индексов интоксикации.

Таблица 44 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике при стационарном лечении (при поступлении и при выписке)

Показатели	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2		$p$
	При поступлении в стационар	При выписке из стационара	
ЛИИ	4,26 [2,6; 6,69]	2,7 [1,78; 4,56]	<0,001
НЛИ	5,72 [3,48; 9,56]	3,5 [2,03; 5,47]	<0,001

Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости в сравнении с данными при поступлении (критерий Вилкоксона)

Значение ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара составило 2,7, интерпроцентильные размахи [1,78; 4,56], что было статистически значимо ниже ( $p$ <0,001), чем при поступлении в стационар – 4,26, интерпроцентильные размахи [2,6; 6,69].

Значение НЛИ в данной группе больных при выписке из стационара составило 3,5, интерперцентильные размахи [2,03; 5,47], что было статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем при поступлении в стационар – 5,72, интерперцентильные размахи [3,48; 9,56].

Как видно из таблицы 45, значение ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, продемонстрировало статистически значимые различия у пациентов с различной степенью КТ ОГК при выписке ( $p = 0,007$ ). Несмотря на то, что значение ЛИИ у пациентов с КТ ОГК III при выписке было максимальным, а при отсутствии поражения легких – минимальным, статистически значимые различия были выявлены только между значениями в группе больных, у которых поражение легких при выписке отсутствовало, и поражением легких I стадии ( $p = 0,019$ ).

Таблица 45 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от КТ ОГК при выписке

Показатели	Выраженность изменений на КТ ОГК при выписке				p
	0 (n=5)	I (n=41)	II (n=42)	III (n=2)	
ЛИИ	1,63 [1,38; 3,17]	2,23 [1,63; 2,85]	3,76 [2,13; 5,25]	4,91 [4,56; 5,25]	0,007 $p_{1-2} = 0,019$
НЛИ	1,83 [1,53; 3,89]	2,5 [1,93; 4,22]	4,42 [2,37; 7,17]	6,46 [5,47; 7,45]	0,013 $p_{1-2} = 0,037$

Примечание: p – уровень статистической значимости при межгрупповом сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении НЛИ. У больных без поражения легких при выписке он составил 1,83 [1,53; 3,89], с КТ ОГК I – 2,5 [1,93; 4,22], с КТ ОГК II – 4,42 [2,37; 7,17], с КТ ОГК IV – 6,46 [5,47; 7,45]. Статистически значимые различия были выявлены между подгруппами пациентов, не имевших поражения легких при выписке, и пациентами с поражением легких I стадии ( $p = 0,037$ ).

Таблица 46 – Корреляционные связи между объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК при поступлении в стационар и при выписке и индексами клеточной реактивности на соответствующих сроках у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Показатели	Объем пораженной легочной ткани (%)			
	При поступлении в стационар		При выписке из стационара	
	Р	р	р	р
ЛИИ	0,465	<0,001	0,458	<0,001
НЛИ	0,355	0,001	0,443	<0,001

Примечание: р – коэффициент корреляции Спирмена  
р – уровень статистической значимости

По полученным данным корреляционного анализа объема поражения легочной ткани по данным КТ ОГК при поступлении в стационар и при выписке и индексами клеточной реактивности на соответствующих сроках у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, выявлено наличие статистически значимых прямых корреляционных связей значений ЛИИ с объемом пораженной легочной ткани при поступлении в стационар ( $\rho$  0,465,  $p < 0,001$ ) и при выписке ( $\rho$  0,458,  $p < 0,001$ ), а также значения НЛИ с объемом пораженной легочной ткани при поступлении в стационар ( $\rho$  0,355,  $p = 0,001$ ) и при выписке ( $\rho$  0,443,  $p < 0,001$ ).

Согласно таблице 47, значение ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара статистически значимо различалось при различной динамике поражения легочной ткани при поступлении и при выписке ( $p < 0,001$ ).

Так, при разнице поражения легочной ткани по данным КТ ОГК до 30% ЛИИ составил 4,0 [3,0; 9,0], при разнице 31-50% – 2,85 [1,94; 4,56]. При разнице 51-70% значение ЛИИ составило 1,5, интерпроцентильные размахи [1,44; 1,82], что было статистически значимо ниже, чем в группах с менее выраженным регрессом поражения легочной ткани ( $p < 0,001$  по сравнению с обеими подгруппами).

Таблица 47 – ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара в зависимости от выраженности регресса поражения легочной ткани по данным КТ ОГК за время лечения в стационаре

№	Разница между % поражения легких при поступлении и при выписке	ЛИИ	р
1	До 30, n=18	4,0 [3,0; 9,0]	<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,201 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
2	31-50, n=57	2,85 [1,94; 4,56]	
3	51-70, n=15	1,5 [1,44; 1,82]	

Примечание: р – уровень статистической значимости (критерий Краскела-Уоллиса)

По результатам анализа значение НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара в группе пациентов с более выраженным регрессом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК составило 1,83, интерпроцентильные размахи [1,58; 1,91], что было статистически значимо ниже, чем в группах с менее выраженным регрессом поражения легочной ткани (p<0,001).

Таблица 48 – НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара в зависимости от выраженности регресса поражения легочной ткани по данным КТ ОГК за время лечения в стационаре

№	Разница между % поражения легких при поступлении и при выписке	НЛИ	р
1	До 30, n=18	5,24 [3,57; 12,71]	<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,212 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
2	31-50, n=57	3,7 [2,36; 5,47]	
3	51-70, n=15	1,83 [1,58; 1,91]	

Примечание: р – уровень статистической значимости (критерий Краскела-Уоллиса)

Среди пациентов с выявленными пульмональными осложнениями на КТ ОГК значение ЛИИ составило 4,56, интерпроцентильные размахи [2,57; 6,14], что было статистически значимо выше в сравнении с группой наблю-

даемых без пульмональных осложнений ( $p < 0,001$ ), в которой значение ЛИИ составило 1,94, а интерперцентильные размахи [1,5; 2,85] (таблица 49).

Таблица 49 – ЛИИ и НЛИ при выписке у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке

Показатели	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p
	Отсутствуют (n=44)	Выявлены (n=46)	
ЛИИ	1,94 [1,5; 2,85]	4,56 [2,57; 6,14]	<0,001
НЛИ	2,34 [1,8; 3,62]	5,26 [3,13; 9,67]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

Среди пациентов с выявленными пульмональными осложнениями на КТ ОГК НЛИ составил 5,26, интерперцентильные размахи [3,13; 9,67], тогда как в группе пациентов без пульмональных осложнений – 2,34, интерперцентильные размахи [1,8; 3,62], что было статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ).

Таблица 50 – Количество больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с повышенным ЛИИ (более 3,0) в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке

	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствуют (n=44)	Выявлены (n=46)		
Количество пациентов с ЛИИ $\leq 3,0$	30 (68,2)	11 (23,9)	<0,001	5,82; 2,7-17,25 Краммер 0,444
Количество пациентов с ЛИИ $> 3,0$	14 (31,8)	35 (76,1)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Вероятность выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при повышенном ЛИИ (более 3,0) была выше в 5,8 раз (ОШ 5,8, 95% ДИ 2,7-17,25).

Таблица 51 – Количество больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с повышенным НЛИ (более 3,0) в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке

	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствуют (n=44)	Выявлены (n=46)		
Количество пациентов с НЛИ $\leq$ 3,0	30 (68,2)	11 (23,9)	<0,001	6,81; 2,7-17,25 Крамер 0,444
Количество пациентов с НЛИ>3,0	14 (31,8)	35 (76,1)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Вероятность выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при повышенном НЛИ (более 3,0) была выше в 6,81 раза (ОШ 6,81, 95% ДИ 2,7-17,25).

Таблица 52 – Взаимосвязь динамики ЛИИ в стационаре с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке	Динамика ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в стационаре		p	ОШ; 95% ДИ
	Положительная (снижение на $\geq$ 10%)	Недостаточная (снижение на <10% или без изменений)		
Имеются	16 (34,8)	30 (65,2)	<0,001	14,63; 4,81-44,43 Крамер 0,552
Отсутствуют	39 (88,6)	5 (11,4)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

У 55 человек ЛИИ за время госпитализации снизился более чем на 10% (расценено как положительная динамика), у 35 – снизился менее чем на 10% или не изменился (расценено как отрицательная/недостаточная динамика).

Вероятность выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в случае незначительного снижения ЛИИ (на <10% или без изменений) была выше в 14,63 раза (ОШ 14,63, 95% ДИ 4,81-44,43).

Таблица 53 – Взаимосвязь динамики НЛИ в стационаре с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

Пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке	Динамика НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в стационаре		р	ОШ; 95% ДИ
	Положительная (снижение на $\geq 10\%$ )	Недостаточная (снижение на <10% или без изменений)		
Имеются	15 (32,6)	31 (67,4)	<0,001	28,24; 7,51-106,2 Краммер 0,625
Отсутствуют	41 (93,2)	3 (6,8)		

Примечание: р – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

У 56 человек НЛИ за время госпитализации снизился более чем на 10% (расценено как положительная динамика), у 34 – снизился менее чем на 10% или не изменился (расценено как отрицательная/недостаточная динамика).

Вероятность выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК при выписке у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при недостаточном снижении НЛИ (на <10% или без изменений) была выше в 28,24 раза (ОШ 28,24, 95% ДИ 7,51-106,2).

ГЛАВА 6. ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ И НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНЫЙ  
ИНДЕКСЫ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИ-  
ИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА АМБУЛАТОРНОМ  
ЭТАПЕ (ПРИ 6-МЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ)

Таблица 54 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике на амбулаторном этапе (при выписке и через 6 месяцев наблюдения)

Показатели	Этап наблюдения		р
	При выписке из стационара	Через 6 месяцев наблюдения	
ЛИИ	2,7 [1,78; 4,56]	1,7 [1,5; 2,03]	<0,001
НЛИ	3,5 [2,03; 5,47]	2,07 [1,88; 2,52]	<0,001

Примечание: р – уровень статистической значимости в сравнении с данными при выписке (критерий Вилкоксона)

Значение ЛИИ в группе больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения составил 1,7, интерпроцентильные размахи [1,5; 2,03], что статистически значимо ниже, чем у пациентов, обследуемых при выписке из стационара ( $p < 0,001$ ), где ЛИИ составил 2,07, интерпроцентильные размахи [1,78; 4,56].

Снижение НЛИ через 6 месяцев наблюдения более чем на 10% по сравнению со значениями при выписке из стационара произошло у 61 человека, менее чем на 10% или без изменений – у 29 человек.

В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения НЛИ составил 2,07, интерпроцентильные размахи [1,88; 2,52], что было статистически значимо ниже в сравнении с группой тех же пациентов, обследуемых при выписке из стационара, где значение НЛИ составило 3,5, а интерпроцентильные размахи [2,03; 5,47] ( $p < 0,001$ ).



Таблица 55 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения в сравнении с контролем

Показатели	Контроль	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения	p
ЛИИ	1,63 [1,5; 1,78]	1,7 [1,5; 2,03]	0,033
НЛИ	1,79 [1,71; 1,97]	2,07 [1,88; 2,52]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с данными при выписке (критерий Манна-Уитни)

По данным вышепредставленной таблицы, значение ЛИИ в группе больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения составило 1,7, интерперцентильные размахи [1,5; 2,03] – это было статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p=0,033$ ), где значение ЛИИ составило 1,63, а интерперцентильные размахи [1,5; 1,78]. В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения значение НЛИ составило 2,07, интерперцентильные размахи [1,88; 2,52], что было статистически значимо выше ( $p<0,001$ ) в сравнении с контрольной группой, в которой значение НЛИ составило 1,79, а интерперцентильные размахи [1,71; 1,97].

В результате межгруппового сравнения между пациентами с перенесенной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и наличием пульмональных осложнений по данным КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения, нами было выявлено, что значение ЛИИ в группе пациентов с пульмональными осложнениями достигло 2,39, интерперцентильные размахи [2,08; 2,78], что статистически значимо выше, чем в группе пациентов без пульмональных осложнений, где значение ЛИИ составило 1,7, а интерперцентильные размахи [1,5; 1,86] ( $p<0,001$ ).

Таблица 56 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Показатели	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p
	Отсутствуют (n=74)	Имеются (n=16)	
ЛИИ	1,7 [1,5; 1,86]	2,39 [2,08; 2,78]	<0,001
НЛИ	2,02 [1,84; 2,29]	2,81 [2,49; 3,18]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения при наличии пульмональных осложнений значение НЛИ составило 2,81, интерперцентильные размахи [2,49; 3,18], что было статистически значимо выше, чем у наблюдаемых без пульмональных осложнений, где значение НЛИ составило 2,02, а интерперцентильные размахи [1,84; 2,29] ( $p < 0,001$ ).

Таблица 57 – Количество больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с повышенным ЛИИ (более 3,0) в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствуют (n=74)	Имеются (n=16)		
Количество пациентов с ЛИИ $\leq 3,0$	74 (100)	14 (87,5)	0,03	6,29; 3,89-10,2 Крамер 0,324
Количество пациентов с ЛИИ $> 3,0$	0 (0)	2 (12,5)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Из таблицы 56 следует, что вероятность выявить пульмональные осложнения по данным КТ ОГК через 6 месяцев у больных с перенесенной

пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при повышенном ЛИИ (более 3,0) был выше в 6,29 раза (ОШ 6,29, 95% ДИ 3,89-10,2) по сравнению с пациентами с ЛИИ $\leq$ 3,0.

Таблица 58 – Количество больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с повышенным НЛИ (более 3,0) в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		р	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствуют (n=74)	Имеются (n=16)		
Количество пациентов с НЛИ $\leq$ 3,0	74 (100)	11 (68,8)	<0,001	7,75; 4,44-13,33 Крамер 0,522
Количество пациентов с НЛИ>3,0	0 (0)	5 (31,3)		

Примечание: р – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Шанс выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев при повышенном НЛИ (более 3,0) был выше в 7,75 раза (ОШ 7,75, 95% ДИ 4,44-13,33), чем у больных с НЛИ $\leq$ 3,0.

Таблица 59 – Взаимосвязь динамики ЛИИ на амбулаторном этапе с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев	Динамика ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в течение 6 месяцев		р
	Положительная (снижение на $\geq$ 10%)	Недостаточная (снижение на <10% или без изменений)	
Имеются, n (%)	12 (75,0)	4 (25,0)	0,236
Отсутствуют, n (%)	65 (87,8)	9 (12,2)	

Примечание: р – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

У 77 человек ЛИИ в течение 6 месяцев наблюдения снизился более чем на 10% (расценено как положительная динамика), у 13 – снизился менее чем на 10% или не изменился (расценено как отрицательная/недостаточная динамика).

Таблица 60 – Взаимосвязь динамики НЛИ на амбулаторном этапе с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев	Динамика НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в течение 6 месяцев		p
	Положительная (снижение на $\geq 10\%$ )	Недостаточная (снижение на $< 10\%$ или без изменений)	
Имеются, n (%)	11 (68,8)	5 (31,3)	0,927
Отсутствуют, n (%)	49 (66,2)	25 (33,8)	

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

У 60 человек НЛИ в течение 6 месяцев наблюдения снизился более чем на 10% (расценено как положительная динамика), у 30 – снизился менее чем на 10% или не изменился (расценено как отрицательная/недостаточная динамика). Как следует из таблицы 60, статистически значимых различий в динамике НЛИ на амбулаторном этапе с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения выявлено не было ( $p=0,927$ ).

## ГЛАВА 7. ПОРОГОВЫЕ УРОВНИ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ROC-АНАЛИЗА

С помощью ROC-анализа нами были определены «точки разделения» (cut off) для значений ЛИИ при поступлении и при выписке, а также для уровня ANXA5 при выписке, позволяющие оптимизировать прогноз развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Пороговое значение ЛИИ при поступлении составило 5,56, площадь под кривой ROC составила  $0,84 \pm 0,063$ , с 95% ДИ 0,716 – 0,964 ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

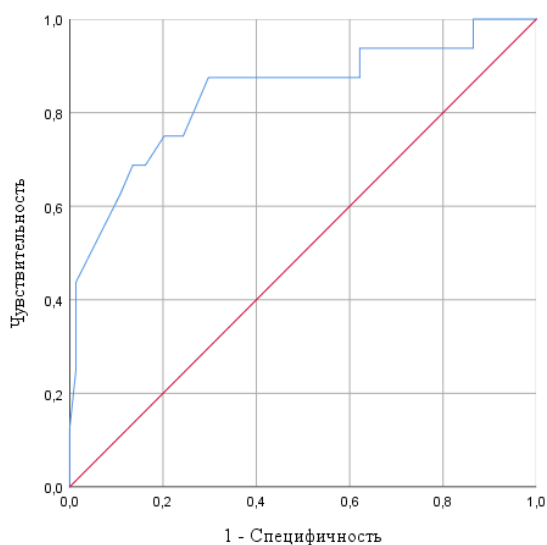


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, от пороговых значений ЛИИ при поступлении в стационар

При значениях ЛИИ при поступлении в стационар выше указанного прогнозируется развитие поздних пульмональных осложнений (диффузный

пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. Чувствительность и специфичность метода составили 75% и 75,6% соответственно.

Пороговое значение ЛИИ при выписке составило 4,41, при этом площадь под кривой ROC составила  $0,904 \pm 0,048$  с 95% ДИ 0,809 – 0,998 ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4). При значениях ЛИИ при выписке из стационара выше указанного прогнозируется развитие поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. Чувствительность и специфичность метода составили 93,8% и 86,5% соответственно.

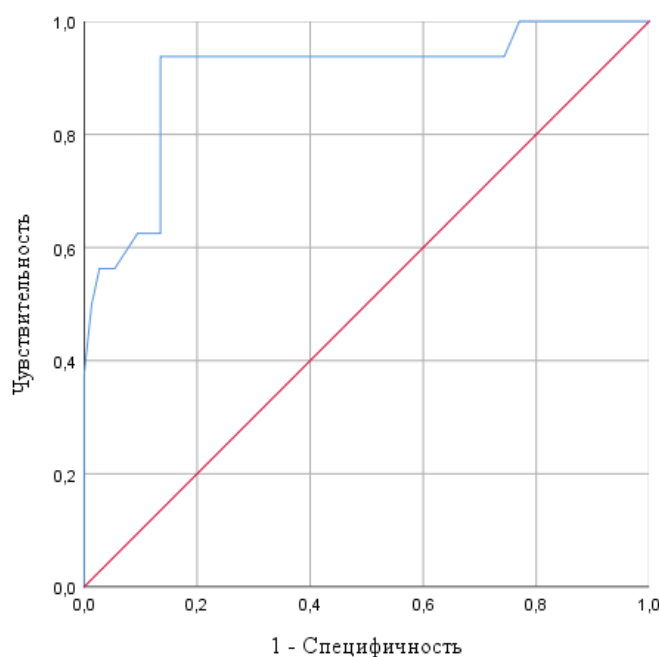


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, от пороговых значений ЛИИ при выписке из стационара

Пороговый уровень ANXA5 при выписке из стационара составил 15,12 нг/мл, при этом площадь под кривой ROC составила  $0,856 \pm 0,053$  с 95% ДИ 0,753 – 0,96 ( $p < 0,001$ ) (рисунок 5). При уровне ANXA5 выше данного значе-

ния при выписке из стационара прогнозируются развитие поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. Чувствительность и специфичность метода составили 81,3% и 81,1% соответственно.

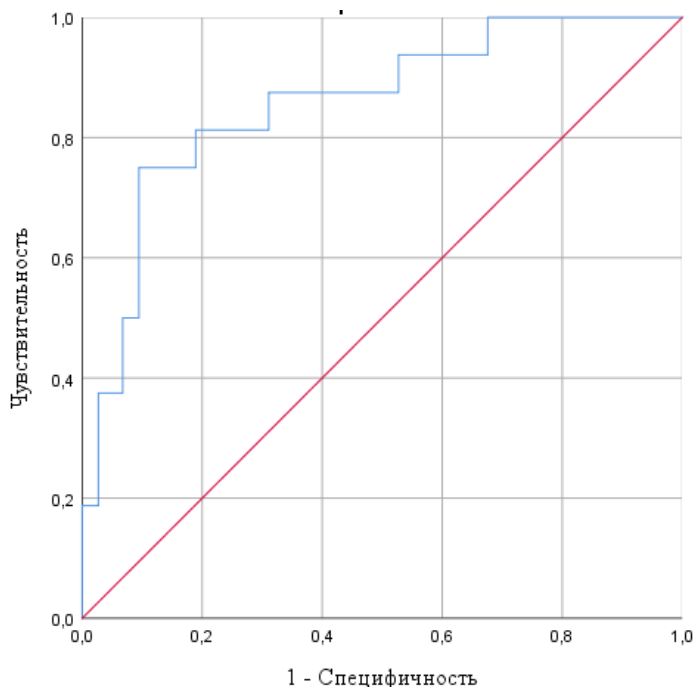


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, от порогового уровня ANXA5 при выписке из стационара

Для врача практического звена представляется важным иметь в своем арсенале количественные показатели, которые позволяют осуществить стратификацию пациентов в плане риска развития поздних пульмональных осложнений. С этой целью с помощью ROC-анализа нами была определена «точка разделения» (cut off) для уровня ANXA5 при поступлении в стационар, хотя данный показатель и не вошел в алгоритм.

Пороговый уровень ANXA5 при поступлении в стационар составил 24,1, при этом площадь под кривой ROC составила  $0,84 \pm 0,063$  с 95% ДИ 0,716 – 0,964 ( $p < 0,001$ ) (рисунок 6). При уровне ANXA5 при поступлении в стационар выше указанного прогнозируется развитие поздних пульмональ-

ных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. Чувствительность и специфичность метода составили 81,3% и 83,8% соответственно.

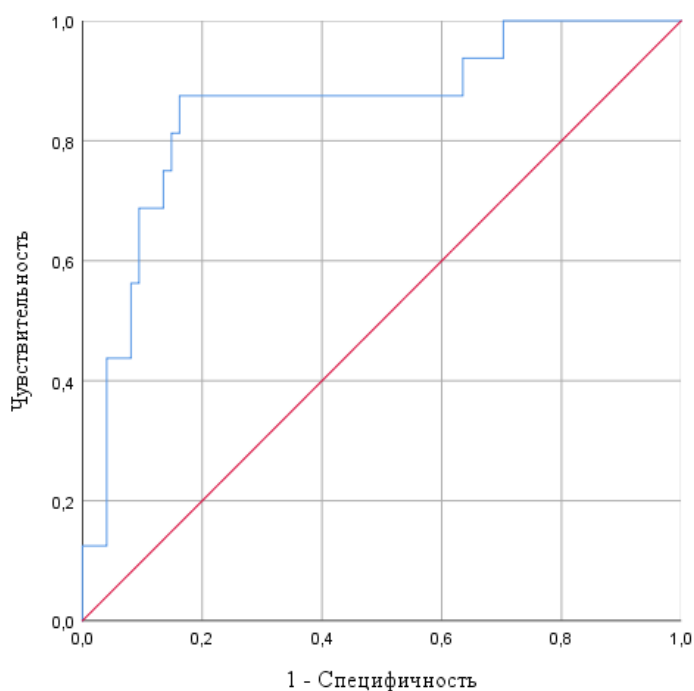


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, от порогового уровня ANXA5 при поступлении в стационар

Во время проведения регрессионного анализа были выявлены пороговые значения ЛИИ и уровня ANXA5 при поступлении и выписке из стационара, которые позволяют определить вероятность развития поздних пульмональных осложнений (диффузного пневмофиброза и/или плевральных спаек) у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Информация о повышенном риске развития указанных осложнений поможет нацеленно выбирать необходимые профилактические и терапевтические меры для минимизации риска у пациентов с данной формой пневмонии.



## ГЛАВА 8. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ

В нашем исследовании была предпринята попытка улучшения прогнозирования возможных пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, в течение 6 месяцев после заболевания.

В качестве возможных предикторов рассматривались основные клинико-anamnestические параметры (возраст; пол, наличие и количество сопутствующих заболеваний), а также результаты лабораторных и инструментальных исследований (КТ ОГК при поступлении и при выписке, площадь поражения легких при поступлении и при выписке, сатурация кислорода в крови при поступлении, уровень ANXA5 при поступлении и при выписке, ЛИИ и НЛИИ при поступлении и при выписке). Используемый метод включения переменных – Вальда.

В рамках алгоритма рассматривались два варианта исхода: 0 – отсутствие пульмональных осложнений, 1 – развитие пульмональных осложнений. Изначально было определено пороговое значение вероятности как 0,5. Это означает, что при вероятности меньше 0,5 предполагается, что событие не произойдет, а при вероятности равной или выше 0,5 – предполагается наступление события. Прогнозирование развития осложнений у пациентов с пневмонией, связанной с SARS-CoV-2, достигается тем, что на этапе стационарного лечения в сыворотке крови методом ИФА определяется уровень ANXA5 при выписке из стационара и дважды (при поступлении и при выписке) рассчитывают ЛИИ в модификации Островского В.К. по формуле:

$$\text{ЛИИ} = (\text{п/я} + \text{мц} + \text{ю} + \text{пл} + \text{с/я}) / (\text{лимф} + \text{мон} + \text{э} + \text{б}),$$
 где п/я – палочкоядерные нейтрофилы; мц – миелоциты; ю – юные; пл – плазматические

клетки; с/я – сегментоядерные нейтрофилы; лимф – лимфоциты; мон – моноциты; э – эозинофилы; б – базофилы.

На основании полученных данных рассчитывают вероятность развития пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где:  $p$  – вероятность развития пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки);

$e$  – число Эйлера, равное 2,71828;

$$z = -7,749 + 0,807 \times X_{\text{ЛИИ1}} + 0,948 \times X_{\text{ЛИИ2}} + 0,143 \times X_{\text{аннекс}},$$

где  $X_{\text{ЛИИ1}}$  – ЛИИ при поступлении в стационар,

$X_{\text{ЛИИ2}}$  – ЛИИ при выписке из стационара,

$X_{\text{аннекс}}$  – уровень ANXA5 при выписке из стационара,

-7,749 – константа.

Факторы, вошедшие в прогностическую модель, а также значения ОШ с 95% ДИ, представлены на рисунке 7.

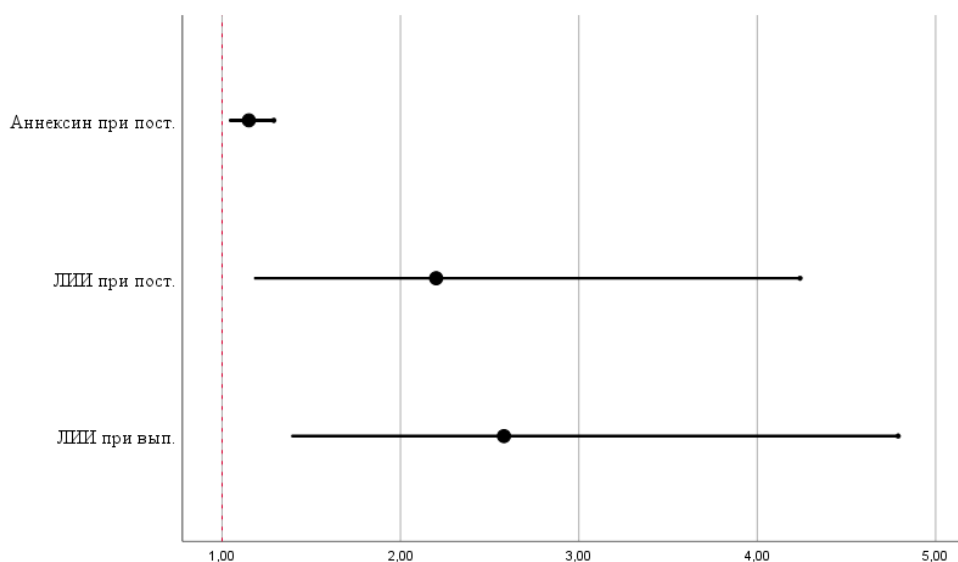


Рисунок 7 – Значимые факторы для прогнозирования пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) через 6 месяцев наблюдения у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2

На основании значений регрессионных коэффициентов можно сделать вывод, что значения ЛИИ при поступлении в стационар и при выписке, а также уровень ANXA5 при выписке из стационара напрямую связаны с вероятностью развития пульмональных осложнений, а именно диффузного пневмофиброза и/или плевральных спаек, через 6 месяцев у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Увеличение значения ЛИИ на 1 при поступлении увеличивает риск развития поздних пульмональных осложнений в 2,2 раза (95% ДИ: 1,18-4,24), при выписке – в 2,58 раза (95% ДИ: 1,39-4,79). Кроме того, увеличение уровня ANXA5 при выписке на 1 нг/мл увеличивает риск развития пульмональных осложнений в 1,15 раза (95% ДИ: 1,04-1,29).

Результаты Omnibus Test ( $\chi^2=63,535$ ,  $df=3$ ;  $p<0,001$ ) свидетельствуют о статистической значимости созданной математической модели (табл. 61).

Таблица 61 – Результаты Omnibus Test

Шаг 1	$\chi^2$	Число степеней свободы	Уровень значимости
Шаг	63,535	3	<0,001
Блок	63,535	3	<0,001
Модель	63,535	3	<0,001

Значение коэффициента детерминации Найджелкерка демонстрирует, что в данной математической модели учтены 83,3% факторов, определяющих вероятность развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

В классификационной таблице приведено распределение частоты развития спрогнозированных и реально развившихся пульмональных осложнений.

Таблица 62 – Классификационная таблица

Результаты наблюдения		Прогноз		
		Развитие осложнений		Процент правильных прогнозов
		Нет	Да	
Развитие Осложнений	Нет	73	1	98,6
	Да	2	14	87,5
Суммарный процентный показатель – 96,7				

Из 90 пациентов, включенных в исследование, истинно-положительные результаты были получены у 14 человек (15,6%), то есть поздние пульмональные осложнения были предсказаны и развились. У 2 пациентов (2,2%) результаты были ложноотрицательными (предсказывалось отсутствие осложнений, но они все же развились). У 73 пациентов (81,1%) результаты были истинно-отрицательными (предсказывалось отсутствие осложнений, и они не развились). У 1 пациента (1,1%) результат был ложноположительным (предсказывалось развитие осложнений, но их не было). Таким образом, правильно были определены 87 случаев (96,7%).

ДЧ разработанной прогностической модели составила 98,6%. ДС – 87,5%. ДЭ – 96,7%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) составила 93,3%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 97,3%.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда (Wald). Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной математической модели.

Таблица 63 – Переменные в алгоритме

Шаг 1	$\beta$ - коэффициент регрессии	Значение статисти- ческого кри- терия Wald	p
ЛИИ при поступлении	0,807	6,143	0,013
ЛИИ при выписке	0,948	9,062	0,003
Уровень ANXA5 при выписке	0,143	6,728	0,009
Константа	-7,749	10,413	0,001

Оценка качества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) (рисунок 8).

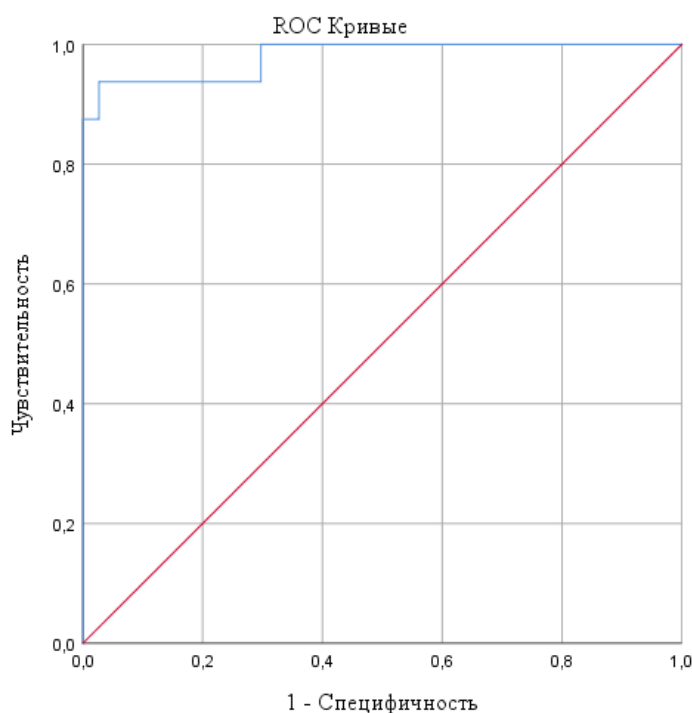


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, от значений прогностической функции

Площадь под ROC-кривой, отражающей взаимосвязь прогноза развития поздних пульмональных осложнений (диффузного пневмофиброза и/или плевральных спаек) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-

CoV-2, составила  $0,98 \pm 0,019$  с 95% ДИ от 0,94 до 0,99. Это указывает на высокое качество разработанного алгоритма (таблица 64). Предложенный алгоритм позволяет прогнозировать возможные осложнения у таких пациентов.

Таблица 64 – Площадь под ROC-кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,98	0,019	<0,001	0,943	0,997

Значение логистической функции в точке cut-off составило 0,183. При значениях  $p > 0,183$  определялся высокий риск развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, а при значениях  $p < 0,183$  – низкий риск. Полученные данные позволили нам скорректировать порог классификации, понизив его с 0,5 до 0,182. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 93,8% и 93,2%, соответственно. Таким образом, корректировка порога классификации позволила повысить специфичность модели на 5,7% (таблица 65).

Таблица 65 – Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности созданной и скорректированной модели

Пороговое значение	Чувствительность модели, %	Специфичность модели, %
Стандартное	98,6	87,5
Скорректированное	93,8	93,2

Таким образом, созданная модель, включившая значения ЛИИ при поступлении и при выписке и уровень ANXA5 при выписке из стационара, предназначена для индивидуального прогнозирования развития поздних

пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры.

#### Клинический пример №1

Пациент Н., 50 лет (№ медицинской карты стационарного больного 453300/Н136245), находился на лечении в инфекционном отделении ГБУЗ АО АМОКБ с 14.06.2020 по 27.06.2020 г. с диагнозом:

Осн: Коронавирусная инфекция COVID-19, идентифицированная (Респираторный мазок на SARS-CoV-2 положительный №3589), тяжелой степени.

Осл: Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония, тяжелое течение. ОДН I. КТ ОГК IV.

Соп: АГ 2 стадия, 2 степень, риск 3. Ожирение 1 ст., экзогенно-конституционального генеза (ИМТ – 34,2 кг/м<sup>2</sup>).

При поступлении пациент предъявлял жалобы на общую слабость, недомогание, повышение температуры до 39°C, кашель с густо отходящей мокротой.

Из анамнеза: больным себя считает с 05.06.2020 г., когда стала повышаться температура до субфебрильных значений, самостоятельно начал противовирусную терапию, без улучшения. Ухудшение самочувствия – в течение суток – повышение температуры до 39°C, присоединился кашель, сдал мазок методом ПЦР на SARS-CoV-2 – результат положительный. Доставлен СМП в ГБУЗ АО АМОКБ, госпитализирован в инфекционный госпиталь.

При осмотре: Состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение вынужденное. Телосложение: гиперстеник. Температура тела 37,7°C. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат не изменен, тонус и сила мышц не нарушены. Грудная клетка нормальной формы. Голосовое дрожание ослаблено во всех отделах. Перкуторно – ясный легочный звук над всей поверхностью легких. В легких дыхание ослабленное везикулярное, влажные хрипы по всей по-

верхности легких. ЧДД 21 в мин. SpO<sub>2</sub> – 90% на атмосферном O<sub>2</sub>, на увлажненном O<sub>2</sub> – 95%. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 90 в мин., АД 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, размеры по Курлову – 9×8×7. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный, отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 155 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты  $4 \times 10^9/л$ , эозинофилы – 1, палочкоядерные – 5, сегментоядерные – 73, лимфоциты – 16, моноциты – 11, тромбоциты –  $264 \times 10^9/л$ , СОЭ 25 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, СРБ 66 мг/л, фибриноген 5,5 г/л, АЧТВ 64,2 с, МНО 1,1, ПТИ 14,1, ферритин 346 мкг/л прокальцитонин 0,25 нг/мл.

КТ ОГК: КТ-признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, объем поражения 75% (КТ ОГК IV).

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС=88 уд. в мин., гипертрофия левого желудочка.

Общий анализ мокроты: характер – слизистый, консистенция вязкая, цвет – серый, лейкоциты 2-10-10 в п/зр., эпителиальные клетки 2-3-1 в п/зр. Мокрота на флору – *Haemophilus influenzae*  $10^6$ .

ЛИИ при поступлении – 6,1.

ЛИИ при выписке – 3,7.

Уровень ANXA5 при выписке – 17,8 нмоль/л.

Показатель степени в логистической функции определялся следующим образом:

$$z = -7,749 + 0,807 \times 6,1 + 0,948 \times 3,7 + 0,143 \times 17,8 = 3,227$$

$$p = \frac{1}{1 + 2,72^{-3,227}} = 0,962$$



Таким образом, рассчитанная вероятность развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у данного пациента составила 0,962, или 96%.

Действительно, через 6 месяцев после перенесенной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2. На КТ ОГК у пациента был обнаружены пневмофиброз и плевральные спайки. Прогноз оказался верным.

#### Клинический пример №2

Пациент Е., 53 года (№ медицинской карты стационарного больного 453450/Н146278), находился на лечении в инфекционном отделении ГБУЗ АО АМОКБ с 28.08.2020 по 10.09.2020 г. с диагнозом:

Осн: Коронавирусная инфекция COVID-19, идентифицированная (Респираторный мазок на SARS-CoV-2 положительный №Н158), тяжелой степени.

Осл: Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония, среднетяжелое течение. ОДН I. КТ ОГК III.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на общую слабость, недомогание, повышение температуры до 38°C, озноб, ломоту в теле.

Из анамнеза: больным себя считает с 18.08.2020 г., когда стал отмечать появление сильной слабости, повышение температуры до субфебрильных значений в вечернее время, периодически принимал с жаропонижающей целью парацетамол, за медицинской помощью не обращался. Ухудшение самочувствия – в течение 3 дней, самостоятельно начал прием антибактериальной терапии, выполнил КТ ОГК: КТ признаки двухсторонней пневмонии, объем поражения 30-35%. В течение суток отметил резкое повышение температуры до 38°C, усилилась слабость, появилось чувство нехватки воздуха. Сдал мазок методом ПЦР на SARS-CoV-2 (результат положительный). Доставлен СМП в ГБУЗ АО АМОКБ, госпитализирован в инфекционный госпиталь.

При осмотре: Состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение вынужденное. Телосложение: нормостеник. Температура тела 37,7°C. Кожные по-

кровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат не изменен, тонус и сила мышц не нарушены. Грудная клетка нормальной формы. Голосовое дрожание ослаблено во всех отделах. Перкуторно – ясный легочный звук над всей поверхностью легких. В легких дыхание ослабленное везикулярное, влажные хрипы по всей поверхности легких. ЧДД 23 в мин. SpO<sub>2</sub> – 89% на атмосферном O<sub>2</sub>, на инсуффляции увлажненного O<sub>2</sub> – 93-94%. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 98 в мин., АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, размеры по Курлову – 9×8×7. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный, отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $3,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 135 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты  $4,0 \times 10^9/л$ , эозинофилы – 1, палочкоядерные – 5, сегментоядерные – 79, лимфоциты – 19, моноциты – 2, тромбоциты –  $190 \times 10^9/л$ , СОЭ 3 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 5,1 ммоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, СРБ 130 мг/л, фибриноген 5,8 г/л, АЧТВ 34,1 с, МНО 1,1, ПТИ 11,9, ферритин 606,3 мкг/л прокальцитонин 0,2 нг/мл.

КТ ОГК: признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, объем поражения 65% (КТ ОГК III).

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС=78 уд. в мин., гипертрофия левого желудочка.

Общий анализ мокроты: не выполнен в связи с малопродуктивным кашлем.

ЛИИ при поступлении – 4,0.

ЛИИ при выписке – 1,4.

Уровень ANXA5 при выписке – 2,7 нмоль/л.

Показатель степени в логистической функции определялся следующим образом:

$$z = -7,749 + 0,807 \times 4,0 + 0,948 \times 1,4 + 0,143 \times 2,7 = -2,81$$

$$p = \frac{1}{1+2,72^{2,81}} = 0,057$$

Таким образом, рассчитанная вероятность развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у данного пациента составила 0,057, или 5,7%.

Через 6 месяцев после пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, на КТ ОГК у пациента изменений не обнаружено. Прогноз оказался верным.

### Клинический пример 3

Пациентка Д., 49 лет (№ медицинской карты стационарного больного 468003/Н17851), находилась на лечении в инфекционном отделении ГБУЗ АО АМОКБ с 25.07.2020 по 03.08.2020 г. с диагнозом:

Осн: Коронавирусная инфекция COVID-19, идентифицированная (Респираторный мазок на SARS-CoV-2 положительный №89Р), тяжелой степени.

Осл: Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония, тяжелое течение. ОДН I. КТ ОГК III.

Соп: Хронический панкреатит вне обострения.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, недомогание, повышение температуры до 38,5°C, сухой кашель, лабильность настроения.

Из анамнеза: больной себя считает с 22.07.2020 г., когда повысилась температура до субфебрильных значений, самостоятельно начала противовирусную и антибактериальную терапию (без улучшения). Ухудшение самочувствия – в течение суток: повышение температуры до 38°C, присоединился кашель, сдала мазок методом ПЦР на SARS-CoV-2 (результат положитель-

ный). Доставлена СМП в ГБУЗ АО АМОКБ, госпитализирована в инфекционный госпиталь.

При осмотре: Состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение вынужденное. Телосложение: нормостеник. Температура тела 36,8°C (на фоне приема парацетамола). Кожные покровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат не изменен, тонус и сила мышц не нарушены. Грудная клетка нормальной формы. Голосовое дрожание ослаблено во всех отделах. Перкуторно – ясный легочный звук над всей поверхностью легких. В легких дыхание ослабленное везикулярное, влажные хрипы по всей поверхности легких. ЧДД 21 в мин. SpO<sub>2</sub> – 94% на атмосферном O<sub>2</sub>, на увлажненном O<sub>2</sub> – 98%. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 78 в мин., АД 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, размеры по Курлову – 9×8×7. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный, отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 155 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты  $1,4 \times 10^9/л$ , эозинофилы – 1, палочкоядерные – 5, сегментоядерные – 39, лимфоциты – 53, моноциты – 8, тромбоциты –  $211 \times 10^9/л$ , СОЭ 58 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 6,2 ммоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, СРБ 7 мг/л, фибриноген 5,5 г/л, АЧТВ 28,9 с, МНО 1,4, ПТИ 12,1, ферритин 571 мкг/л, прокальцитонин 0,04 нг/мл.

КТ ОГК: признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, объем поражения 65% (КТ ОГК III).

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС=68 уд. в мин.

Общий анализ мокроты: кашель малопродуктивный.

ЛИИ при поступлении – 3,0.

ЛИИ при выписке – 1,0.

Уровень ANXA5 при выписке – 4,6 нмоль/л.

Показатель степени в логистической функции определялся следующим образом:

$$z = -7,749 + 0,807 \times 3,0 + 0,948 \times 1,0 + 0,143 \times 4,6 = -3,722$$

$$p = \frac{1}{1 + 2,72^{-3,722}} = 0,024$$

Таким образом, рассчитанная вероятность развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у данной пациентки составила 0,024, или 2,4%.

Через 6 месяцев после перенесенной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, на КТ ОГК у пациентки изменений не обнаружено. Прогноз оказался верным.

#### Клинический пример 4

Пациентка Т., 59 лет (№ медицинской карты стационарного больного 453300/Н136245), находилась на лечении в инфекционном отделении ГБУЗ АО АМОКБ с 10.09.2020 по 17.10.2020 гг. с диагнозом:

Осн: Коронавирусная инфекция COVID-19, идентифицированная (Респираторный мазок на SARS-CoV-2 положительный №257), тяжелой степени.

Осл: Внебольничная двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония, тяжелое течение. ОДН II. КТ ОГК IV.

Соп: АГ 2 стадия, 2 степень, риск 2.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, недомогание, повышение температуры до 39°C, кашель с густо отходящей мокротой, одышку, нехватку воздуха при минимальной нагрузке и в покое.

Из анамнеза: больной себя считает с 05.10.2020 г., когда повысилась температура до 38°C. Самостоятельно начала противовирусную терапию, без улучшения. Ухудшение самочувствия – в течение суток: повышение температуры до 39°C, присоединился кашель. Сдала мазок методом ПЦР на SARS-

CoV-2 (результат положительный). Доставлена СМП в ГБУЗ АО АМОКБ, госпитализирована в инфекционный госпиталь.

При осмотре: Состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение вынужденное. Телосложение: нормостеник. Температура тела 38°C. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат не изменен, тонус и сила мышц не нарушены. Грудная клетка нормальной формы. Голосовое дрожание ослаблено во всех отделах. Перкуторно – ясный легочный звук над всей поверхностью легких. В легких дыхание ослабленное везикулярное, влажные хрипы по всей поверхности легких. ЧДД 21 в мин. SpO<sub>2</sub> – 88% на атмосферном O<sub>2</sub>, на увлажненном O<sub>2</sub> – 93%. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 90 в мин., АД 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, размеры по Курлову – 9×8×7. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный, отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 155 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты  $6,9 \times 10^9/л$ , эозинофилы – 1, палочкоядерные – 5, сегментоядерные – 78, лимфоциты – 15, моноциты – 5, тромбоциты –  $179 \times 10^9/л$ , СОЭ 26 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 6,5 ммоль/л, СРБ 76 мг/л, фибриноген 7,98 г/л, АЧТВ 45,9 с, МНО 1,12, ПТИ 14, ферритин 568 мкг/л, прокальцитонин 0,2 нг/мл.

КТ ОГК: признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии, объем поражения 90% (КТ ОГК IV).

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 98 уд. в мин., гипертрофия левого желудочка.

Общий анализ мокроты: характер – слизистый, консистенция вязкая, цвет – серый, лейкоциты 20-30 в п/зр., эпителиальные клетки 2-3-1 в п/зр. Мокрота на флору – *Haemophilus influenzae* 10<sup>6</sup>.

ЛИИ при поступлении – 6,1.

ЛИИ при выписке – 3,2.

Уровень ANXA5 при выписке – 12,0 нмоль/л.

Показатель степени в логистической функции определялся следующим образом:

$$z = -7,749 + 0,807 \times 6,1 + 0,948 \times 3,2 + 0,143 \times 12,0 = 1,923$$

$$p = \frac{1}{1 + 2,72^{-1,923}} = 0,873$$

Таким образом, рассчитанная вероятность развития поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у данной пациентки составила 0,873, или 87,3%.

Через 6 месяцев после перенесенной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, на КТ ОГК у пациентки обнаружен пневмофиброз. Прогноз оказался верным.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вирус SARS-CoV-2 – это высококонтагиозный и патогенный корона-вирус, идентифицированный в конце 2019 года и вызвавший пандемию острого респираторного заболевания, получившего название COVID-19. Проявления заболевания варьируются от бессимптомного течения до тяжелой пневмонии, ОРДС, а также характерно развитие серьезных постковидных последствий [166; 170; 197].

Известно, что развитие пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, находит отражение в содержании циркулирующих маркеров апоптоза и индексов клеточной реактивности [230; 237; 245]. Одним из показателей апоптоза является ANXA5, обладающий значительной биологической активностью. Простыми и информативными гематологическими индексами клеточной реактивности являются ЛИИ и НЛИ [62]. Особенности патогенеза, клинических проявлений вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, а также развитие постинфекционных осложнений в последние годы представляют большой интерес и активно обсуждаются как в отечественной, так и в зарубежной литературе, однако до сих пор остается ряд неосвещенных вопросов. В связи с этим возможность прогнозирования возникновения пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, является актуальным направлением современного здравоохранения.

Целью данного исследования явилась оптимизация прогнозирования развития пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на основе изучения клинико-функциональных показателей, уровня ANXA5 и индексов клеточной реактивности.

Для достижения поставленной цели было сформулировано 6 задач. Исследование состояло из двух этапов: теоретического и практического. Теоре-



тический этап включал в себя поиск и ознакомление с публикациями отечественных и зарубежных ученых по теме научной работы. Практический этап включал формирование основных групп участников, осуществление лабораторно-клинических исследований, а также анализ и обработку полученной информации.

Принимая во внимание цели и задач исследования, в совокупности было обследовано 120 человек. Пациенты были разделены на две группы: 90 человек – пациенты с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (основная группа) и 30 человек – соматически здоровые лица (группа контроля).

Пациенты основной группы проходили лечение с комплексом лабораторно-инструментальных обследований в условиях инфекционного госпиталя ГБУЗ АО Александрo-Мариинской областной клинической больницы. Контрольная группа сформирована из 30 лиц, проходивших профилактический осмотр в поликлиниках г. Астрахани.

Все исследуемые пациенты были сопоставимы по ряду социально-демографических показателей. Лица, вошедшие в контрольную группу, были сопоставимы по возрасту и гендерному признаку с обследуемыми пациентами. Основная группа сформирована в соответствии с критериями включения и невключения пациентов в исследование и критериями исключения из него.

Для осуществления вышеизложенной цели на первом этапе мы решили обследовать всех участников исследования и провести клиничко-анамнестическую оценку полученных данных. Благодаря проведенному анализу нами было установлено, что среднее значение возраста пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, составило 47 [39; 57] лет. Среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, было 47 мужчин и 43 женщины. Из эпидемиологического анамнеза: контакт с инфекционными пациентами отмечали 100% пациентов. Согласно результатам КТ ОГК в день поступления в стационар у 76 (84,4%) пациентов установлена среднетяжелая форма пневмонии (объем поражения легких 50-75% – КТ ОГК

III степени), у 14 (15,6%) пациентов – тяжелая форма пневмонии (объем поражения легких более 75% – КТ ОГК IV степени).

В дальнейшем, принимая во внимание поставленные задачи, нами была осуществлена попытка оценить уровень ANXA5 и частоту распространенности гипераннексии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. В ходе исследования было выявлено, что медиана ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, достигла значения 11,71 нг/мл – это статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц, где медиана ANXA5 составила 1,19 нг/мл.

Выявленное нами повышение уровня ANXA5 в крови пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, происходит, судя по всему, вследствие активации апоптоза. ANXA5 у пациентов с тяжелой формой COVID-19, взаимодействуя на поверхности апоптотических клеток с ФС, усиливает защитную реакцию с помощью противовоспалительных, антиапоптотических и антикоагулянтных свойств, а также участвует в фибринолизе, адаптивном иммунитете и защите клеток от фагоцитоза, что играет важную роль в патогенезе COVID-19.

При этом в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, среди лиц, имеющих сопутствующие заболевания, ANXA5 достигал уровня 13,52 нг/мл, что было статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов, не имеющих сопутствующей патологии. Также мы обнаружили, что уровень ANXA5 в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и КТ ОГК IV составил 35,84 нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов со степенью изменений КТ ОГК III, а также статистически значимо выше, чем в группе контроля.

Полученные сведения о гипераннексии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, мы сопоставили с данными других исследователей. Информация об ANXA5, его воздействии на течение и последствия пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, в общедоступной литературе отсутствует. Тем не менее, ряд зарубежных ученых дают обоснование

значительному патогенетическому влиянию циркулирующих ANXA5-моноклеаров на прогноз течения пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, темпы прогрессирования, а также возникновение последствий перенесенного вирусного процесса.

В 2023 г. Martin С.М. и соавторы исследовали важность изменения уровня ANXA5 у пациентов с COVID-19, определили его как новый маркер тяжелого критического состояния, что, в свою очередь, помогает в своевременном определении тактики лечения [142].

Схожие результаты получили Jacob V. и соавторами (2023), которые сравнили общее количество ANXA5 - положительных внеклеточных везикул при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 и у здоровых людей и выявили значительное их увеличение у пациентов с тяжелой инфекцией. Размеры этих везикул, по мнению авторов, можно рассматривать как биомаркеры SARS-CoV-2, ассоциированного с тромбоэмболическими явлениями [94].

Mui L. с соавторами (2021) расширили научные сведения о взаимосвязи между ANXA5 и последствиями повреждения эндотелия при сепсисе, связанном с инфекцией SARS-CoV-2. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ANX может использоваться в качестве лечебной, профилактической или адъювантной терапии при различных осложнениях COVID-19, особенно при сепсисе, коагулопатии и ишемически-реперфузионном повреждении [147].

Ercan H. с соавторами (2020), в свою очередь, изучали связанное с COVID-19 повышение уровня ANXA5 в тромбоцитах, что может приводить к увеличению концентрации антител против ANXA5 и, следовательно, к анти-фосфолипидному синдрому, связанному с COVID-19. Однако в этом исследовании не было обнаружено никакой связи аутоантител против ANXA5 и смертности [51].

В 2022 году зарубежные ученые Garnier Y. с соавторами обследовали интубированных пациентов с COVID-19 и выявили повышенный уровень ANXA5, который, как известно, предотвращает связывание микрочастиц с

эндотелиальными клетками, устраняет гибель эндотелиальных клеток, сверхэкспрессию молекул адгезии сосудистых клеток-1 или P-селектина, аномальную адгезию нейтрофилов. Таким образом, ученые показали, что микрочастицы тромбоцитов и эритроцитов интубированных пациентов с COVID-19 обладают повышенной концентрацией и размерами. Кроме того, были предоставлены доказательства того, что микрочастицы плазмы интубированных пациентов с COVID-19 индуцировали гибель и активацию эндотелиальных клеток и, тем самым, вызывали аномальную адгезию нейтрофилов, что играет важную роль в патофизиологии COVID-19. Более того, ингибирование этих эффектов с помощью кЭП-молекул микрочастиц P-селектина позволяет предположить, что ANXA5 может быть потенциальным новым терапевтическим средством для лечения тяжелых форм COVID-19 [61].

На следующем этапе исследования мы определили цель – изучить уровень ANXA5 и частоту гипераннексинемии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при динамическом наблюдении.

Результаты исследования показали, что более низкое значение уровня ANXA5 отмечалось при выписке из стационара – 6,97 [1,66; 17,57] нг/мл, это было статистически значимо ниже в сравнении со значением ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при госпитализации в стационар – 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл. Следовательно, у наблюдаемой группы после получения стационарного лечения при выписке отмечалось достоверное снижение уровня ANXA5.

Далее мы проанализировали уровень ANXA5 и частоту гипераннексинемии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе.

Нами было установлено, что через 6 месяцев амбулаторного наблюдения уровень ANXA5 в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, составил 4,09 нг/мл. Однако по результатам исследования уровень ANXA5 в группе контроля составил 1,19 нг/мл. То есть, несмотря на продолжающееся снижение уровня ANXA5 от момента развития заболева-

ния, к исходу 6-го месяца он все же не достигал уровня данного показателя в группе контроля, статистически значимо превосходя его.

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и наличием пульмональных осложнений через 6 месяцев наблюдения были получены следующие данные. В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и наличием пульмональных осложнений через 6 месяцев наблюдения уровень ANXA5 составил 15,12 нг/мл, что статистически значимо выше в сравнении с группой наблюдаемых без пульмональных осложнений через 6 месяцев наблюдения, где уровень ANXA5 составил 2,99 нг/мл.

По результатам исследования установлено, что у всех пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и наличием пульмональных осложнений через 6 месяцев наблюдения, была зарегистрирована гипераннексинемия, в то время как у пациентов без пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения гипераннексинемия не выявлялась. Вместе с тем, мы пришли к выводу, что в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и отрицательной динамикой уровня ANXA5 в течение 6 месяцев амбулаторного лечения чаще выявлялись пульмональные осложнения на КТ ОГК, чем у пациентов с положительной динамикой уровня ANXA5.

На следующем этапе исследования нами были изучены показатели ЛИИ и НЛИ с определением частоты встречаемости повышенных их значений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на стационарном этапе лечения. Выяснено, что среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар значение ЛИИ составило 4,26, что было статистически выше, чем в группе контроля. В группе наблюдаемых пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, значение НЛИ составило 5,72, что также было статистически значимо выше в сравнении с группой соматически здоровых. В свою очередь, у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и КТ ОГК IV медиана ЛИИ составила 9,0 – это было статистически значимо выше в сравнении с

группой наблюдаемых со степенью изменений КТ ОГК III, кроме того, статистически значимо выше, чем в группе контроля. Медиана НЛИ в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и выраженностью изменений КТ ОГК IV составила 11,25, что было статистически значимо выше, чем в группе наблюдаемых со степенью изменений КТ ОГК III и в группе контроля.

Таким образом, можно заключить, что среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, наблюдаются достоверно более высокие значения ЛИИ и НЛИ при большей степени изменений по КТ ОГК в сравнении с аналогичными показателями при меньшем объеме поражения легких. Это позволяет сделать вывод о том, что ЛИИ и НЛИ возможно использовать в качестве ранних предикторов тяжести и прогнозирования осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, учитывая показательность этих индексов и простоту их расчета.

Мы сопоставили полученные нами результаты с данными других ученых. На сегодняшний день в литературе описано значительное количество исследований, подтверждающих целесообразность определения индексов клеточной реактивности для оценки особенностей патогенеза COVID-19, прогнозирования течения заболевания, а также развития осложнений вирусного процесса.

Pryshliak O.Y. с соавторами в 2023 г. в своем исследовании обнаружили, что у обследуемых беременных пациенток с признаками пневмонии ЛИИ был достоверно выше, чем в группе без COVID-19 и в группе беременных с легкой формой COVID-индуцированной пневмонии. Авторы определили более высокие значения НЛИ у всех беременных с COVID-19 независимо от тяжести заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что течение COVID-19 сопровождается активацией эндогенной интоксикации, процессами распада тканей, возникновением иммунодефицитного состояния, которое более выражено при возникновении осложнения в виде пневмонии [169].

В свою очередь, Karimi A. и соавторы (2021) с начала пандемии изучали ЛИИ и НЛИ в качестве прогностических показателей COVID-19, смертности, прогрессирования тяжести заболевания, риска интубации, риска неблагоприятного исхода у интубированных пациентов, длительности интубации. Ученые выявили связь между более высокими значениями ЛИИ и НЛИ, наличием большего количества сопутствующих заболеваний и, следовательно, более тяжелым течением COVID-19. В то же время, исследователями показано, что значение НЛИ у пациентов на 7-й день позволяет выявлять тех, кто нуждается в инвазивной ИВЛ, тогда как измерение НЛИ на 1-й день и по мере выздоровления пациента от COVID-19 не обладает какой-либо прогностической способностью [103].

Sakirca G. и соавторами (2023) изучали значимость ЛИИ, НЛИ, а также других индексов клеточной реактивности при прогнозировании смертности у пациентов с COVID-19. Многофакторный анализ выявил, что НЛИ, ЛИИ, уровень СРБ, прогностический нутритивный индекс, пожилой возраст, мужской пол и дислипидемия являются независимыми предикторами смертности пациентов с COVID-19. [30].

Также в 2022 г. An H. с соавторами, ранее изучавшие НЛИ и предсказывающие высокую тяжесть заболевания COVID-19 при повышенном значении этого показателя, пришли к выводу, что на воспалительные реакции, вызванные COVID-19, влияет как вирусная инфекция, так и последующие бактериальные инфекции. Таким образом, воспалительная реакция неспецифична для COVID-19. Авторы утверждают, что более высокий коэффициент НЛИ не связан с увеличением ОШ для плохого прогноза в однофакторном и многомерном регрессионном анализе [11].

Rosales-Lopez S.L. с соавторами в 2022 году изучали гематологические индексы интоксикации при ОРДС, вызванном SARS-CoV-2. Было доказано, что НЛИ позволяет оценивать риск у пациентов с тяжелыми и отрицательными прогностическими данными и является предиктором смертности у пациентов с COVID-19 [176].

На следующем этапе нами были проанализированы гематологические индексы реактивности – ЛИИ и НЛИ – с определением частоты встречаемости их повышенных значений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на амбулаторном этапе (6-месячном наблюдении).

В нашем исследовании на фоне стационарного лечения пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, происходило снижение обоих гематологических индексов интоксикации в сравнении с показателями при поступлении в стационар. По итогам корреляционного анализа при поступлении в стационар и при выписке у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, было установлено наличие статистически значимых прямых корреляционных связей между индексами клеточной реактивности на соответствующих сроках и объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК. Также выявлено, что в группе пациентов с выявленными пульмональными осложнениями на КТ ОГК значения обоих гематологических индексов интоксикации были значимо выше в сравнении с группой пациентов без пульмональных осложнений.

При этом было установлено, что значение ЛИИ в когорте пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, спустя 6 месяцев исследования составило 1,7, что было статистически значимо ниже, чем в этой же группе пациентов при выписке из стационара. В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения НЛИ составил 2,07, что было статистически значимо ниже в сравнении с группой тех же пациентов, обследуемых при выписке из стационара.

Мы провели межгрупповое сравнение среди пациентов с перенесенной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с учетом наличия пульмональных осложнений по данным КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения. Было выявлено, что значение ЛИИ в группе пациентов с пульмональными осложнениями было 2,39, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов без пульмональных осложнений. В то же время, в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения



при наличии пульмональных осложнений значение НЛИ составило 2,81, что также было статистически выше, чем в группе пациентов без пульмональных осложнений. Можно предположить, что значение обоих гематологических индексов интоксикации увеличивается в случае прогрессирования течения COVID-19, выявлении пульмональных осложнений на КТ ОГК, а также снижается у пациентов по мере разрешения процесса. Однако риск выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев у пациентов с перенесенной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, выше при повышенных значениях ЛИИ и НЛИ по сравнению с пациентами с неизменными значениями индексов интоксикации.

Впоследствии перед нами стояла задача создания алгоритма прогнозирования развития пульмональных осложнений через 6 месяцев после стационарного лечения у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, посредством множественного регрессионного анализа. В качестве вероятных прогностических факторов развития пульмональных осложнений изучались основные клиничко-анамнестические данные (возраст, гендерная принадлежность, наличие и количество сопутствующих заболеваний), а также результаты лабораторно-инструментальных исследований (КТ ОГК при поступлении и при выписке, процент поражения легких при поступлении и при выписке, сатурация кислорода в крови при поступлении, уровень ANXA5 при поступлении и при выписке, ЛИИ и НЛИ при поступлении и при выписке). С помощью пошаговой логит-регрессии был проведен скрининг факторов-предикторов для разработки прогностического алгоритма.

Оценка алгоритма проведена с применением Omnibus Test, результаты которого демонстрируют статистическую значимость модели: ДЧ разработанной прогностической модели составила 98,6%; ДС – 87,5%; ДЭ – 96,7%; ПЦПР – 93,3%; ПЦОР – 97,3%.

Оценка надежности разработанного алгоритма и интерпретация пороговых значений предикторов прогрессирования пульмональных осложнений осуществлялась с помощью ROC – анализа, с расчетом площади под ROC-

кривой. В результате проведения регрессионного анализа были обозначены значения ЛИИ и уровни ANXA5 при поступлении в стационар и при выписке с целью определения вероятности прогрессирования поздних пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

После проведенного регрессионного анализа обозначены пороговые уровни ANXA5, ЛИИ и НЛИ с целью определения вероятности формирования поздних пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Алгоритм создан для индивидуального прогнозирования прогрессирования пульмональных последствий у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, вследствие изучения ANXA 5 и индексов клеточной реактивности. Сведения о предполагаемой высокой вероятности развития осложнений способствуют целенаправленному определению объема лечебно-профилактических мероприятий пациентам с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

В 2023 г. Franco-Moreno A.I. с соавторами увеличили научные данные об использовании моделей клинического прогнозирования тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с COVID-19. Качество исследования оценивалось с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы для нерандомизированных исследований, оценивались пять различных прогностических моделей, используемых в настоящее время для диагностики ТЭЛА у пациентов с COVID-19 (шкала Уэллса, шкала Женевы, алгоритм YEARS и правила принятия клинических решений PERC и PEGeD). В настоящее время признано, что стандартизированное диагностическое исследование с использованием моделей для определения претестовой клинической вероятности и D-димера может с достаточной степенью надежности исключить наличие ТЭЛА, избегая проведения тестов, которые не показаны. Наибольшая претестовая вероятность по двухкатегориальной шкале Уэллса в сочетании с D-димером <3000 нг/мл или с нормальным ультразвуковым исследованием легких, про-

водимым у постели пациента, может быть надежной стратегией для исключения ТЭЛА и повышения эффективности лечения у пациентов с COVID-19 и подозрением на ТЭЛА [57].

Jakob С.Е. с соавторами (2021) изучили, рассчитали и подтвердили предиктор и связанную с ним прогностическую оценку, названную SACOV-19, для прогнозирования осложненной или более тяжелой стадии COVID-19 у пациентов с преимущественно известными факторами риска, с положительным результатом теста на SARS-CoV-2, которые поступили в стационары с бессимптомной или легкой формой COVID-19. SACOV-19, в отличие от других прогностических оценок, основан на одиннадцати характеристиках пациентов, которые часто документируются при первом обращении. В соответствии с предыдущими исследованиями, SACOV-19 показывает, что пациенты старшего возраста, с более высоким ИМТ, а также курильщики (настоящие или бывшие) имеют более высокий риск развития тяжелого течения COVID-19. Респираторные параметры, насыщение кислородом, частота дыхания и одышка включены в SACOV-19, что подчеркивает важность изучения легочных параметров при первоначальном обращении. SACOV-19 может способствовать принятию клинических решений, когда необходимо оценить риск развития осложнения или прогрессирования COVID-19 [95].

Gentilotti Е. с соавторами (2023) оценили важность проекта ORCHESTRA, который сосредоточен на проспективном долгосрочном сборе данных о стационарных и амбулаторных пациентах с SARS-CoV-2 в течение одного года с момента постановки диагноза острой инфекции, оценке клинической картины COVID-19, серологического ответа, биохимических параметров и качества жизни для повышения точности определения постковидного синдрома. Данные ORCHESTRA подтверждают, что некоторые факторы, например женский пол, желудочно-кишечные симптомы и ухудшение работы почек во время острой инфекции, связаны с более высокой вероятностью развития тяжелого постковидного синдрома, тогда как вакцинация и раннее лечение показали значительное его снижение. Раннее выявление па-

циентов с риском развития постковидного синдрома может быть использовано для включения в новые протоколы ведения пациентов для последующего наблюдения сразу после постановки диагноза и стимулирования включения пациентов с риском заражения SARS-CoV-2 и тяжелым постковидным синдромом в клинические испытания нового лечения [63].

В 2023 году Shi W. с соавторами проанализировали взаимосвязь между последовательностью всего генома COVID-19 и идиопатическим легочным фиброзом в контексте секвенирования РНК. Информация раннего прогнозирования исходов COVID-19 была предоставлена на уровне генов. Раннее выявление, диагностика и лечение фиброза легких могут помочь пациентам улучшить качество жизни. Это исследование предоставляет новый взгляд на прогнозирование течения и лечения пациентов с COVID-19, а также способствует определению нового направления иммунотерапии [191].

Sinha P. с соавторами в 2021 г. определили два различных подкласса ОРДС, связанных с COVID-19, которые по клиническим характеристикам и исходам были схожи с гипо- и гипервоспалительными субфенотипами ОРДС, описанными ранее. Обусловленный COVID-19 ОРДС 2 класса, гипервоспалительный его субфенотип, был связан с неблагоприятными клиническими исходами, более высокой распространенностью полиорганной недостаточности и повышенной смертностью. В исследовании описано, что иммуномодулирующие вмешательства, такие как кортикостероиды и ингибиторы IL-6, могут иметь различную эффективность в зависимости от различных биологических субфенотипов, что приводит к неоднородности эффектов проводимого лечения. Эта гипотеза подтверждается снижением смертности при терапии кортикостероидами при гипервоспалительном субфенотипе и худшими исходами при гиповоспалительном субфенотипе [196].

Помимо этого, Shashikumar S. P. с соавторами (2021), изучая эффективность алгоритма прогнозирования необходимости ИВЛ, пришли к выводу, что можно построить высокоэффективные модели для прогнозирования будущей потребности в ИВЛ у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Данное исследование направлено на определение клинической необходимости перевода пациентов на ИВЛ. В то же время, предлагалось определение рисков оптимизации времени интубации трахеи, лучшего распределения ресурсов и персонала при ИВЛ, а также улучшения ухода за пациентами [189].

## ВЫВОДЫ

1. Доказано, что уровень ANXA5 у больных с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на этапах стационарного лечения был статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой. Шанс выявления гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был в 2,43 раз выше, чем в группе контроля.
2. Установлено, что уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе оставался статистически значимо выше этого значения в контрольной группе. У всех пациентов с наличием пульмональных осложнений была зарегистрирована гипераннексинемия.
3. Выявлено, что у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на стационарном этапе наблюдаются статистически значимо более высокие значения ЛИИ и НЛИ, чем в контрольной группе. Шанс выявления повышенного ЛИИ в 1,7 раза (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,57-2,64) и НЛИ в 2,5 раза (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,78-3,51) выше у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар.
4. Доказано, что ЛИИ и НЛИ статистически значимо снижаются через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе. Установлены пороговые значения уровней предикторов развития пульмональных осложнений. Значение ЛИИ составило 4,41, уровень ANXA5 – 15,12 нг/мл. Выше полученных значений при выписке из стационара прогнозируется развитие поздних пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения. Чувствительность и специфичность составили 93,8% и 86,5% для ЛИИ и 81,3% и 81,1% для ANXA5.
5. Предложенный алгоритм у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, позволяет прогнозировать развитие пульмональных осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать в клинической практике больным с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, определять уровень ANXA5 на этапе стационарного лечения в динамике.
2. Рекомендовать в лабораторную и клиническую практику пороговые уровни предикторов развития пульмональных осложнений с помощью ROC – анализа.
3. Рекомендовать в клиническую практику алгоритм прогнозирования развития пульмональных осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААД	Аминоактиномицин D
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	Доверительный интервал
ДН	Дыхательная недостаточность
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС	Диагностическая специфичность
ДЧ	Диагностическая чувствительность
ДЭ	Диагностическая эффективность
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИМТ	Индекс массы тела
ИФА	Иммуноферментный анализ
КТ	Компьютерная томография
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛИИ	Лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛЭК	Локальный этический Комитет
МНО	Международное нормализованное отношение
НЛИ	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
ОДН	Острая дыхательная недостаточность



ОГК	Органы грудной клетки
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОШ	Отношение шансов
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЦОР	Прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	Прогностическая ценность положительного результата
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СМП	Скорая медицинская помощь
СРБ	С-реактивный белок
ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХО-КС	Эхокардиоскопия
АСЕ	Ангиотензинпревращающий фермент
AISI	Индекс системного воспаления
ANX	Аннексин
CD	Cluster of differentiation
COVID-19	Coronavirus disease 2019
FITC	Флуоресцеин-5-изотиоцианат
FPR	Формил-пептидные рецепторы

GRP	Gastrin-releasing peptide
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IL	Интерлейкин
NLR	Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение
PI	Пропидий йодид
RAGE	Рецептор конечных продуктов гликозилирования
ROC	Receiver operating characteristic
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2
TGF	Трансформирующий фактор роста
TMPRSS	Трансмембранная сериновая протеаза
TNF	Фактор некроза опухоли

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdullaevich, S. A. Bronchopneumonia as a Complication of Coronavirus Infection / S. A. Abdullaevich // Eurasian Medical Research Periodical. – 2022. – Vol. 15. – P. 43-46.
2. Ajanel, A. Alterations in the megakaryocyte transcriptome impacts platelet function in sepsis and COVID-19 infection / A. Ajanel, E. A. Middleton // Thrombosis Research. – 2023. – Vol. 231. – P. 247-254. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.05.015.
3. Aksakal, A. Review of Medical Studies on COVID-19 During the Pandemic Period / A. Aksakal, B. Kerget // World J Clin Cases. – 2022. – Vol. 8. – P. 154-158. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2022.22336.
4. Al-Beltagi, M. COVID-19 disease and autoimmune disorders: A mutual pathway. / M. Al-Beltagi, N. K. Saeed, A. S. Bediwy // World Journal of Methodology. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 200-223. DOI: 10.5662/wjm.v12.i4.200.
5. Alhiyari, M. A. Post COVID-19 fibrosis, an emerging complication of SARS-CoV-2 infection / M. A. Alhiyari, Ata, F., Alghizzawi, M. I. [et al.] // IDCases. – 2021. – Vol. 23. – P. e01041. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e01041.
6. Ali, S. S. Evidence associating neutrophilia, lung damage, hyperlactatemia, blood acidosis, impaired oxygen transport, and mortality in critically ill COVID-19 patients / S. S. Ali, B. A. Yasseen, A. A. Elkhodiry [et al.] // bioRxiv. – 2023. DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.09.17.558185>
7. Alnima, T. COVID-19 coagulopathy: from pathogenesis to treatment / T. Alnima, M. M. G. Mulder, B. C. T. Bussel [et al.] // Acta Haematologica. – 2022. – Vol. 145(3). – P. 282-296. DOI: 10.1159/000522498.

8. Alvarez, J. Beneficios de la rehabilitación pulmonar en pacientes adultos post-COVID-19 / J. Alvarez, G. Salazar, M. Pizarro [et al.] // *Journal of health and medical science*. – 2023 – Vol. 9(2). – P. 15-24.
9. Amiral, J. Autoimmune complications of COVID-19 and potential consequences for long-lasting disease syndromes / J. Amiral, J. Seghatchian // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2023. – Vol. 62, №1. – P. 103625. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103625>
10. Ampomah, P. Annexins in influenza virus replication and pathogenesis / P. Ampomah, W. Kong, O. Zharkova [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 412258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01282>
11. An, H. Inflammation/coagulopathy/immunology responsive index predicts poor COVID-19 prognosis / H. An, J. Zhang, T. Li [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 807332. DOI: [10.3389/fcimb.2022.807332](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.807332).
12. Anbaji, F. Z. Effect of isolated grandivittin from *Ferulago trifida* Boiss.(Apiaceae) on the proliferation and apoptosis of human lung cancer A549 cells / F. Z. Anbaji, S. J. Zargar, S. Tavakoli // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2023. – P. 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02419-3>
13. Andre, S. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease / S. Andre, M. Picard, R. Cezar [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2022. – Vol. 29(8). – P. 1486-1499. DOI: [10.1038/s41418-022-00936-x](https://doi.org/10.1038/s41418-022-00936-x).
14. Arakawa, M. A highly sensitive NanoLuc-based protease biosensor for detecting apoptosis and SARS-CoV-2 infection / M. Arakawa, A. Yoshida, S. Okamura [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13(1). – P. 1753.
15. Archer, S. L. SARS-CoV-2 mitochondriopathy in COVID-19 pneumonia exacerbates hypoxemia / S. L. Archer, A. Dasgupta, K. H. Chen [et al.] // *Redox Biology*. – 2022. – Vol. 58. – P. 102508. DOI: [10.1016/j.redox.2022.102508](https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102508).

16. AZm, M. The CO-ANNEXIN study; assessing the efficacy and safety of ANXV (recombinant Annexin A5) in moderate to severe COVID-19 / M. AZm // *Clinical Trials Register* – 2021. – P. 1-2.
17. Bader, S. M. Programmed cell death: the pathways to severe COVID-19? / S. M. Bader, J. P. Cooney, M. Pellegrini [et al.] // *Biochemical Journal*. – 2022. – Vol. 479(5). – P. 609-628. DOI: 10.1042/BCJ20210602.
18. Banu, S. A proteomic perspective and involvement of cytokines in SARS-CoV-2 infection / S. Banu, R. Nagaraj, M. M. Idris // *Plos one*. – 2023. – Vol. 18(1). – P. e0279998. DOI: 10.1371/journal.pone.0279998.
19. Barhoumi, T. SARS-CoV-2 coronavirus spike protein-induced apoptosis, inflammatory, and oxidative stress responses in THP-1-like-macrophages: potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitor (perindopril) / T. Barhoumi, B. Alghanem, H. Shaibah [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 3771. DOI: 10.3389/fimmu.2021.728896.
20. Barth, N. D. A fluorogenic cyclic peptide for imaging and quantification of drug-induced apoptosis / N. D. Barth, R. Subiros-Funosas, L. Mendive-Tapia, [et al.] // *Nature communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 4027. DOI: 10.1038/s41467-020-17772-7.
21. Becker, Jr E. AMPK activation improves recovery from pneumonia-induced lung injury via reduction of er-stress and apoptosis in alveolar epithelial cells / Jr E. Becker, M. Husain, N. Bone [et al.] // *Respiratory Research*. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 185. DOI: 10.1186/s12931-023-02483-6.
22. Bentley, I. D. Annexin A2 Mediates Surfactant Dysfunction During Ventilator-Induced Lung Injury / I. D. Bentley, H. Lee, Q. Fei [et al.] // C68. TOPICS IN AIRWAY AND ALVEOLAR EPITHELIAL CELL BIOLOGY. – American Thoracic Society. – 2023. – P. A5664-A5664. DOI: [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1\\_MeetingAbstracts.A5664](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A5664)
23. Bonavita, A. G. Ac2-26 mimetic peptide of annexin A1 to treat severe COVID-19: A hypothesis / A. G. Bonavita // *Medical Hypotheses*. – 2020. – Vol. 145. – P. 110352. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110352

24. Borczuk, A. C. The pathogenesis of coronavirus-19 disease / A. C. Borczuk, R. K. Yantiss // *Journal of Biomedical Science*. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 87. DOI: 10.1186/s12929-022-00872-5.
25. Borst, O. Annexin A7 is a critical regulator of Ca<sup>2+</sup> mobilization and lipid metabolism during platelet activation and arterial thrombosis / O. Borst, S. Geue, M. C. Manke [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 3774. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3774>
26. Boulos, M. Inflammation in COVID-19: A Risk for Superinfections / M. Boulos, T. Bassal, A. Layyous [et al.] // *COVID*. – 2022. – Vol. 2, № 11. – P. 1609-1624. DOI: <https://doi.org/10.3390/covid2110116>
27. Bruscoli, S. Glucocorticoids and COVID-19 / S. Bruscoli, P. G. Puzzovio, M. Zaimi [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2022. – Vol. 185. – P. 106511. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106511.
28. Bulatovski, A. B. PRODUCTION OF HUMAN ANNEXIN A5 FUSED WITH BACTERIAL ADENOSINE CATABOLIC ENZYMES / A. B. Bulatovski, A. I. Zinchenko // *East european scientific journal* – 2020. – Vol. 10(62). – P. 13.
29. Busch, M. H. Annexin A1 Is Associated with Adverse Clinical Outcomes in Patients with COVID-19 / M. H. Busch, S. A. Timmermans, J. P. Aenderkerk [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 24. – P. 7486. DOI: 10.3390/jcm11247486.
30. Cakirca, G. Inflammation-based indices predicting mortality in COVID-19 / G. Cakirca, T. D. Cakirca, A. Bindal [et al.] // *HALP*. – 2023. – Vol. 40. – P. 28.04-57.36. DOI: 10.29271/jcpsp.2023.01.112.
31. Canacik, O. Annexin A1 as a potential prognostic biomarker for COVID-19 disease: Case–control study / O. Canacik, R. Sabirli, E. Altintas [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 75, № 10. – P. e14606. DOI: 10.1111/ijcp.14606.
32. Chebotareva, N. V. Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective

cohort study / N. V. Chebotareva, S. A. Berns, A. L. Myasnikov [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapy* – 2021. – Vol. 30, № 1. – P. 30-5. DOI: 10.0869-5490.

33. Chen, A. Coagulation disorders and thrombosis in COVID-19 patients and a possible mechanism involving endothelial cells: A review / A. Chen, C. Y. Wang, W. L. Zhu [et al.] // *Aging and Disease*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 144. DOI: 10.14336/AD.2021.0704.

34. Chen, Y. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis / Y. Chen, Q. Liu, D. Guo // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 418-423. DOI: 10.1002/jmv.25681.

35. Cheng, J. Y. Longitudinal associations of serum survivin with the severity and prognosis of community-acquired pneumonia patients / J. Y. Cheng, M. M. Tang, P. Fang, [et al.] // *Respiratory Investigation*. – 2023. – Vol. 61, № 1. – P. 84-94. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.09.007.

36. Collins, A. R. In vitro detection of apoptosis in monocytes/macrophages infected with human coronavirus / A. R. Collins // *Clinical and Vaccine Immunology*. – 2002. – Vol. 9, № 6. – P. 1392-1395. DOI: 10.1128/CDLI.9.6.1392-1395.2002.

37. Corteselli, E. S-glutathionylation-controlled apoptosis of lung epithelial cells; potential implications for lung fibrosis / E. Corteselli, R. Aboushousha, Y. Janssen-Heininger // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. 1789. DOI: 10.3390/antiox11091789.

38. Costanza, G. Infection rate of respiratory viruses in the Pandemic SARS-CoV-2 period considering symptomatic patients: two years of ongoing observations / G. Costanza, P. Paba, M. Ciotti [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, № 7. – P. 987. DOI: 10.3390/biom12070987.

39. Cristiano, A. Anti-phospholipids antibodies and immune complexes in COVID-19 patients: a putative role in disease course for anti-annexin-V antibodies / A. Cristiano, V. Fortunati, F. Cherubini [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 40, № 7. – P. 2939-2945. DOI: 10.1007/s10067-021-05580-3.

40. Cusacovich, I. Corticosteroid pulses for hospitalized patients with COVID-19: effects on mortality / I. Cusacovich, A. Aparisi, M. Marcos [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2021. – Vol. 2021, № 1. – P. 6637227. DOI: 10.1155/2021/6637227.
41. D’Arcy, M. S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy / M. S. D’Arcy // *Cell biology international*. – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 582-592. DOI: 10.1002/cbin.11137.
42. Dallacasagrande, V. Annexin A2 in inflammation and host defense / V. Dallacasagrande, K. A. Hajjar // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1499. DOI: 10.3390/cells9061499.
43. Davitt, E. COVID-19 disease and immune dysregulation / E. Davitt, C. Davitt, M. B. Mazer [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. – 2022. – Vol. 35, № 3. – P. 101401. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101401.
44. de Bruin, S. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: a prospective cohort study / de S. Bruin, L. D. Bos, M. A. van Roon [et al.] // *EBio-Medicine*. – 2021. – Vol. 67. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103378.
45. de Jong, R. C. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response / R. C. de Jong, N. J. Pluijmert, M. R. de Vries [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 6753. DOI: 10.1038/s41598-018-25143-y.
46. De la Cruz-Enríquez, J. SARS-CoV-2 induces mitochondrial dysfunction and cell death by oxidative stress/inflammation in leukocytes of COVID-19 patients / J. De la Cruz-Enríquez, E. Rojas-Morales, M. G. Ruiz-Garcia [et al.] // *Free Radical Research*. – 2021. – Vol. 55, № 9-10. – P. 982-995. DOI: 10.1080/10715762.2021.2005247.
47. de Souza Ferreira, L. P. Annexin A1, A2, A5, and A6 involvement in human pathologies / L. P. de Souza Ferreira, R. A. da Silva, C. D. Gil [et al.] // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. – 2023. – Vol. 91, № 9. – P. 1191-1204. DOI: 10.1002/prot.26512.



48. de Vries, F. The role of extracellular histones in COVID-19 / F. de Vries, J. Huckriede, K. Wichapong [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 293, № 3. – P. 275-292. DOI: 10.1111/joim.13585.
49. Demonbreun, A. R. Recombinant annexin A6 promotes membrane repair and protects against muscle injury / A. R. Demonbreun, K. S. Fallon, C. C. Oosterbaan [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2019. – Vol. 129, № 11. – P. 4657-4670. DOI: 10.1172/JCI128840.
50. Duong-Quy, S. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts—Challenges and Futures: A Narrative Review / S. Duong-Quy, T. Vo-Pham-Minh, Q. Tran-Xuan [et al.] // *Pulmonary Therapy*. – 2023. – Vol. 9, №3. – P. 295-307. DOI: 10.1007/s41030-023-00226-y.
51. Ercan, H. Platelet phenotype analysis of COVID-19 patients reveals progressive changes in the activation of integrin  $\alpha$ IIB $\beta$ 3, F13A1, the SARS-CoV-2 Target EIF4A1 and Annexin A5 / H. Ercan, W. C. Schrottmaier, A. Pirabe [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 779073. DOI: 10.3389/fcvm.2021.779073.
52. Fang, X. Circ\_0012535 contributes to lipopolysaccharide-induced fetal lung fibroblast apoptosis and inflammation to regulate infantile pneumonia development by modulating the miR-338-3p/IL6R signaling / X. Fang, W. Mei, R. Zeng [et al.] // *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches*. – 2023. – Vol. 59, № 5. – P. 820-828. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002111.
53. Fang, Y. T. Annexin A2 on lung epithelial cell surface is recognized by severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus spike domain 2 antibodies / Y. T. Fang, C. F. Lin, P. C. Liao [et al.] // *Molecular immunology*. – 2010. – Vol. 47, № 5. – P. 1000-1009. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.11.019.
54. Fassel, H. Reduced expression of annexin A2 is associated with impaired cell surface fibrinolysis and venous thromboembolism / H. Fassel, H. Chen, M. Ruisi [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2021. – Vol. 137, № 16. – P. 2221-2230. DOI: 10.1182/blood.2020008123.

55. Ferraccioli, G. Immune-guided therapy of COVID-19 / G. Ferraccioli, E. Gremese, D. Goletti [et al.] // *Cancer immunology research*. – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 384-402. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-21-0675.
56. Ferreira, A. C. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes / A. C. Ferreira, V. C. Soares, I. G. de Azevedo-Quintanilha [et al.] // *Cell death discovery*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 43. DOI: 10.1038/s41420-021-00428-w.
57. Franco-Moreno, A. I. Utility of probability scores for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review / A. I. Franco-Moreno, A. Bustamante-Fermosel, J. M. Ruiz-Giardin [et al.] // *Revista Clínica Española (English Edition)*. – 2023. – Vol. 223, № 1. – P. 40-49. DOI: 10.1016/j.rce.2022.07.004.
58. Gajula, S. N. R. LC-MS/MS: A sensitive and selective analytical technique to detect COVID-19 protein biomarkers in the early disease stage / S. N. R. Gajula, A. S. Khairnar, P. Jock [et al.] // *Expert Review of Proteomics*. – 2023. – Vol. 20, № 1-3. – P. 5-18. DOI: 10.1080/14789450.2023.2191845.
59. Gandhi, L. Respiratory illness virus infections with special emphasis on COVID-19 / L. Gandhi, D. Maisnam, D. Rathore [et al.] // *European Journal of Medical Research*. – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 1-21. DOI: 10.1186/s40001-022-00874-x.
60. Gao, P. LncRNA SNHG16 is Downregulated in Pneumonia and Downregulates miR-210 to Promote LPS-Induced Lung Cell Apoptosis / P. Gao, J. Wang, M. Jiang [et al.] // *Molecular Biotechnology*. – 2023. – Vol. 65, № 3. – P. 446-452. DOI: 10.1007/s12033-022-00545-6.
61. Garnier, Y. Plasma microparticles of intubated COVID-19 patients cause endothelial cell death, neutrophil adhesion and netosis, in a phosphatidylserine-dependent manner / Y. Garnier, L. Claude, P. Hermand [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2022. – Vol. 196, № 5. – P. 1159-1169. DOI: 10.1111/bjh.18019.

62. Geltser, B. I. Comparative analysis of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia with different severity of endogenous intoxication / B. I. Geltser, A. A. Dej, I. N. Titorenko [et al.] // *Terapevticheskii arkhiv.* – 2020. – Vol. 92, № 3. – P. 19-24. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000372>
63. Gentilotti, E. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort / E. Gentilotti, A. Górska, A. Tami [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2023. – Vol. 62. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.102107](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102107).
64. George, P. M. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy / P. M. George, A. U. Wells, R. G. Jenkins // *The Lancet Respiratory Medicine.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 807-815. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
65. Ghobadi, H. Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLP, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I, and SII) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID-19 patients / H. Ghobadi, J. Mohammadshahi, N. Javaheri [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2022. – Vol. 9 – P. 916453. DOI: [10.3389/fmed.2022.916453](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.916453).
66. Goldman, M. Autoimmune thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: learning from heparin-induced thrombocytopenia / M. Goldman, C. Hermans // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 18(5). DOI: [10.1371/journal.pmed.1003648](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003648).
67. Gomes, C. Autoimmune anti-DNA and anti-phosphatidylserine antibodies predict development of severe COVID-19 / C. Gomes, M. Zuniga, K. A. Crotty [et al.] // *Life Science Alliance.* – 2021. – Vol. 4, № 11. DOI: [10.26508/lsa.202101180](https://doi.org/10.26508/lsa.202101180).
68. Graier, W. Annexin-A5 is fundamental for VDAC1-dependent mitochondrial Ca<sup>2+</sup> homeostasis and determines the susceptibility to apoptosis / W. Graier, F. Oflaz, A. Bondarenko [et al.] // *Research Square* – 2023. DOI: [10.21203/rs.3.rs-3338004/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3338004/v1).

69. Gu, M. Predictive Value of Annexin A1 for Disease Severity and Prognosis in Patients with Community-Acquired Pneumonia / M. Gu, X. Han, X. Liu [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. 396. DOI: 10.3390/diagnostics13030396.
70. Guiot, J. Systematic review of overlapping microRNA patterns in COVID-19 and idiopathic pulmonary fibrosis / J. Guiot, M. Henket, C. Remacle [et al.] // *Respiratory Research*. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 112. DOI: 10.1186/s12931-023-02413-6.
71. Guri, A. Algorithmic approach in the management of COVID-19 patients with residual pulmonary symptoms / A. Guri, L. Groner, J. Escalon [et al.] // *Annals of Thoracic Medicine*. – 2023. – Vol. 18(4). DOI: 10.4103/atm.atm\_83\_23.
72. Hamon, Y. ABC1 promotes engulfment of apoptotic cells and transbilayer redistribution of phosphatidylserine / Y. Hamon, C. Broccardo, O. Chambehoit [et al.] // *Nature cell biology*. – 2000. – Vol. 2, № 7. – P. 399-406. DOI: 10.1038/35017029.
73. Han, R. Designed Multifunctional Isopeptide for Enhanced Annexin A1 Biosensing Based on Peptide–Protein Interactions in Human Blood / R. Han, Y. Li, W. Hou [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2023. – Vol. 95, №23. – P. 9025-9033. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c01144.
74. Hazeldine, J. Immunesenescence: a predisposing risk factor for the development of COVID-19? / J. Hazeldine, J. M. Lord // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 573662. DOI: 10.3389/fimmu.2020.573662.
75. He, Q. Serum Annexin A2 concentrations are increased in patients with diabetic cardiomyopathy and are linked to cardiac dysfunctions / Q. He, J. Zhu, G. Yang [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2023. – Vol. 195. – P. 110196. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110196.
76. He, R. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia / R. He, Z. Lu, L. Zhang [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104361. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104361.

77. Head, T. An enhanced bioluminescence-based Annexin V probe for apoptosis detection in vitro and in vivo / T.Head, P. Dau, St. Duffort [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. e2826-e2826. DOI: 10.1038/cddis.2017.141.
78. Hirawat, R. Lung fibrosis: Post-COVID-19 complications and evidences / R. Hirawat, N. Jain, M. A. Saifi [et al.] // *International immunopharmacology*. – 2023. – Vol. 116. – P. 109418. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109418.
79. Hoffmann, M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor cell / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Clinical pharmacology and therapy* – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280 DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
80. Hoffmann, M. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, N. Krüger [et al.] // *BioRxiv*. – 2020. – P. 929042. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
81. Hofstra, L. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction / L. Hofstra, I. H. Liem, E. A. Dumont [et al.] // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 356, № 9225. – P. 209-212. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02482-x.
82. Holms, R. D. Long COVID (PASC) Is Maintained by a Self-Sustaining Pro-Inflammatory TLR4/RAGE-Loop of S100A8/A9> TLR4/RAGE Signalling, Inducing Chronic Expression of IL-1b, IL-6 and TNFa: Anti-Inflammatory Ezrin Peptides as Potential Therapy / R. D. Holms // *Immuno*. – 2022. – Vol. 2, № 3. – P. 512-533. DOI: <https://doi.org/10.3390/immuno2030033>
83. Horowitz, J. C. Mechanisms for the resolution of organ fibrosis / J. C. Horowitz, V. J. Thannickal // *Physiology*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 43-55. DOI: 10.1152/physiol.00033.2018.
84. Hu, Y. Pneumococcal surface adhesion A protein (PsaA) interacts with human Annexin A2 on airway epithelial cells / Y. Hu, N. Park, K. S. Seo [et al.] // *Virulence*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1947176. DOI: 10.1080/21505594.2021.1947176.

85. Huang, R. T. Involvement of annexin V in the entry of influenza viruses and role of phospholipids in infection / R. T. Huang, B. Lichtenberg, O. Rick // FEBS. – 1996. – Vol. 392, № 1. – P. 59-62. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00783-1.
86. Huang, A. T. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease / A. T. Huang, B. Garcia-Carreras, M. D. Hitchings [et al.] // MedRxiv. – 2020. – Vol. 11, №1. – P. 4707. DOI: 10.1101/2020.04.14.20065771.
87. Huang, W. J. Virus infection induced pulmonary fibrosis / W. J. Huang, X. X. Tang // Journal of Translational Medicine. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
88. Huang, Y. Annexin A2: The diversity of pathological effects in tumorigenesis and immune response / Y. Huang, M. Jia, X. Yang [et al.] // International Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 151, № 4. – P. 497-509. DOI: 10.1002/ijc.34048.
89. Huo, Y. Patients with severe novel coronavirus pneumonia: From treatment to prevention / Y. Huo, K. Zhang, B. Li [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2022. – Vol. 45, № 2. – P. 814. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.12.004
90. Hussien, N. R. Statins and Covid-19: the neglected front of bidirectional effects / N. R. Hussien, M. S. Al-Niemi, H. M. Al-Kuraishy [et al.] // J Pak Med Assoc. – 2021. – Vol. 71, № 8. – P. 133.
91. Hwang, W. Role of extracellular vesicles in severe pneumonia and sepsis / W. Hwang, M. Shimizu, J. W. Lee [et al.] // Expert Opinion on Biological Therapy. – 2022. – Vol. 22, № 6. – P. 747-762. DOI: 10.1080/14712598.2022.2066470.
92. Iffah, R. Thromboinflammation in coronavirus disease 2019: The clot thickens / R. Iffah, F. N. E. Gavins // British Journal of Pharmacology. – 2022. – Vol. 179, № 10. – P. 2100-2107. DOI: 10.1111/bph.15594.
93. Ilyicheva, T. N. COVID-19, Influenza, and Other Acute Respiratory Viral Infections: Etiology, Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Part 2.

Other Acute Respiratory Viral Infections / T. N. Ilyicheva, S. V. Netesov, V. N. Gureyev // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 1-9. DOI: 10.3103/S0891416822010025.

94. Jacob, V. Annexin-V positive extracellular vesicles level is increased in severe COVID-19 disease / V. Jacob, A. Lambour, B. Swinyard [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1186122. DOI: 10.3389/fmed.2023.1186122.

95. Jakob, C. E. Prediction of COVID-19 deterioration in high-risk patients at diagnosis: an early warning score for advanced COVID-19 developed by machine learning / C. E. Jakob, U. M. Mahajan, M. Oswald [et al.] // *Infection*. – 2021. – P. 1-12. DOI: 10.1007/s15010-021-01656-z.

96. Jankovic, M. miRNAs as a Potential Biomarker in the COVID-19 Infection and Complications Course, Severity, and Outcome / M. Jankovic, D. Nikolic, I. Novakovic [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, № 6. – P. 1091. DOI: 10.3390/diagnostics13061091.

97. Januskevicius, A. In vivo allergen-activated inflammatory eosinophils reduced airway smooth muscle cells apoptosis in allergic asthma patients / A. Januskevicius, E. Jurkeviciute, A. Rimkunas [et al.] // *European Respiratory Journal* – 2021. – Vol. 58. – P. 65. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA694.

98. Jeong, G. U. SARS-CoV-2 infection of microglia elicits proinflammatory activation and apoptotic cell death / G. U. Jeong, J. Lyu, K. D. Kim [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e01091-22. DOI: doi: 10.1128/spectrum.01091-22.

99. Jiang, T. Fibroblast growth factor 10 attenuates chronic obstructive pulmonary disease by protecting against glyocalyx impairment and endothelial apoptosis / T. Jiang, W. Hu, S. Zhang [et al.] // *Respiratory Research*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 269. DOI: 10.1186/s12931-022-02193-5.

100. Jurkeviciute, E. The effect of eosinophil subtypes on ASM cells proliferation and viability in asthma / E. Jurkeviciute, A. Januskevicius, I. Janulaityte

[et al.] // *European Respiratory Journal* – 2020. – Vol. 564. – P. 63. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1899

101. Kamel, A. A Significant Interrelations among Serum Annexin A1, Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) and rs2070600 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. A Kamel, M. K.Hashem, E. S. AbdulKareem [et al.] // *Biology*. – 2022. – Vol. 11, № 12. – P. 1707. DOI: 10.3390/biology11121707.

102. Karahan, S. Antiphospholipid antibodies in COVID-19-associated pneumonia patients in intensive care unit / S. Karahan, K. Erol, R. C. Yuksel [et al.] // *Modern rheumatology*. – 2022. – Vol. 32, № 1. – P. 163-168. DOI: 10.1080/14397595.2021.1892257.

103. Karimi, A. Novel systemic inflammation markers to predict COVID-19 prognosis / A. Karimi, P. Shobeiri, A. Kulasinghe [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol.12. – P. 741061. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741061.

104. Kelly, L. Annexin-A1 signalling in inflammation and cancer / L. Kelly // *University of Glasgow*. – 2022.

105. Kelly, L. Annexin-A1: the culprit or the solution? / L. Kelly, S. McGrath, L. Rodgers [et al.] // *Immunology*. – 2022. – Vol. 166, № 1. – P. 2-16. DOI: 10.1111/imm.13455.

106. Khattab, M. H. Increased procoagulant platelet levels are predictive of death in COVID-19 / M. H. Khattab, C. I. Prodan, A. S. Vincent [et al.] // *Geroscience*. – 2021. – Vol. 43, № 4. – P. 2055-2065. DOI: 10.1007/s11357-021-00385-3.

107. Khirmanov, V. N. COVID-19 as a systemic disease / V. N. Khirmanov // *Clinical pharmacology and therapy* – 2021 – Vol. 30, № 1. – P. 5-15.

108. Knight, J. Single-molecule kinetics of annexin V membrane binding in an undergraduate physical biochemistry lab course / J. Knight, N. Alansari, D. T. Giardina [et al.] // *Biophysical Journal*. – 2022. – Vol. 121, № 3. – P. 546a.

109. Kostopanagiotou, K. COVID-19-related end stage lung disease: Two distinct phenotypes / K. Kostopanagiotou, M. M.Schuurmans, I. Inci [et al.] // *An-*



nals of Medicine. — 2022. — Vol. 54, №1. — P. 588-590. DOI: 10.1080/07853890.2022.2039954.

110. Królewicz, E. Annexin 5 as a multifunctional marker in biomedical research / E. Królewicz, I. Kustrzeba-Wójcicka // *Advances in Biomedical Research—from COVID to Medical Humanities*. — 2020. — P. 173.

111. Krysko, O. Impairment of phagocytosis of apoptotic cells and its role in chronic airway diseases / O. Krysko, P. Vandenabeele, D. V. Krysko [et al.] // *Apoptosis*. — 2010. — Vol. 15, № 9. — P. 1137-1146. DOI: 10.1007/s10495-010-0504-x.

112. Kundura, L. Angiotensin II induces reactive oxygen species, DNA damage, and T-cell apoptosis in severe COVID-19 / L. Kundura, S. Gimenez, R. Cezar [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2022. — Vol. 150, № 3. — P. 594-603. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.06.020.

113. Kupcho, K. A real-time, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis / K. Kupcho, J. Shultz, R. Hurst [et al.] // *Apoptosis*. — 2019. — Vol. 24, № 1. — P. 184-197. DOI: 10.1007/s10495-018-1502-7.

114. Kusadasi, N. A pathophysiological perspective on the SARS-CoV-2 coagulopathy / N. Kusadasi, M. Sikma, A. Huisman [et al.] // *Hemasphere*. — 2020. — Vol. 4, № 4. — P. e457. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000457.

115. Kuypers, F. A. Hyperinflammation, apoptosis, and organ damage / F. A. Kuypers // *Experimental Biology and Medicine*. — 2022. — Vol. 247, № 13. — P. 1112-1123. DOI: 10.1177/15353702221090454.

116. Lai, T. Annexin A1 is elevated in patients with COPD and affects lung fibroblast function / T. Lai, Y. Li, Z. Mai [et al.] // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. — 2018. — Vol. 13. — P. 473-486. DOI: 10.2147/COPD.S149766.

117. Lai, X. Apoptosis inhibitor of macrophage differentiates bacteria from influenza or COVID-19 in hospitalized adults with community-acquired pneumonia / X. Lai, J. Wang, J. Duan [et al.] // *Journal of Infection*. — 2022. — Vol. 84, № 4. — P. 579-613. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.12.027.

118. Lauber, K. Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal / K. Lauber, E. Bohn, S.M. Kröber [et al.] // *Cell*. – 2003. – Vol. 113, № 6. – P. 717-730. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00422-7.
119. Lee, E. Humoral immunity against SARS-CoV-2 and the impact on COVID-19 pathogenesis / E. Lee, J. E. Oh // *Molecules and Cells*. – 2021. – Vol. 44, № 6. – P. 392. DOI: 10.14348/molcells.2021.0075.
120. Lee, S. H. Annexin A1 in plasma from patients with bronchial asthma: its association with lung function / S. H. Lee, P. H. Lee, B. G. Kim [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2018. – Vol. 18. – P. 1-9. DOI: 10.1186/s12890-017-0557-5.
121. Lee, S. H. Annexin A5 protein as a potential biomarker for the diagnosis of asthma / S. H. Lee, P. H. Lee, B. G. Kim [et al.] // *Lung*. – 2018. – Vol. 196. – P. 681-689. DOI: 10.1007/s00408-018-0159-x.
122. Leng, L. Pathological features of COVID-19-associated lung injury: a preliminary proteomics report based on clinical samples / L. Leng, R. Cao, J. Ma [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 1-9. DOI: 10.1038/s41392-020-00355-9.
123. Li, C. Annexin A2: the missing piece in the puzzle of pathogen-induced damage / C. Li, J. Yu, D. Liao [et al.] // *Virulence*. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 223-322. DOI: 10.1080/21505594.2023.2237222.
124. Li, G. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 424-432. DOI: 10.1002/jmv.25685.
125. Li, J. Grouper annexin A2 affects RGNNV by regulating the host immune response / J. Li, L. Wang, X. Zhang [et al.] // *Fish & Shellfish Immunology*. – 2023. – Vol. 137. – P. 108771. DOI: 10.1016/j.fsi.2023.108771.
126. Li, L. Burst release of encapsulated annexin A5 in tumours boosts cytotoxic T-cell responses by blocking the phagocytosis of apoptotic cells / L. Li, J.

Zou, Y. Dai [et al.] // *Nature biomedical engineering*. – 2020. – Vol. 4, № 11. – P. 1102-1116. DOI: 10.1038/s41551-020-0599-5.

127. Li, L. COVID-19 Pulmonary and Extrapulmonary Complications / L. Li, R. Zhang, F. Li [et al.] // *Journal of Biosciences and Medicines*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 152-174. DOI: 10.3389/fpubh.2021.711616.

128. Lim, H. I. Annexin A2 in Fibrinolysis, Inflammation and Fibrosis / H. I. Lim, K. A. Hajjar // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 13. – P. 6836. DOI: 10.3390/ijms22136836.

129. Lind, S.E. Phosphatidylserine is an overlooked mediator of COVID-19 thromboinflammation / S.E. Lind // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 6-33. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06033.

130. Liu, H. Mechanisms of COVID-19 thrombosis in an inflammatory environment and new anticoagulant targets/ H. Liu, T. Hu, C. Zhang // *American Journal of Translational Research*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 3925.

131. Liu, W. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease / W. Liu, Z. W. Tao, L. Wang [et al.] // *Chinese medical journal*. – 2020. – Vol. 133, № 9. – P. 1032-1038. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775.

132. Liu, X. Metabolic defects of peripheral T cells in COVID-19 patients / X. Liu, J. Zhao, H. Wang [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2021. – Vol. 206, № 12. – P. 2900-2908. DOI: 10.4049/jimmunol.2100068.

133. Long, M. E. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury / M. E. Long, R. K. Mallampalli, J. C. Horowitz // *Clinical Science*. – 2022. – Vol. 136, № 10. – P. 747-769. DOI: 10.1042/CS20210879.

134. Lozano Gómez, H. Cavitaciones pulmonares, complicación tardía de la COVID-19 / Lozano H. Gómez, S. Herrero-García, M. J. Arche-Banzo [et al.] // *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. – Gobierno de Navarra. Departamento de Salud, 2022. – Vol. 45, № 1. DOI: 10.23938/ASSN.0974.

135. Lu, H. X. Evaluation and validation of the increased annexin A3 (ANXA3) as a novel biomarker to predict sepsis in critically ill patients / H. X. Lu,

C. C. Ma, D. L. Wen [et al.] // Research Square – 2022. – Vol. 1 – P. 1-20. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1976703/v1>

136. Luo, P. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19 / P. Luo, D. Liu, J. Li // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 105995. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2020.105995](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105995).

137. Luo, Y. W. SARS-CoV-2 N protein-induced Dicer, XPO5, SRSF3, and hnRNPA3 downregulation causes pneumonia / Y. W. Luo, J. P. Zhou, H. Ji [et al.] // bioRxiv. – 2023. – Vol. 2023. – P. 2023.10.03.560426. DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.10.03.560426>

138. Machado, M. G. The Annexin A1/FPR2 pathway controls the inflammatory response and bacterial dissemination in experimental pneumococcal pneumonia / M. G. Machado, L. P. Tavares, G. V. S. Souza [et al.] // The FASEB Journal. – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 2749-2764. DOI: [10.1096/fj.201902172R](https://doi.org/10.1096/fj.201902172R).

139. Maranini, B. microRNAs and inflammatory immune response in SARS-CoV-2 infection: a narrative review / B. Maranini, G. Ciancio, M. Ferracin [et al.] // Life. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 288. DOI: [10.3390/life12020288](https://doi.org/10.3390/life12020288)

140. Marhuenda-Egea, F. C. Evaluation of risk factors for COVID-19 severity or death and their relationship to metabolic pathways / F. C. Marhuenda-Egea, J. Narro-Serrano // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, № 3. DOI: [10.1016/j.heliyon.2023.e14161](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14161).

141. Marino, S. SARS-CoV-2: The Impact of Co-Infections with Particular Reference to Mycoplasma pneumonia-A Clinical Review / S. Marino, P. Pavone, L. Marino [et al.] // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 1936. DOI: [10.3390/microorganisms10101936](https://doi.org/10.3390/microorganisms10101936).

142. Martin, C. M. Annexin A5 in Patients With Severe COVID-19 Disease: A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Feasibility Trial / C. M. Martin, M. Slessarev, E. Campbell [et al.] // Critical Care Explorations. – 2023. – Vol. 5, № 10. – P. e0986. DOI: [10.1097/CCE.0000000000000986](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000986).

143. McArthur, S. Annexin A1 drives macrophage skewing to accelerate muscle regeneration through AMPK activation / S. McArthur, G. Juban, T. Gobetti [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130, № 3. – P. 1156-1167. DOI: 10.1172/JCI124635.
144. Mo, X. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge / X. Mo, W. Jian, Z. Su [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 55, № 6. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
145. Mohammadi, A. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis / A. Mohammadi, I. Balan, S. Yadav [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 3. DOI: 10.7759/cureus.22770.
146. Moreno-Pescador, G. S. Thermoplasmonic nano-rupture of cells reveals annexin V function in plasma membrane repair / G. S. Moreno-Pescador, D. S. Aswad, C. D. Florentsen [et al.] // *Nanoscale*. – 2022. – Vol. 14, № 21. – P. 7778-7787. DOI: 10.1039/D1NR08274D.
147. Mui, L. Therapeutic potential of annexins in sepsis and COVID-19 / L. Mui, C. M. Martin, B. J. Tschirhart [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 2377. DOI: 10.3389/fphar.2021.735472.
148. Murkamilov, I. T. Damage of the Muscle System in COVID-19 / I. T. Murkamilov, K. A. Aitbaev, I. O. Kudaibergenova, [et al.] // *The Russian Archives of Internal Medicine* – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 146-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-146-153.
149. Murkamilov, I. T. Functional state of the kidneys, levels of D-dimer and blood procalcitonin in COVID-19 / I. T. Murkamilov, K. A. Aitbaev, V. V. Fomin [et al.] // *Clinical Nephrology* – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 43-50.
150. Na, E. Epithelial LIF signaling limits apoptosis and lung injury during bacterial pneumonia / E. Na, E. Allen, L. A. Baird [et al.] // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2022. – Vol. 322, № 4. – P. 550-563. DOI: 10.1152/ajplung.00325.2021.
151. Nasonov, E. L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity / E. L. Nasonov // *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia Rheumatology*

Science and Practice. – 2021. – Vol. 59, № 1. – P. 5-30. DOI: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-5-30>

152. Nucera, F. Role of autoimmunity in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary emphysema / F. Nucera, P. M. Hansbro, K. R. Paudel [et al.] // *Translational Autoimmunity*. Academic Press. – 2022. – P. 311-331. DOI: 10.1016/B978-0-323-85415-3.00003-9.

153. Osende Olea, J. Anexina V en jóvenes con infarto de miocardio: nuevas respuestas traen nuevas preguntas / J. Osende Olea // *Rev. esp. cardiol.*(Ed. impr.). – 2002. – P. 1223-1225.

154. Otto, M. Identification of annexin 33 kDa in cultured cells as a binding protein of influenza viruses / M. Otto, A. Günther, H. Fan [et al.] // *FEBS letters*. – 1994. – Vol. 356, № 1. – P. 125-129. DOI: 10.1016/0014-5793(94)01241-5.

155. Patil, P. Molecular Insights on the Possible Role of Annexin A2 in COVID-19 Pathogenesis and Post-Infection Complications / P. Patil, P. Shetty, N. Kuriakose [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 20. – P. 11028. DOI: 10.3390/ijms222011028.

156. Patil, S. N. Pulmonary Function in COVID-19 Patients After Discharge / S. N. Patil, O. S. Kulkarni, A. P. Patange // *Journal of Coastal Life Medicine*. – 2023. – Vol. 11. – P. 2026-2033.

157. Pei, Y. Complement component 3 protects human bronchial epithelial cells from cigarette smoke-induced oxidative stress and prevents incessant apoptosis / Y. Pei, J. Zhang, J. Qu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1035930. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1035930.

158. Pellegrino, R. Assessing the effect of deep inhalation on airway calibre: a novel approach to lung function in bronchial asthma and COPD / R. Pellegrino, P. J. Sterk, J. K. Sont [et al.] // *European Respiratory Journal* – 1998. – Vol. 12, № 5. – P. 1219-1227. DOI: 10.1183/0903.1936.98.12051219.

159. Perretti, M. Resolution Pharmacology: Focus on Pro-Resolving Annexin A1 and Lipid Mediators for Therapeutic Innovation in Inflammation / M.

Perretti, J. Dalli // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2022. – Vol. 63. – P. 449-469. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051821-042743.

160. Pervizaj-Oruqaj, L. Viral Pneumonia Elicits a Lung Epithelial Repair Program in Transdifferentiating Alveolar Macrophages Characterized by Placenta-Expressed Transcript 1 (Plet1) Expression: Therapeutic Implications / L. Pervizaj-Oruqaj, B. Selvakumar, M. R. Ferrero [et al.] // *SSRN Electronic Journal*. – 2022. DOI: 10.2139/ssrn.4239132.

161. Peter, C. Release of lysophospholipid ‘find-me’ signals during apoptosis requires the ATP-binding cassette transporter A1 / C. Peter, M. Waibel, H. Keppeler [et al.] // *Autoimmunity*. – 2012. – Vol. 45, № 8. – P. 568-573. DOI: 10.3109/08916934.2012.719947.

162. Petrikov, S. S. COVID-19 and Cardiovascular System: Pathophysiology, Pathomorphology, Complications, Long-Term Prognosis / S. S. Petrikov, A. A. Ivannikov, M. K. Vasilchenko [et al.] // *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 14-26. DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26>

163. Pi, P. Molecular mechanisms of COVID-19-induced pulmonary fibrosis and epithelial-mesenchymal transition / P. Pi, Z. Zeng, L. Zeng [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1218059. DOI: 10.3389/fphar.2023.1218059.

164. Pierce, J. D. Post-COVID-19 syndrome / J. D. Pierce, Q. Shen, S. A. Cintron [et al.] // *Nursing research*. – 2022. – Vol. 71, № 2. – P. 164-174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.

165. Pietkiewicz, S. Quantification of apoptosis and necroptosis at the single cell level by a combination of Imaging Flow Cytometry with classical Annexin V/propidium iodide staining / S. Pietkiewicz, J. H. Schmidt, I. N. Lavrik // *Journal of immunological methods*. – 2015. – Vol. 423. – P. 99-103. DOI: 10.1016/j.jim.2015.04.025.

166. Pontelli, M. C. SARS-CoV-2 productively infects primary human immune system cells in vitro and in COVID-19 patients / M. C. Pontelli, I. A. Cas-

tro, R. B. Martins [et al.] // *Journal of Molecular Cell Biology*. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. mjac021. DOI: 10.1093/jmcb/mjac021.

167. Poto, R. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): few certainties and many outstanding questions / R. Poto, S. Loffredo, F. Palestra [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1720. DOI: 10.3390/cells11101720.

168. Prakash, J. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: a lifesaving challenge / J. Prakash, P. K. Bhattacharya, S. Priye [et al.] // *Indian J Crit Care Med*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 104-105. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23709.

169. Pryshliak, O. Y. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women / O. Y. Pryshliak, O. V. Marynychak, O. Y. Kondryn [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2023. – Vol. 16, № 5. – P. 766. DOI: 10.25122/jml-2023-0044.

170. Purohit, D. COVID-19 and lung pathologies / D. Purohit, A. K. Ahirwar, A. Sakarde [et al.] // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. – 2021. – Vol. 42, № 4. – P. 435-443. DOI: 10.1515/hmbci-2020-0096.

171. Purvis, G. S. Annexin-A1: therapeutic potential in microvascular disease / G. S. Purvis, E. Solito, C. Thiemermann // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 938. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00938.

172. Rand, M. L. Diannexin, an annexin A5 homodimer, binds phosphatidylinositol with high affinity and is a potent inhibitor of platelet-mediated events during thrombus formation / M. L. Rand, H. Wang, F. G. Pluthero [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2012. – Vol. 10. – P. 1109-1119. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04716.x.

173. Renaud-Picard, B. Epithelial-mesenchymal transition and membrane microparticles: potential implications for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation / B. Renaud-Picard, K. Vallière, J. Toussaint [et al.] // *Transplant Immunology*. – 2020. – Vol. 59. – P. 101273.



174. Resende, F. The Multifaceted Role of Annexin A1 in Viral Infections / F. Resende, S. D. Araújo, L. P. Tavares [et al.] // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 1131. DOI: 10.3390/cells12081131.

175. Reyne, B. Principles of mathematical epidemiology and compartmental modelling application to COVID-19 / B. Reyne, N. Saby, M. T. Sofonea // *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*. – 2022. – Vol. 41, № 1. – P. 101017. DOI: 10.1016/j.accpm.2021.101017.

176. Rosales-Lopez, S. L. Delta del índice neutrófilo linfocito y mortalidad en infección COVID-19 / S. L. Rosales-Lopez, J. P. Fernández-Hernández, M. A. Hernández-González [et al.] // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. – 2022 – Vol. 60, №6. – P. 640-648.

177. Roselli, D. Anti-Phosphatidylserine, Anti-Prothrombin, and Anti-Annexin V Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Real-Life Study / D. Roselli, M. A. Bonifacio, G. Barbuti [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, № 15. – P. 2507. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152507>

178. Ruan, Z. The association of renin-angiotensin system blockades and mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure: a retrospective cohort study / Z. Ruan, D. Li, Y. Hu [et al.] // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. – 2022. – P. 2001-2011. DOI: 10.2147/COPD.S370817.

179. Rubina, K. Novel prognostic determinants of COVID-19-related mortality: A pilot study on severely-ill patients in Russia / K. Rubina, A. Shmakova, A. Shabanov [et al.] // *PloS one*. – 2022. – Vol. 17, № 2 – P. e0264072. DOI: 10.1371/journal.pone.0264072.

180. Sakr, Y. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review / Y. Sakr, M. Giovini, M. Leone [et al.] // *Annals of intensive care*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1-13. DOI: 10.1186/s13613-020-00741-0.

181. Salina, A. C. Efferocytosis of SARS-CoV-2-infected dying cells impairs macrophage anti-inflammatory functions and clearance of apoptotic cells / A.

C. Salina, D. Dos-Santos, T. S. Rodrigues [et al.] // *Elife*. – 2022. – Vol.11. – P. e74443. DOI: 10.7554/eLife.74443.

182. Salle, V. Coronavirus-induced autoimmunity / V. Salle // *Clinical Immunology*. – 2021 – Vol. 226. – P. 108694. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108694.

183. Schifanella, L. The Defenders of the Alveolus Succumb in COVID-19 Pneumonia to SARS-CoV-2 and Necroptosis, Pyroptosis, and PANoptosis / L. Schifanella, J. Anderson, G. Wieking [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 227, № 11. – P. 1245-1254. DOI: 10.1093/infdis/jiad056.

184. Schmitt, C. A. COVID-19 and cellular senescence / C. A. Schmitt, T. Tchkonja, L. J. Niedernhofer [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2023. – Vol. 23, № 4. – P. 251-263. DOI: 10.1038/s41577-022-00785-2.

185. Schousboe, P. Reduced levels of pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS / P. Schousboe, A. Ronit, H. B. Nielsen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 4040. DOI: 10.1038/s41598-022-07944-4.

186. Schwensen, H. F. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case / H. F. Schwensen, L. K. Borreschmidt, M. Storgaard [et al.] // *Journal of clinical pathology*. – 2021. – Vol. 74, № 6. – P. 400-402. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206879.

187. Sefik, E. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology / E. Sefik, R. Qu, C. Junqueira [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 606, № 7914. – P. 585-593. DOI: 10.1038/s41586-022-04802-1.

188. Shacham, E. C. New insights on Effects of Glucocorticoids in SARS-CoV-2 infection / E. C. Shacham, A. Ishay // *Endocrine Practice*. – 2022. – Vol. 28, № 10. – P. 1100-1106. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.07.006.

189. Shashikumar, S. P. Development and prospective validation of a deep learning algorithm for predicting need for mechanical ventilation / S. P. Shashikumar, G. Wardi, P. Paul [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 159, № 6. – P. 2264-2273. DOI: 10.1016/j.chest.2020.12.009.

190. Shenoy, R. D. Tissue plasminogen activator receptor ANXA2 and its complementary regulator anti-inflammatory ANXA1 as prognostic indicators of

inflammatory response in COVID-19 pathogenesis / R. D. Shenoy, N. Kuriakose, M. Vijaykrishnaraj [et al.] // *Immunobiology*. – 2023. – Vol. 228, № 5. – P. 152728. DOI: 10.1016/j.imbio.2023.152728.

191. Shi, W. Bioinformatics approach to identify the hub gene associated with COVID-19 and idiopathic pulmonary fibrosis / W. Shi, T. Li, H. Li [et al.] // *IET Systems Biology*. – 2023. – Vol. 17, № 6. – P. 336-351. DOI: 10.1049/syb2.12080.

192. Shrock, E. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity / E. Shrock, E. Fujimura, T. Kula [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 370, № 6520. – P. eabd4250. DOI: 10.1126/science.abd4250.

193. Siekacz, K. Oxidative Biomarkers Associated with the Pulmonary Manifestation of Post-COVID-19 Complications / K. Siekacz, A. Kumor-Kisielewska, J. Miłkowska-Dymanowska [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 13. – P. 4253. DOI: 10.3390/jcm12134253.

194. Silberberg, E. Weathering the storm: harnessing the resolution of inflammation to limit COVID-19 pathogenesis / E. Silberberg, J. G. Filep, A. Ariel // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 863449.

195. Singhal, L. eARDS: A multi-center validation of an interpretable machine learning algorithm of early onset Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) among critically ill adults with COVID-19 / L. Singhal, Y. Garg, P. Yang [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. e0257056. DOI: 10.1371/journal.pone.0257056.

196. Sinha, P. Latent class analysis reveals COVID-19-related acute respiratory distress syndrome subgroups with differential responses to corticosteroids / P. Sinha, D. Furfaro, M. J. Cummings [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2021. – Vol. 204, № 11. – P. 1274-1285. DOI: 10.1164/rccm.202105-1302OC.

197. Sinha, S. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19 / S. Sinha, N. L. Rosin, R. Arora [et al.] //

Nature medicine. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 201-211. DOI: 10.1038/s41591-021-01576-3.

198. Stotts, C. Pneumonia-Induced Inflammation, Resolution and Cardiovascular Disease: Causes, Consequences and Clinical Opportunities / C. Stotts, V. F. Corrales-Medina, K. J. Rayner // *Circulation Research*. – 2023. – Vol. 132, № 6. – P. 751-774. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321636.

199. Sun, C. Regulated necrosis in COVID-19: A double-edged sword / C. Sun, Y. Han, R. Zhang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 917141. DOI: 10.3389/fimmu.2022.917141.

200. Sun, F. Unraveling the mechanism of action of cepharanthine for the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) from the perspectives of systematic pharmacology / F. Sun, J. Liu, A. Tariq [et al.] // *Arabian journal of chemistry*. – 2023. – Vol. 16, № 6. – P. 104722. DOI: 10.1016/j.arabjc.2023.104722.

201. Tacquard, C. Platelet dysfunction and thrombus instability in flow conditions in patients with severe COVID-19 / C. Tacquard, C. Mouriaux, X. Delabranche [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2022. – Vol. 221. – P. 137-148. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.11.004.

202. Taghiloo, S. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics / S. Taghiloo, M. Aliyali, S. Abedi [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1589-1598. DOI: 10.1002/jmv.26505.

203. Tavares, L. P. Pro-resolving therapies as potential adjunct treatment for infectious diseases: Evidence from studies with annexin A1 and angiotensin-(1-7) / L. P. Tavares, E. M. Melo, L. P. Sousa [et al.] // *Seminars in Immunology*. Academic Press. – 2022. – P. 101601.

204. Tegethoff, S. A. TNF-related apoptosis-inducing ligand, interferon gamma-induced protein 10, and C-reactive protein in predicting the progression of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study / S. A. Tegethoff, G. Danziger,

D. Kühn [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 122. – P. 178-187. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.051.

205. Tófaló, R. Rehabilitación pulmonar y su impacto sobre la capacidad funcional y la función pulmonar en pacientes que padecieron Covid19 / R. Tófaló, B. Javier // 2023.

206. Torres, M. Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin D / M. Torres, G. Casado, L. Vigón [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 150. – P. 112965. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112965.

207. Toufiq, M. Annexin A3 in sepsis: novel perspectives from an exploration of public transcriptome data / M. Toufiq, J. Roelands, M. Alfaki [et al.] // *Immunology*. – 2020. – Vol. 161, № 4. – P. 291-302. DOI: 10.1111/imm.13239.

208. Trugilho, M. R. Platelet proteome reveals features of cell death, antiviral response and viral replication in covid-19 / M. R. Trugilho, I. G. Azevedo-Quintanilha, J. S. Gesto [et al.] // *Cell death discovery*. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 324. DOI: 10.1038/s41420-022-01122-1.

209. Tschirhart, B. Effects of Annexin A5 on Endothelial Inflammation Induced by Lipopolysaccharide-Activated Platelets and Extracellular Vesicles / B. Tschirhart, X. Lu, Q. Feng // *Heart, Lung and Circulation*. – 2022. – Vol. 31. – P. S310-S311.

210. Ural, O. Evaluation of Annexin-1 (ANXA-1), Annexin-2 (ANXA-2) and Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7) Serum Levels in Patients Followed Up With A Diagnosis of COVID-19 / O. Ural, H. E. Kıratlı, Ş. Sümer [et al.] // *Mikrobiyoloji Bulteni*. – 2022. – Vol. 56, № 1. – P. 25-35. DOI: 10.5578/mb.20229903.

211. Urrechaga, E. Leukocyte differential and reactive lymphocyte counts from Sysmex XN analyzer in the evaluation of SARS-CoV-2 infection / E. Urrechaga, G. Mugertza, M. Fernandez [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 394-400. DOI: 10.1080/00365513.2021.1929445.

212. Vago, J. P. Exploiting the pro-resolving actions of glucocorticoid-induced proteins Annexin A1 and GILZ in infectious diseases / J. P. Vago, L. Tavares, C. Riccardi [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 133. – P. 111033. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111033.
213. Vavrinek A. M. Role of *Pseudomonas aeruginosa* Exoenzymes S, T, and Y in the Modulation of Intrinsic Apoptosis in Pulmonary Microvascular Endothelial Cells / A. M. Vavrinek // 2023.
214. Viasus, D. Whole-Blood Gene Expression Profiles Associated with Mortality in Community-Acquired Pneumonia / D. Viasus, A. F. Simonetti, L. Nonell [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 429. DOI: 10.3390/biomedicines11020429.
215. Wang, D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *jama*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
216. Wang, T. COVID-19 metabolism: Mechanisms and therapeutic targets / Wang T., Y. Cao, H. Zhang [et al.] // *MedComm*. – 2022. – Vol. 3, № 3. – P. e157. DOI: 10.1002/mco2.157.
217. Wang, Y. Intensive Care during the COVID-19 Pandemic / Y. Wang, Y. Jin, H. Yang // *Vaccines*. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 125. DOI: 10.3390/vaccines11010125.
218. Warpechowski, J. Literature Review-Transthoracic Echocardiography, Computed Tomography Angiography, and Their Value in Clinical Decision Making and Outcome Predictions in Patients with COVID-19 Associated Cardiovascular Complications / J. Warpechowski, A. Olichwier, A. Golonko [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – Vol. 20, № 12. – P. 6123. DOI: 10.3390/ijerph20126123.
219. Watanabe, S. Identification of ANXA2 on epithelial cells as a new receptor for secretory IgA using immunoprecipitation and mass spectrometry / S.

Watanabe, K. Kobayashi, M. Suzukawa [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2022. – Vol. 208, № 3. – P. 351-360. DOI: 10.1093/cei/uxac043.

220. Wick, K. D. RAGE has potential pathogenetic and prognostic value in nonintubated hospitalized patients with COVID-19 / K. D. Wick, L. Siegel, J. D. Neaton [et al.] // *JCI insight*. – 2022. – Vol. 7, № 9. DOI: 10.1172/jci.insight.157499.

221. Wiersinga, W. J. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng [et al.] // *JAMA* – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782-793 DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

222. Wigén, J. Converging pathways in pulmonary fibrosis and Covid-19- the fibrotic link to disease severity / J. Wigén, A. Löfdahl, L. Bjermer [et al.] // *Respiratory medicine: X*. – 2020 – Vol. 2. – P. 100023. DOI: 10.1016/j.yrmex.2020.100023.

223. Williams, J. K. Annexin A6 mediates calcium-dependent exosome secretion during plasma membrane repair / J. K. Williams, J. M. Ngo, I. M. Lehman [et al.] // *Elife*. – 2023. – Vol. 12. – P. e86556. DOI: 10.7554/eLife.86556.

224. Woodward, A. Annexin A5 as a targeting agent for cancer treatment / A. Woodward, G. N. Faria, R. G. Harrison // *Cancer Letters*. – 2022. – Vol. 215857. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215857.

225. Wootton, D. G. Recovery from pneumonia requires efferocytosis which is impaired in smokers and those with low body mass index and enhanced by statins / D. G. Wootton, P. J. Diggle, J. Court [et al.] // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 1052-1054. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208505.

226. Worsley, C. M. Inducing apoptosis using chemical treatment and acidic pH, and detecting it using the Annexin V flow cytometric assay / C. M. Worsley, R. B. Veale, E. S. Mayne // *Plos one*. – 2022. – Vol. 17, № 6. – P e0270599. DOI: 10.1371/journal.pone.0270599.

227. Wu, C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan /

C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

228. Wu, K. Cigarette smoke extract increases mitochondrial membrane permeability through activation of adenine nucleotide translocator (ANT) in lung epithelial cells / K. Wu, G. Luan, Y. Xu [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2020. – Vol. 525, № 3. – P. 733-739. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.160.

229. Xi, Y. Roles of Annexin A protein family in autophagy regulation and therapy / Y. Xi, R. Ju, Y. Wang // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2020. – Vol. 130. – P. 110591. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110591.

230. Xiang, M. Persistent Lung Injury and Prothrombotic State in Long COVID / M. Xiang, H. Jing, C. Wang [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2022. – Vol. 13. – P. 862522. DOI: 10.3389/fimmu.2022.862522.

231. Xie, C. Role of cellular senescence in inflammatory lung diseases / C. Xie, M. M. Y. Likun, Q. L. Luo [et al.] // *Cytokine & Growth Factor Reviews.* – 2023. – Vol. 70. – P. 26-40. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.02.001.

232. Xie, S. CRYAB reduces cigarette smoke-induced inflammation, apoptosis, and oxidative stress by retarding PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B signaling pathways in human bronchial epithelial cells / S. Xie, X. Wang // *Allergologia et Immunopathologia.* – 2022. – Vol. 50, № 5. – P. 23-29. DOI: 10.15586/aei.v50i5.645.

233. Xu, J. Decreased T cell levels in critically ill coronavirus patients: single-center, prospective and observational study / J. Xu, Z. Liu, H. Liu [et al.] // *Journal of Inflammation Research.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1331-1340. DOI: 10.2147/JIR.S303117.

234. Yang, H. Silencing of long non-coding RNA H19 alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced apoptosis and inflammation injury by regulating miR-140-5p/TLR4 axis in cell models of pneumonia / H. Yang // *Current Molecular Medicine.* – 2023. – Vol. 23, № 3. – P. 275-284. DOI: <https://doi.org/10.2174/1566524022666220407100949>



235. Yang, Y. SARS-CoV-2 membrane protein causes the mitochondrial apoptosis and pulmonary edema via targeting BOK / Y. Yang, Y. Wu, X. Meng [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2022. – Vol. 29, № 7. – P. 1395-1408. DOI: 10.1038/s41418-022-00928-x.

236. Yu, C. Zhang, L. Methylprednisolone up-regulates annexin A1 (ANXA1) to inhibit the inflammation, apoptosis and oxidative stress of cigarette smoke extract (CSE)-induced bronchial epithelial cells, a chronic obstructive pulmonary disease in vitro model, through the formyl peptide receptor 2 (FPR2) receptors and the adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) pathway / C. Yu, L. Zhang // *Bioengineered*. – 2022. – Vol. 13, № 2. – P. 4028-4038. DOI: 10.1080/21655979.2022.2031769.

237. Yu, Q. Y. Irreversibility of pulmonary fibrosis / Q. Y. Yu, X. X. Tang // *Aging and disease*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 73-86. DOI: 10.14336/AD.2021.0730.

238. Zaid, A. K. Key role of annexin a2 and plasmin in covid-19 pathophysiology, clinical presentation and outcomes / A. K. Zaidi, S. Dawoodi, M. Pirro [et al.] // *Ital. J. Prev. Diagnostic Ther. Med.* – 2020. – Vol. 3, № 10. – P. 2020-24. DOI: 10.30459/2020-24.

239. Zhang, H. Annexin A protein family: Focusing on the occurrence, progression and treatment of cancer / H. Zhang, Z. Zhang, T. Guo [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1141331. DOI: 10.3389/fcell.2023.1141331.

240. Zhang, S. ANXA3 regulates HIF1 $\alpha$ -induced NLRP3 inflammasome activity and promotes LPS-induced inflammatory response in bronchial epithelial cells / S. Zhang, Q. Shao, L. Jia [et al.] // *Signa Vitae*. – 2021. – Vol. 17, № 3. DOI: 10.22514/sv.2021.078.

241. Zheng, D. J. Role of apoptotic cell clearance in pneumonia and inflammatory lung disease / D. J. Zheng, M. Abou Taka, B. Heit // *Pathogens*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 134. DOI: 10.3390/pathogens10020134.

242. Zheng, W. Efferocytosis and Respiratory Disease / W. Zheng, Z. Zhou, X. Guo [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 19. – P. 14871. DOI: 10.3390/ijms241914871.
243. Zhou, P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // nature. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
244. Zhu, W. Alveolar epithelial type 2 cell dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis / W. Zhu, C. Tan, J. Zhang // Lung. – 2022. – Vol. 200, № 5. – P. 539-547. DOI: 10.1007/s00408-022-00571-w.
245. Zong, M. TGF- $\beta$  and CCL18 as Indicators for Predicting and Monitoring the Development of Pulmonary Fibrosis in Patients with COVID-19 / M. Zong, L. Zheng, H. Zhou [et al.] // 2021. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-97834/v1>
246. Zuniga, M. Autoimmunity to Annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients / M. Zuniga, C. Gomes, S. E. Carsons [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58, № 4. DOI: 10.1183/13993003.00918-2021.
247. Zuo, Y. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19 / Y. Zuo, S. Yalavarthi, S. A. Navaz [et al.] // Jci Insight. – 2021. – Vol. 6, № 15. DOI: 10.1172/jci.insight.150111.
248. Абрамова, Т. Я. Влияние аутологичных апоптотических клеточных культур на показатели ранней и поздней стадии апоптоза Т-лимфоцитов у здоровых доноров / Т. Я. Абрамова, В. А. Цура, Е. А. Блинова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 236-238.
249. Авдеев, С. Н. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии / С. Н. Авдеев, В. В. Гайнитдинова, З. М. Мерзоева [и др.] // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 3. – С. 13-18.
250. Бородай, А. А. Проявления новой коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся на амбулаторном лечении / А. А. Бородай, Д. А. Тяпкина, Е. А. Наумова [и др.] // Наука молодых. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 33-44.

251. Гребенникова, И. В. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19 / И. В. Гребенникова, О. В. Лидохова, А. В. Макеева [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья – 2022. – № 87. – С. 9. DOI: <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2022-0-87-9-15>

252. Калашников, Е. С. Диагностическая ценность пороговых значений уровней некоторых лабораторных показателей и сатурации при неблагоприятном исходе у пациентов с COVID-19 / Е. С. Калашников, А. Г. Сердюков, Е. А. Полунина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 35-41. DOI: [10.24412/2075-4094-2023-2-1-4](https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-2-1-4).

253. Калашников, Е. С. Характеристика пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией госпитализированных в инфекционный госпиталь / Е. С. Калашников, А. Г. Сердюков, Е. А. Полунина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 33-40. DOI: [10.24412/2075-4094-2023-4-1-4](https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-4-1-4).

254. Леонов, В. В. Интегральные гематологические индексы, как способ оценки реактивных изменений крови на нагрузку антиоксидантами / В. В. Леонов, О. Н. Павлова, О. Н. Гуленко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 133-140 DOI: [10.24412/2075-4094-2022-4-3-7](https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-4-3-7).

255. Муркамилов, И. Т. Коронавирусная болезнь–2019 (COVID-19): течение и отдаленные последствия / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, Ж. А. Муркамилова [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 9. – С. 271-291. DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/24>

256. Наумов, А. В. Анализ уровней аннексина V и цитокинового статуса у больных с острым инфарктом миокарда / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 19. – С. 33-38. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-33-38>

257. Наумов, А. В. Клинико-диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких / А.В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Меди-

цинский вестник Юга России. – 2021. – № 12(4).– С. 46-53. DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-46-53>

258. Новосёлова, К. А. Медикаментозная коррекция апоптотических процессов в культуре клеток костного мозга больных лимфомами / К. А. Новосёлова, И. Б. Лысенко, Е. Ю. Златник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 12.

259. Осипова, О. А. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 / О. А. Осипова, Р. Н. Шепель, О. А. Каруцкая [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 3. – С. 231-244. DOI: [10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244](https://doi.org/10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244).

260. Патил, Р. Уровни аннексина А5 или циркулирующие микрочастицы: то, что мы видим, зависит главным образом от того, что мы ищем / Р. Патил, К. Гош, С. Шетти // Лекарственное средство. – 2017. – № 96. – С. 44.

261. Позднякова, О. Ю. Особенности клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких в зависимости от возраста / О. Ю. Позднякова, В. А. Батурин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 7-9.

262. Позднякова, О. Ю. Современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой в условиях поликлиники / О. Ю. Позднякова, В. А. Батурин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 12-13. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-2-74-76>.

263. Прокофьева, Т. В. Информативность лейкоцитарного индекса интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от сроков поступления в стационар / Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, Е. А. Полунина, И. В. [и др.] // Астраханский медицинский журнал – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 73-81. DOI: <https://doi.org/10.17021/2020.15.4.73.81>

264. Прокофьева, Т. В. Клинико-биохимические фенотипы при кардиореспираторной коморбидности / Т. В. Прокофьева, О. А. Башкина, О. С.

Полунина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 67-75. DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-67-75>

265. Прокофьева, Т. В. Фенотипирование больных инфарктом миокарда и частота развития жизнеугрожающих и фатальных событий / Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, Е. А. Полунина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 1. – С. 19-23. DOI: [10.24412/1609-2163-2023-1-19-23](https://doi.org/10.24412/1609-2163-2023-1-19-23).

266. Скородумова, Е. А. Взаимовлияние фоновой хронической болезни почек и острого канальцевого повреждения у пациентов с инфарктом миокарда / Е. А. Скородумова, В. А. Костенко, В. А. Ильина [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 40-45. DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-2-40-45>

267. Смолякова, Р. М. Гематологические интегральные показатели в оценке клеточной реактивности организма при коронавирусной инфекции COVID-19 / Р. М. Смолякова, Е. А. Козырева, Е. М. Шпадарук // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2021. – № 1. – С. 77-84.

268. Тепляков, А. Т. Влияние полиморфизма гена апоптического протеина P53 на риск развития ишемического ремоделирования миокарда, апоптоз и течение хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, Е. Н. Березикова, С. Н. Шилов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. Издательство: Общероссийская общественная организация "Общество специалистов по сердечной недостаточности" (Москва). – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 111-116.

269. Тяпаева, А. Р. Клинические проявления COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [и др.] / А. Р. Тяпаева, Е. А. Наумова, О. Н. Семенова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S7. – С. 21.

270. Тяпаева, А. Р. Клинико-лабораторные проявления и психологические особенности COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболева-

ниями и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции через месяц после выписки из стационара / А. Р. Тяпаева, О. Н. Семенова, Э. Н. Ташкенбаева // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26 № S4. – С. 8-16. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4603>

271. Тяпкина, Д. А. Симптомы covid-19 при сердечно-сосудистых заболеваниях / Д. А. Тяпкина, А. А. Бородай, Е. А. Наумова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20 № S1 – С. 86.

272. Тяпкина, Д. А. Лабораторно-инструментальная диагностика вирусных пневмоний (обзор) / Д. А. Тяпкина, А. Р. Тяпаева, Е. А. Наумова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17 № 1. – С. 13-18.

273. Тяпкина, Д. А. Особенности клинико-лабораторных проявлений COVID-19 у пациентов амбулаторного звена через один месяц после выздоровления / Д. А. Тяпкина, О. Н. Семенова, Е. А. Наумова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 587-593.

274. Фищенко, Ю. И. Спонтанный апоптоз лимфоцитов у больных бронхиальной астмой с разной ее контролируемостью / Ю. И. Фищенко, И. Ф. Ильинская, Л. М. Курик [и др.] // Астма та Алергія. – 2020. – № 1. – С. 5-13.

275. Шувалова, А. С. Уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией / А. С. Шувалова, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 1. – С. 14-18. DOI: [10.24412/1609-2163-2023-1-14-18](https://doi.org/10.24412/1609-2163-2023-1-14-18).

276. Эфендиев, А. М. Исследование факторов апоптоза при ишемической болезни сердца / А. М. Эфендиев, Ф. И. Мамедова // Сборник тезисов VII Всероссийского форума. Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2014. – С. 29.