

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

БОГАЧЕВ ДМИТРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ФОЛИЕВОЙ
КИСЛОТЫ, ЦИАНОКОБАЛАМИНА И ПИРИДОКСИНА
ГИДРОХЛОРИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ,
ОБУСЛОВЛЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

3.1.29. Пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
И.Я. Цеймах

Барнаул – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Патогенетическое обоснование дополнительного потребления витаминов группы В - кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19 (обзор литературы).....	19
1.1. Влияние видовой изменчивости коронавируса SARS-CoV-2 на клинико-эпидемиологические особенности инфекции COVID-19.....	19
1.2. Концепция реактивной воспалительной микрососудистой эндотелиопатии как методологическое обоснование патогенетической терапии пневмонии у больных с инфекцией COVID-19.....	22
1.2.1. Механизмы эндотелиопатии, эффективность методов коррекции функциональной активности эндотелия сосудов у пациентов с COVID-19.....	23
1.2.2. Механизмы и виды коагулопатий, ассоциированных с COVID-19.....	27
1.3. Роль нарушений фолатного метаболизма, его биологических и генетических маркеров в патогенетических механизмах и исходах COVID-19	28
1.4. Эффективность коррекции нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении сосудистых заболеваний и инфекции COVID-19.....	34
Глава 2. Материалы и методы исследования	40
2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследования.....	40
2.2. Методы исследования	50
2.2.1. Общие клинические методы исследования.....	50
2.2.2. Методы специальных исследований.....	57
2.2.3. Статистическая обработка результатов исследования	71
Глава 3. Эффективность дополнительного потребления кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении пневмонии у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19	77
3.1. Характеристика госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19.....	77

3.2. Определеение клинической эффективности методик дополнительного потребления кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19.....	85
3.3. Оценка компьютерно-томографических исходов пневмонии при дополнительном потреблении кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении инфекции COVID-19.....	103
Глава 4. Значение биологических и генетических маркеров для прогнозирования эффективности дополнительного потребления кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19	114
4.1 Влияние биологических и генетических маркеров нарушений фолатного метаболизма на исходы пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19	114
4.2. Определение прогностической ценности биологических маркеров воспаления и эндотелиопатии при использовании метода дополнительного потребления кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19	127
Заключение	145
Список сокращений и условных обозначений	150
Словарь терминов	154
Список литературы	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Коронавирусная инфекция COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией в период с 11 марта 2020 года по 5 мая 2023 года, характеризуется продолжающейся циркуляцией коронавируса SARS-CoV-2 [9, 12, 80, 159]. Основными категориями риска тяжелого течения этого инфекционного заболевания остаются пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД). В наблюдательных исследованиях отмечено значительное увеличение риска летального исхода у госпитализированных пациентов с этим заболеванием в период 30-дневного наблюдения [2, 9, 151].

В настоящее время утвердились научные представления о том, что ключевую роль в развитии ассоциированной с COVID-19 пневмонии играют механизмы микроангиопатии, регулируемой медиаторами воспаления [38, 97]. Последствиями инфекции COVID-19 признаны атерогенные изменения стенок сосудов, тромбоокклюзионные и тромбоэмболические осложнения, васкулиты [31, 121, 180]. Нарушения фолатного метаболизма (ФМ) и гипергомоцистеинемия в условиях окислительного стресса, избыточного потребления метильных групп в процессах внутриклеточной репликации коронавируса описаны в ряде клинических исследований как маркеры повреждением эндотелия сосудов, ассоциированной коагулопатии [63, 64, 163]. В клинических исследованиях установлена связь между сывороточными уровнями фолата, гомоцистеина, полиморфными генетическими маркерами нарушений ФМ и исходами инфекции COVID-19, рисками неблагоприятной динамики обратного развития пневмонии [76, 120].

Степень разработанности темы исследования

Значительное количество экспериментальных и клинических исследований (КИ) было посвящено проблемам коррекции эндотелиопатии и ассоциированной коагулопатии как ключевым механизмам инфекции COVID-19 [67, 167, 184, 194].

Вопросам нарушения фолатного метаболизма (ФМ), обусловленного истощением пула внутриклеточного фолата, дефицитом витаминов В12 и В6, как фундаментальным механизмам участия клетки хозяина в иницировании репликации коронавируса SARS-CoV-2 у больных COVID-19 посвящено ограниченное количество публикаций экспериментальных и КИ [113, 162].

Влияние применения высоких доз фолиевой кислоты на коронарный кровоток изучалось в ряде КИ. К. Oster et al. в серии исследований 1971 – 1974 гг. показали влияние приема высоких доз фолиевой кислоты (10 – 80 мг в сутки в течение нескольких недель) на снижение риска инфаркта миокарда; позднее в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Tawakol A. и соавт. (2005) продемонстрировали эффекты вазодилатации коронарных артерий в течение 1 часа после приема высоких доз фолиевой кислоты (30 мг однократно) [118, 140, 141].

Эффективность длительного применения в качестве кофакторов ФМ комбинации высоких доз фолиевой кислоты, витаминов В12 и В6 у пациентов с высокими сердечно-сосудистыми рисками изучалась в мета-анализе рандомизированных клинических исследований (РКИ) Ye M. et al., 2022 [99]. Продemonстрирована ассоциация между снижением сывороточного гомоцистеина и уменьшением риска инсульта. Комбинация высоких доз фолиевой кислоты (5 мг/день) и витаминов В12 (1000 мкг/день), В6 (3 мг/день) изучалась у здоровых людей в условиях длительной гипобарической гипоксии в связи с потенциальными эффектами снижения уровня гомоцистеина [101]. В этом РКИ в группе людей, получавших указанную комбинацию микронутриентов, было установлено предотвращения венозных тромбозов, ассоциирующееся со снижением сывороточного гомоцистеина, фибриногена плазмы и активация фибринолиза, при наблюдении в течение 2 лет. При этом в группе сравнения через один год участия в исследовании выявлялось снижение сывороточных концентраций фолата и витамина В12.

Опыт терапевтического применения комбинации кофакторов фолатного метаболизма в высоких дозах у пациентов с инфекцией COVID-19 легкой и средней

степени тяжести получен в РКИ Бойко А.Н. и соавт. (2020), проведенного на базе трех научных медицинских центров (ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва) [38]. В это исследование не включались пациенты с тяжелым течением инфекционного заболевания COVID-19, в том числе с ассоциированной пневмонией средней и тяжелой степени тяжести.

Во всех вышеперечисленных клинических исследованиях отмечена удовлетворительная переносимость как непродолжительных курсов монотерапии высокими дозами фолиевой кислоты, так и длительного применения комбинации высоких доз этого микронутриента с витаминами B12 и B6.

Цель исследования

Определить влияние применения в комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида на исходы пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, у госпитализированных больных.

Задачи исследования

1. Определить влияние применения комбинации кофакторов фолатного метаболизма, включающей фолиевую кислоту, цианокобаламин и пиридоксина гидрохлорид, на эффективность комплексного лечения на основе оценок длительности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей и тяжести состояния у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19.
2. Проанализировать влияние применения в комплексном лечении комбинации кофакторов фолатного метаболизма на изменения объемов вовлечения паренхимы легких с различными компьютерно-томографическими паттернами пневмонии у госпитализированных больных инфекцией COVID-19.
3. Оценить влияние применения в комплексном лечении комбинации кофакторов фолатного метаболизма в различных режимах терапии на динамическое

изменение уровня сывороточного гомоцистеина у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19.

4. Определить ассоциации показателей сывороточного гомоцистеина, полиморфных генетических маркеров нарушений фолатного метаболизма, биологических маркеров дисфункции эндотелия сосудов и атерогенных изменений липопротеинов крови с клиническими и компьютерно-томографическими исходами пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19.

Научная новизна

Впервые обоснованы положения о влиянии применения в комплексном лечении комбинации высоких доз фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида на сокращение периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей, уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с компьютерно-томографическим паттерном консолидации на фоне уменьшения объема изменений по типу «матового стекла» у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степеней тяжести. Подтверждены возможности прогнозирования эффекта применения в комплексном лечении кофакторов фолатного метаболизма в виде сокращения периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей у больных пневмонией при инфекции COVID-19 путем определения сывороточной лактатдегидрогеназы до лечения. Полученные результаты исследования раскрывают закономерности между нарушениями фолатного метаболизма и окислительным стрессом, повреждением клеток и тканей, определяющими эффекты патогенетической терапии пневмонии у больных инфекцией COVID-19; дают научное обоснование для разработки стратегии коррекции метаболических и микронутриентных нарушений у этой категории больных.

Результаты исследования позволили разработать технологию коррекции нарушений фолатного метаболизма на основе применения в комплексном лечении комбинации витаминов группы В – кофакторов ФМ, применение которой ассоциируется с сокращением периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей у пациентов с пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-

19 средней и тяжелой степени тяжести (Патент на изобретение № 2855673, заявл. 15.10.2024).

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные о повышенной частоте встречаемости у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 в сочетании с пневмонией факторов риска гипергомоцистеинемии, ассоциированных с однонуклеотидными генетическими полиморфизмами метионинсинтазы (A2756G гена rs1805087 MTR) и метионинсинтазы редуктазы (A66G гена rs 1801394 MTRR). Результаты исследования раскрывают важную роль этих полиморфных генетических маркеров, ассоциированных со снижением активности ферментов фолатного метаболизма, в механизмах синтропии инфекции COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, атеротромбозом, микроангиопатиями.

Установлено влияние дополнительного применения в комплексном лечении комбинации кофакторов ФМ на тяжесть состояния, компьютерно-томографические исходы пневмонии у больных инфекцией COVID-19, длительность периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2. Определены дополнительные факторы, усиливающие влияние применения кофакторов ФМ на изучаемые эффекты: полиморфные генетические маркеры нарушений фолатного метаболизма, биологические маркеры активации эндотелия сосудов и атерогенных изменений в системе липопротеинов крови, наличие коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, возраст пациента.

Результаты диссертационного исследования позволяют оценить потенциальные возможности применения витаминов группы В – кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-10, у госпитализированных пациентов.

Практическая значимость исследования обусловлена тем, что для категории госпитализированных больных с COVID-19 – ассоциированной пневмонией, имеющих повышенные риски неблагоприятных исходов заболевания, апробирована методика прогнозирования эффективности применения в

комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида на основе определения биологического маркера воспаления и повреждения клеток лактатдегидрогеназы. Результаты исследования позволяют определить основные принципы персонифицированного применения указанных кофакторов ФМ в комплексном лечении данной категории пациентов в зависимости от возраста, коморбидности и показателей воспаления. Полученные результаты диссертационного исследования могут быть использованы при решении проблем патогенетической терапии заболеваний нижних дыхательных путей, связанных с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2.

Методология и методы исследования

В основу методологии исследования положены концепции взаимосвязи механизмов иммунного ответа, воспаления и тромбообразования, включая теорию системной воспалительной реактивной микрососудистой эндотелиопатии (СРВМЭ), предложенные отечественными и зарубежными учеными для изучения механизмов патогенеза пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19 [15, 79, 97]. В то же время, влияние на иммунные механизмы и активацию эндотелия сосудов, а также ассоциированные механизмы гемокоагуляции оказывает нутритивный и микронутриентный статус больных инфекцией COVID-19, особенно в условиях коморбидного ожирения, метаболического синдрома, ХИБС [13, 144].

Обоснованием необходимости изучения роли гипергомоцистеинемии и генетически обусловленных нарушений фолатного метаболизма в развитии исходов коронавирусной инфекции COVID-19 явились результаты анализа опубликованных научных исследований, указывающих на роль гомоцистеина как предиктора тяжелого течения и повышенного риска смерти у этой категории пациентов, коррелировавшего в ряде исследований с динамикой симптомов пневмонии по данным компьютерной томографии легких [84, 85, 120]. Большой вклад в изучение тромбоокклюзионных артериальных и венозных заболеваний, обусловленных гипергомоцистеинемией, внесли ученые отечественных школ под руководством профессоров З.С. Баркагана, Л.П. Папаян [7, 17]. Анализ

отечественного и мирового опыта применения высоких доз фолиевой кислоты, в том числе в комбинации с цианокобаламином и пиридоксином, продемонстрировавший терапевтические эффекты в виде эндотелийзависимой вазодилатации, снижения риска острых тромбоокклюзионных заболеваний, в частности острого нарушения мозгового кровообращения, а также снижения плазменной концентрации D-димеров у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, при удовлетворительной переносимости как курсовой терапии, так и длительного лечения [38, 99, 118].

При создании информационной базы исследования использовались методы системного анализа, обобщений, экспертных оценок на основе отбора публикаций из баз данных PubMed Central (интернет-адрес: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), WHO COVID-19 Research Database (интернет-адрес: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>), библиографической базы данных научного цитирования РИНЦ (интернет-ресурс e-library.ru).

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование. Все этапы исследования проводились на основе принципов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice - GCP). Дизайн исследования и режимы применения препаратов дополнительной терапии в комплексном лечении ассоциированной с инфекцией COVID-19 пневмонии получили одобрение локального этического комитета (протоколы заседаний этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации №7 от 03.07.2020 г., № 8 от 28.09.2020 г., с изменениями, одобренными протоколами заседаний №6 от 25.06.2021 г., №11 от 24.12.2021 г.).

В работе проанализированы результаты исследования 237 человек, в том числе 45 здоровых людей и 192 больных, находившихся на обследовании и лечении в отделениях инфекционных госпиталей, на базах Городской больницы №5 г. Барнаула, Алтайского краевого госпиталя для ветеранов войн (г. Барнаул), Городской больницы №4, г. Барнаула. Период включения пациентов на первом

этапе исследования продолжался с июля 2020 г. по октябрь 2020 г., второй период включения пациентов продолжался с июня 2021 г. по апрель 2023 г.

Критериями включения на всех этапах исследования были: возраст ≥ 18 лет; согласие пациента на участие в исследовании; подтвержденный определением РНК SARS-CoV-2 в дыхательных путях диагноз коронавирусной инфекцией COVID-19 при одновременном установлении вовлечения не менее 5% паренхимы легких с характерными для вирусной пневмонии компьютерно-томографическими симптомами; госпитализация в отделение для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 в соответствии с критериями актуальных временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). На протяжении всего периода проведения исследования критериями исключения были едины, к основным относились: крайне тяжелая степень тяжести коронавирусной инфекции (COVID-19); инфекционное заболевание иной этиологии; аллергические реакции и непереносимость лекарственных препаратов в анамнезе; эпилептический приступ в анамнезе; установленный диагноз В12-дефицитной анемии; эндогенные факторы риска тромбозов (тромбофилия); острые сосудистые заболевания; беременность; тяжелая хроническая болезнь почек на стадии С4 – С5.

На первом этапе исследования, в соответствии с критериями включения и исключения, были отобраны для участия 117 больных и 35 здоровых людей первой контрольной группы. 78 пациентов, предоставивших дополнительное согласие на прием в комплексном лечении комбинации витаминов группы В - кофакторов фолатного метаболизма, были включены в первую основную группу. 39 больных, не давших согласие на применение дополнительной терапии указанными микронутриентами, были включены в первую группу сравнения. Обе группы больных получали стандартную терапию, сопоставимую по основным группам лекарственных средств и немедикаментозным методам лечения.

В период второго этапа в исследование были включены 75 больных и 10 здоровых людей второй контрольной группы. Во вторую основную группу были включены 28 пациентов, давших согласие на дополнительное потребление в

комплексном лечении кофакторов фолатного метаболизма; во вторую группу сравнения были включены 47 больных, не давших согласие на применение дополнительной терапии.

Пациенты первой основной группы получали в комплексе со стандартной терапией лекарственный препарат витаминов группы В для перорального приема, содержащий в одной таблетке 5 мг фолиевой кислоты (витамина В9), 4 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина В6) и 6 мкг цианокобаламина (витамина В12), с режимом приема по 1 таблетке 3 раза в день, продолжительностью курса 13,5 (11,0; 18,0) дней. Суточные терапевтические дозы микронутриентов составили в этой группе 180 (158; 210) мкг/кг фолиевой кислоты; 0,22 (0,19; 0,25) мкг/кг цианокобаламина; 150 (128; 170) мкг/кг пиридоксина гидрохлорида.

Во второй основной группе больных микронутриентная терапия была представлена курсовым применением продолжительностью 6,0 (6,0; 8,0) дней вышеуказанного комбинированного препарата для перорального приема по 2 таблетки 3 раза в день; дополнительно на период перорального применения указанного комбинированного препарата назначался цианокобаламин для внутримышечных инъекций по 500 мкг один раз в день. Суточные терапевтические дозы микронутриентов при этом составили 380 (323; 430) мкг/кг фолиевой кислоты; 6,70 (5,70; 7,66) мкг/кг цианокобаламина; 300 (253; 340) мкг/кг пиридоксина гидрохлорида.

В рандомизированном исследовании у здоровых небеременных женщин ежедневное применение фолиевой кислоты в дозе 400 мкг против приема 2800 мкг однократно в неделю было связано с более высокой частотой достижения концентрации фолата в эритроцитах, считающейся протективной для профилактики нарушений развития нервной трубки у плода в период беременности матери. Необходимая продолжительность приема указанного микронутриента для достижения стабильной концентрации фолата в эритроцитах составляла 12 недель. Учитывая эти результаты, в нашем исследовании не учитывалась курсовая доза применяемых в комплексном лечении фолиевой кислоты и других кофакторов фолатного метаболизма, но определялись терапевтическая доза (в расчете на кг

массы тела пациента) и длительность применения, оказывающие более выраженное влияние на достижение стабильно высокой концентрации фолата в эритроцитах [100].

Отбор здоровых лиц в контрольные группы проводился с целью определения референсных значений лабораторных показателей в специальных клинических исследованиях, осуществлялся одновременно с включением пациентов на соответствующих этапах исследования. В первой контрольной группе мужчин было 13 человек (37,1%), женщин – 22 человек (62,9%), возраст людей составил $27,3 \pm 7,0$ лет. Во второй контрольной группе мужчин было 4 человека (40,0%), женщин – 6 человек (60,0%), возраст людей составил $31,2 \pm 6,4$ лет.

Методы исследования включали общие клинические и специальные, в том числе валидированные для изучения коронавирусной инфекции COVID-19 шкалы оценки тяжести состояния больных NEWS, qSOFA, 4C Mortality, BO3; лабораторные методы исследования биологических маркеров воспаления, окислительного стресса и дислипидемии, эндотелиопатии и коагулопатии; полиморфные генетические маркеры белков – участников ФМ; инструментальные методы полуавтоматизированного анализа денситометрических данных компьютерной томографии легких на основе использования количественных алгоритмов оценок.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0 (Systat Software Inc., США). Методики представления выборочных данных, их обработки и статистического анализа соответствовали современным рекомендациям по применению методов математической статистики в медицинских исследованиях [32, 39].

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение комбинации кофакторов фолатного метаболизма, включающей фолиевую кислоту, цианокобаламин и пиридоксина гидрохлорид, в комплексном лечении обусловленной инфекцией COVID-19 пневмонии ассоциируется с сокращением периода элиминации РНК коронавируса SARS-

CoV-2 из дыхательных путей, улучшением исходов по данным компьютерной томографии легких и оценок тяжести заболевания.

2. Применение в комплексном лечении комбинации кофакторов фолатного метаболизма ассоциируется со снижением сывороточного уровня гомоцистеина на фоне повышенной частоты носительства полиморфных генетических маркеров нарушений фолатного метаболизма у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19.
3. У госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, на длительность периода элиминации РНК SARS-CoV-2 оказывают влияние коррекция нарушений фолатного метаболизма, противовирусная и противовоспалительная терапия, возраст, коморбидные сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, биологические маркеры воспаления и повреждения клеток, атерогенные изменения в системе липопротеинов крови.

Степень достоверности результатов исследования

Теоретические положения диссертационного исследования построены на известной концепции о роли гипергомоцистеинемии в развитии микроангиопатий и тромбоокклюзионных сосудистых заболеваний, полученные результаты и выводы характеризуются внутренней непротиворечивостью. Использованы современные методы сбора, хранения и статистической обработки информации; проанализировано достаточное количество клинических наблюдений в течение необходимых по продолжительности временных периодов, что позволило получить объективную и достоверную информацию в условиях клинической практики ведения изучаемой категории больных. Критерии формирования выборочных совокупностей пациентов и дизайн исследования соответствует поставленным цели и задачам, выборочные группы пациентов в диссертационном исследовании оценены как репрезентативные по отношению к описанным в литературе популяциям больных с высокими рисками госпитализации и неблагоприятных исходов изучаемого заболевания. Результаты исследования получены с привлечением квалифицированных специалистов на сертифицированном оборудовании. Выносимые на защиту положения

диссертации, выводы и практические рекомендации основываются на большом объеме клинических данных, глубокой теоретической разработке и обоснованию методологии исследования на основе принципов надлежащей клинической практики, современных методов статистической обработки медицинских данных с использованием лицензионного пакета программного обеспечения.

Апробация работы

Результаты исследования были представлены и обсуждены на 32-м и 34-м Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (г. Москва, 2022 г.; г. Москва, 2024 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (г. Новосибирск, 2024 г.; г. Новосибирск, 2025 г.; г. Новосибирск, 2026 г.), на 14-й городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (г. Барнаул, 2022 г.), на научно-практических конференциях «Неделя наук» в Алтайском государственном медицинском университете (г. Барнаул, 2022, 2024, 2025 гг.), на итоговой научно-практической конференции молодых ученых «НОМИУС» в Алтайском государственном медицинском университете (г. Барнаул, 2022 г.).

Связь работы с научными программами

Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на тему «Диагностика и коррекция нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении больных с вирусным поражением легких, связанным с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2», номер государственного учета научно-исследовательской, опытно-конструкторской и технологической работы гражданского назначения (НИОКТР) 122051100004-8 от 11 мая 2022 года.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации, ее выводы и практические рекомендации используются в учебном процессе преподавания у студентов специалитета по направлениям подготовки «лечебное дело», «педиатрия», при подготовке специалистов высшей квалификации в клинической ординатуре по специальности «пульмонология», профессиональной переподготовке и повышении квалификации врачей по специальностям «пульмонология». Основные результаты диссертационного исследования нашли отражение в учебном пособии «Внебольничная пневмония и коморбидность у взрослых»¹, предназначенном для обучающихся по образовательным программам подготовки специалитета в высших медицинских учебных заведениях Российской Федерации по направлениям подготовки «Лечебное дело», «Педиатрия», а также по программам клинической ординатуры и дополнительного профессионального образования. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактическую работу КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул», КГБУЗ «Городская больница № 4 имени Н.П. Гуллы, г. Барнаул», КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание диссертационной работы, выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. «Пульмонология» в части пункта 3 «Этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов

¹Внебольничная пневмония и коморбидность у взрослых: учебное пособие / Д.Е. Богачев, Е.Ф. Котовщикова, Т.Д. Мальченко [и др].; под ред. И.Я. Цеймах. – Барнаул: Изд-во ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, 2025. – 156 с., ил.

исследований.» и в части пункта 5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ. Основные научные результаты диссертации представлены в 5 научных статьях, опубликованных в периодических изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.29. «Пульмонология», из них 2 статьи в журналах категории К1 и 1 статья в журнале категории К2 в соответствии со списком изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3; в том числе опубликована 1 статья в научном журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus. Получен один патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с изложением и обсуждением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 31 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 194 источника, в том числе 61 работа отечественных авторов и 133 зарубежных публикации.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя заключается в самостоятельном анализе литературы отечественных и зарубежных авторов, непосредственном участии в организации обследования и лечения всех больных, личном ведении в качестве лечащего врача 45% больных инфекционного госпиталя на базе КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул», обеспечении условий соблюдения дизайна и протокола исследования на всех этапах получения, хранения и обработки материалов

исследования; личном участии в разработке, апробации и внедрении нового способа дополнительной терапии фолиевой кислотой, цианокобаламином и пиридоксином в комплексном лечении пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19.

Все публикации по результатам выполненной научной работы подготовлены лично автором под методическим руководством научного руководителя и в соавторстве с коллективом исследователей.

Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В - КОФАКТОРОВ ФОЛАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Влияние видовой изменчивости коронавируса SARS-CoV-2 на клинико-эпидемиологические особенности инфекции COVID-19

Наиболее масштабная с начала 21-го века пандемия, объявленная Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 года и получившая название коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19), явилась результатом стремительного распространения в мире нового возбудителя, которому Центр по контролю и профилактике заболеваний присвоил наименование коронавируса второго типа, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) [27, 23]. Коронавирус SARS-CoV-2 был впервые выделен 12 декабря 2019 года в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) и классифицирован как новый представитель рода Betacoronavirus. К этому роду относятся также ранее выявленные высокопатогенные возбудители, способные вызывать чрезвычайные ситуации: SARS-CoV – этиологический фактор тяжелого острого респираторного синдрома в период 2002-2003 годов (SARS), MERS-CoV – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS), природные очаги которого выявлялись с сентября 2012 года в восточных территориях Саудовской Аравии, позднее в США, Канаде и многих странах мира [52, 58]. По состоянию на 25 февраля 2024 года во всем мире было зарегистрировано более 774 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и более 7 миллионов смертей от этого заболевания [80].

Пандемия COVID-19 ассоциировалась со значительным возрастанием распространенности пневмонии [43, 151]. По данным наблюдательного исследовании Hammer M.M.et al. (2024), в период с марта 2020 г. по декабрь 2022

г. частота выявления пневмонии, по данным компьютерной томографии легких, у умерших в течение 30 дней с момента госпитализации пациентов 53 % по сравнению с группой выживших пациентов, у которых пневмония выявлялась лишь в 30% случаев летальных исходов, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2.

В Российской Федерации одновременно с развитием пандемии COVID-19, в период 2020–2021 годов отмечено увеличение заболеваемости пневмониями в 2,6 раза по сравнению с 2019 г. и увеличение доли пневмонии до 65 % в структуре показателей смертности от болезней органов дыхания в 2021 году при одновременном значительном увеличении госпитальной летальности [9]. Тяжелая пневмония, острое альвеолярное повреждение легких, микро- и макроангиопатии с тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями определены как ключевые причины летальных исходов у пациентов при этом заболевании [2].

Несмотря на объявление ВОЗ 5 мая 2023 года об окончании пандемии COVID-19 и прекращении режима чрезвычайной ситуации, циркуляция коронавируса SARS-CoV-2 продолжается, основными категориями повышенного риска тяжелого течения этого инфекционного заболевания остаются пожилой и старческий возраст, сопутствующие заболевания, включая АГ и другие заболевания сосудов, СД [9, 157]. К протективным факторам, связанным со снижением риска тяжелого течения COVID-19, относится вакцинация против этой инфекции.

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы, геном которых представлен несегментированной одноцепочечной РНК позитивной полярности. [8, 132]. Геном коронавируса SARS-CoV-2 оказался гомологичен коронавирусу MERS-CoV на 50%, коронавирусу SARS-CoV — на 79%, а коронавирусу животных (китайских подковоносов) BtRsCoV — на 88% [27]. Геном коронавируса кодирует структурные, неструктурные и вспомогательные белки. Четыре структурных белка образуют вирусную частицу, включая белки тримерного шипа (S), оболочки (E), мембраны (M) и нуклеокапсида (N). Большая часть генома кодирует 15 или 16 неструктурных белков (NSP), которые в значительной степени участвуют в репликации и транскрипции.

Применительно к решению поставленных цели и задач настоящего диссертационного исследования, избирательного внимания требует изучение механизмов внедрения в клетку и внутриклеточная репликация вируса SARS-CoV-2. Коронавирусы прикрепляются к клеткам-хозяевам посредством взаимодействий между «шиповидным» белком S и различными клеточными рецепторами, что определяет видовую и тканевую специфичность вирусов. Новый коронавирус SARS-CoV-2 использует сериновую трансмембранную протеазу TMPRSS2 клеток организма человека для праймирования S-белка, для проникновения в клетку хозяина в качестве основного рецептора - ангиотензинпревращающий фермент типа 2 (АПФ2), известным ключевой ролью в регуляции артериального давления (АД) и функциональной активности миокарда сердца [77, 136]. Рецепторы АПФ2 характеризуются высокой экспрессией в эпителии дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также в эндотелии сосудов и гладкомышечных волокнах сердца.

Видовая изменчивость коронавируса SARS-CoV-2 связана со значительным увеличением количества мутаций в белке S, а также неструктурных протеинах (NSP) [16, 165]. Считается, что свойство RBD домена белка S коронавируса претерпевать шарнирное конформационное движение, ограничивает способность нейтрализовать вирус с помощью антител. Доступные в настоящее время вакцины используют белок S в качестве иммуногенного агента, он является основной мишенью для нейтрализующих антител [161]. В конце 2020 г. под наблюдением международных исследовательских групп находились несколько вызывающих настороженность вариантов коронавируса SARS-CoV-2. Это прежде всего альфа (ранее имевший название «британский», B.1.1.7), бета («южноафриканский», B.1.351), гамма («бразильский», P.1) и дельта («индийский», B.1.617.2) [16, 22, 33, 59]. Варианты альфа, бета, гамма коронавируса SARS-CoV-2 имеют на уровне ключевого участка S-белка (рецептор-связывающего домена, receptor binding domain (RBD)) мутацию N501Y, ассоциированную с повышенной аффинностью к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Это, в свою очередь, может способствовать повышенной

трансмиссивности возбудителя. В мае по декабрь 2021 г. в РФ превалировал штамм дельта SARS-CoV-2, среди геновариантов этого штамма доминировал AY.122. В конце 2021 г. – начале 2022 г. в США распространился новый вариант коронавируса SARS-CoV-2, циркулирующий до настоящего времени – Omicron (варианты BA.2; BA.4; BA.5). Для варианта коронавируса Omicron характерно большое количество мутаций в шиповидном белке S (более 30), а также новые мутации в генах белков NSP12 и NSP14. Таким образом, видовая изменчивость коронавируса SARS-CoV-2 обуславливает развитие резистентности к ряду противовирусных лекарственных средств, особенно методов биологической терапии нейтрализующими рекомбинантными моноклональными антителами, эффект которых зависит от результатов генотипирования штамма коронавируса, доступность которого в практике оказания медицинской помощи больным COVID-19 остается крайне ограниченной; ряд новых вариантов коронавируса характеризуются сниженной иммуногенностью и снижением профилактических эффектов вакцин против COVID-19 [60, 131, 151]. Эти факторы важны для понимания причин сохраняющейся неблагоприятной ситуации, связанной с повышенным риском тяжелого течения инфекции COVID-19 у больных из групп риска, актуальности поиска новых патогенетических методов лечения этого инфекционного заболевания.

1.2. Концепция реактивной воспалительной микрососудистой эндотелиопатии как методологическое обоснование патогенетической терапии пневмонии у больных с инфекцией COVID-19

В настоящее время утвердились представления о том, что ключевую роль в индуцированной вирусом SARS-CoV-2 пневмонии играют механизмы опосредованной повреждением эндотелия сосудов микроангиопатии, регулируемой медиаторами воспаления [37, 75, 97, 137, 185]. В большинстве случаев в аутопсийных образцах тканей легких у умерших от инфекции COVID-19 пациентов наблюдались распространенные тромбозы с вовлечением сосудов

среднего калибра и микротромбозами в капиллярном русле. При иммуногистохимическом окрашивании тканей легких выявляли наиболее интенсивное окрашивание на присутствие антигена NP коронавируса SARS-CoV-2 в альвеолоцитах первого и второго типа, бронхиальном эпителии, в случаях смерти пациентов в острую фазу ДАП – в цитоплазме сосудистых эндотелиальных клеток. Положительные результаты определения РНК коронавируса SARS-CoV-2 при использовании молекулярно-генетического метода исследования были получены не менее, чем в 90% образцов легочной ткани. Самсонова М.В. и соавт. (2020) отмечали морфологические проявления эндотелиопатии и гиперкоагуляции у больных с тяжелыми формами COVID-19 – тромбы в кровеносных сосудах разной локализации. Вышеописанные результаты исследований представили подтверждения получившей распространение патогенетической концепции системной реактивной воспалительной микрососудистой эндотелиопатии (СРВМЭ) как проявления патофизиологического континуума тромбовоспаления, связанного с коронавирусной инфекцией COVID-19 [79, 94, 114, 124].

1.2.1. Механизмы эндотелиопатии, эффективность методов коррекции функциональной активности эндотелия сосудов у пациентов с COVID-19

Эндотелий сосудов выполняет не только барьерную функцию, но и является мощный эндокринным и ауторегулируемым аппаратом. В настоящее время установлены основные функции эндотелия сосудов и механизмы их регуляции [36, 47, 82]:

- барьерная функция, под которой понимается защита от проникновения инфекционных агентов в ткани организма и регуляция проницаемости сосудистой стенки для клеток иммунной системы. Высокопатогенные коронавирусы SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV с геномом в виде положительно заряженной одноцепочечной РНК характеризуются повышенной тропностью к отрицательно заряженному гелеподобному слою, покрывающему внутреннюю поверхность эндотелиального монослоя клеток. Повреждение и

фрагментирование гликокаликса, десквамация эндотелия при вирусной инвазии, повышение проницаемости микрососудов являются важными механизмами ассоциированной с COVID-19 эндотелиопатии. В доступных изучению опубликованных исследованиях лекарственных средств, оказывающих восстанавливающие эффекты на сосудистый гликокаликс, не продемонстрировано влияние на основные клинические исходы у госпитализированных больных COVID-19, а также динамику ассоциированной с этой инфекцией пневмонии по данным КТ легких [13];

- участие в регуляции иммунного ответа и воспаления путем выработки провоспалительных цитокинов и участия в механизмах «цитокинового шторма». Развитие воспалительного процесса связано с увеличением продукции воспалительных медиаторов, таких как интерлейкины 1, 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО- α), С-реактивный белок (СРБ), которые создают эндотелиальный провоспалительный фенотип. Механизмы индуцированной воспалением СРВМЭ могут вызывать нарушение коронарного кровотока и полиорганной недостаточности при инфекционном заболевании COVID-19, при этом хронические заболевания сосудов, дислипидемия, сахарный диабет, курение могут создавать дополнительные факторы риска усугубления сосудистой эндотелиопатии. Ряд противовоспалительных лекарственных средств продемонстрировали в контролируемых исследованиях свой потенциал в уменьшении рисков сосудистых заболеваний, в том числе человеческие моноклональные антитела против IL-1 β канакинумаб (исследование CANTOS, 2017), низкодозовый колхицин (COLCOT, 2019; LoDoCo2) [70, 127, 134]. Распространенные методы противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19, включая применение системных глюкокортикостероидов, антагонистов рецепторов к интерлейкину 6 (тоцилизумаб и др.), ингибиторов янус-киназ 1,2 (барицитиниб и др.), несмотря на доказанную эффективность в отношении основных клинических исходов заболевания и снижение сывороточных показателей воспаления СРБ, ферритина, не ассоциируются со снижением

рисков сосудистых осложнений и (или) снижением плазменного содержания D-димеров, при этом лечение системными глюкокортикостероидами и ингибиторами янус-киназ 1,2 ассоциируется с повышенным риском тромботических и тромбоэмболических осложнений [71, 143, 158, 174, 175];

- регуляция тонуса гладкомышечных волокон сосудов и ангиогенеза. Основными регуляторами тонуса сосудов микроциркуляторного русла являются газотрансмиттеры оксид азота (NO), сероводород (H_2S). Влияние оксида азота обусловлено его участием в сосудистой сигнализации и регуляции поток-зависимой вазодилатации. Помимо влияния на сосудистый тонус, NO может оказывать противовирусный, противовоспалительный и антитромботический эффекты. Ингаляционная терапия оксидом азота показала многообещающую эффективность во время эпидемической вспышки SARS 2002-2003 годов. Результаты большого количества клинических исследований для оценки эффективности различных стратегий применения ингаляционного NO у больных пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, демонстрируют улучшение легочной микроциркуляции и предотвращении прогрессирования гипоксемической дыхательной недостаточности у этой группы пациентов с гипоксемией [128, 192]. В экспериментальных исследованиях получены подтверждения гипотезы о том, что гомоцистеин может действовать как эндогенный внутриклеточный антагонист оксида азота, в том числе влияя на продукцию оксида азота в эндотелии сосудов, при инфицировании клеток рядом патогенов, атеросклерозе [92]. Еще одним перспективным для терапевтических вмешательств модулятором воспаления, является сероводород (H_2S). В ряде исследований показано, что сероводород является потенциальным маркером тяжести и конечного исхода пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [95, 168, 170]. В настоящее время применение лекарственных соединений – донаторов сульфгидрильных групп, повышающих концентрацию сероводорода, является недостаточно изученным направлением ангиопротективной терапии;
- участие в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС представляет сложную сбалансированную систему поддержания

АД, водно-электролитного баланса и многих других компонентов гомеостаза, включая калликреин-кининовую систему, регуляцию миелопоэза, эритропоэза, адаптивного иммунного ответа. Классическую РААС можно определить, как ось ангиотензин I — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ангиотензин II — ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, которая способствует сужению сосудов, потреблению воды, задержке натрия и другим механизмам поддержания АД, а также увеличению окислительного стресса, фиброза, клеточного роста и воспаления при патологических состояниях. Напротив, неклассическая РААС, состоящая в основном из пути ангиотензин II — ангиотензин III — ангиотензиновые рецепторы 2-го типа или оси ангиотензин II – ангиотензинпревращающий фермент типа 2 (АПФ2) — ангиотензин (1–7) — ангиотензиновые рецепторы 7-го типа, обычно противодействует эффектам стимулированной оси ангиотензин I – АПФ - ангиотензин II за счет увеличения содержания оксида азота и простагландинов, опосредуя вазодилатацию [34, 145]. Как было описано ранее, вирус SARS-CoV-2 и другие коронавирусы, связывающиеся с АПФ2 для последующей инвазии в клетки хозяина, тем самым нарушая трансформацию ангиотензина II в ангиотензин (1–7) и увеличивая концентрацию ангиотензина II в крови и легочном интерстиции. Экспрессия трансмембранного белка АПФ2 увеличивается на эндотелии сосудов, эпителиальных клетках дыхательных путей у курящих людей, больных АГ, ИБС, СД, ХОБЛ [77, 135, 136, 150]. В мета-анализе Yang J. et al. (2020) было установлено, что гипертоническая болезнь и другие хронические сердечно-сосудистые заболевания, а также хронические болезни органов дыхания у больных COVID-19 значительно повышали риски тяжелого течения заболевания.

Среди известных маркеров активации эндотелия сосудов у пациентов с сосудистыми заболеваниями широкое практическое применение при диагностике и лечении инфекционного заболевания COVID-19 нашли С-реактивный белок, интерлейкин 6 и другие провоспалительные цитокины, фактор фон Виллебранда (vWF). Данные маркеры являются надежными, чувствительными для определения активации эндотелия и были рекомендованы Рабочей группой по подготовке

временных методических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19) для оценки тяжести и прогнозирования исходов этого заболевания, однако все они имеют низкую специфичность [78, 138].

1.2.2. Механизмы и виды коагулопатий, ассоциированных с COVID-19

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, преобладающими типами коагулопатий являются опосредованные дисфункцией и повреждением эндотелия сосудов. К ним относятся коагулопатия, индуцированная реактивной воспалительной микрососудистой эндотелиопатией (маркеры – увеличение концентрации D-димеров и фибриногена плазмы, С-реактивного белка, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности); коагулопатия, обусловленная дисфункцией и повреждением эндотелия сосудов вследствие гипоксемии и окислительного стресса (маркеры – увеличение концентрации гомоцистеина, фактора фон Виллебранда, D-димеров, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности); коагулопатия и эндотелиопатия, опосредованные дефицитом витамина В₁₂, фолиевой кислоты (маркеры – увеличение концентрации гомоцистеина, снижение содержания витамина В₁₂ и фолата в крови, гематологические проявления дефицита витамина В₁₂) [49, 124]. У больных COVID-19 в критическом состоянии наиболее распространенной коагулопатией является ДВС синдром. В более редких случаях наблюдается коагулопатия, обусловленная синдромом «цитокинового шторма», а также орфанные варианты коагулопатий – тромботические микроангиопатии, катастрофический антифосфолипидный синдром. Стремительное развитие и критические последствия тромбозов и тромбоэмболии у больных COVID-19, требуют от медицинского сообщества разработки эффективных, безопасных и широко доступных стратегий тромбопрофилактики.

Клиническая и профилактическая эффективность применения лекарственных средств, коррегирующих нарушения системы гемостаза, у

госпитализированных больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, хорошо изучена в контролируемых рандомизированных мультиплатформенных исследованиях REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC [177, 184]. Применение терапевтических доз низкомолекулярных гепаринов (по сравнению с профилактическими дозами) у госпитализированных больных со среднетяжелой степенью тяжести COVID-19 в хорошо организованных клинических исследованиях позволило уменьшить потребность в респираторной и сердечно-сосудистой поддержке. Применение гепаринов у госпитализированных пациентов с COVID-19 является рекомендацией высокого уровня доказательности, однако высокие индивидуальные риски кровотечений могут ограничивать применение высокодозных терапевтических режимов гепаринотерапии [61]. Эффекты гепаринотерапии, в том числе ингаляционного введения гепаринов, на механизмы индуцированной воспалением микрососудистой эндотелиопатией, индуцированные активацией эндотелия или «цитокиновым штормом» коагулопатии, а также клинические исходы пневмонии в краткосрочном и отдаленном периодах наблюдения требует дальнейшего изучения [158, 160].

1.3. Роль нарушений фолатного метаболизма, его биологических и генетических маркеров в патогенетических механизмах и исходах COVID-19

«Фолаты» - общий термин, охватывающий фолиевую кислоту и ее производные - дигидро-, тетрагидро-, метил-, формил-соединения, обладающие метаболической активностью [114, 175]. Фолиевая кислота представляет наиболее окисленную, стабильную, синтетическую форму фолатов. Структура молекулы фолиевой кислоты представлена гетероциклической структурой птеридина, с метильной группой в шестом положении, связанной с парааминобензойной и глутаминовой кислотами. Фолаты, как и витамин B12, поступают в организм человека извне. Около половины суточной потребности организма человека в фолатах восполняется путем продукции микроорганизмами кишечного микробиома, остальное количество потребляется из пищевых продуктов. При

всасывании из кишечника в кровоток синтетические и пищевые фолаты восстанавливаются и трансформируются в 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF), который является преобладающей формой пищевого фолата и единственной формой циркулирующего в крови фолата. Переносчик восстановленного фолата (RFC) функционирует как анионообменник и является основным путем всасывания из кишечника через энтероциты и транспортировки фолатов в клетки млекопитающих при нейтральном pH окружающей среды [114, 175]. Недавние исследования показали, что экспрессия RFC и цистатионин β -синтазы значительно увеличивается при добавлении кальцитриола (витамина Д3); а уровень в крови активной формы витамина Д3 коррелирует с уровнями фолиевой кислоты и витамина В12 у взрослых людей [114, 148].

Основная роль фолатов связана с их участием как кофакторов в одноуглеродном пути метаболизма [18, 30, 175]. При попадании в организм человека фолиевая кислота в последовательных циклических реакциях восстанавливается, при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF). Обмен фолатов является источником одноуглеродных фрагментов (метильной группы – CH_3). Одноуглеродный метаболизм является важным биохимическим циклом, в котором метильные группы переносятся от молекул-доноров. Он тесно связан с синтезом метионина, метилированием нуклеиновых кислот, гистонов и других молекул, а также с циклом трансульфурации, в результате которого из гомоцистеина образуется цистеин, с последующей трансформацией в важнейший антиоксидант глутатион (рисунок 1). Метилирование ДНК является основным механизмом эпигенетической регуляции контроля тканеспецифичной экспрессии генов после репликации ДНК. SARS-CoV-2, как и другие РНК-вирусы, использует РНК-кэпирование для более эффективной продукции белков, защиты РНК от деградации и ухода от иммунного ответа.

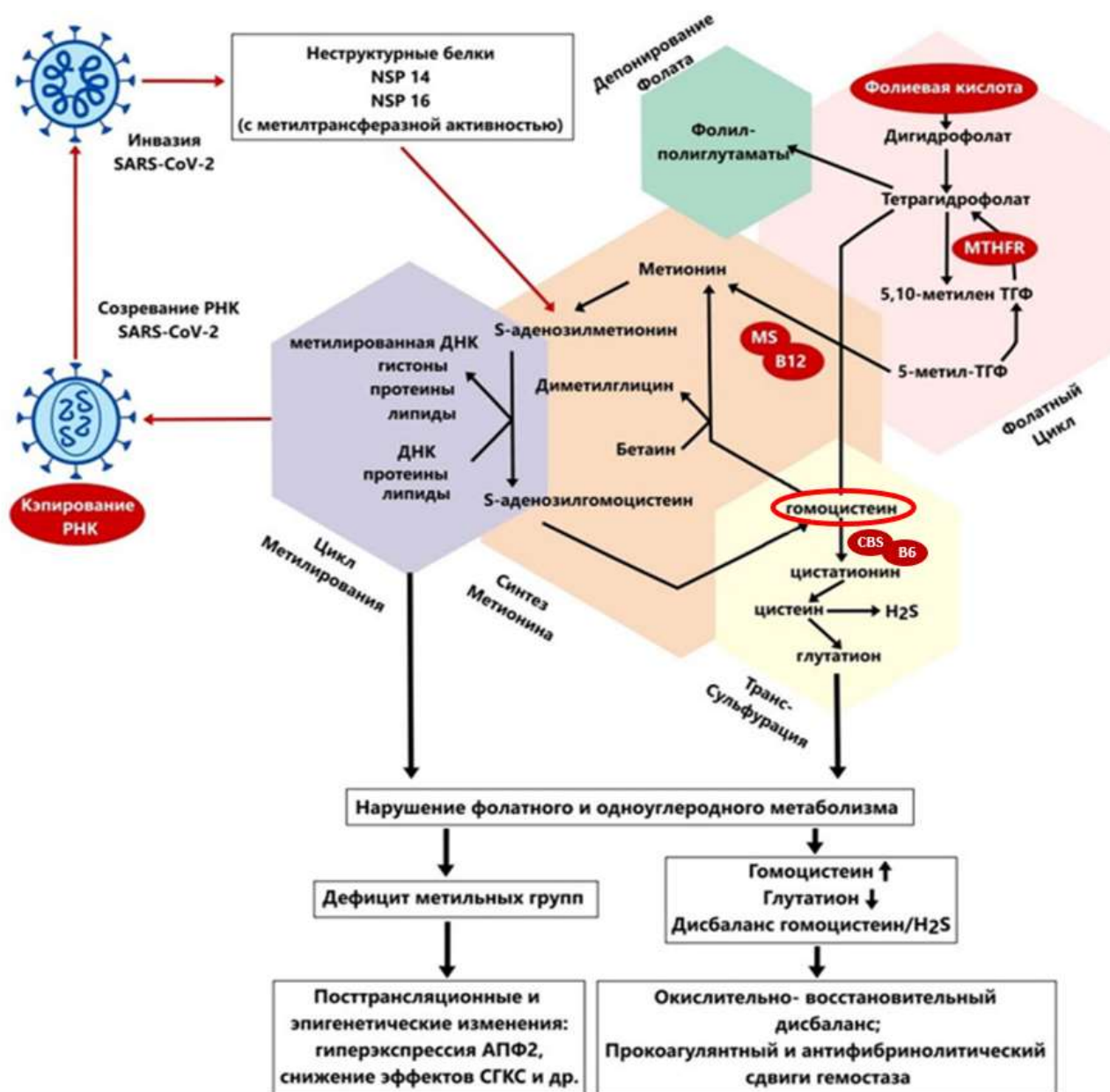


Рисунок 1. Роль коронавируса SARS-CoV-2 в изменении путей внутриклеточной трансформации фолата, гомоцистеина в процессах одноуглеродного метаболизма, метилирования и транссульфурации. Адаптировано по Shulpekova Y., 2021; Sbodio J.I., 2019 [166, 175]. Примечание: B12 – активная форма витамина B12, MTHFR – фермент метилентетрагидрофолатредуктаза, MS – фермент метионинсинтаза, CBS – цистатинин-β-синтаза.

Кэпирование РНК SARS-CoV-2 ведет к избыточному потреблению метильных групп, нарушению процессов метилирования, трансформации гомоцистеина, дефициту глутатиона и сероводорода, опосредованно через усиление окислительного стресса связано со снижением активности синтазы оксида азота.

Основное назначение гомоцистеина как клеточного метаболита связано с метилированием метионина в цикле реметилирования, в котором образуется S-аденозилметионина (SAM) - универсальный донор одноуглеродных метильных групп ($-CH_3$) [18, 175]. В то же время, гомоцистеин является и независимым фактором патогенности, ответственным за ремоделирование сосудистой стенки (опосредованное снижением активности синтазы оксида азота), усиление окислительного стресса (опосредованное гомоцистеином образование активных кислородных радикалов, пероксинитритов), активацию воспаления путем активации фактора транскрипции NFkB, протромбогенного влияния на систему гемостаза, посттрансляционным воздействием плазменного гомоцистеина на полимеризацию фибрина с образованием сгустков, более устойчивых к действию плазмина. В экспериментальном исследовании *in vivo* Li T. et al. (2018) авторами продемонстрирована способность гомоцистеина напрямую активировать сигнализацию рецептора AT1, а также вытеснять ангиотензин II и ограничивать его связывание с рецептором ангиотензина I [119]. Таким образом вирус SARS-CoV-2 оказывает влияние на ренин-ангиотензиновую ось не только напрямую, но и опосредовано через увеличение внутриклеточной концентрации гомоцистеина. Гомоцистеин рассматривается в клинических исследованиях не только как фактор патогенности для эндотелия сосудов, но и как биологический функциональный маркер нарушений фолатного метаболизма, предиктор исходов при ряде заболеваний, включая вызываемые коронавирусом SARS-CoV-2 поражения легких у больных COVID-19. В систематическом обзоре и метаанализе Carpenne G. et al. (2022) была показана средневзвешенная разница гомоцистеина 1,75 мкмоль/л (95% ДИ 1,26–2,25 мкмоль/л; $p = 0,011$) в пользу влияния на неблагоприятные исходы COVID-19 (I2, 78%) [120]. В наблюдательных проспективных исследованиях Kalan Sarı I. et al. (2023), Shawkat A.H. et al. (2023) была определена высокая диагностическая точность показателя сывороточного гомоцистеина для прогнозирования госпитализации больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в отделения интенсивной терапии и реанимации [130, 169]. В наблюдательном проспективном исследовании D'Alessandro A. et al. (2023) уровень сывороточного

гомоцистеина (Me (IQR)) в группе с летальными исходами выше, чем у выживших пациентов, соответственно 15 (9) мкмоль/л против 12 (11) мкмоль/л ($p < 0,05$) [86].

Считается нормальной концентрация сывороточного гомоцистеина в пределах 5–15 мкмоль/л [108]. В то же время в проспективных исследованиях значения сывороточного гомоцистеина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в верхнем квантиле нормального диапазона, $\geq 12,5$ мкмоль/л, ассоциировались с повышенным риском кардиальной смерти; [31, 73, 74, 123, 139]. Рядом исследователей предлагается рассматривать как пороговое значение, связанное с повышенными рисками заболеваний сосудов, уровень гомоцистеина $> 10-10,5$ мкмоль/л.

В настоящее время хорошо изучена молекулярная структура неструктурного протеина 14 (NSP14) коронавируса SARS-CoV, он представляет собой гуанин-N7-метилтрансферазу (N7-MTase). Исследователями были сделаны выводы, что мотив связывания с S-аденозил-метионином (SAM), основным переносчиком метильных групп в фолатном цикле, особенно важен среди областей белка N7-MTase, который имеет сходство с аналогичным неструктурным белком 14 коронавируса SARS-CoV-2 [113, 126, 146, 176]. Полученные данные позволяют выдвинуть гипотезу, что коронавирус SARS-CoV-2 может быть вовлечен в перенос метильных групп для кэпирования вирусной РНК из синтезированного SAM клетки-хозяина. Этот механизм позволяет вирусу ускорять одноуглеродный метаболизм, увеличивает потребность в метильных группах в клетке хозяина. В результате может возникать падение внутриклеточной концентрации S-аденозил-метионина, снижение активности цистатион- β -синтазы и отвлечение гомоцистеина от синтеза восстановленного глутатиона - ключевого внутриклеточного антиоксиданта. Эта гипотеза подтверждается данными метаболомного анализа, который обнаружил накопление промежуточных продуктов синтеза пурина *de novo* в клетках, инфицированных SARS-CoV-2. Было определено, что внутриклеточная глюкоза и фолат истощаются во время заражения SARS-CoV-2, что указывает на их потребление [18, 142].

Индивидуальная вариабельность пути и скорости трансформации биологических соединений в цикле ФМ обусловлена также генетически детерминированными различиями в ферментативной активности участвующих в этих процессах белков. Основными полиморфными маркерами генов белков – участников ФМ, связанными с рисками развития тромбозов и тромбоземболий, являются ряд однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism - SNP) [30, 179]:

- SNP rs1801133 в гене MTHFR (генотипы с гетерозиготным носительством минорного аллеля Т - MTHFR 677СТ, с гомозиготным носительством минорного аллеля Т - MTHFR 677ТТ), детерминирующий снижение активности фермента MTHFR. Функциональное значение фермента MTHFR обусловлено участием в синтезе активной формы фолата;
- SNP rs1801131 в гене MTHFR (генотипы с гетерозиготным носительством минорного аллеля С – MTHFR 1298АС, с гомозиготным носительством минорного аллеля С - MTHFR 1298СС). Этот полиморфный генетический маркер оценивается в клинических исследованиях как фактор риска тромботических и тромбоземболических осложнений, но его значение менее изучено по сравнению с носительством аллеля Т SNP MTHFR 677С/Т;
- SNP rs1805087 MTR (генотипы с гетерозиготным носительством минорного аллеля G - MTR 2756AG, с гомозиготным носительством аллеля G - MTR 2756GG). Метионинсинтаза (MTR) катализирует реакцию реметилирования гомоцистеина при участии производного фолата, кофактором в которой выступает витамин В12, при этом сам фермент MTR трансформируется в неактивную форму. Для восстановления функциональной активности метионинсинтазы необходим фермент метионинсинтазы редуктаза (MTRR).;
- SNP rs1801394 MTRR (генотипы с гетерозиготным носительством минорного аллеля G - MTRR 66AG, с гомозиготным носительством минорного аллеля G - MTRR 66GG).

Влияние полиморфных генетических маркеров белков – участников ФМ на течение и исходы коронавирусной инфекции COVID-19 изучалось в ряде

исследований. В эпидемиологическом популяционно-этническом исследовании Ponti G. et al. (2021) определена взаимосвязь между распространенностью аллеля MTHFR 677 T и смертностью от COVID-19 в разных регионах мира. Распространенность минорного аллеля MTHFR 677 T среди латиноамериканской популяции (50%) и смертность от COVID-19 были выше для этой этнической группы [89]. Определена высокая корреляционная связь между частотами MTHFR 677 T и смертностью (на 1 млн. населения) — $r\ 0,85$ ($p = 0,03$). Кластерный анализ, посвященный изучению генетической основы тромбозов на основе использования сети взаимодействия генов, позволил определить три кластера, связанные с COVID-19 и содержащие гены-характеристики уровней D-димера и фибриногена (1-й кластер), гомоцистеина (2-й кластер), артериальной и венозной тромбоэмболии (3-й кластер) [153]. Распространенность у населения Сибири аллеля MTHFR 677 T достигает 49,5% (по сравнению с частотой встречаемостью 29% у людей, проживающих в Московской области) [25, 44]. В исследовании Строзенко Л.А. (2015) частота встречаемости аллелей MTR 2756 G и MTRR 66 G у жителей Алтайского края достигала соответственно 32,3% и 72,1%.

Важно отметить, что фенотипические проявления генетически детерминированных нарушений метаболизма фолиевой кислоты и витамина B12, в наблюдательных клинических и эпидемиологических исследованиях возникали в условиях недостаточного поступления в организм или возрастающей и невосполняемой потребности в этих микронутриентах [88, 113, 153].

1.4. Эффективность коррекции нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении сосудистых заболеваний и инфекции COVID-19

В конце 1920-х - начале 1930-х годов английским врачом-исследователем и гематологом Lucy Wills, в процессе изучения макроцитарной анемии беременности, был открыт пищевой фактор, который обладал профилактическим и лечебным эффектом в отношении анемии и получил первоначальное название «фактора Уиллс». Впоследствии этот фактор был идентифицирован как природная

форма фолата и получил название фолиевой кислоты (витамина В9) [107, 175]. В 1941 году фолаты были выделены из шпината (название происходит от латинского «*folium*», переводится как «лист»).

Польза применения фолиевой кислоты в различных комбинациях с витаминами В12, В6, как кофакторов ФМ, в отношении снижения рисков острых сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда, операций реваскуляризации, инсульта, кардиальной смерти, изучалась в ряде систематических обзоров и мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с продолжительностью наблюдения от 1 года до 7 лет [100, 121, 122]. В мета-анализе Ye M. et al. (2022) авторами были проанализированы с использованием инструментов базы Cochrane 17 РКИ с участием 31 085 пациентов, которым проводилась длительная микронутриентная терапия различными комбинациями кофакторов ФМ, обладающих эффектами коррекции гипергомоцистеинемии. Как и в предыдущих исследованиях, авторами было установлено, что снижение сывороточного гомоцистеина на фоне дополнительного потребления фолиевой кислоты в сочетании с витаминами В12, В6 было связано со снижением риска инсульта. Обращает внимание применение в большинстве исследований последнего мета-анализа, при оценке риска инсульта в периоде пятилетнего наблюдения, высоких доз микронутриентов при удовлетворительной переносимости: фолиевой кислоты в дозах более 1 мг и до 40 мг в сутки (в 8 из 10 включенных исследований), витамина В12 до 2000 мкг в сутки, витамина В6 – до 50 мг в сутки. Описан опыт применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний фолиевой кислоты в высоких дозах (от 10 до 80 мг в сутки) без клинически явных токсических и побочных эффектов, приводившего к снижению уровня гомоцистеина в крови, снижению частоты прогрессирующих форм атеросклеротического поражения сосудов [118, 141]. А. Tawakol et al. (2005) показали в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном клиническом исследовании, что пероральный прием фолата в дозе 30 мг однократно вызывает быструю реакцию сосудов в виде усиленной коронарной вазодилатации у пациентов с ишемической болезнью сердца, при этом снижая АД.

Комбинация высоких доз фолиевой кислоты (5 мг/день) и витаминов В12 (1000 мкг/день), В6 (3 мг/день) изучалась у здоровых людей в условиях длительной гипобарической гипоксии в связи с потенциальными эффектами снижения уровня гомоцистеина [101]. В рандомизированное контролируемое исследование были включены недавно перемещенные в условия высокогорья военнослужащие, период наблюдения составил около 2 лет (12 000 человеко-лет в каждой группе). По истечении одного года пребывания на большой высоте уровни фолиевой кислоты и витамина В12 значительно снизились в группе сравнения. Применение указанных микронутриентов сопровождалось эффектами предотвращения венозных тромбозов (при снижении относительного риска (ОР) 0,29 (95% ДИ 0,11–0,80); популяционным атрибутивным риском 54,55% и защитной долей 240%), также отмечалось снижение сывороточного гомоцистеина, фибриногена плазмы и активация фибринолиза.

В связи с полученными результатами исследования предполагается, что преимущества в достижении лучших исходов при дополнительном использовании изучаемых витаминов группы В – кофакторов ФМ могут получить больные инфекцией COVID-19 в сочетании с пожилым возрастом, хроническими заболеваниями сосудов и сахарным диабетом, полигиповитаминозом, гипергомоцистеинемией, гипоксемией.

Бойко А.Н. и соавт. (2020) провели рандомизированное контролируемое исследование для оценки эффективности применения в комплексном лечении инфекции COVID-19 комбинации кофакторов ФМ в форме для перорального приема, включающей в одной таблетке 5 мг фолиевой кислоты, 6 мкг цианокобаламина и 4 мг пиридоксина гидрохлорида, и применявшейся по одной таблетке три раза в день, с продолжительностью курса терапии не менее 10 дней [38]. В исследовании приняли участие пациенты с подтвержденной выделением РНК SARS-CoV-2 инфекций, протекавшей в форме острого респираторного вирусного заболевания или пневмонии легкой степени тяжести. Общий объем выборки составил 50 пациентов, из них в экспонированную группу было включено 25 человек. Авторами установлено выраженное снижение длительности

лихорадочного периода, плазменной концентрации D-димеров в группе больных, получавших в комплексном лечении дополнительную терапию указанными кофакторами ФМ, по сравнению с пациентами, у которых применялась только стандартная терапия в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. При этом значимое снижение уровня сывороточного гомоцистеина на 10-й день лечения наблюдалось только в основной группе больных. Исследователями не сообщалось о нежелательных эффектах при использовании указанной микронутриентной терапии у больных COVID-19.

В настоящее время направление персонифицированной терапии затронуло и применение фолиевой кислоты. Поиск индивидуальных факторов биодоступности, восприимчивости к применению этого микронутриента, предикторов эффективности дополнительного потребления кофакторов ФМ ставится рядом исследователей в качестве приоритетной задачи [114, 148]. Ряд авторов предлагает отойти от единой среднесуточной потребности взрослого человека в фолиевой кислоте (400 мкг в сутки) и перейти к персонифицированному определению потребности в фолатах. Однако проблемы недостаточной гармонизации методов определения фолиевой кислоты в сыворотке/плазме крови и в эритроцитах (внутриклеточного пула), с учетом включения в пул нескольких ее форм, не позволяет рекомендовать экспертам определение концентрации фолата для интерпретации фолатного статуса населения или когорт людей в научных исследованиях [147, 171]. Ряд экспертов рекомендовали проводить измерение этих аналитов в клинической практике у отдельных больных при наличии причинных факторов нарушения питания и клиники анемии или неврологической недостаточности, в качестве дополнительных критериев дефицита фолиевой кислоты рекомендовалось определение сывороточного гомоцистеина, а для определения дефицита витамина В12 (помимо определения его концентрации в сыворотке крови) – определение сывороточного содержания гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Таким образом, гомоцистеин считается не только показателем дисфункции эндотелия сосудов, но и рассматривается как признанный критерий нарушения ФМ и (или) недостаточности витамина В12. Для определения

персонифицированной регулярной потребности в фолиевой кислоте ряд исследователей предлагают также учитывать генетические полиморфизмы ферментов ФМ, а для определения необходимости продолжительного потребления добавок фолата проводить индивидуальную оценку уровня витамина ДЗ.

Резюме

Эволюция коронавируса SARS-CoV-2 в период пандемии COVID-19 была связана преимущественно с изменениями структуры рецептор-связывающего домена (RBD) белка S, которые привели к повышению афинности белка S коронавируса SARS-CoV-2 к трансмембранному белку клеток человека АПФ2, что сопровождалось снижением эффективности как противовирусной терапии, так и специфической вакцинопрофилактики инфекционного заболевания COVID-19.

Индукцированная воспалением микрососудистая эндотелиопатия играет важную роль в патогенезе COVID-19. Основными механизмами эндотелиопатии являются повышенная экспрессия АПФ2, снижение вазоактивных влияний путей регуляции оксида азота и сероводорода, прямое повреждением и апоптоз эндотелиальных клеток в результате инвазии и репликации коронавируса.

Коронавирус SARS-CoV-2 может использовать внутриклеточный перенос метильных групп в фолатном цикле для кэпирования вирусной РНК. Такой механизм инфицирования приводит к ускорению одноуглеродного метаболизма клетки хозяина, истощению внутриклеточной концентрации фолата и кофакторов ФМ, прежде всего витамина В12. Значение дефицита поступления фолата в организм человека для повышения рисков тяжелого течения и неблагоприятных исходов инфекции COVID-19 показано в мета-анализе наблюдательных клинических исследований.

В мета-анализах клинических исследований показана эффективность длительного применения комбинаций высоких доз фолиевой кислоты, витаминов В12 и В6 для снижения риска инсульта у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, снижение риска инсульта коррелировало со снижением сывороточной концентрации гомоцистеина. Комбинация высоких доз фолиевой кислоты и витаминов В12, В6 изучалась в проспективном сравнительном

исследовании у здоровых людей в условиях длительной гипобарической гипоксии в условиях временного пребывания на больших высотах. Применение указанных микронутриентов сопровождалось эффектами предотвращения венозных тромбозов, снижением сывороточного уровня гомоцистеина и фибриногена плазмы крови. Опыт терапевтического применения комбинации высоких доз указанных кофакторов фолатного метаболизма у пациентов с инфекцией COVID-19 легкой и средней степени тяжести, полученный в контролируемом пилотном исследовании, продемонстрировал влияние на клинические симптомы воспаления, снижение плазменной концентрации D-димеров. Хорошая переносимость комбинации высоких доз фолиевой кислоты, витаминов B12 и B6 отмечалась во всех клинических исследованиях. Дополнительное потребление кофакторов ФМ нуждается в дальнейшем исследовании потенциала использования при пневмонии, вызванной инфекцией COVID-19.

Материалы Главы 1 опубликованы в следующих научных работах:

1. Применение фолиевой кислоты для коррекции нарушений фолатного метаболизма при респираторных заболеваниях (систематический обзор) / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев, И.С. Шемякина [и др.] // **Медицинский альянс**. – 2024. – Т. 12. – № 1. – С. 19–33.
2. Патент на изобретение №2855673, Российская Федерация, МПК A61K 31/4415 (2006.01), A61K 31/519 (2006.01), A61K 31/714 (2006.01), A61P 31/14 (2006.01). Способ патогенетической терапии пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, путем коррекции нарушений фолатного метаболизма, осуществляемый в комплексном лечении [Текст] / Цеймах И.Я., Богачев Д.Е.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет (RU). — № 202431337/14(069286); заявл. 15.10.2024; опубл. 02.02.2026, Бюл. №4. — 23. Электронный адрес размещения: <https://fips.ru/EGD/24df3e85-c118-4c2f-a586-7a4978a7b838>

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследования

Эмпирическую базу настоящего исследования составили клинические данные 237 больных. В общую выборку были включены 45 здоровых лиц (контрольная группа), а также 192 пациента с подтвержденным диагнозом, проходивших комплексное обследование и лечение на базе специализированных инфекционных стационаров г. Барнаула для оказания помощи больным с COVID-19. Сбор материалов исследования осуществлялся в краевых государственных учреждениях здравоохранения «Городская больница № 5, г. Барнаул», «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн», «Городская больница № 4 имени Н.П. Гулла, г. Барнаул». Средний возраст когорты больных был $61 \pm 14,0$ лет. В гендерной структуре отмечалось преобладание женщин - 110 человек (57,3%) против 82 мужчин (42,7%).

С целью оценки эффективности метода дополнительного потребления кофакторов ФМ в комплексном лечении больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, было проведено открытое сравнительное проспективное исследование. Исследование включало два этапа, отличающиеся режимами дополнительного потребления кофакторов ФМ. Период включения пациентов на первом этапе исследования продолжался с июля 2020 г. по октябрь 2020 г., второй период включения пациентов продолжался с июня 2021 г. по апрель 2023 г. Дизайн исследования и режимы применения препаратов дополнительной терапии в комплексном лечении пневмонии, ассоциированной с COVID-19, получили одобрение локального этического комитета (протоколы заседаний этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации №7 от 03.07.2020 г., № 8 от 28.09.2020 г., с изменениями, одобренными протоколами заседаний №6 от

25.06.2021 г., №11 от 24.12.2021 г.). Критерии включения и исключения больных оценивались на всех этапах проведения исследования.

Критерии включения:

1. Возраст ≥ 18 лет;
2. Согласие пациента на участие в исследовании;
3. Верифицированный случай инфекции COVID-19, при котором этиологический фактор был подтвержден посредством молекулярно-генетической детекции РНК вируса SARS-CoV-2 в биоматериале из верхних дыхательных путей. Обязательным критерием являлась одновременная визуализация методом компьютерной томографии (КТ) поражения легочной паренхимы с объемом вовлечения не менее 5%, при наличии специфических рентгенологических признаков интерстициальной вирусной пневмонии;
4. Госпитализация пациента в специализированное инфекционное отделение для лечения коронавирусной инфекции, осуществленное в соответствии с клиническими критериями, утвержденными Временными методическими рекомендациями по ведению больных с COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии исключения:

1. Крайне тяжелая степень тяжести коронавирусной инфекции (COVID-19), требующее проведения механической вентиляции легких (неинвазивной или инвазивной) или лечения полиорганной недостаточности, включая введение вазопрессоров, заместительную почечную терапию, парентеральное или зондовое питание, экстракорпоральную мембранную оксигенацию крови;
2. Инфекционное заболевание иной этиологии, включая бактериальную, микотическую, микобактериальную инфекцию, туберкулез, ВИЧ-инфекцию;
3. Аллергические реакции и непереносимость лекарственных препаратов в анамнезе;
4. Одновременный прием других витаминов группы В, С, А, Е;
5. Эпилептический приступ в анамнезе;
6. Установленный диагноз В12-дефицитной анемии, хронической

железодефицитной анемии или лечение в анамнезе препаратами витамина B12, железа;

7. Симптомы острых коагулопатий, ассоциированных с тяжелыми респираторными инфекциями, в том числе синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови или сепсис-индуцированной коагулопатии, адаптированные для диагностики данной патологии у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 (ISTH 2001; ISTH//SSC 2017), катастрофического антифосфолипидного синдрома (EULAR, 2018), тромботической микроангиопатии [15, 23, 28, 105, 124];
8. Предрасположенность к тромбозам (тромбофилия), установленная в соответствии с актуальными рекомендациями [42, 66]. В связи с отсутствием у включенных в исследование пациентов клинических проявлений тромбозов и тромбозмболий, лабораторное тестирование на врожденные и приобретенные тромбофилии было признано нецелесообразным, что согласуется с современными рекомендациями по выполнению тестов для диагностики тромбофилии;
9. Диагностированные острые сосудистые заболевания в период текущей коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острый тромбоз артерий крупного и среднего калибра, венозный тромбоз и тромбозмболия легочной артерии;
10. Предшествующий или текущий прием препаратов иммуносупрессивной терапии или с антиметаболическими эффектами (противосудорожные препараты, сульфосалазин, метформин, метотрексат, варфарин или другие непрямые антикоагулянты, секвестранты желчных кислот);
11. Активное злокачественное заболевание в предшествующие 5 лет;
12. Беременность;
13. Тяжелая хроническая болезнь почек на стадии C4 – C5 (СКФ < 30 мл/мин/1,73 кв.м);
14. Перенесенная трансплантация органов или гемопоэтических стволовых клеток.

На первом этапе исследования были сформированы две когорты: 117 пациентов с верифицированным диагнозом инфекции COVID-19 и 35 здоровых добровольцев, составивших первую контрольную группу (рисунок 2). В дальнейшем из общего числа госпитализированных пациентов были выделены две категории: первую основную группу сформировали 78 больных, которые выразили письменное информированное согласие на дополнительное применение кофакторов фолатного метаболизма (ФМ) в комплексном лечении ассоциированной с COVID-19 пневмонии. В первую группу сравнения вошли 39 пациентов, чей терапевтический план не включал применение указанных микронутриентов из-за отсутствия согласия. В ходе второго этапа научно-исследовательской работы выборка была расширена за счет привлечения еще 75 пациентов и 10 здоровых лиц, сформировавших вторую контрольную группу. Вторую основную группу составили 28 больных, давших информированное согласие на включение в комплексное лечение кофакторов ФМ; во вторую группу сравнения вошли 47 пациентов, чей протокол лечения не предполагал использование данных микронутриентов. При этом основное лечение во всех исследуемых группах больных полностью регламентировалось актуальными версиями Временных методических рекомендаций Минздрава России.

Дифференциация между этапами исследования заключалась в модификации схем и дозировок применения комбинированного препарата витаминов группы В, каждая таблетка которого содержала фиксированную комбинацию 5 мг фолиевой кислоты (витамина В9), 4 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В6) и 6 мкг цианокобаламина (витамин В12). На первом этапе исследования схема применения указанного поливитаминного препарата в комплексном лечении предполагала трехкратный прием в день по 1 таблетке. На втором этапе исследования суточная доза перорального комбинированного препарата витаминов группы В была удвоена (по 2 таблетки 3 раза в день). Кроме того, терапевтический протокол был дополнен парентеральным компонентом — ежедневными внутримышечными инъекциями цианокобаламина в дозировке 500 мкг 1 раз в сутки.

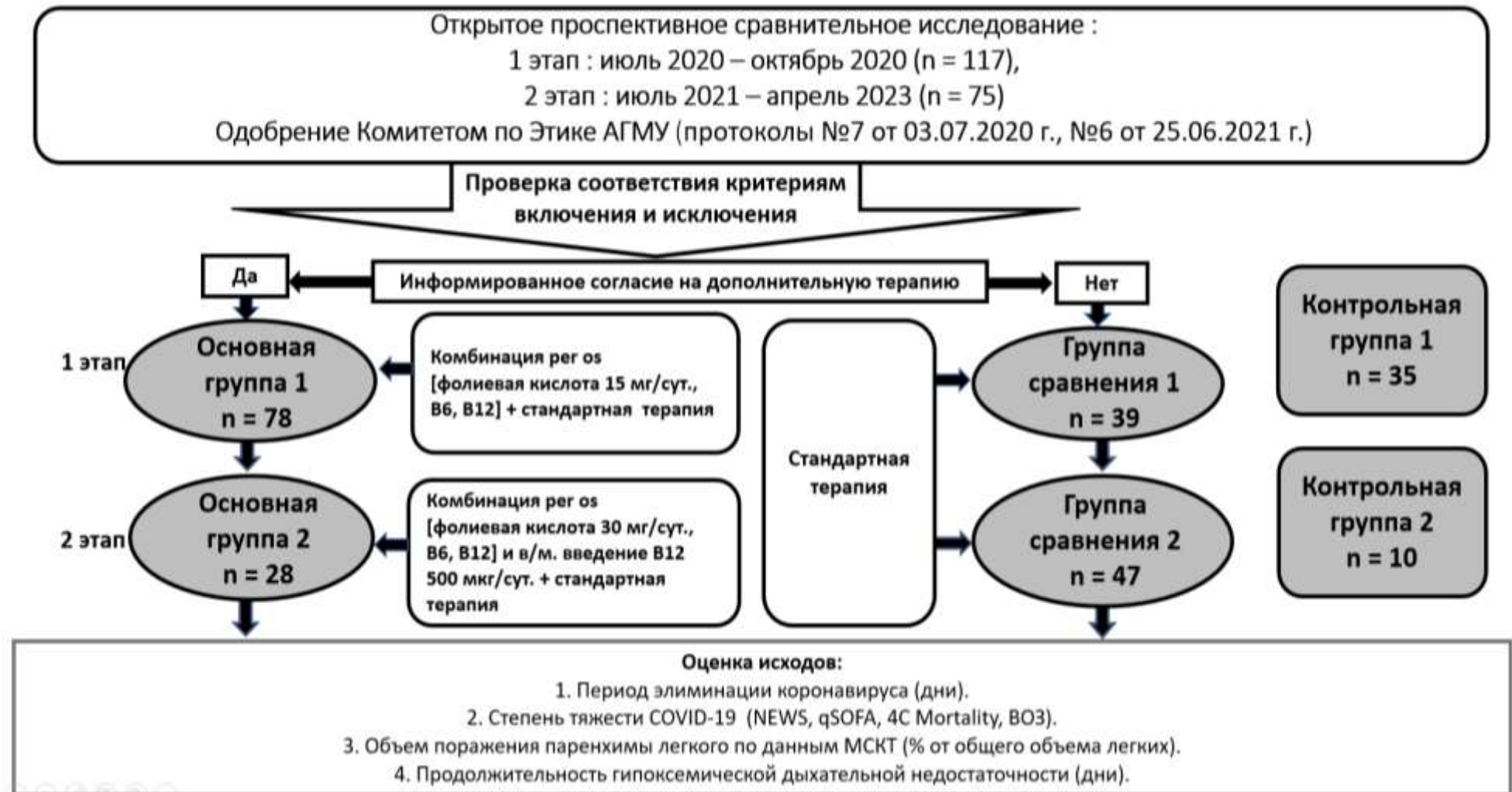


Рисунок 2 – Дизайн и материалы исследования диагностики и коррекции нарушений ФМ в комплексном лечении больных с вирусным поражением легких, вызванном инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

В первой контрольной группе мужчин было 13 человек (37,1%), женщин – 22 человек (62,9%), возраст людей составил $27,3 \pm 7,0$ лет. Во второй контрольной группе мужчин было 4 человека (40,0%), женщин – 6 человек (60,0%), возраст людей составил $31,2 \pm 6,4$ лет. Отбор здоровых лиц в контрольные группы проводился с целью определения референсных значений лабораторных показателей в специальных клинических исследованиях, осуществлялся одновременно с включением пациентов на соответствующих этапах исследования. Распределение больных по возрастным группам проводилось согласно международному дескриптору MeSH, модифицированному для улучшения согласованности с критериями отбора в клинические исследования тяжелых респираторных инфекций [107, 110]. Выделялись возрастные группы: 18 — 44 года (молодой возраст), 45 — 64 лет (средний возраст), 65 — 79 лет (пожилой возраст), 80 лет и старше (старческий возраст).

При сравнительном анализе возрастных характеристик между исследуемыми когортами были выявлены статистически значимые различия (таблица 1). Во второй основной группе зафиксировано снижение удельного веса пациентов, относящихся к категории среднего возраста, по сравнению как со второй группой сравнения, так и с первой основной группой. Оценка средневозрастных параметров показала, что пациенты первой основной группы и первой группы сравнения были полностью сопоставимы между собой: $57,8 \pm 13,5$ лет против $57,2 \pm 12,0$ лет соответственно ($p = 0,834$). Средний возраст больных во второй основной группе оказался достоверно выше, нежели во второй группе сравнения, составив $72,3 \pm 10,8$ лет против $62,8 \pm 14,3$ лет ($p = 0,011$). Межгрупповой анализ не выявил значимых гендерных различий: пропорциональное соотношение мужчин и женщин оставалось сопоставимым во всех сформированных выборках (таблица 2).

Таблица 1. Характеристика больных пневмонией, обусловленной COVID-19, по возрастным группам

Возрастная группа (лет)	Группа больных											
	основная 1 (n = 78)		сравнения 1 (n = 39)		основная 2 (n = 28)		сравнения 2 (n = 47)		p1	p2	p3	p4
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%				
18 - 44	13	16,7	8	20,5	1	3,6	4	8,5	0,798	0,645	0,153	0,198
45 - 64	41	52,6	22	56,4	3	10,7	20	42,6	0,844	0,008	<0,001	0,288
65 - 79	20	25,6	7	17,9	16	57,1	18	38,3	0,485	0,178	0,005	0,067
≥ 80	4	5,1	2	5,1	8	28,6	5	10,6	0,657	0,062	0,003	0,448

Примечание 1 – Здесь и в таблицах 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 17, 18 статистическая значимость различий : p1 – между первой основной группой и первой группой сравнения, p2 – между второй основной группой и второй группой сравнения, p3 – между первой и второй основными группами, p4 – между первой и второй группами сравнения.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных пневмонией, обусловленной COVID-19, по полу

Показатель	Группа больных											
	основная 1 (n = 78)		сравнения 1 (n = 39)		основная 2 (n = 28)		сравнения 2 (n = 47)		p1	p2	p3	p4
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%				
мужчины	32	41,0	13	33,3	15	53,6	22	46,8	0,545	0,743	0,355	0,296
женщины	46	59,0	26	66,7	13	46,4	25	53,2	0,545	0,743	0,355	0,296

Примечание – см. примечание к таблице 1.

Ожирение I степени диагностировалось при ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м², II степени – при ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м², III степени – при ИМТ более 40,0 кг/м². Морбидное ожирение определялось у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² или с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением (сахарный диабет 2 типа и предиабетические нарушения углеводного обмена, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна, нарушения опорно-двигательной системы, неалкогольная жировая болезнь печени, репродуктивные нарушения) [35].

Все включенные в исследование пациенты принадлежали к европеоидной популяции. Все группы больных были сопоставимы как при оценке степени тяжести ожирения по классификации ВОЗ (1997), так и по определению удельного веса пациентов с морбидным ожирением (таблица 3).

Первая основная группа и первая группа сравнения не отличались по частоте сопутствующих заболеваний - АГ, хронической ИБС (ХИБС), ХСН, СД второго типа, ХОБЛ (таблица 4). Частота ХИБС и ХСН во второй основной группе была выше, чем во второй группе сравнения; удельный вес пациентов с ХСН был выше во второй основной группе, чем в первой основной. Доля больных с индексом коморбидности Charlson 3 балла была выше во второй основной группе, чем во второй группе сравнения.

При оценке степени тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 между всеми изучаемыми группами больных не были выявлены отличия по удельному весу пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, во всех группах преобладали пациенты со среднетяжелым течением (таблица 5). Сравнительный анализ стадии пневмонии на основании «эмпирической» оценки объема вовлечения паренхимы легких по данным компьютерной томографической шкалы (КТ 0-4) показал отсутствие различий между первой основной группой больных и первой группой сравнения, также между второй основной группой больных и второй группой сравнения.

Таблица 3. Распределение больных пневмонией, обусловленной COVID-19, по степени тяжести ожирения

Степень тяжести ожирения	Группа больных											
	основная 1 (n = 78)		сравнения 1 (n = 39)		основная 2 (n = 28)		сравнения 2 (n = 47)		p1	p2	p3	p4
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%				
I степень (ВОЗ, 1997)	15	19,2	7	17,9	9	32,1	12	25,5	0,933	0,726	0,255	0,560
II степень (ВОЗ, 1997)	11	14,1	8	20,5	3	10,7	4	8,5	0,535	1,000	0,897	0,198
III степень (ВОЗ, 1997)	3	3,8	2	5,1	2	7,1	3	6,4	0,872	1,000	0,852	1,000
Морбидное ожирение	12	15,4	10	25,6	5	17,9	7	14,9	0,277	0,754	0,995	0,330
Всего:	29	37,2	17	43,6	14	50,0	19	40,4	0,639	0,570	0,337	0,939

Примечание – см. примечание к таблице 1.

Таблица 4. Характеристика больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, по коморбидности

Коморбидное заболевание / Индекс коморбидности Charlson	Группа больных											
	основная 1 (n = 78)		сравнения 1 (n = 39)		основная 2 (n = 28)		сравнения 2 (n = 47)		p1	p2	p3	p4
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%				
АГ	46	59,0	24	61,5	24	85,7	31	66,0	0,947	0,109	0,020	0,842
ХИБС	8	10,3	5	12,8	7	25,0	3	6,4	0,917	0,034	0,109	0,459
ХСН	12	15,4	5	12,8	19	67,9	10	21,3	0,926	<0,001	<0,001	0,457
СД тип 2	18	23,1	7	17,9	9	32,1	7	14,9	0,690	0,141	0,489	0,929
ХОБЛ	4	5,1	1	2,6	2	7,1	8	17,0	0,872	0,304	0,935	0,036
<i>Индекс Charlson:</i>												
1 балла	22	28,2	11	28,2	13	46,4	12	25,5	0,872	0,109	0,055	0,973
2 балла	4	5,1	1	2,6	5	17,9	5	10,6	0,872	0,486	0,093	0,215
3 балла	3	3,8	0	0	3	10,7	0	0	0,535	0,049	0,383	-

Примечание – см. примечание к таблице 1.

Таблица 5. Характеристика больных пневмонией по степени тяжести инфекции COVID-19 и в зависимости от объема вовлечения паренхимы легких

Показатель	Группа больных											
	основная 1 (n = 78)		сравнения 1 (n = 39)		основная 2 (n = 28)		сравнения 2 (n = 47)		p1	p2	p3	p4
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%				
Степень тяжести течения COVID-19												
Среднетяжелое	46	59,0	20	51,3	17	60,7	23	48,9	0,553	0,453	0,949	1,000
Тяжелое	32	41,0	19	48,7	11	39,3	24	51,1	0,553	0,453	0,949	1,000
Объем вовлечения паренхимы легких по «эмпирической» визуальной КТ шкале												
КТ-1 (5-25 %)	33	42,3	19	48,7	17	60,7	34	72,3	0,645	0,431	0,146	0,043
КТ-2 (25-49 %)	37	47,4	17	43,6	9	32,1	11	23,4	0,844	0,577	0,239	0,079
КТ-3 (50-74 %)	8	10,3	3	7,7	2	7,1	2	4,3	0,911	0,626	0,915	0,655

Примечание – см. примечание к таблице 1.

При этом во второй группе сравнения доля пациентов со стадией КТ 1 была выше, чем в первой группе сравнения. Указанные различия могут быть обусловлены значительным ростом видовой изменчивости, сопровождающейся изменениями вирулентности и патогенности коронавирусов, вызывавших пневмонии у больных COVID-19 в период со второй половины 2021 г. до окончания пандемии в 2023 г. [22, 151].

Проведенный анализ демографических и клинических характеристик позволяет сделать выводы о сопоставимости изучаемых групп пациентов с пневмонией, обусловленной COVID-19, по полу, возрасту, коморбидным заболеваниям, тяжести коронавирусной инфекции, объему вовлечения паренхимы легких. Группы были репрезентативны по отношению к популяционным выборкам госпитализированных больных пневмонией, обусловленной среднетяжелой и тяжелой инфекцией COVID-19, представленным в литературе [83, 106]. Для этой категории пациентов характерна высокая распространенность коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общие клинические методы исследования

Верификация этиологического фактора COVID-19 осуществлялась посредством молекулярно-генетического анализа, направленного на обнаружение РНК-маркеров коронавируса SARS-CoV-2 в биоматериале, полученном из носоглоточных мазков. Эти исследования регламентированы положениями Приказа Минздрава России № 198н и руководства МР3.1.0169-20 по лабораторному выявлению коронавирусной инфекции (введены в действие Главным государственным санитарным врачом РФ от 30 марта 2020 г.).

С целью верификации генетического материала вируса применялся метод полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ), обладающий валидированными

показателями высокой аналитической чувствительности, специфичности и экспрессности [33]. Постановка реакций производилась с использованием коммерческих наборов реагентов и тест-систем отечественных производителей АО «Вектор-Бест» и ООО «НПО ДНК-Технология».

В комплекс гематологических исследований входили развернутый общеклинический анализ периферической венозной крови. В рамках данного этапа оценивались эритроцитарный профиль, включая концентрацию гемоглобина (HGB), абсолютное число эритроцитов (RBC), величину гематокрита (HCT), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в клетке (MCH), а также показатель гетерогенности эритроцитарной популяции по объему клеток (коэффициент вариации RDW-CV). Дополнительно определялись содержание тромбоцитов (PLT) и лейкоцитарный паттерн с дифференциацией их субпопуляций: лейкоцитов (WBC), нейтрофилов (NEUT), лимфоцитов (LYMH) и эозинофилов (EOS). Забор образцов осуществлялся в вакуумные системы BD Vacutainer®, содержащие в качестве антикоагулянта калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Аналитический этап выполнялся в автоматизированном режиме на базе гематологических систем экспертного класса «BC-5800», «BC-6000» и «BC-5300» (Mindray, КНР).

В качестве референсных значений показателей клинического анализа крови, использовались данные опубликованного популяционного исследования показателей клинического анализа крови у взрослых людей (683 мужчин (м) и 770 женщин (ж)) в возрасте от 21 года до 78 лет, обследованные в период 2010 - 2011 гг.), выполненного Казаковой М.С. и соавт., 2012 г. [26].

Оценка метаболического профиля и функционального состояния гепаторенальной системы, углеводного и липидного обменов осуществлялась путем скринингового биохимического анализа сыворотки крови. Данный этап являлся обязательным для верификации критериев невключения и мониторинга профиля безопасности пациентов. Забор венозной крови производился в вакуумные системы BD Vacutainer® Plus Serum, содержащие активатор образования сгустка. Аналитический этап реализован в автоматическом режиме с

применением биохимических платформ «Cobas c 501» (Roche, Швейцария), «Cobas c 311» (Roche, Швейцария) и «DIRUI CS-T240» (DIRUI industrial Co. Ltd., КНР).

Кардиоспецифический высокоселективный мониторинг выполнялся по индивидуальным клиническим показаниям и включал детекцию биомаркеров повреждения кардиомиоцитов: тропонина Т, общей креатинкиназы (КК) и ее МВ-фракции. Измерение активности общей КК и КК-МВ осуществлялось кинетическим ультрафиолетовым методом (УФ-кинетика) с привлечением реагентов производства АО «Вектор-Бест» (Россия). Экспресс-верификация и количественное определение сывороточного тропонина Т базировались на методе иммунохроматографического анализа (ИХА) с использованием портативной системы «Cobas h 232» (Roche, Швейцария).

В рамках дифференциальной диагностики и исключения микобактериальной инфекции (в том числе туберкулеза респираторного тракта) у лиц из групп высокого риска выполнялось общеклиническое микроскопическое исследование нативного материала (мокроты) с предварительным окрашиванием мазков по методу Циля-Нельсена.

Для верификации потенциальных признаков ДВС-синдрома и сепсис-индуцированной коагулопатии, выступавших в качестве критериев исключения из протокола исследования, у всей когорты пациентов оценивались базовые параметры системы гемостаза. Получение образцов венозной крови из кубитальной вены производилась в вакутейнеры Vacuette с добавлением 3,2%-го буферного раствора цитрата натрия (9NC Coagulation sodium citrate) в стандартном объемном соотношении 9:1. Получение бедной тромбоцитами плазмы достигалось путем фракционирования образцов методом центрифугирования при температуре 18–25 °С в течение 15 минут с относительным центробежным ускорением 1500–2000 g. Скрининг коагуляционного каскада включал расчет протромбинового времени (ПВ) по Квику (1935) и последующее определение Международного нормализованного отношения (МНО). Постановка теста выполнялась с применением коммерческих наборов «Технология-Стандарт» (Россия) на основе тромбопластина, калиброванного по международному индексу чувствительности

(МИЧ 1,1–1,3). Выполнение скрининговых коагуляционных тестов проводилось на автоматических коагулометрах «Sysmex CS-2000i» (Sysmex, Япония), «Technology Solution 190» (Technology Solution, КНР), «АК-37» (Астра Лаб, Россия).

12-канальная электрокардиография (ЭКГ) проводилась всем пациентам, включенным в исследование, с последующей оценкой результатов согласно принятым методическим рекомендациям [45]. Все отделения для госпитализированных больных с COVID-19 были оснащены 12-канальными аппаратами для записи ЭКГ. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась пациентам с высокой предтестовой вероятностью легочной тромбоэмболией, для определения соответствия пациента критериям включения в исследование. Ультразвуковая визуализация кардиоваскулярной системы осуществлялась в двухмерном (2D) и одномерном (М) режимах детекции. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось на диагностических комплексах VIVID 3 Pro (General Electric, США) и ACUSON Antares (Siemens, США). Верификация структурно-функциональных маркеров легочной гипертензии и прогностических предикторов тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) базировалась на унифицированных методических подходах, регламентированных Евразийскими клиническими рекомендациями (2020) [21].

С целью исключения тромбоокклюзионных поражений венозного русла выполнялось дуплексное сканирование вен нижних конечностей с применением технологии цветового доплеровского картирования. Данный этап ультразвукового мониторинга проводился по стандартизированному протоколу на базе ультразвуковой системы ACUSON Antares (Siemens, США) [56].

Лучевая визуализация органов грудной клетки (обзорная рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография и ультразвуковое исследование) регламентировалась актуальными на момент исследования Временными методическими рекомендациями Минздрава России по ведению пациентов с COVID-19, а также учитывала положения Временных согласительных методических рекомендаций РОПР и РАСУДМ [51].

Визуализация органов грудной клетки методом МСКТ выполнялась в различных плоскостях пространственной реконструкции. Диагностический комплекс включал использование 64-срезовой системы Aquilion 64 (Toshiba, Япония), а также 16-детекционного томографа Bright Speed Elite 16 (GE, США). Сканирование и первичный сбор данных осуществлялись на основе стандартизированного протокола со следующими фиксированными экспозиционными параметрами: величина напряжения на аноде рентгеновской трубки задавалась на уровне 120 кВ, а сила тока составляла 100 мА. При этом в обязательном порядке активировалась функция автоматического регулирования лучевой нагрузки (модуляции экспозиции). Методология последующей компьютерной обработки полученных томограмм определялась архитектурой и программным обеспечением конкретной диагностической платформы:

- На системе Aquilion 64: толщина первичного среза устанавливалась на уровне 1,0 мм; визуализация легочной паренхимы проводилась в электронном окне со средней точкой (WL) -500 HU и шириной (WW) 1500 HU.
- На системе Bright Speed Elite 16: шаг томографического шага составлял 2,5 мм с последующим рендерингом тонких срезов толщиной 1,25 мм; параметры легочного окна соответствовали WL -550 HU при WW 1500 HU.

Процедура сканирования реализовывалась на фазе максимального инспираторного усилия (на высоте задержки дыхания) после предварительного инструктажа обследуемых лиц. Согласно разработанному дизайну, КТ-архивирование данных выполнялось всей когорте пациентов на догоспитальном этапе либо в течение первых 24 часов с момента госпитализации в стационар. Интерпретация полученных томограмм осуществлялась непосредственно после завершения сессии сканирования; при этом для полуколичественного определения степени тяжести специфического поражения легочной ткани вирусной этиологии использовалась стандартизированная «эмпирическая» визуальная шкала КТ 0–4 [53].

Диагностика и оценка степени тяжести дыхательной недостаточности основывалась на результатах проведения пульсоксиметрии в состоянии покоя с

использованием оптических пульсоксиметров рефракционного типа, выполнявшейся у всех госпитализированных больных; дополнительных анализах газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови у пациентов, нуждающихся в кислородотерапии ($SpO_2 \leq 90\%$ у больных без коморбидных хронических заболеваний, $SpO_2 \leq 93\%$ у пациентов с коморбидными заболеваниями и состояниями). Анализ газового состава артериальной крови выполнялся непосредственно после получения образца крови из лучевой артерии в герметичный шприц, использовались газоанализаторы ABL5 и ABL 800 Flex (Radiometer, Дания). Применялась классификация дыхательной недостаточности по типам в зависимости от ведущих нарушений газообмена. Определялся I тип дыхательной недостаточности (ДН) при поражении паренхимы легких без вовлечения аппарата дыхания, что ассоциировалось проявлениями гипоксемии ($SpO_2 < 94\%$) при отсутствии клинических и лабораторных признаков гиперкапнии; смешанный тип дыхательной недостаточности устанавливался при сочетании тяжелой гипоксемии и гиперкапнии, что могло быть обусловлено течением пневмонии у больных ХОБЛ [46]. Степень тяжести гипоксемии оценивалась на основании определения отношения p_aO_2/FiO_2 (P/F) и отношения SpO_2/FiO_2 (последнее определялось, когда показатель p_aO_2 не был доступен для определения). Отношение P/F используется в системах оценки тяжести заболеваний, в том числе шкале оценке тяжести пневмонии SMART-COP, шкале определения полиорганной недостаточности SOFA. Показатель отношения SpO_2/FiO_2 более доступен в практической деятельности, так как не требует взятия образца крови из лучевой артерии, в высокой степени коррелирует с показателем отношения P/F.

Диагностика сердечной недостаточности проводилась при постфактум анализе во всех группах больных на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 г. [1].

Верификация сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование, базировалась на комплексном анализе анамнестических данных, верифицированных по первичной медицинской документации, и соответствовала

профильным регламентирующим требованиям. Нозологическая диагностика проводилась согласно следующим клиническим руководствам:

- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): диагноз устанавливался в соответствии с критериями клинических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [57].
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС): идентификация и стратификация хронических форм ИБС осуществлялись согласно профильным рекомендациям, гармонизированным с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [20].
- Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и хроническая болезнь почек (ХБП): диагностический алгоритм регламентировался фундаментальными принципами, закрепленными в актуальных отечественных и международных клинических рекомендациях [5].

Выявление компонентов метаболического синдрома выполнялось в рамках ретроспективного анализа сформированной базы данных. Оценка метаболического профиля и критериев ожирения проводилась путем сопоставления результатов с положениями национальных клинических рекомендаций по лечению морбидного ожирения у взрослых (3-й пересмотр) с одновременным учетом экспертных консенсусных позиций Европейского общества кардиологов (ESC) [5, 182].

Использовалась классификация степени тяжести ожирения по индексу массы тела (ИМТ) Всемирной организации здравоохранения, 1997 г. с дополнением.

Диагностика анемического синдрома проводилась в соответствии с критериями наличия хотя бы одного из следующих изменений показателей крови: у женщин - гемоглобин < 120 г/л, гематокрит $< 37\%$, количество эритроцитов $< 4 \times 10^{12}$ клеток/л); у мужчин - гемоглобин < 136 г/л, гематокрит $< 40\%$, количество эритроцитов $< 4,5 \times 10^{12}$ клеток/л [111]. Учитывали, что все пациенты в нашем исследовании принадлежали к европеоидной группе.

Стратификация степени тяжести коронавирусной инфекции осуществлялась в рамках ретроспективного анализа данных на основании критериев, регламентированных Временными методическими рекомендациями

«Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)» Минздрава России. Данные регуляторные параметры сопоставимы с методологическими подходами Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID), рекомендованными для верификации тяжести течения COVID-19 в структуре клинических исследований [104]. Прогностическая значимость такой оценки подтверждается результатами метаанализа Li J. et al. (2021), объединившего данные 12 профильных публикаций (когорта из 2445 верифицированных пациентов, включая 479 случаев тяжелого течения или перевода в отделения интенсивной терапии) [141]. В указанной работе была валидирована статистически значимая ассоциация между тяжелой/крайне тяжелой манифестацией инфекционного процесса и экспоненциальным ростом рисков развития системных осложнений и неблагоприятных исходов.

2.2.2. Методы специальных исследований

Специальные инструменты оценки тяжести заболевания и клинических исходов коронавирусной инфекцией COVID-19. Для повышения качества клинических исследований, связанных с изучением эффективности методов лечения коронавирусной инфекции COVID-19 группой экспертов по биомедицинским публикациям Национальной медицинской библиотеки Национальных институтов здравоохранения США (PubMed Central - PMC) было предложено использовать стандартизированные инструменты оценки клинических исходов, позволяющие оценивать наиболее точно результаты лечебных методов в широком диапазоне вариабельности тяжести и клинических характеристик этого заболевания [104]. В соответствии с этими рекомендациями, в настоящем исследовании мы применяли в качестве критериев клинических исходов шкалы оценки тяжести состояния больного:

Порядковая шкала ВОЗ определяет категории больных в зависимости от тяжести и прогноза заболевания: 1 - амбулаторный пациент, без ограничений активности; 2 - амбулаторный пациент, имеющий ограничения активности; 3 –

госпитализированный пациент, легкая степень тяжести заболевания, отсутствует потребность в кислородотерапии; 4 – госпитализированный пациент, легкая степень тяжести заболевания, необходима кислородотерапия через маску или носовые канюли; 5 - госпитализированный пациент, тяжелая степень тяжести заболевания, необходима неинвазивная механическая вентиляция легких или высокопоточная назальная кислородотерапия; 6 - госпитализированный пациент, тяжелая степень тяжести заболевания, нуждается в интубации трахеи и проведении инвазивной вентиляции легких; 7 - госпитализированный пациент, тяжелая степень тяжести заболевания, нуждается в проведении инвазивной вентиляции легких, поддержке функций других органов и систем, в том числе интравенозном введении вазопрессоров, заместительной почечной терапии, экстракорпоральной мембранной оксигенации крови; 8 – летальный исход заболевания [104].

В качестве дополнительных критериев оценки эффективности лечения использовались интегральные показатели специализированных шкал NEWS, qSOFA, 4C Mortality. Оценка прогностической точности шкалы NEWS (National Early Warning Score) в отношении рисков COVID-19 при незапланированной госпитализации, по данным отечественных и зарубежных авторов, показала высокую специфичность и умеренную чувствительность в качестве показателя прогнозирования летальных исходов у этой категории больных [11, 49, 149, 152]. Прогностическая точность шкалы NEWS в отношении риска летального исхода была сопоставима в отечественных и зарубежных исследованиях со шкалой qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment). Шкала qSOFA продемонстрировала также высокую разрешающую способность в прогнозировании сепсиса и необходимости пребывания в отделении интенсивной терапии. Валидация шкалы 4C Mortality проведена в наблюдательном исследовании International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium (ISARIC) [159]. Русскоязычная версия шкалы 4C Mortality Score, адаптированная Вечорко В.И. и соавт. (2022), продемонстрировала высокий уровень надежности, корреляцию с результатами оценки шкалы NEWS [10].

Для оценки степени влияния коморбидных заболеваний на исходы коронавирусной инфекции COVID-19 использовался индекс коморбидности Charlson [81]. Данный интегральный показатель коморбидности, адаптированный к международной классификации болезней 10-го пересмотра, продемонстрировал хорошую согласованность с прогнозами для ряда заболеваний, особенно с рисками смерти, валидность по отношению к ряду других прогностических шкал. Индекс коморбидности Charlson включен в прогностическую шкалу 4C Mortality, рекомендованную для прогнозирования и оценки исходов коронавирусной инфекции COVID-19.

Важным результатом для оценки эффективности лечения признаются показатели вирусной нагрузки и вирусного клиренса, к которым относится и длительность периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей [104]. Пролонгированная персистенция патогена в популяции инфицированных лиц выступает ключевым триггером формирования лекарственной резистентности к этиотропным препаратам и катализирует мутационную эволюцию вариантов вируса SARS-CoV-2. В данной связи интенсификация клиренса вирусных частиц и сокращение сроков полной элиминации возбудителя рассматриваются как критически значимый маркер эффективности терапевтических вмешательств, напрямую определяющий снижение эпидемиологических рисков и предотвращение дальнейшей трансмиссии возбудителя инфекции COVID-19 [164, 190].

Оценки длительности периода элиминации коронавируса из дыхательных путей проводилась в соответствии с общими клиническими требованиями к обследованию пациента в период от первого дня выявления положительного результата исследования до последнего дня получения положительного теста на РНК SARS-CoV-2, независимо от амбулаторного или стационарного этапа обследования больного. Идентификация и верификация этиологического фактора новой коронавирусной инфекции осуществлялись с применением высокоспецифичных молекулярно-генетических методов, направленных на качественное обнаружение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса SARS-CoV-2.

В качестве диагностического субстрата выступал биологический материал (мазки или смывы), преаналитический забор которого производился из носоглотки пациентов. Данный комплекс диагностических мероприятий строго регламентировался нормативно-правовой базой законодательства Российской Федерации, включая положения Приказа Министерства здравоохранения РФ № 198н, а также методические указания МР 3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утвержденные Главным государственным санитарным врачом РФ от 30.03.2020 г.

Аналитический этап исследования базировался на применении метода полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Данная технологическая платформа характеризуется предельно высокими валидированными показателями аналитической чувствительности, диагностической специфичности, а также минимальным временем экспозиции, необходимым для получения финального результата. Экстракция нуклеиновых кислот и последующая амплификация мишеней выполнялись с использованием коммерческих наборов реагентов и тест-систем ведущих отечественных производителей — АО «Вектор-Бест» (Россия) и ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия), зарегистрированных в установленном порядке.

Исследование объема вовлечения паренхимы легких в воспалительный процесс при пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19.

Оценка топического и объемного вовлечения паренхимы легких в специфический воспалительный процесс при пневмонии, индуцированной вирусом SARS-CoV-2, реализовывалась посредством высокоразрешающей мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Согласно дизайну проводимого исследования, данный лучевой метод диагностики выполнялся сплошным методом для всей когорты включенных пациентов. Временной интервал проведения первого томографического сканирования охватывал период от дебюта клинической симптоматики заболевания до истечения первых 24 часов с момента госпитализации пациента в профильный стационар.

Визуальная верификация и экспертная интерпретация полученных паттернов КТ-изображений осуществлялись непосредственно после завершения диагностической сессии.

Компьютерный постпроцессинг и автоматизированный воксельный анализ КТ-данных. Экспертный анализ и прецизионная интерпретация результатов компьютерной томографии легких осуществлялись в рамках ретроспективного протокола. На начальном этапе квалифицированным специалистом в области лучевой диагностики выполнялась визуальная оценка первичных томограмм в аксиальной плоскости с последующим математическим рендерингом многоплоскостных реформаций в корональной и сагиттальной проекциях.

Для объективизации выявляемых изменений и минимизации субъективного фактора проводилась углубленная постпроцессинговая обработка массивов КТ-данных с привлечением специализированного программного обеспечения Thoracic VCAR (версия 16.0-2.216), развернутого на базе мультифункциональной рабочей станции AW VolumeShare 7 (General Electric, США). Данный программный комплекс ориентирован на высокоточную обработку, динамический анализ и кросс-секционное сопоставление результатов гетерогенных радиологических исследований. В его основу заложен алгоритм полуавтоматической фиксации и вычисления объема патологических изменений, базирующийся на системном денситометрическом анализе легочного матрикса, валидированном в серии масштабных многоцентровых испытаний [72, 154].

Архитектура применяемого программного обеспечения функционирует по каскадному принципу, реализуемому посредством последовательного применения двух специализированных искусственных нейронных сетей (ИНС):

1. На первом этапе каскада первичная нейронная сеть осуществляет автоматическое детектирование анатомических границ легочной паренхимы на нативных КТ-сканах. С этой целью в алгоритм закладывался жесткий диапазон пороговых значений денситометрической плотности тканей по шкале Хаунсфилда — от -1024 до 100 HU.

2. На втором этапе каскада сформированное и отсеченное по плотностным границам изображение транслировалось на вторую нейронную сеть, выполняющую анатомическую сегментацию. На данном субэтапе из зоны интереса полностью исключались структуры проводящего отдела дыхательной системы (включая трахеальный ствол, главные и долевые бронхи третьего порядка), а также магистральные сосудистые коллекторы.

Результатом двухэтапной сегментации являлось построение трехмерной (3D) цифровой реконструкции органа, состоящей из вокселей со стандартным геометрическим размером $3 \times 3 \times 3$ мкм — наименьших дискретных элементов объемного растрового изображения. После завершения автоматизированной органной сегментации (при базовом размере ядра цифрового изображения $8 \times 1,5$ мм в аксиальной проекции) реконструированная КТ-модель подвергалась математической фильтрации по методу Гаусса. Применение пространственного фильтра Гаусса было направлено на выравнивание затухания пороговых показателей плотности легочной ткани. Данный шаг постобработки позволял эффективно нивелировать риски искусственной генерации межвоксельных помех и артефактов, превышающих целевой порог детекции, которые могли быть обусловлены аппаратными различиями томографов, вариабельностью вольтаж-амперных характеристик рентгеновской трубки (кВ, мА) при сканировании, а также индивидуальными соматотипическими и конституциональными особенностями пациентов.

В качестве ключевых радиологических маркеров вирусного поражения респираторных отделов у пациентов с COVID-19 при применении описанного программного комплекса верифицировались КТ-паттерны «матового стекла» (ground-glass opacity) и консолидации легочной паренхимы. Математическая дискретизация и вычисление парциального объема вовлечения легочной ткани, демонстрирующей визуальные признаки симптома «матового стекла», осуществлялись путем программирования диапазона плотности ткани при автоматизированном денситометрическом измерении в границах от -799 HU до -650 HU. Данный анализ реализовывался на нативных аксиальных сканах,

полученных в результате постпроцессинговой реконструкции изображений по протоколу компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) при фиксированной толщине среза 1,0 мм.

Для прецизионного определения объемных характеристик зон, соответствующих КТ-феномену консолидации легочной ткани, в алгоритм закладывался смежный денситометрический интервал, варьирующий в пределах от -649 HU до -100 HU. Интегрированный математический аппарат автоматической сепарации структурных изменений паренхимы легких также предусматривал параллельную детекцию и исключение участков центрилобулярной и панацинарной эмфиземы. Критерием эмфизематозной деструкции служил интервал сверхнизкой плотности от -1024 HU до -977 HU, регистрируемый на аксиальных срезах в режиме КТВР. Плотностные параметры в диапазоне от -976 HU до -800 HU детерминировались системой как интактная, морфологически неизменная структура легочной паренхимы.

С целью объективизации тяжести патологического процесса и определения точной доли вовлечения дыхательной поверхности в воспалительный субстрат рассчитывался относительный показатель объемной фракции измененных вокселей. Данный параметр выражался в процентном отношении количества дискретных элементов объемного раstra с заданными интервалами рентгеновской плотности к общему объему сегментированного органа.

Валидность и воспроизводимость данной цифровой технологии подтверждаются результатами рандомизированного клинического исследования, посвященного оценке диагностической эффективности программного обеспечения Thoracic VCAR у пациентов с верифицированной инфекцией SARS-CoV-2. В указанной работе была математически обоснована и продемонстрирована высокодостоверная, статистически значимая корреляция регрессионных моделей, сопоставляющих автоматизированные пороговые плотностные профили с экспертной полуколичественной оценкой, выполненной независимой панелью высококвалифицированных врачей-рентгенологов [72].

В связи с известными ограничениями программного обеспечения VCAR при анализе патологических легочных паттернов, в том числе нераспознавания симптомов утолщение междольковых перегородок, фиброзоподобных изменений (сетчатый рисунок, сотовая структурная трансформация паренхимы легких), бронхоэктазов, бронхиолита и бронхиолоэктазов, узелков и очаговой диссеминации, центриацинарной эмфиземы и др., применялся метод коррекции под визуальным контролем врача-рентгенолога полученных зон картирования паренхимы легких, рекомендуемый при практическом использовании этого программного обеспечения [154].

С целью оценки степени выраженности КТ-симптомов, характерных для вызванной инфекцией COVID-19 пневмонии, использовались оценка объема вовлечения легочной паренхимы с каждым паттерном с применением «искусственного интеллекта» и данные визуальной оценки отдельных КТ-симптомов фиброзоподобных структурных изменений паренхимы легких. Применялся разработанный нами балльный счет по двум группам признаков, аналогично методикам, применявшимся при балльной оценке вовлеченности легочной паренхимы при COVID-19, при поражении легких у больных системным склерозом рядом авторов [40, 84]:

- распространенности КТ-паттерна «матового стекла». 0 баллов – проявления признака отсутствуют; 1 балл – объем вовлечения паренхимы легких с паттерном «матового стекла» $< 5\%$; 2 балла – объем вовлечения паренхимы легких с паттерном $5 - 25\%$; 3 балла – паттерн составляет $26-49\%$ от общего объема легких; 4 балла – паттерн составляет $50-75\%$; 5 баллов – паттерн «матового стекла» $> 75\%$;
- степень распространенности КТ-паттерна консолидации и фиброзных изменений легочной паренхимы, в том числе перибронховаскулярного уплотнения интерстициального пространства. 0 баллов - интактная легочная ткань, структурные изменения интерстиция полностью отсутствуют; 1 балл - минимальные проявления, характеризующиеся вовлечением интерстициального компонента паренхимы объемом менее 5% ; 2 балла -

локальные изменения, при которых зона интерстициального уплотнения охватывает от 5 до 25% от суммарного объема легких, признаки фиброзной трансформации по типу «сотового легкого» отсутствуют; 3 балла - умеренно-выраженное поражение с распространением уплотнения интерстиция на 26–49% объема легких, микросотовая трансформация ткани легких отсутствует; 4 балла - субтотальное повреждение, при котором в процесс уплотнения паренхимы вовлечено от 50 до 75% объема легких, рентгенологический синдром «сотового легкого» не регистрируется; 5 баллов - критическая (тотальная) степень деструкции, верифицируемая при масштабе интерстициального уплотнения свыше 75% от общего объема, либо при манифестации КТ-картины «сотового легкого» вне зависимости от площади уплотнения легочного интерстиция.

Суммарный масштаб поражения респираторных отделов при интерпретации каждой томограммы определялся посредством математического сложения количественных показателей, полученных при оценке зон инфильтрации по типу «матового стекла» и участков консолидации легочной ткани. С целью систематизации и градации общей площади вовлечения органов дыхания при ассоциированной с COVID-19 пневмонии использовалась адаптированная визуальная шкала КТ 0–4. Данная «эмпирическая» модель содержала оптимизированные интервалы для достижения максимальной корреляции с балльной оценкой выраженности альвеолярно-интерстициальных изменений. В соответствии с этим были выделены следующие радиологические степени:

- КТ-0: минимальные изменения либо их отсутствие, при которых зона поражения составляет менее 5%;
- КТ-1: локальный характер процесса с вовлечением от 5 до 25% от общего объема легочных полей;
- КТ-2: умеренная распространенность инфильтрации, охватывающая диапазон 26–49%;
- КТ-3: субтотальное повреждение, регистрируемое в границах от 50 до 75% дыхательной поверхности;

- КТ-4: тотальное (критическое) поражение, распространяющееся на более чем 75% объема органа.

Рядом исследователей была установлена связь между полуколичественной оценкой общего объема вовлечения паренхимы легких по данной шкале и риском летального исхода при пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19 [53].

При визуальной оценке КТ симптомов поражения нижних дыхательных путей квалифицированным врачом-рентгенологом выполнялось определение не только типичных для пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19, паттернов (симптомов) «матового стекла» и консолидации паренхимы легких, но и других распространенных при этом заболевании симптомов, в том числе «ретикулярных изменений», «булыжной мостовой», бронхоэктазов, «деревя в почках», лимфаденопатии, утолщения прилегающей к участкам легочных паренхиматозных изменений плевры [55, 91]. При анализе результатов КТ легких также проводилась оценка соответствия каждого пациента критериям исключения, включавшая выявление симптомов, нехарактерных для коронавирусной инфекции COVID-19, свидетельствующих о высокой вероятности инфекционных заболеваний иной этиологии или вовлечении легких в неинфекционные воспалительные или онкологические заболевания, включая очаговую диссеминацию, кавитацию, одиночные шаровидные образования в легких, плевральный выпот с септацией плевральной полости и другие симптомы.

Оценка динамики симптомов пневмонии по данным КТ легких проводилась в краткосрочном периоде наблюдения, до 28 дней от момента выявления первых КТ симптомов.

Исследование показателей системного воспаления, окислительного стресса, эндотелиопатии.

Для комплексной оценки выраженности системного воспалительного ответа, интенсивности процессов окислительного стресса и степени повреждения сосудистого эндотелия осуществлялся забор венозной крови из кубитальной вены. С целью получения сыворотки крови забор биоматериала производился в

стерильные вакуумные системы, не содержащие активаторов коагуляции или иных химических наполнителей.

Фракционирование образцов для сепарации сыворотки от форменных элементов крови выполнялось методом центрифугирования при температуре 18–25 °С в течение 15 минут с относительным центробежным ускорением в диапазоне 1500–2000 g. Экстрагированные образцы сыворотки подвергались немедленному криоконсервированию и прецизионному хранению в специализированных низкотемпературных медицинских морозильниках при температуре не выше -60 °С. Продолжительность хранения биоматериала в состоянии глубокой заморозки составляла от 12 до 18 месяцев. С целью сохранения нативной структуры таргетных белков и ферментов и предотвращения их денатурации протоколом исследования строго исключались циклы повторных замораживания и разморозки сывороточных образцов.

Аналитический этап и аппаратное обеспечение

Количественное определение ключевых биохимических маркеров воспаления, оксидативного повреждения и параметров липидного метаболизма выполнялось на базе гетерогенных автоматизированных аналитических платформ:

- Биохимический профиль включал количественное определение содержания в сыворотке крови комплекса ключевых метаболитов и белков — С-реактивный протеин (СРБ), мочевую кислоту, триглицериды, фракции холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, лактатдегидрогеназу (ЛДГ). С этой целью применялась специализированная биохимическая аналитическая система Cobas c 311 (Roche Diagnostics, ФРГ) с использованием валидированных коммерческих наборов реагентов и оригинальных системных модулей одноименного производителя.
- Иммунохимический профиль: определение концентрации ферритина как острофазового реактанта воспалительного каскада осуществлялась на автоматическом иммунохимическом анализаторе электрохемилюминесцентного типа Cobas e 411 (Roche Diagnostics, ФРГ) с применением специализированных тест-систем фирмы Roche.

- Профиль эндотелиальной дисфункции: в качестве функционального и метаболического маркера эндотелиопатии измерялся сывороточный уровень общего гомоцистеина. Высокоточная оценка содержания данного метаболита проводилась методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХЛИА) с привлечением диагностических наборов «Architect Homocysteine» на базе автоматизированных систем компании Abbott GmbH & Co. KG (Германия).

Оценка общего содержания антиоксидантов в сыворотке крови проводилась колориметрическим методом с использованием реагентов компании «Вектор-БЕСТ» (Россия) на полуавтоматическом анализаторе «Photometer 5010 v5+» компании «Robert Riele GmbH & Co. KG» (Германия). Общее содержание антиоксидантов определялось с помощью набора реагентов «Общий антиоксидантный статус», включало общее количественное определение колориметрическим методом при длине волны 600 (570-650) нм неферментных антиоксидантов (альбумина, глутатиона, мочевой кислоты, билирубина, убихинона, витаминов А, Е, С, флавоноидов и др.) и ферментов с антиоксидантной активностью.

Методы исследования показателей, системы гемостаза, генетических факторов риска нарушений фолатного метаболизма. На втором этапе исследования системы гемостаза проводилось определение показателей дисфункции эндотелия сосудов; определение маркеров тромбинемии и состоявшегося фибринолиза.

Полученные образцы бедной тромбоцитами плазмы немедленно замораживали и хранили в низкотемпературном холодильнике MDF-192 Ultra low temperature freezer (Sanyo Electric Co., Ltd.) при температуре ниже -60°C в интервале времени от 12 до 18 месяцев. Повторное замораживание образцов плазмы не допускалось.

С целью комплексного изучения механизмов формирования коагулопатии, ассоциированной с системным повреждением и дисфункцией сосудистого эндотелия, выполнялось расширенное исследование плазменного звена гемостаза. Аналитический этап реализован с применением иммунологических, клоттинговых

и иммунотурбидиметрических методов на базе автоматизированных систем экспертного класса.

Спектр коагулологических исследований и соответствующее аппаратно-реагентное обеспечение включали следующие позиции:

- **Эндотелиальный маркер - антиген фактора фон Виллебранда, vWF:Ag.** Определение плазменной концентрации данного гликопротеина как прямого дескриптора повреждения эндотелиоцитов осуществлялось иммунологическим методом. Постановка теста выполнялась с привлечением специализированной тест-системы «Siemens vWF Ag» производства компании Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (Германия).
- **Специфический маркер фибриногенеза – фибриноген.** Количественная оценка уровня фибриногена в плазме крови проводилась по классическому клоттинговому методу Клаусса (Clauss). Измерение времени образования сгустка при добавлении избытка тромбина реализовывалось на автоматическом коагулометре «Sysmex CS-2000i» (Sysmex, Япония) с использованием коммерческих наборов реагентов фирмы «Siemens AG» (ФРГ).
- **Маркер фибринолиза и тромбинемии - D-димер.** Определение плазменного содержания продуктов деградации поперечно-сшитого фибрина (D-димеров) осуществлялось методом высокочувствительного количественного иммунотурбидиметрического анализа. В качестве реагентов применялась тест-система «Innovance D-Dimer» (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия).

Общая инструментальная база для выполнения клоттинговых и турбидиметрических тестов гемостазиограммы была стандартизирована и представлена парком автоматических коагулометрических систем «Sysmex CA-1500» и «Sysmex CS-2000i» (Sysmex, Япония), что обеспечивало высокую воспроизводимость результатов и минимизацию преаналитических погрешностей.

Исследование аллельного полиморфизма генов белков – участников ФМ. С целью генотипирования и анализа аллельных вариантов генов белков,

участвующих в регуляции функции эндотелия, каскада свертывания крови, опосредованных метаболизмом гомоцистеина, осуществлялся забор периферической крови. Получение биоматериала производилось в специальные вакуумные системы Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия). В качестве антикоагулянта и стабилизатора нуклеиновых кислот применялась сухая калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА).

Непосредственно после процедуры взятия образцы цельной крови подвергались экспозиционному хранению в контролируемом температурном режиме от 2 до 8 °С. Согласно преаналитическим требованиям протокола, экстракция дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выполнялась в день забора биологического материала без процедур предварительного замораживания. Экстракция и очистка геномной ДНК из лейкоцитарной фракции крови реализованы с помощью коммерческих наборов экспресс-выделения «Проба Репид-Генетика» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия).

Аналитический этап и детекция аллельных вариантов

Идентификация точечных нуклеотидных замен (SNP) и исследование полиморфных маркеров таргетных генов осуществлялись методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Процесс амплификации и последующий непрерывный пост-ПЦР анализ кривых плавления (melting curve analysis) для дискриминации аллелей выполнялись на многоканальном детектирующем амплификаторе DTrime (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Диагностическая панель включала использование специализированных наборов реагентов «Кардио Генетика Тромбофилия» (оценка протромботических полиморфизмов факторов коагуляции) и «Генетика Метаболизма Фолатов» (оценка полиморфизмов ферментов фолатного цикла) одноименного производителя.

Референсная базы данных полиморфных аллельных маркеров нарушений фолатного метаболизма.

Для сравнительного анализа и оценки распределения частот аллелей и генотипов в исследуемой когорте пациентов использовались референсные показатели популяционного контроля. В качестве нормативных популяционных пределов частот аллельного полиморфизма генов-кандидатов системы гемостаза и метаболизма метионина были приняты валидированные данные крупномасштабного исследования здоровых лиц, выполненного Л.А. Строзенко [54].

Диагностика и скрининг аллельных вариантов генов белков — участников системы гемостаза и фолатного обмена в контрольной когорте соматически здоровых лиц, постоянно проживающих на территории Алтайского края, были реализованы на базе Группы фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск). Применяемая на этапе контроля методическая платформа также базировалась на технологии полимеразной цепной реакции в реальном времени. Процесс амплификации геномных мишеней осуществлялся на роботизированном термоциклере iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) с привлечением оригинальных праймеров и тест-систем, синтезированных и валидированных в ИХБФМ СО РАН (Россия).

2.2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Математико-статистический анализ полученных результатов осуществлялся в программной среде SigmaPlot версии 14.0 (официальная лицензия Systat Software Inc., США, ID 775400014). Применяемые алгоритмы систематизации, дескриптивного описания и статистической оценки эмпирических данных полностью соответствовали актуальным международным и отечественным регламентам проведения биомедицинских исследований [32, 39].

Характер распределения количественных признаков в исследуемых совокупностях оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от типа распределения описательная статистика непрерывных переменных была

представлена в двух форматах: при соответствии закону нормального распределения — в виде среднего арифметического значения и его стандартного отклонения ($M \pm SD$); при распределении, отличном от нормального, — в форме медианы и интерквартильного размаха $Me (Q1; Q3)$.

Множественные межгрупповые сопоставления (три когорты и более) выполнялись с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в тех случаях, когда допущение о нормальности подтверждалось для всех сравниваемых выборок. Межгрупповые различия в последующем этапе устанавливались посредством пост-хок критерия Холма–Шидака. Если хотя бы в одной из групп гипотеза о нормальности распределения отвергалась, процедуру ANOVA заменяли ее непараметрическим аналогом — ранговым дисперсионным анализом Краскела–Уоллиса с последующими попарными апостериорными сравнениями по методу Данна.

При сопоставлении двух изолированных (независимых) выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, вычисления проводили на основе U-критерия Манна–Уитни, а для оценки динамических сдвигов в связанных совокупностях задействовали критерий Вилкоксона. В случае верифицированного нормального распределения в обеих сравниваемых группах расчеты велись с помощью парного или непарного t-критерия Стьюдента.

Анализ качественных параметров и сравнение долей осуществлялись путем построения таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) (при условии, что ожидаемая частота в каждой ячейке составляла 5 и более). В ситуациях с малыми частотами вычислялся точный критерий Фишера. К критическому уровню статистической значимости во всех процедурах относились значения $p < 0,05$.

Для прогнозирования достижения целевого события в определенный интервал времени в изучаемых группах больных применялся метод построения кривых Kaplan–Meier (Каплана–Мейера), включавший построение непараметрического графика функции, демонстрирующей долю пациентов, у которых наступило целевое событие к определенному моменту времени по

отношению к числу наблюдавшихся в данный момент времени. Рассчитывались медианные значения продолжительности времени до наступления события (количество дней) и 95% доверительный интервал (ДИ). Сравнение кривых проводилось с использованием функции Gehan-Breslow (Гехана-Бреслоу). Построение скорректированных кривых на основе модели регрессии Кокса выполнялось для определения и устранения путем процедуры прямой стандартизации влияния независимых переменных (ковариатов) на функцию риска наступления целевого события в определенный момент времени.

Направление и силу корреляционных связей между парами непрерывных или порядковых переменных определяли с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Качественная интерпретация силы выявленных линейных зависимостей осуществлялась по общепринятой шкале: слабая прямая (положительная) связь констатировалась при значениях r в интервале от 0,02 до 0,29; умеренная прямая связь верифицировалась в диапазоне коэффициента r от 0,30 до 0,69; сильная прямая связь фиксировалась, если показатель достигал значений от 0,70 до 1,00. При получении отрицательных значений коэффициента характер корреляции расценивался как обратный.

Математическое моделирование для идентификации наиболее информативных предикторов, оказывающих детерминирующее влияние на изучаемые клинические исходы, осуществлялось методами регрессионного анализа. Вклад независимых факторов в дисперсию результирующего признака оценивали по величине коэффициента регрессии и его стандартной ошибки ($\beta \pm m$).

В случае прогнозирования вероятности наступления бинарного исхода на основе комплекса качественных и количественных переменных факторов риска реализовывали алгоритм бинарной логистической регрессии. Отбор переменных в финальное уравнение производился посредством пошаговой процедуры (включения и исключения предикторов) под контролем статистики Вальда. Оценку прогностической ценности полученных моделей и значимости отдельных факторов проводили по расчетным показателям отношения шансов и 95%-го доверительного интервала (ОШ; 95% ДИ).

Для оценки качества модели использовались критерий χ^2 Пирсона; статистический метод Хосмера-Лемшоу. Критерий χ^2 оценивался как показатель соответствия между наблюдаемыми и прогнозируемыми значениями зависимой переменной. Малые значения χ^2 (и соответствующие большие значения коэффициента «р») определяли, как показатели хорошего соответствия между уравнением логистической регрессии и полученными данными. Показатели, применяемые для измерения силы связи между переменными сравнивались с долей корректных прогнозов с помощью статистического анализа Хосмера-Лемшоу. Большие значения коэффициента «р» оценивали, как показатели хорошего соответствия между логистическим уравнением и полученными данными. Метод отношения правдоподобия (Likelihood ratio) использовался для оценки вероятности того, что включение в модель логистической регрессии всех независимых детерминант повышает вероятность наблюдаемого закономерного влияния на зависимую переменную в сравнении с вероятностью отсутствия этого влияния; при большем отношении правдоподобия определялась хорошая согласованность модели с выборочными данными (на уровне статистической значимости $p < 0,05$).

Множественный линейный регрессионный анализ применялся для оценки влияния нескольких независимых факторов на непрерывную зависимую переменную. При проведении множественного линейного регрессионного анализа проверялось соответствие имеющихся данных всем условиям: модель данных была специфицирована (разбита на измеряемые количественные или качественные показатели); все независимые переменные были определены и не равны между собой; ошибки не носили систематического характера; дисперсии ошибок выборочной совокупности данных соответствовали условию гомоскедастичности (т.е. подчинялись закону нормального распределения); отсутствовала мультиколлинеарность между независимыми переменными (тесная корреляционная связь, обычно $> 0,9$). Результаты оценки силы связи, специфичности (определяемой долей дисперсии зависимой переменной, объясняемой линейной регрессионной моделью) и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись соответственно в виде

коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R^2). Мерой качества модели множественной линейной регрессии считали наиболее высокий (в диапазоне от 0 до 1) коэффициент детерминации при условии достижения значимости регрессионной модели, оценку которой проводили с применением критерия Фишера (F).

Для оценки прогностической точности ряда показателей воспаления и дисфункции эндотелия сосудов проводился ROC-анализ. Выполнялось построение ROC-кривой (Receiver operating characteristic) как графического отражения эффективности прогностического метода в форме оценки баланса между долей истинно положительных и ложноположительных результатов. График ROC-кривой был представлен двумя осями, отражающими чувствительность (частоту истинно положительных результатов) и специфичность (частоту ложноположительных результатов) метода прогнозирования, значения которых соответствуют вероятностям достижения планируемого эффекта от 0 до 1. В качестве суммарной меры точности метода прогнозирования, отражающей его способность различать наступление или отсутствие определённого результата, оценивалась площадь под ROC-кривой (ROC AUC - Area under ROC). Качество модели определялось как отличное при площади под ROC-кривой (ROC AUC) в диапазоне 0,900 - 1,000; очень хорошее – при ROC AUC 0,800 - 0,899; хорошее - при ROC AUC 0,700 – 0,799; среднее - при ROC AUC 0,600 - 0,699; неудовлетворительное - 0,500 - 0,599) [16]. При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости (вероятности ошибки I типа при отклонении нулевой гипотезы (H_0)) принимался равным 0,05. Проводилась оценка статистической мощности исследования для оценки основных результатов исследования, достигавших статистически значимых по отношению к группе сравнения. Значение мощности исследования представлено величиной, обратной вероятности ошибки II типа ($1-\beta$), принятым стандартом была мощность исследования для оценки каждого ключевого показателя эффективности $\geq 0,8$ ($\geq 80\%$). Аналогичная мощность считалась приемлемой при оценке различий по видам вмешательств между сравниваемыми группами.

Резюме

Анализ характеристик, включенных в диссертационное исследование пациентов позволяет сделать вывод о сопоставимости выборочных групп по характеристикам, способным повлиять на результаты исследования. Преобладание людей старшей возрастной группы, мужского пола, ассоциированных с атеросклерозом сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета, высокая оценка показателя коморбидности Charlson в изучаемых группах больных указывали на репрезентативность выборок по отношению к популяции.

Дизайн научного исследования соответствовал его цели и задачам, сформулированной гипотезе. Применяемые в исследовании общие клинические и специальные методы исследований, позволяли осуществлять включение в исследование, проспективное наблюдение пациентов с оценкой эффективности и переносимости терапии в соответствии с разработанным дизайном исследования. Применяемые методы статистической обработки данных были адекватны поставленным в исследовании задачам.

Глава 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КОФАКТОРОВ ФОЛАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

3.1. Характеристика госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19

Открытое сравнительное проспективное исследование было проведено для оценки эффективности применения в комплексном лечении комбинации кофакторов ФМ. Первый этап проходил в период с июня 2020 года по октябрь 2020 года, второй этап – в период с июня 2021 года по апрель 2023 года. Отбор пациентов, удовлетворяющих критериям включения и исключения, проходил в инфекционных госпиталях на базах КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул», КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн», КГБУЗ «Городская больница №4 имени Н.П. Гулла, г. Барнаул».

Длительность заболевания на момент госпитализации была сопоставима во всех изучаемых группах больных, составив в первой основной $6,6 \pm 4,8$ дней, в первой сравнения $6,5 \pm 4,0$ дней, во второй основной $6,1 \pm 3,5$ дней и во второй сравнения $7,6 \pm 3,6$ дней ($p = 0,053$, дисперсионный анализ ANOVA). Продолжительность стационарного лечения госпитализированных больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, составила в первой основной группе $17,2 \pm 6,1$ дней и в первой группе сравнения $15,8 \pm 5,0$ дней ($p = 1,000$); сроки госпитализации во второй основной группе были короче, чем во второй группе сравнения, составив соответственно $8,0 \pm 3,1$ дней и $12,2 \pm 4,6$ дней ($p = 0,005$), причем во второй основной группе и во второй группе сравнения продолжительность госпитализации была короче, чем в группах первой основной и первой сравнения (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,007$). При объективном обследовании пациентов всех групп были определены основные показатели физикального обследования и оксигенации артериальной крови (таблица 6).

Таблица 6. Сравнительная характеристика результатов объективного обследования больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, до лечения

Показатель	Группа больных							
	основная 1 (n = 78)	сравнения 1 (n = 39)	основная 2 (n = 28)	сравнения 2 (n = 47)	p1	p2	p3	p4
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD				
t, °C	37,2 ± 0,7	37,2 ± 0,9	36,4 ± 0,5 ⁿ	37,2 ± 0,7 ⁿ	1,000	<0,001	<0,001	1,000
ЧДД, раз в мин.	19,0 ± 1,9	19,1 ± 2,1	19,8 ± 2,2	20,5 ± 2,7 ⁿ	1,000	1,000	1,000	0,052
ЧСС, ударов в мин.	84,1 ± 11,8 ⁿ	82,7 ± 11,0 ⁿ	84,0 ± 13,3 ⁿ	91,1 ± 12,2 ⁿ	0,853	0,057	0,988	0,006
АД систолическое, мм рт. ст.	125,6 ± 14,9	123,4 ± 10,2 ⁿ	138,3 ± 23,9 ⁿ	125,3 ± 14,1 ⁿ	1,000	0,022	0,011	1,000
АД диастолическое, мм рт. ст.	80,4 ± 11,4	80,6 ± 8,8	85,5 ± 12,2 ⁿ	79,1 ± 8,9	0,160	0,160	0,160	0,160
SpO ₂ /FiO ₂	371,4 ± 112,5	362,2 ± 109,9	388,0 ± 100,3	380,7 ± 101,1	0,991	0,991	0,991	0,991

Примечание 1 – Здесь и в таблицах 6, 7, 9, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 24: ⁿнормальное распределение.

Примечание 2 - Здесь и в таблицах 6, 7, 12, 13: статистическая значимость различий: p1 – между первой основной группой и первой группой сравнения, p2 – между второй основной группой и второй группой сравнения, p3 – между первой и второй основными группами, p4 – между первой и второй группами сравнения.

Примечание 3 – ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, SpO₂/FiO₂ - отношения сатурации артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Во второй основной группе температуры тела (t) была ниже, чем во второй группе сравнения и в первой основной группе. Вторая основная группа отличалась от вышеуказанных групп более высоким систолическим АД. Эти отличия второй основной группы ассоциировались с более низким удельным весом в ней пациентов среднего возраста (45 – 64) в связи с более высоким удельным весом больных пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет). Вторая основная группа отличалась от второй группы сравнения и от первой основной более высокой долей пациентов с хронической ИБС и ХСН, что может обуславливать выявленные особенности показателя систолического АД до лечения. Все группы больных были сопоставимы до начала терапии при оценке тяжести состояния по шкалам NEWS, qSOFA, порядковой шкале ВОЗ (таблица 7). Вторая основная группа отличалась от второй группы сравнения и первой основной группы более высокой балльной оценкой по шкале 4C Mortality, что было обусловлено включением в показатели этой шкалы возраста больного и индекса коморбидности Charlson, по которым отличалась эта группа (таблицы 1, 4). Возраст и показатель коморбидности Charlson (с доказанным влиянием оценки индекса ≥ 3 балла) явились факторами риска госпитальной смерти в исследованиях многих авторов [50, 65]. Гипоксемическая дыхательная недостаточность выявлялась с одинаковой частотой во всех группах больных на первом и на втором этапах исследования, отличия по удельному весу пациентов в зависимости от длительной кислородотерапии с низким потоком газов (ДКТ) или высокопоточной назальной оксигенотерапии (ВНОТ) отсутствовали в изучаемых группах больных (таблица 8). Другие типы дыхательной недостаточности в группах отсутствовали. По характеристикам основных физикальных показателей, типу дыхательной недостаточности и тяжести гипоксемии группы больных были репрезентативны по отношению к описываемой в литературе популяции госпитализированных больных с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19, не находящихся в критических состояниях [88].

Таблица 7. Сравнительная оценка тяжести состояния больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, с использованием стандартизированных шкал NEWS, qSOFA, 4C Mortality Score до лечения

Шкала оценки тяжести	Группа больных							
	основная 1	сравнения 1	основная 2	сравнения 2	p1	p2	p3	p4
	(n = 78)	(n = 39)	(n = 28)	(n = 47)				
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD				
NEWS, баллы	3,27 ± 3,71	3,67 ± 3,94	4,04 ± 3,34	4,45 ± 4,15	0,613	0,787	0,218	0,235
qSOFA, баллы	0,22 ± 0,45	0,15 ± 0,37	0,43 ± 0,57	0,49 ± 0,62	0,492	0,728	0,050	0,005
4C Mortality, баллы	5,81 ± 3,28	5,46 ± 3,20	9,07 ± 2,58 ⁿ	6,45 ± 3,16 ⁿ	0,617	<0,001	<0,001	0,124
Порядковая ВОЗ, баллы	3,36 ± 0,48	3,41 ± 0,50	3,32 ± 0,48	3,40 ± 0,50	0,593	0,480	0,725	0,959

Примечание - см. примечания 1,2 к таблице 6.

Таблица 8. Распространенность дыхательной недостаточности и частота проведения кислородотерапии у больных пневмонией, вызванной COVID-19, до лечения

Тип ДН / метод кислородотерапии	Группа больных											
	основная 1		сравнения 1		основная 2		сравнения 2		p1	p2	p3	p4
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%				
ДН I типа	32	41,0	19	48,7	11	39,3	24	51,1	0,553	0,506	0,949	0,923
ДКТ	32	41,0	19	48,7	11	39,3	24	51,1	0,553	0,506	0,949	0,923
ВНОТ	1	1,3	1	2,6	0	0	0	0	0,801		0,591	0,453

Примечание – см. примечание к таблице 1.

Установлено отсутствие различий в содержании лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина (HGB) и гематокрита (HCT) в периферической крови между изучаемыми группами пациентов до лечения, с учетом анализа внутри подгрупп в зависимости от мужского или женского пола (таблица 9). При сопоставлении с контрольными показателями, содержание эритроцитов и уровень гемоглобина у мужчин первой и второй основных групп, а также второй группы сравнения было снижено. В обеих основных группах больных у мужчин было незначительное снижение гематокрита. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) не отличалось между группами пациентов, независимо от пола, при сопоставлении с контрольными значениями было несколько снижено у мужчин в первой основной группе, у мужчин и женщин в первой группе сравнения. Средний объем эритроцитов (MCV) в подгруппах мужчин и женщин второй основной группы был меньше, чем во второй группе сравнения, а также по сравнению с показателями контрольной группы. Меньшее значение показателя MCV по сравнению с референсными также наблюдалось у женщин в первой основной группе и первой группе сравнения. Между группами больных отсутствовали отличия по содержанию лейкоцитов в крови, при сопоставлении с контрольной группой значимое увеличение этого показателя наблюдалось у мужчин в первой и второй основной групп. При сопоставлении структуры субпопуляций лейкоцитов с контрольными значениями у мужчин и женщин во всех изучаемых группах пациентов, независимо от пола, выявлялись абсолютная лимфопения, абсолютная и относительная эозинопения при одновременном увеличении относительного количества нейтрофильных лейкоцитов. Снижение абсолютного содержания лимфоцитов в крови было сопоставимо во всех группах больных. У части больных во всех группах до начала терапии наблюдалась тромбоцитопения. Показатели количества тромбоцитов крови были снижены, по сравнению с референсными значениями, во второй группе сравнения у мужчин и женщин (также были ниже, чем у мужчин второй основной группы), а также у мужчин первой основной группы (также был ниже, чем в первой группе сравнения) и у женщин второй основной группы.

Таблица 9. Показатели клинического анализа крови у больных с инфекционным заболеванием COVID-19 до лечения

Показатель	Контрольная группа муж. (n = 683) жен. (n = 770) M ± SD	Группа больных							
		основная 1 муж. (n = 32) жен. (n = 46) M ± SD	сравнения 1 муж. (n = 13) жен. (n = 26) M ± SD	основная 2 муж. (n = 15) жен. (n = 13) M ± SD	сравнения 2 муж. (n = 22) жен. (n = 25) M ± SD	p1	p2	p3	p4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RBC, x 10 ¹² /л муж. жен.	5,03 ± 0,38 ⁿ 4,45 ± 0,35 ⁿ	¹ 4,62 ± 0,64 ⁿ 4,52 ± 0,51	4,99 ± 0,49 ⁿ 4,56 ± 0,44 ⁿ	² 4,62 ± 0,51 ⁿ 4,41 ± 0,44 ⁿ	¹ 4,58 ± 0,61 ⁿ 4,44 ± 0,51 ⁿ	0,210 0,744	0,210 0,744	0,210 0,744	0,210 0,744
HGB, г/л муж. жен.	153,4 ± 10,2 ⁿ 133,0 ± 10,3 ⁿ	¹ 141,0 ± 18,2 ⁿ 132,1 ± 13,6 ⁿ	150,6 ± 15,5 ⁿ 132,7 ± 13,4	¹ 136,7 ± 13,5 ⁿ 130,1 ± 12,7 ⁿ	¹ 137,8 ± 19,4 ⁿ 128,6 ± 17,1	0,138 0,697	0,138 0,697	0,138 0,697	0,138 0,697
HCT, % муж. жен.	45,23 ± 2,92 ⁿ 40,17 ± 2,83 ⁿ	¹ 41,79 ± 5,03 ⁿ 38,78 ± 4,84 ⁿ	44,52 ± 5,24 ⁿ 39,36 ± 4,13	¹ 39,70 ± 4,60 ⁿ ² 37,39 ± 3,74 ⁿ	42,94 ± 6,13 ⁿ 40,81 ± 5,18	0,131 0,069	0,131 0,069	0,131 0,069	0,131 0,069
MCV, фл муж. жен.	90,23 ± 4,25 ⁿ 90,4 ± 4,04 ⁿ	89,78 ± 4,90 ¹ 86,14 ± 5,55 ⁿ	89,30 ± 5,32 ⁿ ¹ 87,22 ± 4,28 ⁿ	² 86,07 ± 6,43 ¹ 84,87 ± 4,55 ⁿ	¹ 93,70 ± 3,19 ⁿ 91,94 ± 6,49	1,000 1,000	< 0,001 < 0,001	0,695 1,000	0,239 0,177
MCH, пг муж. жен.	30,58 ± 1,35 ⁿ 30,05 ± 1,49 ⁿ	30,06 ± 1,55 ² 28,81 ± 2,95	³ 29,63 ± 1,51 ⁿ ¹ 28,62 ± 1,75 ⁿ	29,69 ± 1,86 ⁿ 29,66 ± 1,39 ⁿ	30,13 ± 1,55 ⁿ 28,98 ± 2,82	0,783 0,310	0,783 0,310	0,783 0,310	0,783 0,310
WBC, x 10 ⁹ /л муж. жен.	6,93 ± 1,82 ⁿ 6,61 ± 1,87 ⁿ	7,13 ± 2,87 ⁿ 6,76 ± 3,05	6,85 ± 3,74 5,91 ± 1,83 ⁿ	7,24 ± 3,30 5,87 ± 1,94 ⁿ	5,78 ± 3,11 ¹ 4,89 ± 1,92 ⁿ	0,127 1,000	0,117 0,804	0,117 1,000	0,117 0,410
NEUT, x 10 ⁹ /л муж. жен.	3,78 ± 1,31 ⁿ 3,72 ± 1,37 ⁿ	² 5,25 ± 2,67 ⁿ 4,85 ± 3,01	5,04 ± 4,09 3,86 ± 1,36 ⁿ	³ 5,43 ± 3,05 4,49 ± 1,72 ⁿ	4,21 ± 3,24 3,37 ± 1,64 ⁿ	0,119 0,127	0,119 0,127	0,119 0,127	0,119 0,127

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NEUT, % муж. жен.	54,69 ± 8,54 ⁿ 56,71 ± 9,11 ⁿ	¹ 71,27 ± 12,63 ⁿ ¹ 67,80 ± 12,54 ⁿ	³ 65,98 ± 18,51 ⁿ ¹ 66,63 ± 11,60 ⁿ	¹ 72,33 ± 12,23 ⁿ ¹ 76,62 ± 10,22 ⁿ	¹ 69,09 ± 12,82 ¹ 68,24 ± 8,45 ⁿ	0,590 0,060	0,590 0,060	0,590 0,060	0,590 0,060
LYMH, x 10 ⁹ /л муж. жен.	2,21 ± 0,60 ⁿ 2,05 ± 0,59 ⁿ	¹ 1,38 ± 0,62 ¹ 1,46 ± 0,57 ⁿ	¹ 1,44 ± 0,54 ⁿ ² 1,55 ± 0,80 ⁿ	¹ 1,28 ± 0,74 ⁿ ¹ 1,01 ± 0,53 ⁿ	¹ 1,17 ± 0,56 ⁿ ¹ 1,10 ± 0,39 ⁿ	0,169 1,000	0,169 1,000	0,169 0,040	0,169 0,212
LYMH, % муж. жен.	32,74 ± 7,67 ⁿ 32,12 ± 8,10 ⁿ	¹ 22,13 ± 11,34 ⁿ ¹ 24,89 ± 11,35 ⁿ	26,73 ± 17,24 ⁿ ¹ 26,46 ± 10,26 ⁿ	¹ 20,33 ± 11,84 ¹ 17,62 ± 7,64 ⁿ	¹ 23,86 ± 12,76 ¹ 24,20 ± 7,88 ⁿ	0,579 0,073	0,579 0,073	0,579 0,073	0,579 0,073
EOS, x 10 ⁹ /л муж. жен.	0,17 ± 0,10 ⁿ 0,14 ± 0,09 ⁿ	¹ 0,02 ± 0,03 ¹ 0,04 ± 0,07	¹ 0,02 ± 0,04 ¹ 0,05 ± 0,08	¹ 0,00 ± 0,00 ¹ 0,01 ± 0,04	¹ 0,03 ± 0,06 ¹ 0,01 ± 0,01	1,000 0,069	0,035 0,069	0,211 0,069	1,000 0,069
EOS, % муж. жен.	2,33 ± 1,32 ⁿ 2,07 ± 1,28 ⁿ	¹ 0,26 ± 0,44 ¹ 0,64 ± 1,10	¹ 0,43 ± 0,99 ¹ 0,48 ± 0,81	¹ 0,00 ± 0,00 ¹ 0,15 ± 0,56	¹ 0,27 ± 0,88 ¹ 0,04 ± 0,20	0,075 1,000	0,075 1,000	0,075 0,262	0,075 0,122
PLT, x 10 ⁹ /л муж. жен.	236,0 ± 48,47 ⁿ 251,3 ± 55,65 ⁿ	¹ 199,0 ± 60,5 ⁿ 227,6 ± 87,6	204,1 ± 73,6 ⁿ 234,3 ± 87,7 ⁿ	212,4 ± 94,8 ⁿ ² 207,5 ± 53,9 ⁿ	¹ 148,0 ± 86,4 ¹ 158,8 ± 66,9	1,000 1,000	0,010 0,085	1,000 1,000	0,083 <0,001

Примечание 1 - Здесь и в таблице 14: WBC –лейкоциты; NEUT – нейтрофильные лейкоциты; LYMH – лимфоциты; EOS – эозинофилы; BASO – базофилы; RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; MCV – средний объем эритроцита; MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроцитах; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; PLT (x 10⁹/л) – количество тромбоцитов.

Примечание 2 - см. примечания 1,2, 3 к таблице 6.

Примечание 3 – Статистическая значимость различий с контрольной группой (t-тест): ¹p ≤ 0,001; ²p ≤ 0,01; ³p < 0,05.

Необходимо отметить, что у всех включенных в исследование пациентов наименьший период между вакцинацией против коронавируса и развитием коронавирусной инфекции COVID-19 составил не менее 1 месяца, что исключало поствакцинальный генез тромбоцитопении.

Комплексный анализ гематологических показателей позволил установить, что до начала лечения синдром анемии был выявлен в первой основной группе у 24 человек (30,8%), в первой группе сравнения - у 6 человек (15,4%; $p = 0,116$); во второй основной группе - у 9 человек (32,1%), во второй группе сравнения - у 16 человек (34,0%; $p = 0,933$). Тромбоцитопения, определявшаяся как снижение количества тромбоцитов крови $< 150 \times 10^9$ клеток/л, выявлялась в первой основной группе у 8 человек (10,3%), в первой группе сравнения - у 4 человек (10,3%; $p = 0,747$); во второй основной группе - у 5 человек (17,9%), во второй группе сравнения - у 32 человек (68,1%; $p < 0,001$).

По данным ряда исследований, распространенность анемии значительно варьировала в разных клинических исследованиях в зависимости от возраста и коморбидности пациентов, достигая 61% у госпитализированных пациентов с подтвержденным выделением РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей [69, 129]. При этом пожилой и старческий возраст, более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, болезней почек, диабета, злокачественных заболеваний коррелируют с тяжестью анемии, которая, в свою очередь, повышает риск летального исхода, госпитализации в отделение интенсивной терапии и осложнений коронавирусной инфекции COVID-19. Умеренно выраженная тромбоцитопения являлась нередким проявлением вовлечения системы крови у больных коронавирусной инфекцией COVID-19, наблюдалась, по данным разных исследований, от 20% до более половины случаев течения COVID-19 у госпитализированных пациентов, не находящихся в критическом состоянии [186, 187]. Полученные результаты исследования показателей клинического анализа крови характеризуют когорты больных на первом и втором этапах исследования как репрезентативные по отношению к популяции госпитализированных больных COVID-19, для которых характерна лимфопения, тромбоцитопения, переменные

проявления анемии воспаления различных патогенетических механизмов, включающих гипоферремию вследствие повышенной продукции гепсидина под воздействием провоспалительных цитокинов, гиперферремию и увеличение внутриклеточного депонирования железа на фоне избыточной активации адаптивного иммунного ответа [68, 115, 116, 193].

3.2. Определение клинической эффективности методик дополнительного потребления кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19

Лекарственные средства с предполагаемой противовирусной активностью получали с сопоставимо высокой частотой пациенты в первой основной группе и в первой группе сравнения; во второй основной группе доля больных, получавших лекарственные средства с предполагаемой противовирусной активностью, была выше, чем во второй группе сравнения (таблица 10). Среди препаратов с предполагаемой противовирусной активностью у пациентов второй основной группы преобладали ремдесивир, молнупиравир. Все пациенты первой основной группы и первой группы сравнения не были вакцинированы против коронавирусной инфекции. Во второй основной группе и второй группе сравнения было иммунизировано против инфекции COVID-19 соответственно 5 человек (17,9 %) и 7 человек (14,9 %; $p = 0,754$). В опубликованных мета-анализах и исследованиях эффективности противовирусной терапии были установлены определенные протективные эффекты вакцинации в отношении риска развития пневмонии у больных COVID-19, удлиненного периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 [106, 188, 189]. Применение таких противовирусных лекарственных средств, как нирматрелвира/ритонавир, молнупиравир было связано со снижением рисков госпитализации и смерти, а также ускорением клиренса коронавируса SARS-CoV-2 при начале применения в первые 5 дней заболевания у пациентов с высоким охватом вакцинопрофилактикой инфекции COVID-19 [173, 181].

Таблица 10. Сравнительный анализ проведенного лечения в группах больных с инфекцией COVID-19

Группа лекарственных средств/ метод лечения	Группа больных											
	основная 1 (n = 78)		сравнения 1 (n = 39)		основная 2 (n = 28)		сравнения 2 (n = 47)		p1	p2	p3	p4
	Абс. числ о	%	Абс. числ о	%	Абс. числ о	%	Абс. числ о	%				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>Лекарственные средства с предполагаемой противовирусной активностью</i>												
интерферон бета-1b	12	15,4	6	15,4	0	0	0	0	0,786	-	0,063	0,007
фавипиравир	2	2,6	0	0	8	28,6	19	40,4	0,801	0,432	<0,001	<0,001
ремдесивир	0	0	0	0	10	35,7	2	4,3	-	<0,001	<0,001	0,498
гидроксихлорохин, мефлохин	61	78,2	30	76,9	0	0	0	0	0,937	-	<0,001	<0,001
лопинавир/ритонавир	13	16,7	6	15,4	0	0	0	0	0,929	-	0,049	0,007
умифеновир	2	2,6	3	7,7	0	0	9	19,1	0,419	0,022	0,963	0,225
молнупиравир	0	0	0	0	10	35,7	0	0	-	<0,001	<0,001	-
Всего:	71	91,0	34	87,2	26	92,9	29	61,7	0,747	0,007	0,923	0,016
<i>Лекарственные средства с возможным, опосредованным влиянием на АПФ2</i>												
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны)	13	16,7	8	20,5	10	35,7	15	31,9	0,798	0,803	0,067	0,328
<i>Лекарственные средства с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью</i>												
СГКС в т.ч. в дозах эквивалентных дексаметазону ¹	31	39,7	13	33,3	10	35,7	40	85,1	0,637	<0,001	0,881	<0,001
4-8 мг один раз в день	0	0	0	0	9	32,1	6	12,8	-	0,083	<0,001	0,030
12-20 мг один раз в день	31	39,7	13	33,3	1	3,6	34	72,3	0,637	<0,001	<0,001	<0,001

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
СГКС при COVID-19												
- среднетяжелой степени	10	12,8	2	5,1	3	10,7	17	36,2	0,332	0,032	0,965	= 0,001
- тяжелой степени тяжести	21	26,9	11	28,2	7	25,0	23	48,9	0,942	0,071	0,959	0,083
блокаторы рецепторов к ИЛ-6 и ингибиторы ИЛ-6	11	14,1	3	7,7	3	10,7	19	40,4	0,481	0,013	0,897	= 0,001
барицитиниб	0	0	0	0	1	3,6	2	4,3	-	1,000	0,591	0,498
Всего:	33	42,3	13	33,3	13	46,4	42	89,4	0,462	<0,001	0,877	<0,001
<i>Антитромботические лекарственные средства</i>												
антитромбоцитарные	4	5,1	3	7,7	5	17,9	2	4,3	0,890	0,095	0,093	0,655
НФГ	76	97,4	35	89,7	14	50,0	47	100	0,182	<0,001	<0,001	0,039
НМГ	9	11,5	5	12,8	17	60,7	0	0	0,958	<0,001	<0,001	0,015
ПОАК	3	3,8	1	2,6	5	17,9	8	17,0	0,857	1,000	0,047	0,036
Всего:	78	100	37	94,9	28	100	47	100	0,207	-	-	0,203
<i>Антибактериальные лекарственные средства</i>												
защищенные пенициллины	23	29,5	13	33,3	4	14,3	15	31,9	0,832	0,155	0,183	0,927
цефалоспорины III - V	70	89,7	31	79,5	16	57,1	17	36,2	0,216	0,126	<0,001	<0,001
карбапенемы	8	10,3	5	12,8	0	0	0	0	0,917	-	0,178	0,017
макролиды	66	84,6	32	82,1	0	0	0	0	0,929	-	<0,001	<0,001
респираторные фторхинолоны	25	32,1	13	33,3	2	7,1	7	14,9	0,944	0,470	0,019	0,079
оксазолидиноны	0	0	3	7,7	0	0	0	0	0,063	-	-	0,089
гликопептиды	0	0	0	0	3	10,7	1	2,1	-	0,144	0,023	1,000
Всего:	78	100	39	100	20	71,4	30	63,8	-	0,673	<0,001	<0,001

Примечание 1 - ¹Расчет доз системных глюкокортикостероидов в эквивалентных дексаметазону (по глюкокортикоидной активности)

проведен в соответствии с рекомендациями ВОЗ [82].

В настоящем исследовании длительность заболевания COVID-19 до госпитализации составила во второй основной группе $6,1 \pm 3,5$ дней (у 14 из 28 человек (50%) > 5 дней) и во второй группе сравнения $7,6 \pm 3,6$ дней (у 36 из 47 человек (76,6%) > 5 дней). В связи с этими особенностями течения заболевания, выявленные различия в получаемой противовирусной терапии между группами на втором этапе исследования оценены как не способные повлиять на исходы лечения. Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II, имеющих возможное влияние на активность АПФ2, опосредованную уровнем свободного ангиотензина типа II, было сопоставимо в основных группах и соответствующих группах сравнения на первом и втором этапах исследования. Сопоставимая доля больных первой основной группы и первой группы сравнения получали системные глюкокортикостероиды (СГКС), блокаторы рецепторов к ИЛ-6 или ингибиторы ИЛ-6 (таблица 10). Во второй основной группе удельный вес пациентов, получавших СГКС, были ниже, чем во второй группе сравнения. Это отличие было сопряжено с меньшим удельным весом пациентов во второй основной группе, которые принимали СГКС в режиме 12-20 мг (в эквивалентной дексаметазону дозе) один раз в день, чем во второй группе сравнения ($p < 0,001$; $1-\beta = 1,00$); прием СГКС в дозе, эквивалентной дексаметазону 4-8 мг один раз в день, был сопоставим в обеих группах на втором этапе исследования. Отличия в удельном весе больных, которые характеризовались одновременно среднетяжелым течением инфекции COVID-19 и приемом СГКС, на втором этапе исследования между второй основной группой и второй группой сравнения имели низкую мощность при оценке статистической значимости различий ($p = 0,032$; $1-\beta = 0,57$). Отличий между сравниваемыми группами по частоте сочетания тяжелой степени тяжести инфекции COVID-19 и приему СГКС не выявлялось, при этом все 7 пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 во второй основной группе получали низкие дозы СГКС, эквивалентные приему дексаметазона 4-8 мг в сутки; из 23 больных с тяжелой степенью тяжести COVID-19 во второй группе сравнения 4 человека получали указанные низкие дозы СГКС, а 19 человек – высокие дозы СГКС, эквивалентные приему дексаметазона 12-20 мг в сутки. Именно при тяжелом

течении инфекции COVID-19 была подтверждена эффективность применения СГКС, включая снижение летальности в краткосрочном периоде наблюдения [62, 96]. В этой связи различия между частотой применения СГКС в группах больных на втором этапе исследования оценены нами как не способные оказать влияние на основные клинические исходы заболевания. В то же время, применение высоких доз СГКС в период госпитального лечения больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, имело потенциал влияния на удлинение периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей пациентов, на что указывают результаты исследований ряда авторов [73].

Во второй основной группе удельный вес пациентов, получавших блокаторы рецепторов к ИЛ-6 и ингибиторы ИЛ-6, был ниже, чем во второй группе сравнения ($p = 0,013$; мощность исследования для оценки этих различий была низкой: $1-\beta = 0,7$). Препараты, направленные против системы ИЛ-6, применялись при тяжелой степени тяжести COVID-19 у 2 из 11 (18,2%) во второй основной группе и 6 из 24 (25,0%; $p = 1,0$) во второй группе сравнения; при среднетяжелом течении инфекции COVID-19 – 1 из 17 (5,9%) во второй основной группе и 13 из 23 (56,5%; $p = 0,003$) во второй группе сравнения. Ингибитор янус киназ 1,2 получали с сопоставимо ограниченной частотой больные второй основной группы и второй группы сравнения. Результаты проведенных мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований не установили влияние применения моноклональных антител к ИЛ-6 и его рецептору, ингибитора янус киназ 1/2 на клиренс коронавируса SARS-CoV-2, КТ динамику ассоциированной пневмонии у больных с инфекцией COVID-19 [102, 103]. Выявленные межгрупповые различия по применению вышеуказанных лекарственных средств были оценены нами как не способные оказать влияние на изучаемые исходы пневмонии у больных COVID-19.

Во всех изучаемых группах удельный вес больных, получавших лекарственные средства антитромботической терапии, был сопоставим и составил от 94,9% до 100%. Подавляющее большинство больных получали в течение всего периода госпитализации антикоагулянтную терапию, преимущественно представленную нефракционированным гепарином, низкими или средними

терапевтическими дозами низкомолекулярных гепаринов – эноксапарина натрия, надропарина кальция, парнопарина натрия. С более низкой частотой применялись прямые оральные антикоагулянты, включавшие ривароксабан.

Доли пациентов, получавших препараты антибактериальной терапии, в том числе при сопоставлении в зависимости от групп применявшихся антимикробных средств, были сопоставимы при сравнении первой основной и первой группы сравнения, также второй основной и второй группы сравнения. На втором этапе частота применения антибиотиков как при сопоставлении основных групп, так и групп сравнения, была ниже, что соответствовало изменениям, вносимым во временные методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Продолжительность курса дополнительного применения в комплексном лечении кофакторов ФМ составила в первой основной группе 13,5 (11,0; 18,0) дней и во второй основной группе 6,0 (6,0; 8,0) дней. После завершения курса лечения во всех группах пациентов сопоставимо снижалась до нормальных значений температура тела, при этом уменьшалась ЧСС и повышалось отношение SpO_2/FiO_2 (таблица 11). Более высокие показатели систолического и диастолического АД у пациентов второй основной группы после лечения были обусловлены высокой частотой коморбидной АГ, декомпенсации этого заболевания в период выздоровления в сравниваемых группах не наблюдалось.

При оценке исходов заболевания проводился сравнительный анализ продолжительности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей между группами пациентов в зависимости от включения в комплексное лечение дополнительной комбинированной терапии фолиевой кислотой, цианокобаламином и пиридоксином. Для всех больных из Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения были получены сведения о первом положительном и первом отрицательном результате молекулярно-генетического метода определения РНК SARS-CoV-2 в дыхательных путях (при отсутствии положительного результата при повторном исследовании в течение не менее одной недели). Между первой основной группой и первой

группой сравнения отсутствовали различия в удельном весе пациентов с периодом элиминации РНК SARS-CoV-2 до 8 дней (таблица 12). Доля пациентов с продолжительностью периода элиминации РНК SARS-CoV-2 ≤ 8 дней была во второй основной группе больше, чем во второй группе сравнения. Относительный риск достижения этого исхода во второй основной группе оказался в 7,4 (95% ДИ 3,2 – 17,3) раза выше по сравнению с частотой получения аналогичного результата во второй группе сравнения. Элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей в период госпитализации была достигнута у пациентов второй основной группы в 100% случаев, во второй основной группе – только у 29 больных (61,7%; $p < 0,001$).

Анализ распределения времени до наступления элиминации РНК SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей проводился с помощью метода построения кривых Kaplan-Meier при использовании критерия Gehan-Breslow для сравнения данных (рисунок 3). На первом этапе исследования не было установлено различий между кривыми Kaplan-Meier, построенными для первой основной группы и первой группы сравнения, а также в подгруппах, стратифицированных в зависимости от приема противовоспалительной терапии. На втором этапе исследования выявлено сокращение времени до наступления изучаемого исхода во второй основной группе при сопоставлении со второй группой сравнения, а также в стратифицированных в зависимости от применения противовоспалительной терапии подгруппах второй основной группы при сопоставлении с соответствующими стратами второй группы сравнения. В страты противовоспалительной терапии включались пациенты, пролечавшие СГКС, препараты с эффектами, направленными против системы ИЛ-6, ингибиторы янускиназ 1,2.

Оценка влияния применения в комплексном лечении кофакторов ФМ на распределение времени до наступления элиминации РНК SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей для всех изучаемых групп и стратифицированных подгрупп проводилась путем построения скорректированных кривых на основе моделей регрессии Кокса, стандартизированных по ковариатным факторам (рисунок 4).

Таблица 11. Сравнительная характеристика результатов объективного обследования больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, после лечения

Показатель	Группа больных							
	основная 1 (n = 78)	сравнения 1 (n = 39)	основная 2 (n = 28)	сравнения 2 (n = 47)	p1	p2	p3	p4
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD				
t, °C	36,6 ± 0,2	36,6 ± 0,2	36,6 ± 0,1	36,6 ± 0,2	0,306	0,306	0,306	0,306
ЧДД, раз в мин.	17,7± 1,5	17,6 ± 1,1	17,7 ± 0,7	19,5 ± 1,9	1,000	<0,001	1,000	<0,001
ЧСС, ударов в мин.	77,3 ± 10,4	75,4 ± 10,1 ⁿ	67,6 ⁿ ± 7,0	72,0± 9,8 ⁿ	1,000	0,233	<0,001	0,947
АД систолическое, мм рт. ст.	123,3 ± 12,2	124,6 ± 14,1 ⁿ	129,1 ± 11,0	120,0 ± 12,7 ⁿ	1,000	0,002	0,021	0,578
АД диастолическое, мм рт. ст.	76,3 ± 8,7	76,8 ± 8,0 ⁿ	81,5 ± 6,8	74,5 ± 8,6 ⁿ	1,000	<0,001	0,006	1,000
SpO ₂ /FiO ₂	445,3 ± 54,1	458,5 ± 12,5	457,8 ± 4,2	418,8 ± 86,2	0,679	0,679	0,679	0,679

Примечание - см. примечания 1,2, к таблице 6.

Таблица 12. Сравнительная оценка продолжительности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей больных пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19

Продолжительность периода элиминации коронавируса	Группа больных											
	основная 1 (n = 78)		сравнения 1 (n = 39)		основная 2 (n = 28)		сравнения 2 (n = 47)		p1	p2	p3	p4
	Абс. Число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%				
≤ 8 дней	22	28,2	12	30,8	22	78,6	5	10,6	0,943	< 0,001	< 0,001	0,039
> 8 дней	56	71,8	27	69,2	6	21,4	42	89,4	0,943	< 0,001	< 0,001	0,039

Примечание – см. примечание к таблице 1.

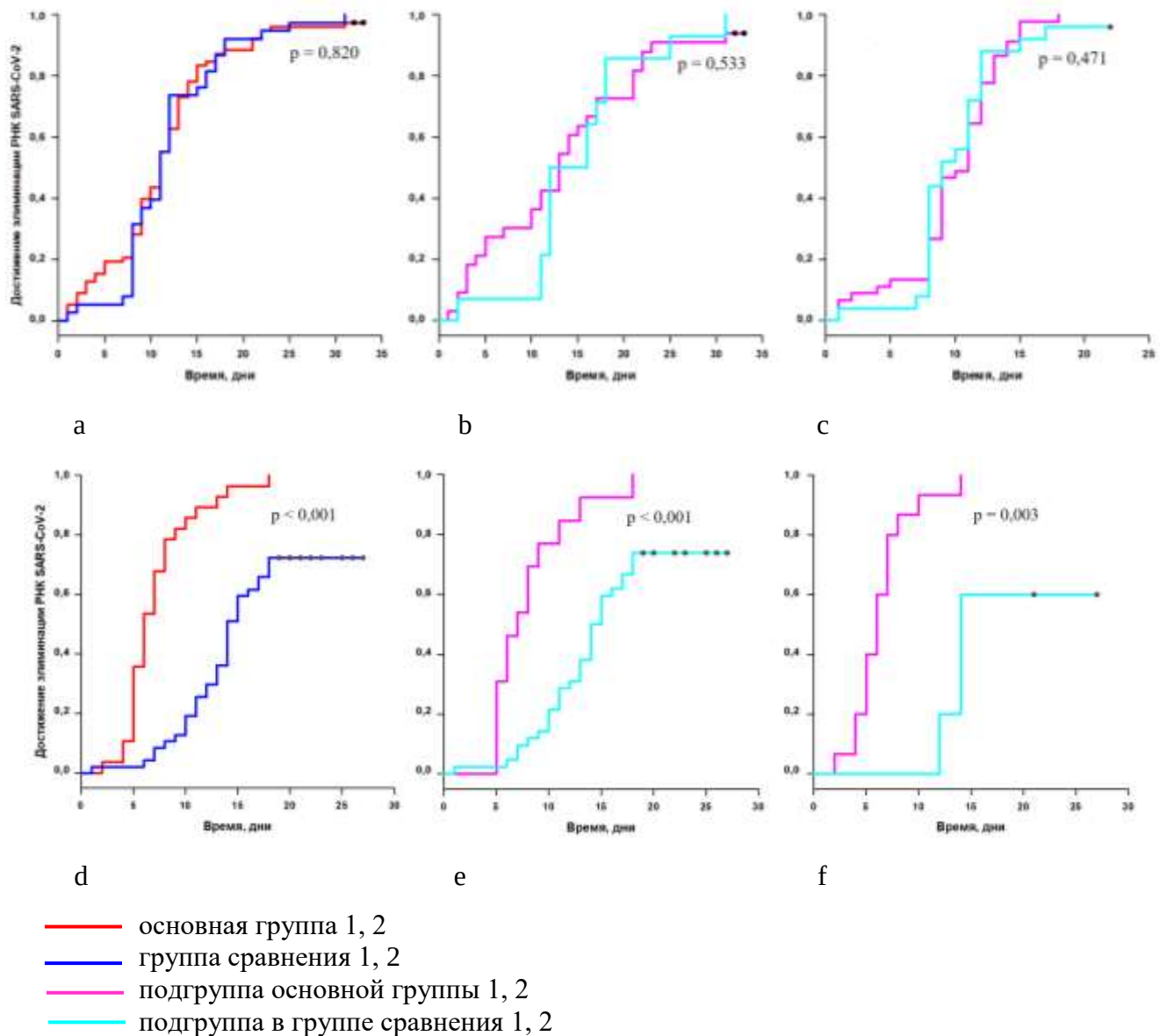


Рисунок 3. Кривые распределения времени до наступления элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей в зависимости от применения в комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида (период наблюдения до 30 дней). Анализ кривых Kaplan-Meier с применением функции Gehan-Breslow при сопоставлении данных. Примечание – Здесь и на рисунке 4 для первого этапа исследования: а) основная группа 1 и группа сравнения 1, б) подгруппы с применением противовоспалительной терапии в основной группе 1 и группе сравнения 1, в) подгруппы без применения противовоспалительной терапии в основной группе 1 и группе сравнения 1. Для второго этапа исследования: д) основная группа 2 и группа сравнения 2, е) подгруппы с применением противовоспалительной терапии в основной группе 2 и группе сравнения 2, ф) подгруппы без применения противовоспалительной терапии в основной группе 2 и группе сравнения 2.

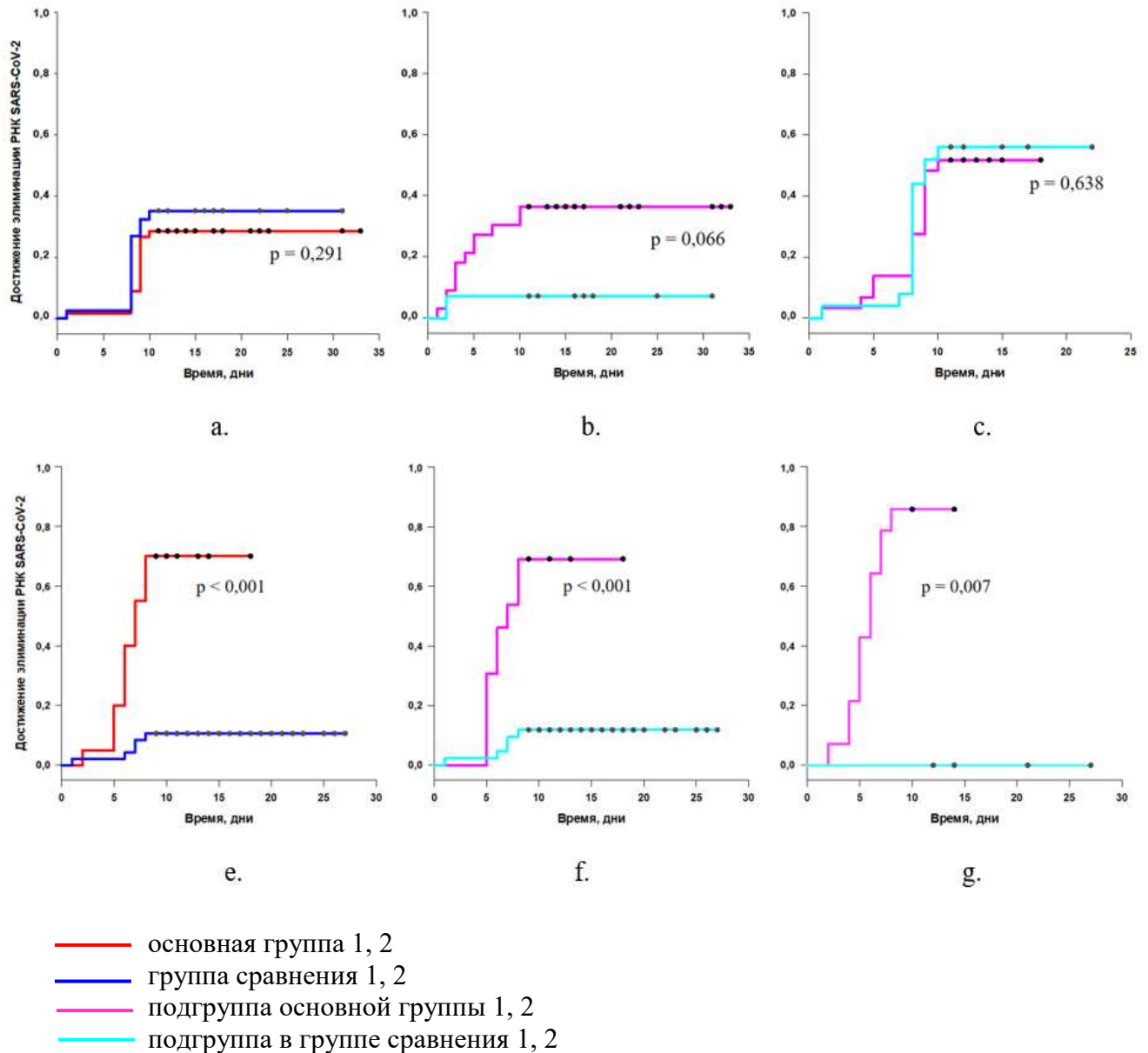


Рисунок 4. Скорректированные кривые распределения времени до наступления элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей в зависимости от применения в комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида (период наблюдения до 30 дней). Анализ на основе моделей регрессии Кокса с применением прямой стандартизацией по ковариатным факторам возраста, индекса массы тела (ИМТ), отношения $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$, количества эритроцитов и уровня гемоглобина крови, количества лимфоцитов и тромбоцитов крови; дополнительной стандартизации на втором этапе по концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Примечание – см. к рисунку 3.

При построении скорректированных кривых применялись прямой метод стандартизации по ковариатным показателям и стратификация по подгруппам в зависимости от видов комплексного лечения. Результаты сравнения скорректированных кривых распределения времени до наступления элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей показали, что применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида на втором этапе исследования значимо повышало вероятность достижения продолжительности времени не более 8 дней до наступления элиминации РНК SARS-CoV-2 из верхних дыхательных, независимо от возраста и индекса массы тела (ИМТ) пациента, отношения $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$, структуры популяций клеток периферической крови и уровня гемоглобина крови, от концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов в крови. Это влияние сохранялось в подгруппах пациентов второй основной группы, стратифицированных в зависимости от получения в комплексном лечении препаратов с противовоспалительными и иммуносупрессивными эффектами.

При оценке результатов лечения с применением шкал оценки тяжести состояния больных с инфекцией COVID-19 установлено, что в первой и во второй основных группах наблюдалось улучшение показателей по всем применявшимся шкалам – NEWS, qSOFA, 4C Mortality, BO3 (рисунок 5). В обеих группах сравнения отсутствовала динамика показателей степени тяжести состояния больных при оценке по шкале qSOFA, во второй группе сравнения - по шкале BO3. Положительная динамика уменьшения балльных оценок тяжести, при оценке средневзвешенной разницы после лечения, по шкалам NEWS и 4C Mortality была более выраженной во второй основной группе, чем во второй группе сравнения.

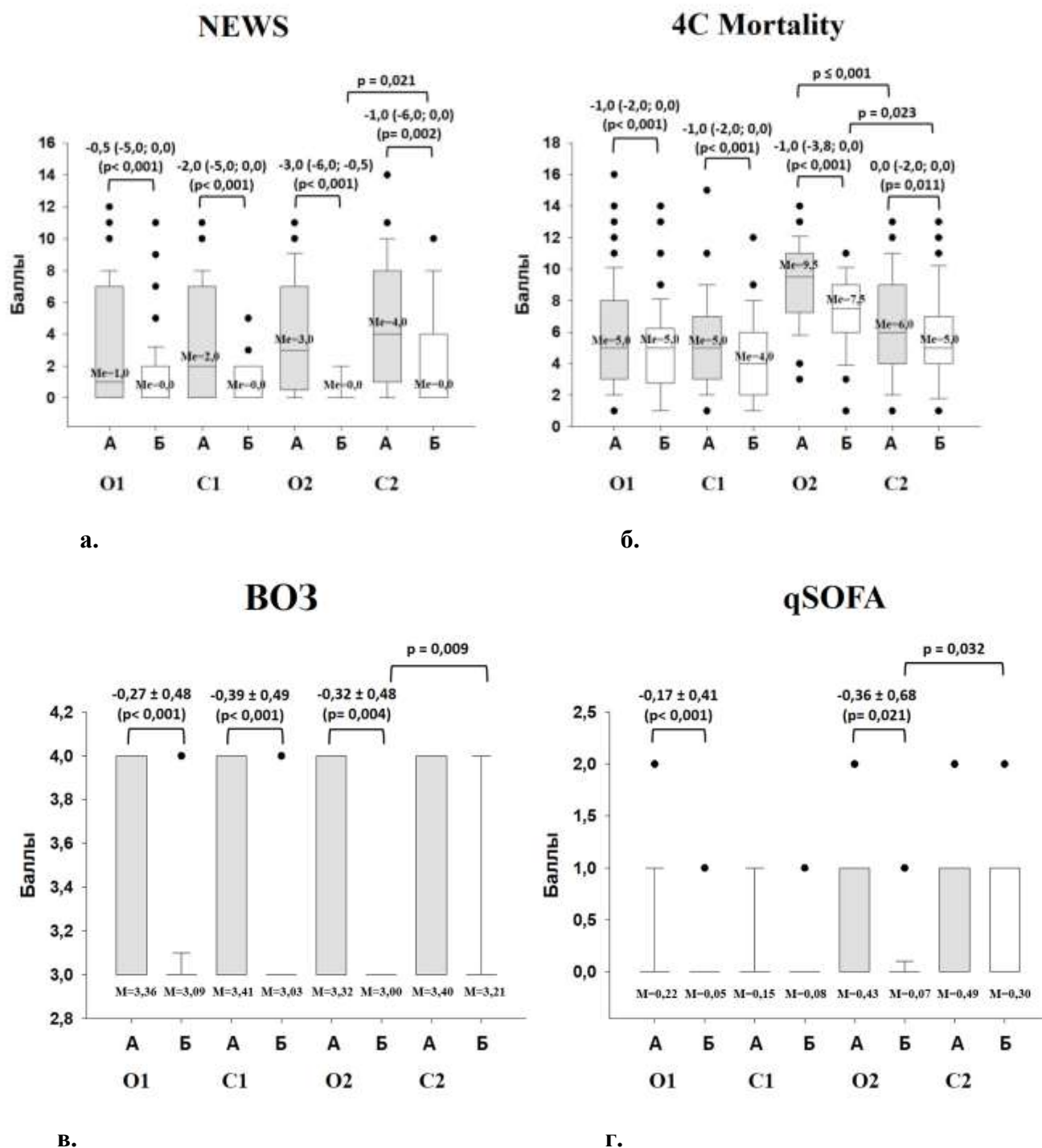


Рисунок 5. Динамика оценок тяжести состояния больных пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19, после лечения при оценке по валидированным шкалам NEWS (а), 4C Mortality (б), BO3 (в), qSOFA (г).

Примечание – O1 - основная группа 1; C1 - группа сравнения 1; O2 - основная группа 2; C2 - группа сравнения 2. А – до лечения; Б – после лечения.

Уменьшение степени тяжести заболевания не менее, чем на 3 балла, при оценке по шкале 4C Mortality на 7-й день госпитализации было достигнуто во второй основной группе у 9 больных (32,1%), удельный вес пациентов во второй группе сравнения с аналогичным результатом был существенно ниже – у 5 человек (10,6%; $p = 0,045$). Относительный риск уменьшения оценки тяжести состояния больных второй основной группы на 3 балла и более составил 3,0 (при 95% доверительном интервале 1,1 – 8,1) при сопоставлении с частотой получения аналогичного результата у пациентов второй группы сравнения. После лечения показатели оценки тяжести состояния пациентов по шкалам NEWS, qSOFA, BO3 оказались ниже, чем во второй группе сравнения (таблица 13). При этом во второй основной группе оценка состояния здоровья больных по шкале 4C Mortality сохранялась после лечения более тяжелой, чем в соответствующей группе сравнения, что в определенной степени объясняется такими факторами, как наиболее высокий индекс коморбидности и наиболее короткие сроки стационарного лечения в указанной основной группе.

Проведена оценка динамических изменений показателей клинического анализа крови после лечения. Определение показателей проводилось у пациентов первой основной группы и первой группы сравнения на 11-14 день терапии, у больных второй основной группы и второй группы сравнения – на 7-10 день лечения. После лечения во всех группах больных, кроме первой группы сравнения, абсолютное количество лимфоцитов возросло у мужчин и женщин, что указывало на восстановление иммунитета (рисунок 6). На этом фоне у мужчин и женщин первой основной группы и первой группы сравнения наблюдалось незначительное снижение содержания эритроцитов в крови, на втором этапе исследования небольшое уменьшение количества эритроцитов отмечалось только у мужчин второй основной группы. Увеличение содержания тромбоцитов в крови отмечалось лишь в первой основной группе и второй группе сравнения, независимо от пола.

Таблица 13. Сравнительная оценка тяжести состояния больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, с использованием стандартизированных шкал NEWS, qSOFA, 4C Mortality Score после лечения

Шкала оценки тяжести	Группа больных							
	основная 1	сравнения 1	основная 2	сравнения 2	p1	p2	p3	p4
	(n = 78)	(n = 39)	(n = 28)	(n = 47)				
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD				
NEWS, баллы	1,01 ± 2,09	0,82 ± 1,19	0,36 ± 0,78	2,15 ± 3,26	0,581	0,021	0,161	0,304
qSOFA, баллы	0,05 ± 0,22	0,08 ± 0,27	0,07 ± 0,26	0,30 ± 0,51	0,588	0,032	0,700	0,018
4C Mortality, баллы	4,89 ± 2,86	4,51 ± 2,86	7,29 ± 2,37	5,81 ± 3,09	0,405	0,033	<0,001	0,032
Порядковая ВОЗ, баллы	3,09 ± 0,29	3,03 ± 0,16	3,00 ± 0,00	3,21 ± 0,41	0,200	0,009	0,104	0,010

Примечание 1 – Показатели определялись в первой основной группе и в первой группе сравнения на 11-14 день, во второй основной группе и второй группе сравнения – на 7-10 день.

Примечание 2 - см. примечания 1,2, к таблице 6.

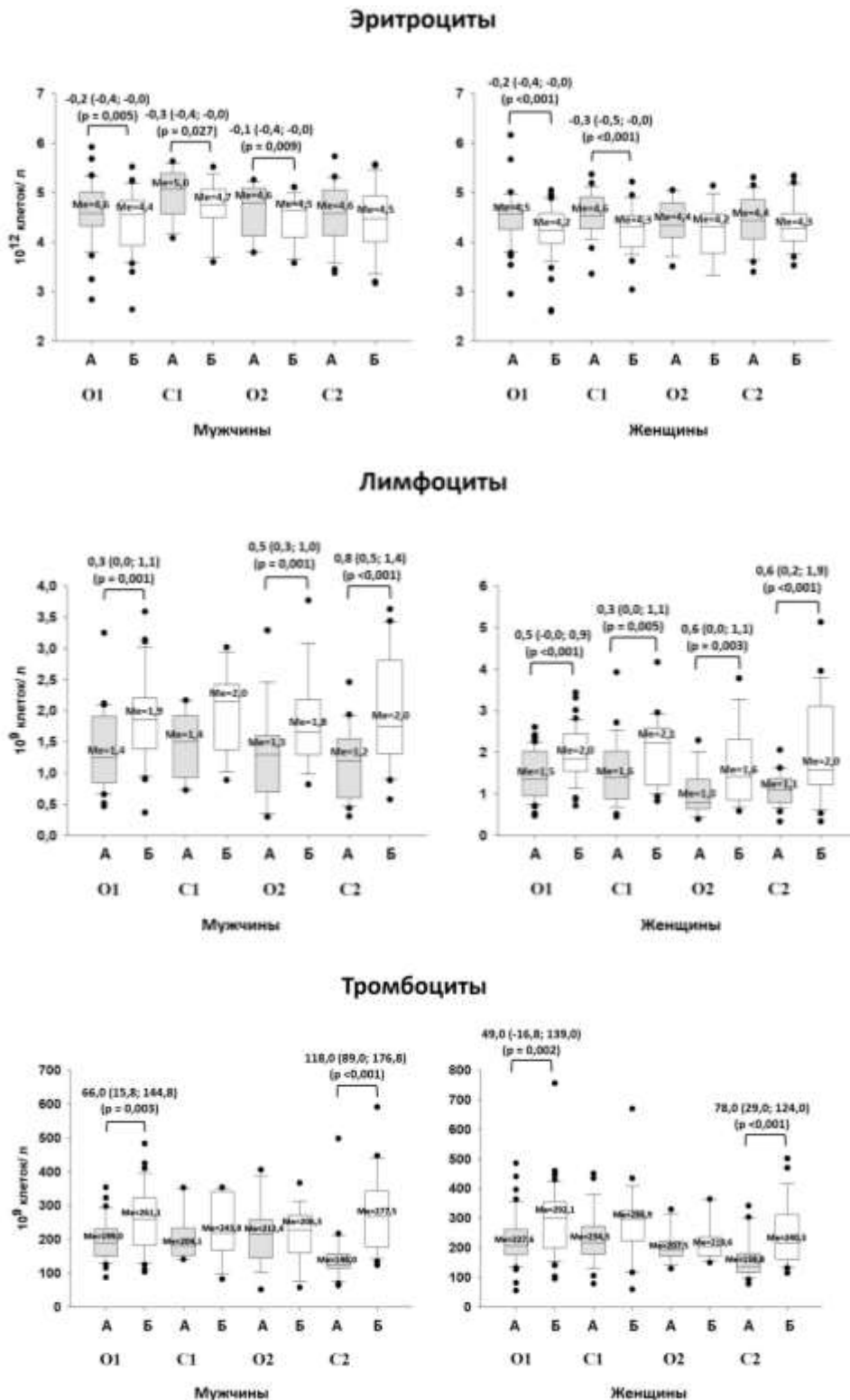


Рисунок 6. Динамика показателей эритроцитов, лимфоцитов и тромбоцитов у больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, на фоне лечения. А – до лечения; Б – после лечения. O1 - основная группа 1; C1 - группа сравнения 1; O2 - основная группа 2; C2 - группа сравнения 2. М – мужчины, Ж – женщины.

После лечения между группами больных отсутствовали различия по всем изучавшимся показателям клинического анализа крови (таблица 14). Количество эритроцитов в крови после лечения оставалось более низким у мужчин во всех группах больных по сравнению с контрольными референсными значениями, у женщин количество эритроцитов было снижено по сравнению с контрольными показателями только в первой основной группе. HGB оставался сопоставимо более низким во всех группах пациентов, независимо от пола, по сравнению с контрольной группой. MCH было ниже у мужчин первой основной группы и первой группы сравнения, у женщин первой группы сравнения и второй основной группы по сравнению с контрольными значениями, при этом различия между всеми группами пациентов отсутствовали, независимо от пола. Небольшое относительное снижение содержания лимфоцитов в крови наблюдалось во второй основной группе и второй группе сравнения, что было связано, с наибольшей вероятностью, с более коротким периодом наблюдения этих пациентов. После лечения количество тромбоцитов крови во всех группах больных не отличалось от соответствующих контрольных значений. При анализе частоты встречаемости анемического синдрома после лечения установлено ее увеличение в первой группе сравнения до 16 человек (41,0 %; $p = 0,024$), в остальных группах изменений удельного веса больных с анемическим синдромом в динамике не наблюдалось. После лечения удельный вес пациентов с тромбоцитопенией уменьшился во второй группе сравнения, при этом тромбоцитопения определялась с сопоставимой частотой в первой основной группе у 8 человек (10,3%), в первой группе сравнения – у 3 человек (7,7%; $p = 0,911$); во второй основной группе – у 3 человек (10,7%), во второй группе сравнения – у 7 человек (14,9%; $p = 0,735$).

Выявленные в нашем исследовании динамические изменения пулов эритроцитов и тромбоцитов крови согласуются с экспериментальными данными об инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 эритроидных ядерных клеток, мегакариоцитов и тромбоцитов [24, 48, 183].

Таблица 14. Показатели клинического анализа крови у больных инфекцией COVID-19 после лечения

Показатель	Контрольная группа муж. (n = 683) жен. (n = 770)	Группа больных							
		основная 1 муж. (n = 32) жен. (n = 46)	сравнения 1 муж. (n = 13) жен. (n = 26)	основная 2 муж. (n = 15) жен. (n = 13)	сравнения 2 муж. (n = 22) жен. (n = 25)	p1	p2	p3	p4
		M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RBC, x 10 ¹² /л муж. жен.	5,03 ± 0,38 ⁿ 4,45 ± 0,35 ⁿ	¹ 4,43 ± 0,62 ⁿ ¹ 4,21 ± 0,52	³ 4,72 ± 0,53 ⁿ 4,27 ± 0,45 ⁿ	¹ 4,45 ± 0,47 ⁿ 4,21 ± 0,54 ⁿ	¹ 4,49 ± 0,65 ⁿ 4,34 ± 0,47 ⁿ	0,391 0,978	0,391 0,978	0,391 0,978	0,391 0,978
HGB, г/л муж. жен.	153,4 ± 10,2 ⁿ 133,0 ± 10,3 ⁿ	¹ 133,3 ± 17,4 ⁿ ¹ 122,5 ± 16,6 ⁿ	² 140,1 ± 16,7 ⁿ ¹ 123,3 ± 13,1	¹ 131,6 ± 13,5 ⁿ ² 122,6 ± 14,2 ⁿ	¹ 135,0 ± 21,0 ³ 126,0 ± 16,5	0,381 0,962	0,381 0,962	0,381 0,962	0,381 0,962
HCT, % муж. жен.	45,23 ± 2,92 ⁿ 40,17 ± 2,83 ⁿ	¹ 40,32 ± 5,10 ⁿ ¹ 36,31 ± 4,16 ⁿ	42,74 ± 5,57 ⁿ ¹ 37,30 ± 2,92	¹ 40,92 ± 3,96 ⁿ 38,63 ± 5,01 ⁿ	³ 42,39 ± 6,34 ⁿ 40,56 ± 5,10 ⁿ	0,512 1,000	0,512 1,000	0,512 0,516	0,512 0,240
MCV, фл муж. жен.	90,23 ± 4,25 ⁿ 90,41 ± 4,04 ⁿ	¹ 95,09 ± 7,34 91,33 ± 6,28 ⁿ	92,44 ± 4,66 ⁿ 91,00 ± 5,43 ⁿ	92,29 ± 7,90 ⁿ 91,92 ± 4,77 ⁿ	¹ 94,46 ± 3,82 ⁿ ² 93,59 ± 5,93 ⁿ	0,687 0,478	0,687 0,478	0,687 0,478	0,687 0,478
MCH, пг муж. жен.	30,58 ± 1,35 ⁿ 30,05 ± 1,49 ⁿ	² 29,71 ± 1,89 28,87 ± 4,34	¹ 28,88 ± 1,73 ⁿ ¹ 28,37 ± 1,82 ⁿ	29,65 ± 2,38 ⁿ ³ 29,22 ± 1,43 ⁿ	30,07 ± 1,99 ⁿ 29,07 ± 2,44	0,561 0,233	0,561 0,233	0,561 0,233	0,561 0,233
WBC, x 10 ⁹ /л муж. жен.	6,93 ± 1,82 ⁿ 6,61 ± 1,87 ⁿ	6,88 ± 2,70 ⁿ 6,48 ± 2,27	7,35 ± 2,03 ⁿ 6,81 ± 2,49 ⁿ	7,30 ± 1,76 ⁿ 6,51 ± 2,31 ⁿ	² 8,67 ± 3,25 ³ 8,77 ± 4,78	0,409 0,139	0,409 0,139	0,409 0,139	0,409 0,139
NEUT, x 10 ⁹ /л муж. жен.	3,78 ± 1,31 ⁿ 3,72 ± 1,37 ⁿ	4,35 ± 2,30 ⁿ 3,82 ± 2,01	4,69 ± 1,85 ⁿ 4,15 ± 2,13	² 4,72 ± 1,44 ⁿ 4,31 ± 2,01 ⁿ	² 5,80 ± 2,99 ² 5,99 ± 4,25	0,464 0,065	0,464 0,065	0,464 0,065	0,464 0,065

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NEUT, % муж. жен.	54,69 ± 8,54 ⁿ 56,71 ± 9,11 ⁿ	³ 59,90 ± 14,53 ⁿ 58,17 ± 11,46 ⁿ	61,74 ± 13,27 ⁿ 59,81 ± 10,72 ⁿ	¹ 65,00 ± 10,80 ⁿ ³ 65,00 ± 13,38 ⁿ	¹ 66,05 ± 12,03 ⁿ ¹ 66,44 ± 13,44 ⁿ	0,335 0,823	0,335 0,726	0,335 0,261	0,335 0,231
LYMH, x 10 ⁹ /л муж. жен.	2,21 ± 0,60 ⁿ 2,05 ± 0,59 ⁿ	1,85 ± 0,74 ⁿ 1,96 ± 0,64 ⁿ	1,97 ± 0,65 ⁿ 2,05 ± 0,80 ⁿ	1,83 ± 0,73 ⁿ 1,61 ± 0,91 ⁿ	2,03 ± 0,91 ⁿ 2,04 ± 1,22 ⁿ	0,802 0,278	0,802 0,278	0,802 0,278	0,802 0,278
LYMH, % муж. жен.	32,74 ± 7,67 ⁿ 32,12 ± 8,10 ⁿ	29,78 ± 12,30 ⁿ 31,76 ± 10,32 ⁿ	28,26 ± 11,99 ⁿ 31,56 ± 9,78 ⁿ	² 25,80 ± 9,12 ³ 25,31 ± 11,72 ⁿ	¹ 24,64 ± 10,62 ⁿ ² 25,40 ± 11,97 ⁿ	0,381 0,996	0,381 0,980	0,381 0,215	0,381 0,199
EOS, x 10 ⁹ /л муж. жен.	0,17 ± 0,10 ⁿ 0,14 ± 0,09 ⁿ	¹ 0,09 ± 0,10 ² 0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,13 ¹ 0,08 ± 0,09	0,13 ± 0,12 0,10 ± 0,09 ⁿ	¹ 0,08 ± 0,07 ¹ 0,06 ± 0,09	0,781 0,306	0,781 0,306	0,781 0,306	0,781 0,306
EOS, % муж. жен.	2,33 ± 1,32 ⁿ 2,07 ± 1,28 ⁿ	¹ 1,21 ± 1,59 ¹ 1,26 ± 1,47	1,23 ± 2,09 ¹ 0,97 ± 0,92	1,80 ± 1,42 ⁿ 1,85 ± 1,86	¹ 0,55 ± 0,86 ¹ 0,64 ± 1,04 ^o	0,053 0,113	0,053 0,113	0,053 0,113	0,053 0,113
PLT, x 10 ⁹ /л муж. жен.	236,00 ± 48,47 ⁿ 251,30 ± 55,65 ⁿ	261,10 ± 94,73 ⁿ ² 292,10 ± 113,70	243,80 ± 94,43 ⁿ 286,90 ± 119,91	206,30 ± 83,48 ⁿ 218,60 ± 69,94	277,50 ± 111,37 ⁿ 240,30 ± 104,21	0,170 1,000	0,170 1,000	0,170 0,181	0,170 0,456

Примечание 1 - Здесь и в таблице 9: WBC – лейкоциты; NEUT – нейтрофильные лейкоциты; LYMH – лимфоциты; EOS – эозинофилы; BASO – базофилы; RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; MCV – средний объем эритроцита; MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроцитах; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; PLT (x 10⁹/л) – количество тромбоцитов.

Примечание 2 - см. примечания 1,2, 3 к таблице 6.

Примечание 3 – Статистическая значимость различий с контрольной группой (t-тест): ¹p ≤ 0,001; ²p ≤ 0,01; ³p < 0,05.

Получившая развитие концепция о роли легких в экстрамедулярном кроветворении позволяет установить связь между вариабельностью течения анемического синдрома и тромбоцитопении при тяжелых респираторных инфекциях, в том числе обусловленной коронавирусом SARS-CoV-2 [117, 133].

При анализе нежелательных реакций на применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина в комплексном лечении пневмонии у больных с COVID-19 в основной группе 1 отмечались аллергические реакции в форме крапивницы у 1 человека (1,3%), в основной группе 2 нежелательные реакции не определялись. Во всех изучаемых группах больных отсутствовали случаи летальных исходов.

3.3. Оценка компьютерно-томографических исходов пневмонии при дополнительном потреблении кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении инфекции COVID-19

Изучение КТ исходов пневмонии проводилось у пациентов с доступными для анализа результатами из электронных базах записей КТ легких. Оценка результатов проводилась до включения в исследование; после завершения госпитального лечения. Интервалы времени между первой КТ легких и выполнением исследования в динамике после лечения составили в первой основной группе 12,0 (9,0; 16,0) дней против первой группы сравнения –11,0 (8,0; 14,0) дней ($p = 0,241$); во второй основной группе –7,0 (6,0; 8,0) дней против второй группы сравнения –11,0 (8,0; 14,0) дней ($p = 0,009$). При исходном сопоставлении основных групп и соответствующих групп сравнения установлено отсутствие различий по частоте встречаемости каждой градации общего объема вовлечения паренхимы легких по «эмпирической» шкале КТ 0-4 (таблица 15). Во всех изучаемых группах преобладали пациенты с общим объемом вовлечения паренхимы легких в воспалительный процесс в диапазоне от 5% до 49% (КТ-1, КТ-2).

Таблица 15. Сравнительная характеристика объема вовлечения паренхимы легких при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, по данным количественного автоматизированного анализа КТ легких, до лечения

Показатель	Группа больных											
	основная 1 (n = 35)		сравнения 1 (n = 23)		основная 2 (n = 16)		сравнения 2 (n = 19)		p1	p2	p3	p4
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%				
Оценка общего объема вовлечения паренхимы легких по «эмпирической шкале»												
КТ-1	14	40,0	10	43,5	5	31,3	6	31,6	0,993	0,730	0,774	0,638
КТ-2	12	34,3	6	26,1	5	31,3	12	63,2	0,711	0,123	0,915	0,035
КТ-3	9	25,7	6	26,1	3	18,8	1	5,3	0,783	0,299	0,735	0,105
КТ-4	0	0	1	4,3	3	18,8	0	0	0,397	0,086	0,027	1,000
Бальная оценка вовлечения паренхимы легких с паттерном «матового стекла»												
0 баллов	0	0	0	0	4	25	2	10,5	-	0,379	0,007	0,199
1 балл	0	0	0	0	1	6,3	0	0	-	0,457	0,314	-
2 балла	23	65,7	15	65,2	3	18,8	13	68,4	0,808	0,009	0,005	0,913
3 балла	11	31,4	8	34,8	7	43,8	4	21,1	0,984	0,282	0,590	0,524
4 балла	1	2,9	0	0	1	6,3	0	0	1,000	0,457	0,533	-
Бальная оценка вовлечения паренхимы легких с паттерном консолидации												
0 баллов	8	22,9	7	30,4	7	43,8	7	36,8	0,735	0,945	0,187	0,913
2 балла	25	71,4	13	56,5	4	25,0	11	57,9	0,376	0,106	0,005	0,823
3 балла	2	5,7	2	8,7	5	31,3	1	5,3	0,645	0,073	0,025	1,000
4 балла	0	0	1	4,3	0	0	0	0	0,397	-	-	1,000

Примечание – см. примечание к таблице 1.

Вторая основная группа отличалась от первой основной группы больных несколько большим удельным весом пациентов с объемом вовлечения паренхимы легких $>75\%$ (КТ-4).

При сопоставлении пациентов в изучаемых группах по распространенности КТ паттерна «матового стекла» (при использовании разработанной нами пятибалльной шкалы) определено, что удельный вес пациентов с оценкой КТ паттерна «матового стекла» 2 балла (5 – 25%) во второй основной группе был ниже, чем в соответствующей второй группе сравнения, а также в первой основной группе. Преобладающей оценкой объема КТ паттерна «матового стекла» во второй основной группе было 3 балла (26 - 49%), при этом значимых отличий от второй группы сравнения и первой основной группы по этому параметру не выявлялось. Частота встречаемости оценки КТ паттерна «матового стекла» 3 балла была сопоставима невелика во всех изучаемых группах пациентов, оценка 4 балла (50 - 75%) наблюдалась в единичных случаях. Первая и вторая основные группы больных не отличались от соответствующих первой и второй групп сравнения по частоте встречаемости КТ паттерна консолидации и фиброза паренхимы легких до начала лечения. При этом удельный вес пациентов с оценкой распространения КТ-паттерна консолидации 3 балла (26 – 49 % от общего объема легких при отсутствии симптома «сотового» легкого) во второй основной группе был выше, чем в первой основной группе, за счет более низкого удельного веса во второй основной группе распространения данного КТ-паттерна с оценкой 2 балла (5 – 25 % от общего объема легких при отсутствии симптома «сотового» легкого). Во всех изучаемых группах пациентов распространенность оценки КТ паттерна консолидации и фиброза 4 балла (50–75 % от общего объема легких, без симптома «сотового» легкого) была представлена единичными случаями, оценка данного паттерна 5 баллов в группах больных отсутствовала.

До лечения в 100% случаев у пациентов первой основной группы и первой группы сравнения наблюдался КТ симптом «матового стекла», а также у сопоставимо большей части пациентов обеих групп на первом этапе исследования выявлялся КТ симптом консолидации паренхимы легких (таблица 16).

Таблица 16. Сравнительная характеристика частоты встречаемости КТ-симптомов пневмонии, обусловленной COVID-19, по данным визуальной оценки до лечения

КТ-симптом	Группа больных											
	основная 1 (n = 35)		сравнения 1 (n = 23)		основная 2 (n = 16)		сравнения 2 (n = 19)		p1	p2	p3	p4
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%				
«матовое стекло»	35	100	23	100	11	68,8	17	89,5	-	0,207	0,002	0,199
консолидация паренхимы легких	27	77,1	16	69,6	9	56,3	12	63,2	0,735	0,945	0,187	0,913
«булыжная мостовая»	0	0	0	0	2	12,5	2	10,5	-	1,000	0,094	0,199
«дерево в почках»	0	0	0	0	2	12,5	0	0	-	0,202	0,094	-

Примечание – см. примечание к таблице 1.

Во второй основной группе и второй группе сравнения определялась сопоставимо высокая частота встречаемости наиболее типичных КТ симптомов, включая «матовое стекло» и консолидацию паренхимы легких; КТ симптомы «булыжной мостовой» и «деревя в почках» наблюдались редко, различия по частоте встречаемости этих симптомов в группах больных не выявлялись

У пациентов второй основной группы частота встречаемости КТ симптома «матового стекла» была ниже, чем в первой основной группе, при одинаковой частоте ассоциирующихся с менее благоприятным прогнозом исходов пневмонии КТ симптомов консолидации паренхимы легких и «булыжной мостовой». Во всех изучаемых группах КТ паттерны пневмонии были типичны для пациентов с коронавирусной инфекцией [55].

На первом этапе исследования, между первой основной группой и первой группой сравнения, после лечения не наблюдались отличия по удельному весу пациентов с различными градациями оценок как общего объема вовлечения паренхимы легких, так и распространения КТ паттернов «матового стекла», а также консолидации и фиброза паренхимы легких (таблица 17). На втором этапе исследования после лечения у пациентов второй основной группы, при сопоставлении со второй группой сравнения, наблюдалась более высокая частота отсутствия вовлечения паренхимы легких в патологический процесс с КТ паттерном консолидации (0 баллов) – у 43,8% больных против 5,3% пациентов. Относительный риск отсутствия консолидации паренхимы легких после лечения у пациентов второй основной группы при сопоставлении со второй группой сравнения составил 8,3 (95% ДИ 1,1 - 60,6; $p = 0,013$) в краткосрочном периоде наблюдения от момента первого рентгенологического подтверждения диагноза пневмонии, составившем 11, 3 дня (95% ДИ 1 - 22 дня). После лечения вторая основная группа и вторая группа сравнения не отличались по частоте встречаемости различных оценок общего объема вовлечения паренхимы легких, а также распространения КТ паттерна «матового стекла».

Таблица 17. Сравнительная характеристика объема вовлечения паренхимы легких при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, по данным автоматизированного анализа КТ легких, после лечения

Показатель	Группа больных											
	основная 1 (n = 35)		сравнения 1 (n = 23)		основная 2 (n = 16)		сравнения 2 (n = 19)		p1	p2	p3	p4
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%				
Оценка общего объема вовлечения паренхимы легких по «эмпирической шкале»												
КТ-0	1	2,9	0	0	3	18,8	0	0	1,000	0,086	0,086	-
КТ-1	9	25,7	4	17,4	5	31,3	8	42,1	0,673	0,756	0,742	0,155
КТ-2	14	40,0	12	52,2	3	18,8	8	42,1	0,521	0,264	0,241	0,734
КТ-3	7	20,0	6	26,1	3	18,8	3	15,8	0,824	1,000	1,000	0,477
КТ-4	4	11,4	1	4,3	2	12,5	0	0	0,639	0,202	1,000	1,000
Бальная оценка вовлечения паренхимы легких с паттерном «матового стекла»												
0 баллов	0	0	1	4,3	5	31,3	4	21,1	0,397	0,700	0,002	0,158
1 балл	1	2,9	0	0	0	0	0	0	1,000	-	1,000	-
2 балла	16	45,7	12	52,2	4	25,0	12	63,2	0,831	0,055	0,273	0,687
3 балла	18	51,4	9	39,1	6	37,5	3	15,8	0,516	0,245	0,534	0,186
4 балла	0	0	1	4,3	1	6,3	0	0	0,397	0,457	0,314	1,000
Бальная оценка вовлечения паренхимы легких с паттерном консолидации												
0 баллов	5	14,3	3	13,0	7	43,8	1	5,3	1,000	0,013	0,033	0,613
1 балл	0	0	0	0	2	12,5	0	0	-	0,202	0,094	-
2 балла	22	62,9	17	73,9	5	31,3	15	78,9	0,554	0,012	0,072	1,000
3 балла	7	20,0	3	13,0	2	12,5	3	15,8	0,725	1,000	0,701	1,000
4 балла	1	2,9	0	0	0	0	0	0	1,000	-	1,000	-

Примечание – см. примечание к таблице 1.

После лечения был установлен более низкий удельный вес пациентов с КТ симптомом консолидации паренхимы легких во второй основной группе по отношению ко второй группе сравнения (таблица 18). Различий по частоте других КТ симптомов между первой основной группой и первой группой сравнения, также между второй основной группой и второй группой сравнения после лечения не выявлялось.

По данным литературы, общий объем вовлечения паренхимы легких и темпы его регрессирования оказались наиболее значимыми предикторами, ассоциировавшимися с клиническими исходами пневмонии, вызванной инфекцией COVID-19 [55, 90, 191]. Симптомы консолидации паренхимы легких оценивались в наблюдательных исследованиях как прогностически неблагоприятные факторы, связанные с повышенными рисками легочного фиброза, механической вентиляции легких, удлинения сроков обратного развития пневмонии [55, 86, 170]. Рядом авторов отмечалась значительная роль в развитии КТ паттернов «матового стекла» и, в большей степени, консолидации легочной паренхимы микроангиопатии и микротромбозов [112, 155, 156, 171, 189].

Резюме

Проведено открытое проспективное сравнительное исследование для оценки эффективности и переносимости применения в комплексном лечении комбинации высоких доз кофакторов ФМ – витаминов В9, В12 и В6 у пациентов с пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

На первом этапе исследования (в период с июня 2020 года по октябрь 2020 года) пациентам экспонированной группы назначался режим приема комбинированного препарата витаминов группы В с дополнительным потреблением фолиевой кислоты 15 мг в сутки, продолжительностью курса $17,2 \pm 6,1$ дней. На втором этапе исследования (в период с июня 2021 года по апрель 2023 года) дополнительная терапия включала курсовой прием кофакторов ФМ с дополнительным потреблением фолиевой кислоты 30 мг в сутки в течение $8,0 \pm 3,1$ дня.

Таблица 18. Сравнительная характеристика частоты встречаемости КТ-симптомов пневмонии, обусловленной COVID-19, по данным визуальной оценки после лечения

Показатель	Группа больных на I этапе исследования					Группа больных на II этапе исследования				
	основная 1 (n = 35)		сравнения 1 (n = 23)		p1	основная 2 (n = 16)		сравнения 2 (n = 19)		p2
	Абс. Число	%	Абс. число	%		Абс. число	%	Абс. число	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
«матовое стекло»	35	100	22	95,7	0,397	11	68,8	15	78,9	0,700
консолидация паренхимы легких	30	85,7	20	87,0	1,000	8	50,0	18	94,7	0,005
«ретикулярные изменения»	0	0	0	0		1	6,3	0	0	0,457
«булыжная мостовая»	1	2,9	0	0	1,000	1	6,3	0	0	0,457
«дерево в почках»	0	0	0	0		2	12,5	0	0	0,202

Примечание – см. примечание к таблице 1.

На первом этапе исследования не было установлено различий между кривыми Kaplan-Meier, построенными для первой основной группы и первой группы сравнения, а также в подгруппах, стратифицированных в зависимости от приема противовоспалительной терапии. В страты противовоспалительной терапии включались пациенты, получавшие СГКС, препараты с эффектами, направленными против системы ИЛ-6, ингибиторы янус-киназ 1,2. На втором этапе исследования выявлено сокращение времени до наступления изучаемого исхода во второй основной группе при сопоставлении со второй группой сравнения, а также в стратифицированных в зависимости от применения противовоспалительной терапии подгруппах второй основной группы при сопоставлении с соответствующими стратами второй группы сравнения. Результаты сравнения на основе моделей регрессии Кокса стандартизированных кривых распределения времени до наступления элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей показали, что применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида на втором этапе исследования значительно повышало вероятность достижения продолжительности времени не более 8 дней до наступления элиминации РНК SARS-CoV-2 из верхних дыхательных, независимо от возраста и ИМТ пациента, отношения $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$, структуры популяций клеток периферической крови и уровня гемоглобина крови, от концентрации ЛПНП и триглицеридов в крови. Это влияние сохранялось в подгруппах пациентов второй основной группы, стратифицированных в зависимости от получения в комплексном лечении препаратов с противовоспалительными и иммуносупрессивными эффектами

Применение пероральной комбинированной терапии фолиевой кислотой 30 мг в сутки, цианокобаламином 536 мкг в сутки, пиридоксина гидрохлоридом 24 мг в сутки в комплексном лечении пневмонии у госпитализированных больных коронавирусной инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести ассоциировалось с более выраженным уменьшением степени тяжести заболевания при оценке по шкалам 4C-Mortality и qSOFA, уменьшение частоты встречаемости

компьютерно-томографического паттерна консолидации паренхимы легких после лечения по сравнению со стандартной терапией.

В исследовании не выявлено влияния дополнительного потребления кофакторов ФМ в комплексном лечении на динамику показателей анемии, тромбоцитопении, лимфопении у пациентов с ассоциированной с инфекцией COVID-19 пневмонией. Отмечалась удовлетворительная переносимость дополнительного применения витаминов группы В – кофакторов ФМ в комплексном лечении госпитализированных больных с инфекцией COVID-19.

Материалы Главы 3 опубликованы в следующих научных работах:

1. Богачев, Д.Е. Влияние применения добавок витаминов группы В – кофакторов фолатного метаболизма на клиренс коронавируса у больных пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19 / Д.Е. Богачев // Журнал инфектологии. – 2025. – Т. 17. – №3. – Приложение 1. – С. 28-29.
2. Влияние коррекции гомоцистеинемии на клинические исходы поражения легких, ассоциированного с коронавирусной инфекцией COVID-19 / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев, Г.И. Костюченко [и др.] // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** – 2023. – Т. 87. – С. 8–17.
3. Влияние коррекции фолатного метаболизма на госпитальные исходы пневмонии, ассоциированной с COVID-19, по данным компьютерной томографии (КТ) / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев, В.К. Коновалов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15. – №3. – Приложение 1. – С. 155.
4. Эффективность применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19 / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев, А.Ю. Жбанов [и др.] // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** - 2025. – Т. 95. – С. 40–57.

5. Эффекты фолиевой кислоты у больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2 / И.Я. Цеймах, Г.И. Костюченко, Д.Е. Богачев [и др.] // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2021. – № 6. – С. 60–69.
6. Патент на изобретение №2855673, Российская Федерация, МПК A61K 31/4415 (2006.01), A61K 31/519 (2006.01), A61K 31/714 (2006.01), A61P 31/14 (2006.01). Способ патогенетической терапии пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, путем коррекции нарушений фолатного метаболизма, осуществляемый в комплексном лечении [Текст] / Цеймах И.Я., Богачев Д.Е.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет (RU). — № 202431337/14(069286); заявл. 15.10.2024; опубл. 02.02.2026, Бюл. №4. — 23. Электронный адрес размещения: <https://fips.ru/EGD/24df3e85-c118-4c2f-a586-7a4978a7b838>

Глава 4. ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КОФАКТОРОВ ФОЛАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

4.1. Влияние биологических и генетических маркеров нарушений фолатного метаболизма на исходы пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19

Для изучения механизмов синтропии пневмонии и сосудистых заболеваний у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 проведен анализ распространенности полиморфных генетических маркеров белков - участников ФМ у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19 по сравнению с частотой встречаемости в выборке здоровых людей (рисунок 7). Определено повышение относительного риска (ОР) гетерозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена белка MTRR A66G (ОР 1,589; 95% ДИ 1,284 – 1,965; $p < 0,001$) и гетерозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена белка MTR A2756G (ОР 1,596; 95% ДИ 1,216 – 2,093; $p = 0,001$). Отмечено увеличение относительного риска гомозиготного носительства минорного аллеля T SNP гена метионинсинтазы - MTHFR 677TT ($p = 0,065$), не достигшее статистической значимости, что может быть обусловлено исключением из исследования пациентов с тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями. В крупном эпидемиологическом исследовании Ponti G. et al. (2021) носительство минорного аллеля SNP MTHFR 677 T ассоциировалось с тяжестью инфекции COVID-19 и риском смерти [84]. Гены rs1805087 MTR и rs 1801394 MTRR детерминируют снижение активности восстановления метионина из гомоцистеина в присутствии активных форм фолата и витамина B12, что может фенотипически манифестировать в виде гипергомоцистеинемии, усиливаясь при дефиците не только фолиевой кислоты, но и витамина B12 [30, 179].

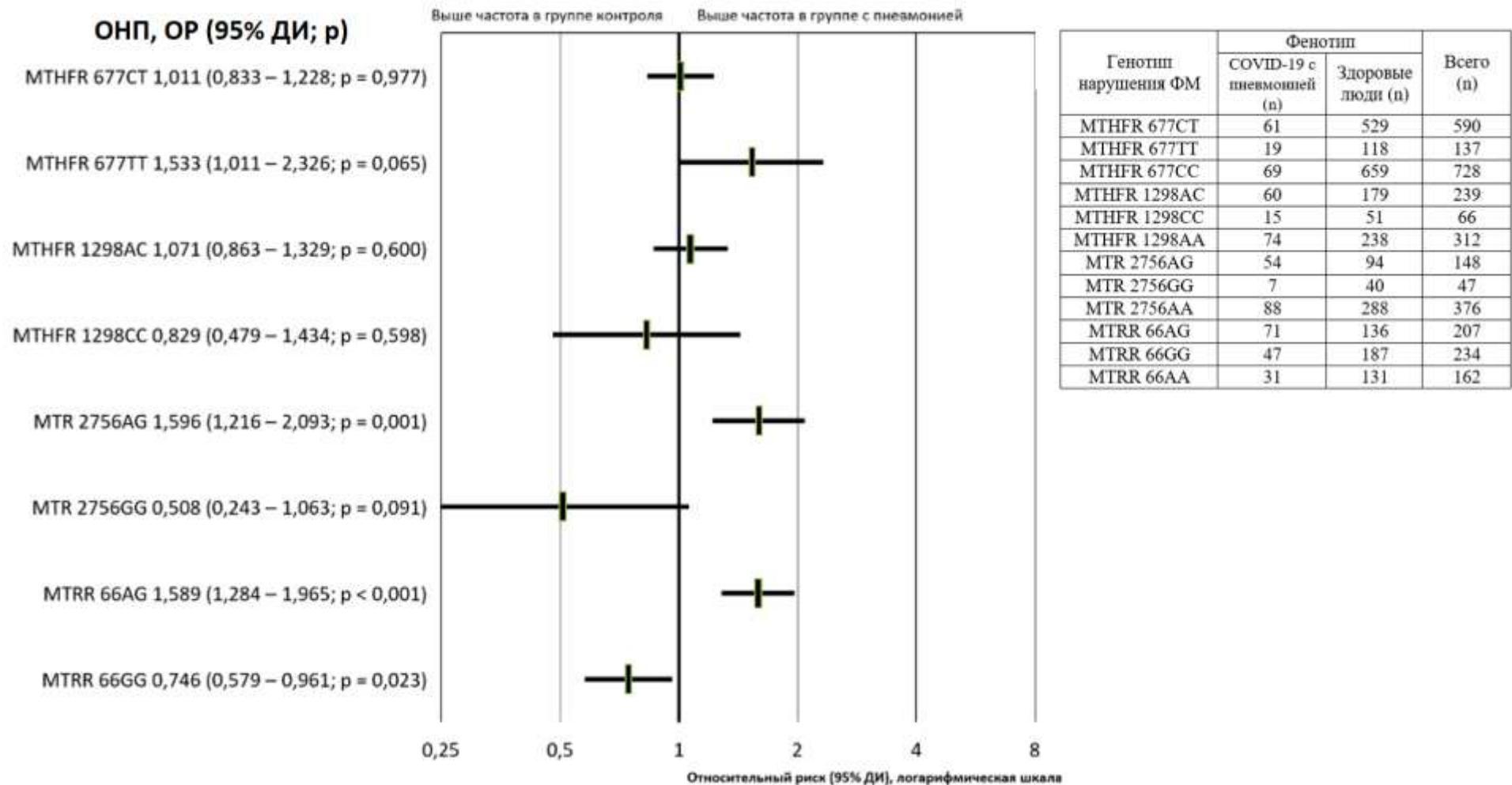


Рисунок 7. Распределение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов белков – участников ФМ у госпитализированных пациентов с пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19 (для оценки всех ОНП генов: n = 149), в сравнении со здоровыми людьми (для оценки ОНП генов: MTHFR 677C/T n = 1306; MTHFR 1298A/C n = 468; MTR 2756A/G n = 422; MTRR 66A/G n = 454). Примечание 1 – ОР-относительный риск; 95% ДИ - 95% доверительный интервал.

Ранее в ряде исследований были описаны взаимосвязь генетических полиморфизмов MTHFR 677 C/T, MTRR 66 A/G с развитием гипергомоцистеинемии, рисками манифестации метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа при аддитивном влиянии ожирения, тромбозов [64, 113, 179].

Для оценки влияния применения в комплексном лечении комбинации кофакторов ФМ на биологические маркеры заболевания на I этапе исследования проведен сравнительный анализ показателей воспаления С-реактивного белка (СРБ) и ферритина сыворотки крови, показателей дисфункции эндотелия и обусловленной активацией эндотелия сосудов коагулопатии – сывороточного гомоцистеина, плазменных концентраций D-димеров, фибриногена, антигена фактора фон Виллебранда (vWF). Вышеуказанные показатели определялись до лечения и в динамике на 11-14 день госпитализации, при завершении курса лечения (таблицы 19, 20, 21). До начала лечения в первой основной группе и первой группе сравнения показатели СРБ и ферритина были сопоставимо повышены по сравнению с первой контрольной группой здоровых людей (таблица 19). В первой основной группе и первой группе сравнения после лечения отмечалось сопоставимое снижение сывороточного содержания СРБ, ферритина, при этом в обеих группах больных показатели оставались выше, чем в соответствующей контрольной группе (таблицы 20, 21). В первой основной группе изменение показателей дисфункции эндотелия сосудов и коагулопатии характеризовалось снижением сывороточного уровня гомоцистеина и плазменной концентрации фибриногена, в первой группе сравнения изменений этих показателей в динамике не отмечалось (таблицы 19, 20, 21). Плазменное содержание фибриногена после лечения в обеих группах пациентов оставалось повышенным при сопоставлении с контрольными значениями.

Плазменная концентрация D-димеров, антигена vWF в обеих группах пациентов до и после лечения оставалась умеренно повышенной и не имела изменений в динамике на фоне проводимой терапии.

Таблица 19. Сравнительная оценка показателей воспаления, эндотелиопатии и коагулопатии у больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, на I этапе исследования до лечения

Показатель	Контрольная группа 1 (n = 35)	Группа больных			p2	p3
		основная 1 (n = 77)	сравнения 1 (n = 39)	p1		
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)			
СРБ (мг/л)	4,12 (2,14; 5,23) ⁿ	41,20 (14,15; 77,59)	25,58 (13,75; 57,61)	0,451	<0,001	<0,001
ферритин (мкг/л)	97,80 (55,60; 137,10) ⁿ	428,60 (249,40; 867,20)	450,40 (339,10; 796,80) ⁿ	1,000	<0,001	<0,001
гомоцистеин (мкмоль/л)	8,30 (6,75; 9,80) ⁿ	9,90 (7,43; 11,67)	8,51 (6,21; 13,38)	0,530	0,094	0,341
D-димеры (мг/л)	0,08 (0,06; 0,10)	0,86 (0,45; 1,08) ⁿ	0,40 (0,26; 0,78)	0,054	<0,001	<0,001
фибриноген (г/л)	2,60 (2,40; 3,00) ⁿ	5,40 (4,26; 6,46) ⁿ	4,53 (3,79; 5,89) ⁿ	0,609	<0,001	<0,001
vWF, антиген (%)	123,00 (104,70; 138,70) ⁿ	356,30 (264,50; 427,68) ⁿ	316,00 (227,88; 526,23)	0,457	<0,001	<0,001

Примечание 1 – см. примечание 1 к таблице 6.

Примечание 2 – Здесь и в таблице 21: p1 – статистическая значимость различий между основной группой 1 и группой сравнения 1; p2 - статистическая значимость различий между основной группой 1 и контрольной группой 1; p3 - статистическая значимость различий между группой сравнения 1 и контрольной группой 1.

Таблица 20. Динамика показателей гомоцистеина, маркеров эндотелиопатий и коагулопатий, окислительного стресса и воспаления у больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, на фоне лечения, I этап исследования

Показатель	Контрольная группа 1 (n = 35)	Изменение показателя в процессе лечения			p1	p2	p3
		до лечения	после лечения				
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)				
Основная группа 1 (n = 77)							
СРБ (мг/л)	4,12 (2,14; 5,23) ⁿ	41,20 (14,15; 77,59)	7,80 (4,19; 24,62)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ферритин (мкг/л)	97,80 (55,60; 137,10) ⁿ	428,60 (249,40; 867,20)	361,80 (236,25; 672,95)	0,028	< 0,001	< 0,001	
гомоцистеин (мкмоль/л)	8,30 (6,75; 9,80) ⁿ	9,90 (7,43; 11,67)	7,28 (6,32; 9,25) ⁿ	< 0,001	0,094	0,310	
D-димеры (мг/л)	0,08 (0,06; 0,10)	0,86 (0,45; 1,08) ⁿ	0,73 (0,38; 0,98)	0,797	< 0,001	< 0,001	
фибриноген (г/л)	2,60 (2,40; 3,00) ⁿ	5,40 (4,26; 6,46) ⁿ	3,69 (2,89; 4,70) ⁿ	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
vWF, антиген (%)	123,00 (104,70; 138,70) ⁿ	356,30 (264,50; 427,68) ⁿ	336,05 (265,80; 469,50) ⁿ	0,950	< 0,001	< 0,001	
Группа сравнения 1 (n = 39)							
СРБ (мг/л)	4,12 (2,14; 5,23) ⁿ	25,58 (13,75; 57,61)	8,14 (4,39; 20,83)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ферритин (мкг/л)	97,80 (55,60; 137,10) ⁿ	450,40 (339,10; 796,80) ⁿ	280,90 (254,40; 519,00) ⁿ	0,001	< 0,001	< 0,001	
гомоцистеин (мкмоль/л)	8,30 (6,75; 9,80) ⁿ	8,51 (6,21; 13,38)	9,98 (7,34; 11,93)	0,210	0,341	0,146	
D-димеры (мг/л)	0,08 (0,06; 0,10)	0,40 (0,26; 0,78)	0,43 (0,27; 1,44)	0,946	< 0,001	< 0,001	
фибриноген (г/л)	2,60 (2,40; 3,00) ⁿ	4,53 (3,79; 5,89) ⁿ	3,88 (3,08; 4,80) ⁿ	0,197	< 0,001	< 0,001	
vWF, антиген (%)	123,00 (104,70; 138,70) ⁿ	316,00 (227,88; 526,23)	259,80 (194,73; 472,05) ⁿ	0,056	< 0,001	< 0,001	

Примечание 1 – см. примечание 1 к таблице 6.

Примечание 2 – p1 – статистическая значимость различий между значениями показателя до и после лечения; p2 - статистическая значимость различий между основной группой 1 и контрольной группой 1; p3 - статистическая значимость различий между группой сравнения 1 и контрольной группой 1.

Примечание 3 - Показатели определялись до лечения - на 1-2 день госпитализации, после лечения - на 11-14 день госпитализации.

Таблица 21. Сравнительная оценка показателей сывороточного гомоцистеина, маркеров эндотелиопатии и коагулопатии, окислительного стресса и воспаления у больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, I этап исследования после лечения

Показатель	Контрольная группа 1 (n = 35)	Группа больных			p2	p3
		основная 1 (n = 77)	сравнения 1 (n = 39)	p1		
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)			
СРБ (мг/л)	4,12 (2,14; 5,23) ⁿ	7,80 (4,19; 24,62)	8,14 (4,39; 20,83)	0,895	<0,001	<0,001
ферритин (мкг/л)	97,80 (55,60; 137,10) ⁿ	361,80 (236,25; 672,95)	280,90 (254,40; 519,00) ⁿ	0,548	<0,001	<0,001
гомоцистеин (мкмоль/л)	8,30 (6,75; 9,80) ⁿ	7,28 (6,32; 9,25) ⁿ	9,98 (7,34; 11,93)	0,008	0,310	0,146
D-димеры (мг/л)	0,08 (0,06; 0,10)	0,73 (0,38; 0,98)	0,43 (0,27; 1,44)	0,417	<0,001	<0,001
фибриноген (г/л)	2,60 (2,40; 3,00) ⁿ	3,69 (2,89; 4,70) ⁿ	3,88 (3,08; 4,80) ⁿ	0,602	<0,001	<0,001
vWF, антиген (%)	123,00 (104,70; 138,70) ⁿ	336,05 (265,80; 469,50) ⁿ	259,80 (194,73; 472,05) ⁿ	0,263	<0,001	<0,001

Примечание 1 – см. примечание 1 к таблице 6.

Примечание 2 – см. примечание к таблице 19.

На II этапе исследования оценивались показатели СРБ и ферритина, общего содержания антиоксидантов, липидных фракций и мочевой кислоты, гомоцистеина, лактатдегидрогеназы сыворотки крови, а также фибриногена плазмы крови (таблицы 22, 23, 24). Указанные показатели определялись до лечения и на 7-10 день госпитализации, при завершении курса лечения. Во второй основной группе и второй группе сравнения до начала терапии отмечалось увеличение показателей СРБ и ферритина, различия между группами больных по уровню СРБ отсутствовали, а ферритин сыворотки крови во второй основной группе был ниже, чем во второй группе сравнения (таблица 22). В обеих группах больных на II этапе до лечения наблюдалось сопоставимое увеличение сывороточных концентраций ЛДГ, гомоцистеина, концентрации фибриногена в плазме крови. После лечения во второй основной группе и второй группе сравнения отмечалось снижение СРБ. Уровень ферритина не имел динамики во второй основной группе, но повышался во второй группе сравнения. После лечения во второй основной группе и второй группе сравнения отмечалось снижение показателей фибриногена, концентрация фибриногена во второй группе сравнения достигала сопоставимых с контрольными значений (таблицы 23, 24). Уровень ЛДГ после лечения в обеих группах больных не имел изменений. Во второй основной группе после лечения наблюдалось снижение показателя сывороточного гомоцистеина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), концентрация триглицеридов была сопоставима с контрольными значениями до и после лечения; во второй группе сравнения изменений в динамике показателей гомоцистеина и ЛПНП в сыворотке крови не отмечалось, а уровень триглицеридов возрастал и становился выше контрольных значений. Сывороточная концентрация мочевой кислоты до и после лечения была сопоставима во второй основной группе и второй группе сравнения, не отличалась от показателей второй контрольной группы.

Таблица 22. Сравнительная оценка показателей воспаления, общего содержания антиоксидантов, эндотелиопатии и коагулопатии у больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, II этап исследования до лечения

Показатель	Контрольная группа 2 (n = 10)	Группа больных			p2	p3
		основная 2 (n = 26)	сравнения 2 (n = 33)	p1		
		Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)			
СРБ (мг/л)	0,95 (0,38; 2,93)	29,30 (16,93; 65,10)	19,60 (6,10; 72,90)	0,342	<0,001	<0,001
ферритин (мкг/л)	26,31 (16,05; 70,30)	169,01 (77,14; 364,49)	391,86 (205,35; 560,60)	0,004	<0,001	<0,001
фибриноген (г/л)	2,55 (2,15; 2,75) ⁿ	4,94 (4,11; 5,45)	4,34 (3,48; 5,10)	0,258	<0,001	<0,001
триглицериды (ммоль/л)	1,42 (1,09; 1,93) ⁿ	1,31 (1,04; 1,72) ⁿ	1,31 (1,11; 1,66)	0,715	0,691	0,773
ЛПНП (ммоль/л)	2,50 (2,05; 3,05) ⁿ	2,35 (1,80; 2,98) ⁿ	2,00 (1,60; 2,60)	0,098	0,624	0,071
общее содержание антиоксидантов (ммоль/л)	1,61 (1,48; 2,31) ⁿ	3,15 (1,58; 4,67)	1,71 (1,32; 4,22)	0,228	0,279	0,814
гомоцистеин (мкмоль/л)	7,70 (7,09; 9,03) ⁿ	10,50 (8,27; 12,81)	9,98 (8,31; 12,27) ⁿ	0,858	0,044	0,046
ЛДГ (ед/л)	167,50 (153,00; 195,25) ⁿ	218,51 (197,50; 279,75)	244,00 (192,50; 331,50)	0,202	0,001	<0,001
мочевая кислота (ммоль/л)	286,50 (262,25; 333,75) ⁿ	316,00 (249,75; 473,00) ⁿ	300,00 (233,00; 388,00)	0,530	0,241	0,750

Примечание 1 – см. примечание 1 к таблице 6.

Примечание 2 – Здесь и в таблице 24: p1 – статистическая значимость различий между основной группой 2 и группой сравнения 2; p2 - статистическая значимость различий между основной группой 2 и контрольной группой 2; p3 - статистическая значимость различий между группой сравнения 2 и контрольной группой 2.

Таблица 23. Динамика показателей воспаления, эндотелиопатии и коагулопатии у больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, II этап исследования

Показатель	Контрольная группа 2 (n = 10)	Изменение показателя в процессе лечения			p1	p2	p3
		до лечения	после лечения				
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)				
Основная группа 2 (n = 26)							
СРБ (мг/л)	0,95 (0,38; 2,93)	29,30 (16,93; 65,10)	11,25 (3,85; 15,78) ⁿ	<0,001	<0,001	<0,001	
ферритин (мкг/л)	26,31 (16,05; 70,30)	169,01 (77,14; 364,49)	129,91 (95,10; 350,81)	0,623	<0,001	<0,001	
фибриноген (г/л)	2,55 (2,15; 2,75) ⁿ	4,94 (4,11; 5,45)	4,45 (3,52; 4,88)	0,002	<0,001	0,008	
триглицериды (ммоль/л)	1,42 (1,09; 1,93) ⁿ	1,31 (1,04; 1,72) ⁿ	1,40 (1,10; 1,82)	0,384	0,691	0,925	
ЛПНП (ммоль/л)	2,50 (2,05; 3,05) ⁿ	2,35 (1,80; 2,98) ⁿ	1,90 (1,33; 2,28)	<0,001	0,624	0,023	
гомоцистеин (мкмоль/л)	7,70 (7,09; 9,03) ⁿ	10,50 (8,27; 12,81)	8,01 (5,94; 9,46)	<0,001	0,044	0,984	
ЛДГ (ед/л)	167,50 (153,00; 195,25) ⁿ	218,51 (197,50; 279,75)	208,00 (165,250; 266,00)	0,104	0,001	0,069	
мочевая кислота (ммоль/л)	286,50 (262,25; 333,75) ⁿ	316,00 (249,75; 473,00) ⁿ	312,50 (235,75; 422,00) ⁿ	0,573	0,241	0,338	
Группа сравнения 2 (n = 33)							
СРБ (мг/л)	0,95 (0,38; 2,93)	19,60 (6,10; 72,90)	5,00 (1,80; 12,20)	<0,001	<0,001	0,004	
ферритин (мкг/л)	26,31 (16,05; 70,30)	391,86 (205,35; 560,60)	530,48 (262,90; 935,60)	0,016	<0,001	<0,001	
фибриноген (г/л)	2,55 (2,15; 2,75) ⁿ	4,34 (3,48; 5,10)	3,25 (2,27; 4,10)	<0,001	<0,001	0,062	
триглицериды (ммоль/л)	1,42 (1,09; 1,93) ⁿ	1,31 (1,11; 1,66)	2,59 (1,41; 3,01)	<0,001	0,773	0,015	
ЛПНП (ммоль/л)	2,50 (2,05; 3,05) ⁿ	2,00 (1,60; 2,60)	2,20 (1,60; 3,00)	0,168	0,071	0,475	
гомоцистеин (мкмоль/л)	7,70 (7,09; 9,03) ⁿ	9,98 (8,31; 12,27) ⁿ	9,86 (8,32; 11,79) ⁿ	0,724	0,046	0,070	
ЛДГ (ед/л)	167,50 (153,00; 195,25) ⁿ	244,00 (192,50; 331,50)	238,00 (193,00; 342,00)	0,207	<0,001	<0,001	
мочевая кислота (ммоль/л)	286,50 (262,25; 333,75) ⁿ	300,00 (233,00; 388,00)	309,00 (257,00; 431,00) ⁿ	0,572	0,750	0,315	

Примечание 1 – см. примечание 1 к таблице 6.

Примечание 2 – p1 – статистическая значимость различий между значениями показателя до и после лечения; p2 - статистическая значимость различий между основной группой 2 и контрольной группой 2; p3 - статистическая значимость различий между группой сравнения 2 и контрольной группой 2. Примечание 2 – ⁿнормальное распределение выборочных данных.

Таблица 24. Сравнительная оценка показателей воспаления, общего содержания антиоксидантов, эндотелиопатии и коагулопатии у больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, II этап исследования после лечения

Показатель	Контрольная группа 2 (n = 10)	Группа больных			p2	p3
		основная 2 (n = 26)	сравнения 2 (n = 33)	p1		
		Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)			
СРБ (мг/л)	0,95 (0,38; 2,93)	11,25 (3,85; 15,78) ⁿ	5,00 (1,80; 12,20)	0,156	< 0,001	0,004
ферритин (мкг/л)	26,31 (16,05; 70,30)	129,91 (95,10; 350,81)	530,48 (262,90; 935,60)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
фибриноген (г/л)	2,55 (2,15; 2,75) ⁿ	4,45 (3,52; 4,88)	3,25 (2,27; 4,10)	0,012	0,008	0,062
триглицериды (ммоль/л)	1,42 (1,09; 1,93) ⁿ	1,40 (1,10; 1,82)	2,59 (1,41; 3,01)	0,001	0,925	0,015
ЛПНП (ммоль/л)	2,50 (2,05; 3,05) ⁿ	1,90 (1,33; 2,28)	2,20 (1,60; 3,00)	0,048	0,023	0,475
гомоцистеин (мкмоль/л)	7,70 (7,09; 9,03) ⁿ	8,01 (5,94; 9,46)	9,86 (8,32; 11,79) ⁿ	0,012	0,984	0,070
ЛДГ (ед/л)	167,50 (153,00; 195,25) ⁿ	208,00 (165,250; 266,00)	238,00 (193,00; 342,00)	0,053	0,069	< 0,001
мочевая кислота (ммоль/л)	286,50 (262,25; 333,75) ⁿ	312,50 (235,75; 422,00) ⁿ	309,00 (257,00; 431,00) ⁿ	0,776	0,338	0,315

Примечание 1 – см. примечание 1 к таблице 6.

Примечание 2 – см. примечание к таблице 22.

Таким образом, применение дополнительной терапии комбинацией кофакторов ФМ в разных режимах терапии приводило к снижению уровня гомоцистеина сыворотки крови, что указывает на улучшение фолатного и одноуглеродного метаболизма, ассоциируется в клинических исследованиях с лучшим прогнозом клинического течения и рентгенологических исходов пневмонии [120, 130, 169]. Динамические изменения сывороточной концентрации гомоцистеина не зависели от режима микронутриентной терапии, составив в первой основной группе, на фоне дополнительного потребления фолиевой кислоты 15 мг в сутки, $-1,942 \pm 3,697$ ($-1,930$ ($-3,800$; $0,100$)) мкмоль/л; во второй основной группе, на фоне дополнительного потребления фолиевой кислоты 30 мг в сутки, $-2,584 \pm 2,230$ ($-2,230$ ($-4,710$; $-0,460$)) мкмоль/л ($p = 0,398$). При этом до лечения клинически значимая для прогнозирования ангиопатии концентрация гомоцистеина $> 10,5$ мкмоль/л отмечалась у сопоставимо значительной части пациентов на первом и втором этапах исследования: у 19 из 49 пациентов (38,8%) первой основной группы, у 7 из 19 пациентов первой группы сравнения (36,8%, $p = 0,896$); у 14 из 27 пациентов (51,9%) второй основной группы, у 23 из 47 пациентов второй группы сравнения (48,9%, $p = 1,000$).

Необходимо отметить, что в группах больных до лечения и после завершения курса стационарного лечения сывороточный ферритин не достигал уровня ≥ 1000 мкг/л. Кроме того, отсутствие терапии препаратами железа и (или) перенесенной операции трансфузии эритроцитов позволило исключить перегрузку железом как причину гиперферритинемии. Наиболее вероятными из известных причин повышения уровня ферритина без перегрузки железом во всех группах больных, по нашему мнению, были обусловленные коронавирусной инфекцией COVID-19 воспаление, у части больных дополнительными факторами были ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет [122]. Эти предположения подтверждаются снижением уровня сывороточного ферритина на 10-14 день у больных первой основной группы и первой группы сравнения, сохраняющимся без динамики на 7-10 день госпитального лечения умеренным увеличением уровня сывороточного ферритина во второй основной группе. Увеличение сывороточного

содержания ферритина во второй группе сравнения констатировано нами на фоне отсутствия динамических изменений показателей анемического синдрома (эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов) и расценено как нежелательные реакции нарушения метаболизма железа, что, в сочетании с увеличением сывороточной концентрации триглицеридов, отражает неблагоприятный метаболический профиль у коморбидных пациентов на этапе завершения стационарного лечения.

Полученные результаты исследования динамических изменений показателей эндотелиопатии и коагулопатии у больных пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19, указывают на сохраняющееся в течение всего периода госпитализации повышение содержания антигена фактора фон Виллебранда (vWF) и персистирующее умеренной увеличение D-димеров в плазме крови пациентов, независимо от применения в комплексном лечении дополнительной терапии комбинацией фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксином. В опубликованных проспективных клинических исследованиях повышение уровня антигена vWF, D-димеров (в большей степени связанного с гиперфибриногенемией) в плазме крови описываются как типичные проявления коагулопатии у больных COVID-19 [98, 124].

При анализе корреляционных связей между показателями популяционного состава клеток крови, фракций липопротеинов крови, биологическими маркерами воспаления, эндотелиопатии и коагулопатии не установлено сильной связи между какими-либо показателями (таблица 25). Умеренная положительная корреляционная связь (r от 0,30 до 0,69) установлена между показателями фибриногена и С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и ферритина, СРБ и ферритина, СРБ и D-димеров, СРБ и ЛДГ, ферритина и ЛДГ, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гемоглобина крови (HGB) и триглицеридов.

Таблица 25. Корреляционная матрица взаимосвязей биологических маркеров воспаления, дислипидемии и эндотелиопатии до лечения у больных пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19

Показатель	Корреляционная связь с переменной величиной показателя (r Спирмена)											
	гомоцистеин	Hg	МСН	количество тромбоцитов	ЛДГ	D-димеры	vWF	фибриноген	триглицериды	ЛПНП	СРБ	ферритин
гомоцистеин		0,0212	0,0561	-0,0665	-0,414²	0,0885	0,182	-0,234¹	0,166	-0,223	-0,114	-0,153
HGB	0,0212		0,204¹	-0,0629	0,0975	-0,511²	-0,209	0,00378	0,315¹	0,163	-0,125	0,264²
МСН	0,0561	0,204¹		-0,227²	-0,0707	-0,0773	-0,259	0,0107	-0,104	0,326¹	0,0678	0,120
количество тромбоцитов	-0,0665	-0,0629	-0,227²		-0,0776	0,102	-0,0376	0,258²	-0,387²	0,176	0,00869	0,0312
ЛДГ	-0,414²	0,0975	-0,0707	-0,0776		НД	НД	0,136	-0,105	-0,0960	0,322¹	0,363²
D-димеры	0,0885	-0,511²	-0,0773	0,102	НД		0,132	0,236	НД	НД	0,368¹	-0,206
vWF	0,182	-0,209	-0,259	-0,0376	НД	0,132		-0,0202	НД	НД	-0,0432	0,217
фибриноген	-0,234¹	0,00378	0,0107	0,258²	0,136	0,236	-0,0202		-0,333¹	0,0347	0,695³	0,409³
триглицериды	0,166	0,315¹	-0,104	-0,387²	-0,105	НД	НД	-0,333¹		-0,0315	-0,384²	0,0367
ЛПНП	-0,223	0,163	0,326¹	0,176	-0,0960	НД	НД	0,0347	-0,0315		-0,00950	0,0219
СРБ	-0,114	-0,125	0,0678	0,00869	0,322¹	0,368¹	-0,0432	0,695³	-0,384²	-0,00950		0,377³
ферритин	-0,153	0,264²	0,120	0,0312	0,363²	-0,206	0,217	0,409³	0,0367	0,0219	0,377³	

Примечание 1 — ¹ $p < 0,05$; ² $p < 0,01$; ³ $p < 0,001$. Примечание 2 — Серым цветом выделены пересечения одного и того же параметра в корреляционной матрице. Примечание 3 - При отсутствии данных об одном из показателей введено обозначение: НД – нет данных.

Умеренная отрицательная корреляционная связь (r Спирмена в диапазоне от - 0,30 до - 0,69) определена для взаимосвязей СРБ и триглицеридов, количества тромбоцитов крови и триглицеридов. Показатель сывороточного уровня гомоцистеина имел умеренной силы отрицательную корреляционную связь с концентрацией сывороточной ЛДГ ($r = -0,414$; $p < 0,01$).

Установленные в нашем исследовании взаимосвязи между биологическими маркерами воспаления и показателями эндотелиопатии согласуются с данными ряда наблюдательных клинических исследований, в которых определены взаимосвязи между биологическими маркерами воспаления и эндотелиопатии у больных COVID-19, а также даны оценки их значения для прогнозирования исходов и ответа на терапию [93, 172].

4.2. Определение прогностической ценности биологических маркеров воспаления и эндотелиопатии при использовании метода дополнительного потребления кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19

Для оценки влияния дополнительного потребления кофакторов ФМ в комплексном лечении на исходы пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19 были разработаны регрессионные модели на основе данных выборок пациентов на первом этапе исследования. При построении модели логистической регрессии для оценки факторов, влияющих на достижение продолжительности периода элиминации SARS-CoV-2 ≤ 10 дней были включены в качестве независимых переменных: прием кофакторов ФМ в форме комбинации фолиевой кислоты (15 мг/день), цианокобаламина (18 мкг/день) и пиридоксина гидрохлорида (12 мг/день); полиморфный генетический маркер MTHFR677CT, ассоциирующийся со снижением внутриклеточной доступности активной формы фолиевой кислоты; количество лимфоцитов в крови до лечения; концентрация фибриногена в крови; среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH); сахарный диабет (СД) 2-го типа; дыхательная недостаточность ($SaO_2 < 94\%$); возраст пациента (таблица

26). Данная модель прошла оценку качества соответствия полученным данным по критериям теста χ^2 Пирсона, теста Хосмера – Лемшоу. Значение теста отношения правдоподобия 28,552 ($p < 0,001$) указывает на установленную связь между комплексом независимых переменных и достижением результата лечения в виде сокращения периода элиминации РНК SARS-CoV-2.

Таблица 26. Параметры и характеристика модели логистической регрессии для прогнозирования влияния комбинации кофакторов фолатного метаболизма (ФМ) на достижение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 не более 10 дней у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, 1-й этап исследования

Показатель	$\beta \pm m$	χ^2 Вальда	p Вальда
Прием кофакторов ФМ	4,41 $\pm$ 1,76	6,304	0,012
Полиморфизм гена MTHFR 677CT	2,59 $\pm$ 1,06	5,997	0,014
Лимфоциты (клеток/мкл)	1,36 $\pm$ 0,60	5,175	0,023
Фибриноген (г/л)	0,65 $\pm$ 0,36	3,220	0,073
МСН (пг)	-0,21 $\pm$ 0,19	1,213	0,271
СД 2 типа	-3,72 $\pm$ 1,38	7,236	0,007
ДН	-0,70 $\pm$ 1,02	0,469	0,493
Возраст, лет	0,13 $\pm$ 0,06	4,540	0,033
Константа	-11,60 $\pm$ 7,77	2,229	0,135
Тест отношения правдоподобия (Likelihood ratio) пройден: 28,552 ($p < 0,001$) -2*Log(Likelihood) = 37,079 Тест Пирсона (Pearson): $\chi^2 = 35,771$ ($p = 0,807$) Тест Хосмер – Лемешоу (Hosmer-Lemeshow): 8,592 ($p = 0,378$)			

Для оценки факторов, влияющих на продолжительность периода гипоксемической дыхательной недостаточности не более 7 дней на первом этапе исследования, была построена модель логистической регрессии (таблица 27). Эта регрессионная модель показала влияние на сокращение периода гипоксемической дыхательной недостаточности (ДН) полиморфизма гена

метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR677CT) в сочетании со степенью снижения функционального биологического маркера коррекции нарушений фолатного метаболизма - сывороточного гомоцистеина; концентрации фибриногена плазмы крови; терапии системными глюкокортикостероидами (СГКС); коморбидных заболеваний и состояний – СД 2 типа, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ожирения; возраста пациента.

Таблица 27. Параметры и характеристика модели логистической регрессии для прогнозирования влияния коррекции нарушений фолатного метаболизма на достижение продолжительности периода гипоксемической дыхательной недостаточности не более 7 дней у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19, 1-й этап исследования

Показатели	$\beta \pm m$	χ^2 Вальда	Р Вальда
Разница в концентрации гомоцистеина до и после лечения (мкмоль/мл)	$0,23 \pm 0,14$	2,757	0,097
Полиморфизм гена MTHFR 677CT	$-2,24 \pm 1,13$	3,940	0,047
Фибриноген (г/л)	$-0,40 \pm 0,36$	1,261	0,261
Терапия СГКС	$-0,40 \pm 0,17$	5,735	0,017
СД 2 типа	$2,95 \pm 1,48$	3,950	0,047
ХСН	$1,76 \pm 1,54$	1,314	0,252
Ожирение	$-0,15 \pm 0,07$	4,525	0,033
Возраст, лет	$-0,14 \pm 0,06$	5,772	0,016
Константа	$15,87 \pm 5,70$	7,748	0,005
Тест отношения правдоподобия (Likelihood ratio) пройден: 26,522 ($p < 0,001$) $-2 * \text{Log}(\text{Likelihood}) = 32,773$ Тест Пирсона (Pearson): $\chi^2 = 50,677$ ($p = 0,120$) Тест Хосмер – Лемешоу (Hosmer-Lemeshow): 6,716 ($p = 0,568$)			

Модель прошла оценку качества соответствия полученным данным по критериям теста χ^2 Пирсона, теста Хосмера – Лемешоу. Значение теста отношения правдоподобия 26,522 ($p < 0,001$) указывает на установленную связь между

комплексом независимых переменных и достижением результата лечения в виде сокращения продолжительности гипоксемической ДН.

Результаты проведенного логистического регрессионного анализа согласуются с данными метаболомных и гистологических исследований, указывающих на общие механизмы патогенеза метаболических внутриклеточных нарушений у пациентов с сахарным диабетом и коронавирусной инфекцией COVID-19, проявляющиеся в признаках внутриклеточного дефицита фолата и нарушениях его внутриклеточного метаболизма; известными результатами наблюдательных исследований о влиянии возраста пациента на риски неблагоприятных исходов, сопряжении пожилого возраста с более высокой сердечно-сосудистой и метаболической коморбидностью, при которой влияние метаболизма фолата и непосредственно гомоцистеина на иммунный ответ, эндотелиопатию выражено в наибольшей степени [41, 113, 123, 175].

При построении модели множественной линейной регрессии для оценки факторов, влияющих на продолжительность периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей больных пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, на втором этапе исследования были включены в качестве детерминант показатели: применение комбинации фолиевой кислоты, пиридоксина и цианокобаламина; определение полиморфного генетического маркера MTHFR C667T; применение противовирусной терапии; применение противовоспалительной терапии (включавшей СГКС, препараты с активностью против интерлейкина-6, ингибиторы янус киназ 1, 2); показатели воспаления и повреждения клеток - СРБ и ЛДГ до лечения; показатели холестерина ЛПНП и ЛПВП сыворотки крови до лечения; наличие коморбидных заболеваний (АГ, СД); возраст пациента (таблица 28). Полученная модель множественной линейной регрессии позволила объяснить вариабельность продолжительности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей в 50% случаев (коэффициент детерминации $R^2 = 0,500$); ключевое влияние на изучаемый исход оказывали дополнительное потребление кофакторов ФМ (коэффициент регрессии $\beta = -8,648$), увеличение уровня ЛДГ до лечения ($\beta = 0,0235$), возраст пациента ($\beta = 0,167$).

Таблица 28. Модель множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования влияния дополнительного применения в комплексном лечении кофакторов фолатного метаболизма (ФМ) на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 у больных пневмонией, обусловленной COVID-19. 2-й этап исследования

Характеристика / показатель	$\beta \pm m$	p
Прием кофакторов ФМ	$-8,648 \pm 1,781$	< 0,001
Полиморфизм гена MTHFR 667CT	$1,848 \pm 1,487$	= 0,219
Противовирусная терапия	$-1,677 \pm 1,546$	= 0,282
Противовоспалительная терапия	$-0,966 \pm 1,710$	= 0,574
СРБ до лечения, мг/л	$-0,00481 \pm 0,00942$	= 0,611
ЛДГ до лечения, ед/л	$0,0235 \pm 0,00857$	= 0,008
ЛПНП до лечения, ммоль/л	$1,239 \pm 0,935$	= 0,190
ЛПВП до лечения, ммоль/л	$-2,068 \pm 1,827$	= 0,262
АГ	$-1,181 \pm 1,608$	= 0,466
СД второго типа	$-1,003 \pm 1,572$	= 0,526
Возраст, лет	$0,167 \pm 0,0608$	= 0,008
Константа	$0,482 \pm 5,702$	= 0,933
R = 0,707; R² = 0,500; F = 5,535; p < 0,001		

Влияние коморбидных артериальной гипертензии, сахарного диабета, концентрации холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности на исходы инфекции COVID-19 у госпитализированных пациентов описаны в крупных отечественных популяционных исследованиях [3, 4, 6]. При исключении из вышеописанного множественного линейного регрессионного анализа подгруппы больных, у которых применялись лекарственные средства противовоспалительной терапии (включая СГКС, препараты с активностью против интерлейкина-6, ингибиторы янус киназ 1, 2) полученная модель характеризовалась значительным улучшением качественных характеристик и продемонстрировала значимые причинно-следственные связи ряда факторов с достижением более короткого периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей (таблица 29).

Таблица 29. Модель множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования влияния применения кофакторов фолатного метаболизма (ФМ) на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 у больных пневмонией, обусловленной COVID-19, не получавших противовоспалительную терапию. 2-й этап исследования

Характеристика / показатель	$\beta \pm m$	p
Прием кофакторов ФМ	-11,218 $\pm$ 1,876	< 0,001
Полиморфизм гена MTHFR 667CT	3,260 $\pm$ 1,550	= 0,069
Противовирусная терапия	-5,412 $\pm$ 1,836	= 0,019
СРБ до лечения, мг/л	-0,0708 $\pm$ 0,0721	= 0,354
ЛДГ до лечения, ед/л	0,0434 $\pm$ 0,0129	= 0,010
ЛПНП до лечения, ммоль/л	2,673 $\pm$ 0,929	= 0,021
ЛПВП до лечения, ммоль/л	-4,877 $\pm$ 1,715	= 0,022
АГ	-1,601 $\pm$ 1,842	= 0,410
СД второго типа	-2,067 $\pm$ 1,466	= 0,196
Возраст, лет	0,308 $\pm$ 0,0814	= 0,005
Константа	-7,119 $\pm$ 6,254	= 0,288
R = 0,972; R² = 0,944; F = 13,470; p < 0,001		

Полученная новая регрессионная модель показала, что применение кофакторов ФМ, противовирусных лекарственных средств в сочетании с возрастом пациента, показателями сывороточных концентраций ЛПНП и ЛПВП, сывороточных уровней ЛДГ и СРБ, присутствие полиморфного генетического маркера снижения активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 667 CT), коморбидных артериальной гипертонии и сахарного диабета второго типа. Указанный комплекс факторов определял вариабельность периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей в 94,4% случаев (коэффициент детерминации R² = 0,944).

При построении модели множественной линейной регрессии для оценки факторов, влияющих на уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с КТ паттерном консолидации паренхимы легких у госпитализированных больных

пневмонией, обусловленной COVID-19, на втором этапе исследования были включены в качестве независимых переменных: дополнительное потребление фолиевой кислоты (30 мг в сутки) и витаминов В12, В6; уровень сывороточного гомоцистеина до лечения; применение противовирусной терапии; сывороточные уровни показателей воспаления СРБ, ферритина до лечения; эритроцитарный индекс МСН; сывороточное содержание фракций липопротеинов и триглицериды; наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии – АГ, ХСН (таблица 30). Полученная модель продемонстрировала, что вышеперечисленные факторы обуславливают вариабельность уменьшения объема вовлечения паренхимы легких с компьютерно-томографическим паттерном консолидации в 52% случаев (коэффициент детерминации $R^2 = 0,522$), при этом определялись статистически значимые причинно-следственные связи с изучаемым исходом применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина, пиридоксина (коэффициент регрессии $\beta = -13,108$), увеличения уровня сывороточного гомоцистеина до лечения (коэффициент регрессии $\beta = -1,688$).

С целью прогнозирования исходов пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19, в виде сокращения периода элиминации РНК SARS-CoV-2 выборочные данные пациентов второй основной группы и второй группы сравнения были использованы для построения моделей ROC анализа с последующей оценкой возможности использования в качестве классификаторов изучаемых исходов.

Статистически значимая высокая площадь под ROC-кривой (AUC 0,807; $p = 0,023$) была получена во второй основной группе при оценке классификаторных возможностей показателя ЛДГ сыворотки крови для прогнозирования длительности периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 (таблица 31). Наблюдалась тенденция к достижению статистической значимости ROC-кривой при использовании уровня сывороточной ЛДГ в качестве классификатора длительности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 во второй группе сравнения.

Таблица 30. Модель множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования влияния в комплексном лечении дополнительного потребления фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина на уменьшение объема паттерна консолидации паренхимы легких у больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Характеристика / показатель	$\beta \pm m$	$p =$
Комбинация фолиевой кислоты, цианокобаламина, пиридоксина	$-13,108 \pm 4,928$	0,014
Сывороточный гомоцистеин до лечения, мкмоль/л	$-1,688 \pm 0,805$	0,047
Противовирусная терапия	$5,633 \pm 4,671$	0,240
СРБ до лечения, мг/л	$-0,037 \pm 0,023$	0,114
Ферритин до лечения, ед/л	$-0,003 \pm 0,006$	0,681
МСН до лечения, пг	$1,165 \pm 1,023$	0,267
ЛПНП до лечения, ммоль/л	$-4,608 \pm 2,923$	0,129
ЛПВП до лечения, ммоль/л	$6,286 \pm 4,757$	0,199
Триглицериды до лечения, ммоль/л	$6,109 \pm 4,109$	0,151
АГ	$-12,004 \pm 6,242$	0,067
ХСН	$8,331 \pm 5,450$	0,140
Константа	$-11,049 \pm 23,896$	0,648
R = 0,722; R² = 0,522; F = 2,281; p = 0,046		

На основе анализа ROC кривой установлено, что при использовании точки отсечения для ЛДГ $>215,5$ ед/л для прогнозирования сокращения периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей не более 8 дней на фоне дополнительного потребления кофакторов фолатного метаболизма, чувствительность этого критерия прогнозирования была 54,6 %, специфичность – 83,3 % (рисунок 8).

Таблица 31. Характеристики на основе ROC анализа биологических маркеров как классификаторов исхода инфекции COVID-19 с пневмонией у госпитализированных больных в виде продолжительности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 ≤ 8 дней

Показатель	Основная группа 2 (n = 28)			Группа сравнения 2 (n = 47)		
	AUC	95% ДИ	p	AUC	95% ДИ	p
ЛДГ, ед/л	0,807	0,629; 0,98	0,023	0,771	0,565; 0,976	0,050
ЛПНП, ммоль/л	0,631	0,391; 0,871	0,336	0,402	0,230; 0,575	0,479
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,524	0,190; 0,857	0,861	0,410	0,151; 0,669	0,512
СРБ, мг/л	0,603	0,271; 0,936	0,448	0,471	0,164; 0,779	0,836
Триглицериды, ммоль/л	0,429	0,183; 0,674	0,600	0,595	0,249; 0,941	0,490
Ферритин, мкг/л	0,655	0,344; 0,966	0,251	0,390	0,091; 0,690	0,427
Гемоглобин, г/л	0,602	0,311; 0,894	0,450	0,593	0,210; 0,976	0,501
МСН, пг	0,735	0,547; 0,923	0,083	0,595	0,335; 0,855	0,490
Фибриноген, г/л	0,521	0,232; 0,811	0,890	0,390	0,114; 0,667	0,427

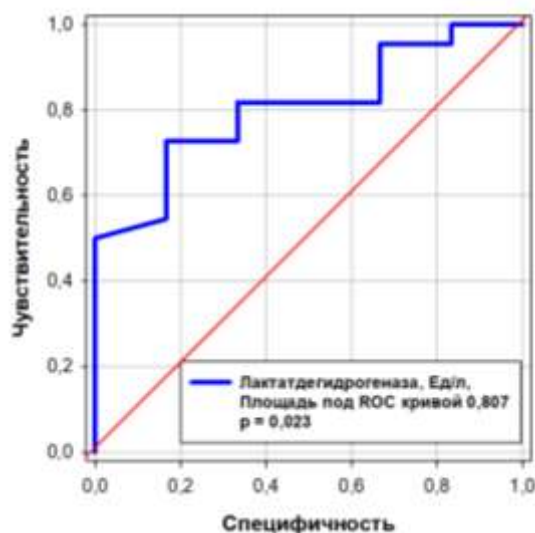


Рисунок 8. ROC-кривая для оценки классификаторного потенциала лактатдегидрогеназы сыворотки крови (ЛДГ) при прогнозировании продолжительности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 ≤ 8 дней у больных ассоциированной с инфекцией COVID-19 пневмонией (описание дано в тексте).

Статистически значимая высокая площадь под ROC-кривой (AUC 0,807; $p = 0,023$) была получена во второй основной группе при оценке классификаторных

возможностей показателя ЛДГ сыворотки крови для прогнозирования длительности периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 (таблица 31). Наблюдалась тенденция к достижению статистической значимости ROC-кривой при использовании уровня сывороточной ЛДГ в качестве классификатора длительности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 во второй группе сравнения.

Приводим клинические наблюдения, демонстрирующие клинические исходы и КТ-динамику пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19, при применении в комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида.

Клиническое наблюдение 1.

Больная 74 лет поступила в клинику с жалобами на остро развившиеся повышение температуры тела до 38,6 °С, одышку при небольшой физической нагрузке, снижение аппетита. Контакта с больными острой респираторной инфекцией в течение последних 12 дней не было установлено. Вышеуказанные симптомы появились 07.02.2023. Из анамнеза установлены хронические сопутствующие заболевания и состояния: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, абдоминальное ожирение I степени (ИМТ 31,1 кг/м²). На 4-й день от начала острого заболевания, 11.02.2023 г., получен первый положительный результат выделения РНК коронавируса SARS-CoV-2 из носоглотки. В тот же день госпитализирована в инфекционное отделение. Оценка тяжести состояния по шкале 4C Mortality составила на момент госпитализации 12 баллов. При проведении КТ легких (11. 02.2023 г.) описаны симптомы пневмонии в виде уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» с участками консолидации паренхимы легких в субплеврально расположенных отделах сегментов нижних и верхних долей с двух сторон. При количественной оценке структурных изменений паренхимы легких с использованием программы полуавтоматизированного анализа определены общий объем вовлечения паренхимы легких 91%, в том числе с КТ паттерном «матового стекла» - 51%, с КТ паттерном консолидации паренхимы легких - 40%. Общий анализ крови (ОАК) до лечения, от 11.02.2023: Hb- 121 г/л, эритроциты – $4,34 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $3,0 \times$

$10^9/\text{л}$ (нейтрофилы – $2,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $0,7 \times 10^9/\text{л}$, моноциты – $0,3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты – $194 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови (БАК) от 11.02.2023: С-реактивный белок (СРБ) - 66,5 мг/л; общий холестерин- 4,6 ммоль/л; глюкоза – 8,97 ммоль/л; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - 217 ед/л (при отсекающем пределе > 215,5 Ед/л для прогнозирования периода элиминации РНК SARS-CoV-2 не более 8 дней); липопротеины низкой плотности (ЛПНП) - 2,8 ммоль/л.

В период госпитализации получала стандартную терапию, включавшую дексаметазон в стартовой дозе 8 мг в сутки в сутки интравенозно с последующим снижением дозы до полной отмены препарата в течение 6 дней, ремдесевир 200 мг в сутки интравенозно 9 дней, парнапарин натрия 40 мг в сутки подкожно в течение 9 дней. Дополнительно получала в виде курсового применения в течение 8 дней комбинированный препарат для перорального приема, включающего в составе 1 таблетки фолиевую кислоту 5 мг, пиридоксина гидрохлорид 4 мг и цианокобаламин 6 мкг, по 2 таблетки 3 раза в день; период перорального применения указанного комбинированного препарата назначался цианокобаламин для внутримышечных инъекций по 500 мкг один раз в день. Влияние проведенного лечения на ФМ подтверждалось снижением исходной сывороточной концентрации гомоцистеина с 10,56 мкмоль/л до 9,0 мкмоль/л после завершения курса стационарного лечения. При контрольном молекулярно-генетическом исследовании в мазках из носоглотки РНК коронавируса SARS-CoV-2 15.02.2023 (на пятый день госпитализации) не определялась. МСКТ ОГК от 17.02.2023 (на седьмой день госпитализации): общий объем поражения легочной паренхимы – 67% (уменьшился на 24%), объем поражения по типу «матового стекла» - 48% (уменьшился на 3%), объем поражения по типу консолидации паренхимы легких - 19% (уменьшился на 21%). Увеличены паратрахеальные и буфуркационные лимфоузлы, без динамики на фоне терапии (рисунок 9). По результатам ОАК после лечения (20.02.2023) отмечалось восстановление до нормальных значений содержания лейкоцитов и их субпопуляций в крови, увеличение содержания тромбоцитов в крови при отсутствии существенных изменений показателей красной крови: Нб- 127 г/л, эритроциты – $4,49 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $8,31 \times 10^9/\text{л}$

нейтрофилы – $5,18 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $2,17 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $363 \times 10^9/\text{л}$. После лечения наблюдались нормализация уровня сывороточного СРБ и уменьшение концентрации ЛПНП в крови (20.02.2023): СРБ - 7,91 мг/л; ЛПНП – 2,0 ммоль/л. Оценка степени тяжести состояния по шкале 4C Mortality составила 9 баллов, что на 3 балла ниже исходного показателя.

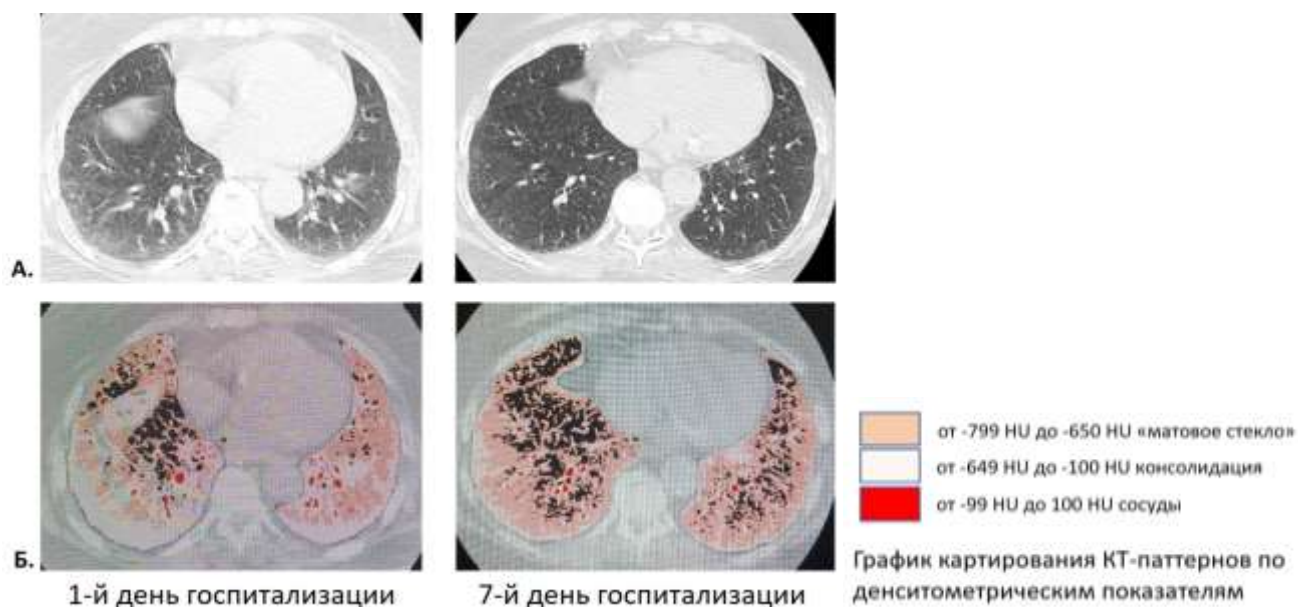


Рисунок 9. Динамические изменения паренхимы легких по данным КТВР у больной 74 лет. А. Сканы нативной КТВР легких на уровне базальных отделов легких. Б. Сканы КТВР с применением цветного картирования на основе автоматизированного алгоритма денситометрических измерений. На 7-й день лечения наблюдается уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с КТ-паттерном консолидации на 21% от общего объема легких.

Клиническое наблюдение 2.

Больной 73 лет поступил в клинику 24.02.2023 с жалобами на остро развившееся ухудшение самочувствия: повышение температуры тела до $37,4^{\circ}\text{C}$, редкий непродуктивный кашель, выраженную слабость, миалгии, боли в горле. Имел коморбидные гипертоническую болезнь, абдоминальное ожирение I степени (ИМТ $30,4 \text{ кг/м}^2$). Симптомы респираторной инфекции появились 21.02.2023. Контакта с больными острой респираторной инфекцией в течение последних 12 дней не было установлено. На 2 день от начала острого заболевания (22.02.2023) получен первый положительный результат выделения РНК коронавируса SARS-CoV-2 из из носоглотки. Пациент был госпитализирован в отделение для пациентов

с инфекционным заболеванием COVID-19, где 24.02.2023 г. установлен диагноз пневмонии по данным КТ легких. Врачом-рентгенологом описаны КТ симптомы пневмонии в виде в виде субплевральной локализации поражения преимущественно в задних отделах по типу «матового стекла» с участками консолидации паренхимы легких. Внутригрудные лимфоузлы не были увеличены. При количественной оценке объема вовлечения паренхимы легких в патологический процесс с использованием программы полуавтоматизированного анализа определены общий объем вовлечения паренхимы легких 84%, в том числе с КТ паттерном «матового стекла» - 36%, с КТ паттерном консолидации паренхимы легких - 48%. Оценка степени тяжести состояния пациентки по шкале 4C Mortality на момент госпитализации составляла 9 баллов.

В период госпитализации получал стандартную терапию, включавшую ремдесевир 200 мг в сутки интравенозно 9 дней, парнапарин натрия 60 мг в сутки подкожно в течение 8 дней. Дополнительно получала микронутриентную терапию с использованием вышеописанного способа. Влияние проведенного лечения на ФМ подтверждалось снижением исходной сывороточной концентрации гомоцистеина с 12,29 мкмоль/л до 9,22 мкмоль/л после завершения курса стационарного лечения. При контрольном молекулярно-генетическом исследовании в мазках из носоглотки РНК коронавируса SARS-CoV-2 04.03.2023 (на десятый день госпитализации) не определялась. МСКТ ОГК от 03.03.2023 (на седьмой день госпитализации): общий объем поражения легочной паренхимы – 43% (уменьшился на 41%), объем поражения по типу «матового стекла» - 34% (уменьшился на 2%), объем поражения по типу консолидации паренхимы легких - 9% (уменьшился на 39%) (рисунок 10). До лечения по результатам ОАК (24.02.2023) у пациента выявлялась лимфопения при отсутствии изменений общего содержания лейкоцитов и субпопуляции нейтрофилов крови, при нормальных показателях содержания тромбоцитов и красной крови: Нб- 143 г/л, эритроциты – $4,89 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $4,3 \times 10^9/л$ (нейтрофилы – $3,5 \times 10^9/л$, лимфоциты – $0,3 \times 10^9/л$, моноциты – $0,5 \times 10^9/л$), тромбоциты – $215 \times 10^9/л$. БАК от 24.02.2023: ЛДГ - 272 ед/л ($> 215,5$ Ед/л), триглицериды- 1,2 ммоль/л, СРБ – 70,48 мг/л, общий холестерин- 4,2 ммоль/л,

ЛПНП – 2,7 ммоль/л, глюкоза – 6,34 ммоль/л. Результаты общего анализа крови (ОАК) после лечения (02.03.2023) демонстрировали восстановление субпопуляции лимфоцитов крови при сохранении других показателей в пределах референсных значений: Hb - 146 г/л, эритроциты – $4,81 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,4 \times 10^9/л$ нейтрофилы – $5,6 \times 10^9/л$, лимфоциты – $1,3 \times 10^9/л$, тромбоциты – $163 \times 10^9/л$. После лечения наблюдалось улучшение показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции и фракций липопротеинов: СРБ – 12,3 мг/л, ЛДГ - 132 ед/л, ЛПНП – 1,8 ммоль/л, триглицеридов – 1,52 ммоль/л. Оценка степени тяжести состояния больной по шкале 4C Mortality после лечения снизилась на 1 бал, составив 8 баллов.

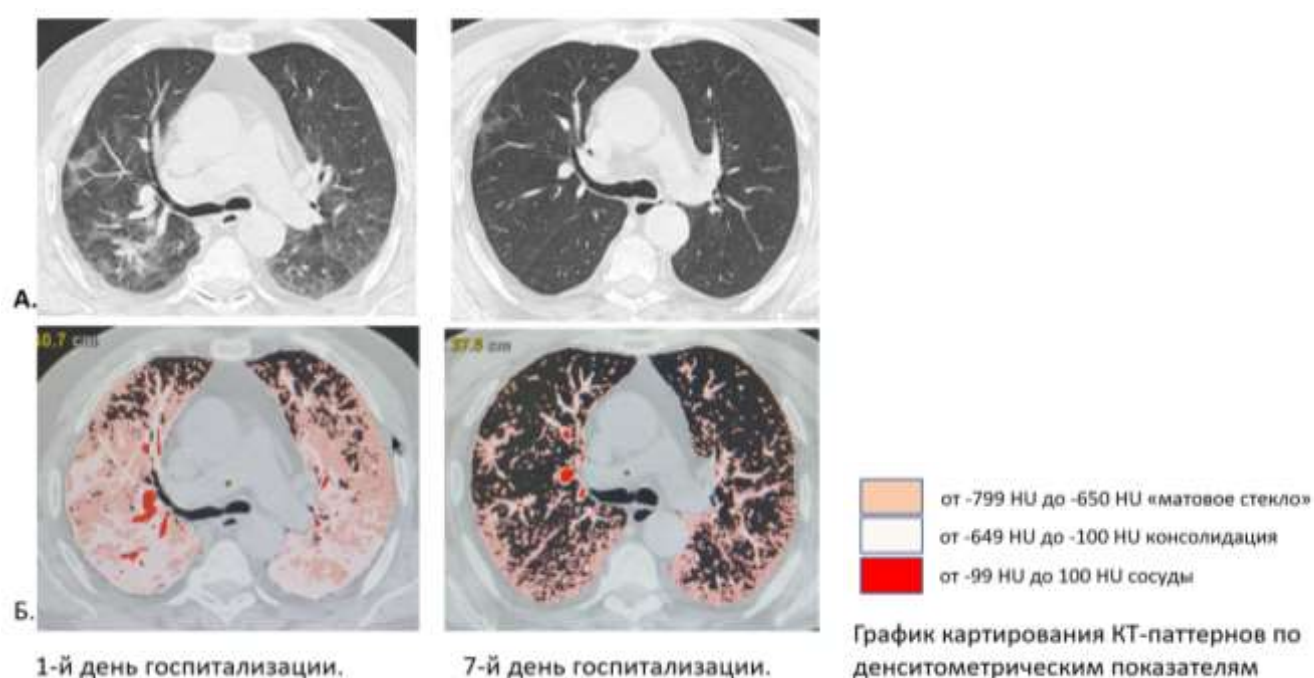


Рисунок 10. Динамические изменения паренхимы легких по данным КТВР у больного 73 лет. А. Сканы нативной КТВР легких на уровне бифуркации трахеи. Б. Сканы КТВР на аналогичном уровне бифуркации трахеи с применением цветного картирования на основе автоматизированного алгоритма денситометрических измерений. На 7-й день лечения наблюдается уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с КТ-паттерном консолидации на 39% от общего объема легких.

Данные клинические наблюдения демонстрируют эффекты применения в комплексном лечении комбинации высоких доз фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида у пациентов с пневмонией, ассоциированной с подтвержденной инфекцией COVID-19, на фоне коморбидных

ожирения, атерогенных нарушений в системе липопротеинов крови и сердечно-сосудистых заболеваний.

Резюме

В настоящем исследовании установлены повышенная вероятность носительства минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена rs1801394 метионинсинтазы редуктазы в гетерозиготной форме (генотипа MTRR A66G), минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена rs1805087 метионинсинтазы в гетерозиготной форме (генотипа MTR A2756G) у госпитализированных больных пневмонией, связанной с инфекцией COVID-19. Указанные гены детерминируют снижение активности восстановления метионина из гомоцистеина в присутствии активных форм фолата и витамина B12, что может фенотипически манифестировать в виде гипергомоцистеинемии, усиливаясь при дефиците не только фолиевой кислоты, но и витамина B12.

Снижение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови наблюдалось только в группах больных, получавших в комплексном лечении дополнительную терапию комбинацией кофакторов ФМ, что отражало корректирующее влияние изучаемого метода на нарушения фолатного метаболизма у пациентов с пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

На первом этапе исследования на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей у больных инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести оказывали влияние применение в комплексном лечении витаминов группы В - кофакторов ФМ, гетерозиготное носительство аллеля Т однонуклеотидного полиморфизма MTHFR 677СТ, наличие коморбидной АГ. Достижению приемлемого качества логистической регрессионной модели способствовали также исходные показатели сывороточного гомоцистеина, количества лимфоцитов и тромбоцитов крови, наличие коморбидных СД, ожирения, возраст пациента.

На втором этапе исследования на модели множественного линейного регрессионного анализа, при исключении влияния лекарственных средств с

противовоспалительными и иммуносупрессивными эффектами, установлено влияние на длительность периода элиминации РНК SARS-CoV-2 комплекса факторов, включающих применение комбинации высоких доз витаминов В9, В12 и В6 и противовирусной терапии, исходных концентраций ЛДГ, ЛПНП, ЛПВП, возраст пациентов. Качество модели улучшали включение генетического полиморфного маркера MTHFR 667CT, исходного уровня С-реактивного белка, коморбидных АГ и СД. Применение витаминов группы В – кофакторов ФМ в комплексе с этими факторами определил на 97,2% вариабельность значений периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей у пациентов, не получавших СГКС и (или) лекарственные средства с эффектами, направленными против системы ИЛ-6, ингибиторы янус-киназ 1,2.

На втором этапе исследования, при увеличении в комплексном лечении суточных доз фолиевой кислоты и витаминов В₁₂, В₆, продемонстрировано влияние дополнительного потребления кофакторов ФМ на уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с компьютерно-томографическим паттерном консолидации у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести. В комбинации с детерминирующими факторами, включающими применение противовирусной терапии; исходные уровни показателей воспаления С-реактивного белка и ферритина, среднее содержание гемоглобина в эритроците, сывороточное содержание фракций ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов, наличие коморбидных АГ и ХСН объясняли 52,2% дисперсии изменений объема вовлечения паренхимы легких с КТ паттерном консолидации.

Результаты оценок применения в комплексном лечении разных режимов дополнительного потребления кофакторов ФМ и анализа методов прогнозирования его эффективности, включавшего построение ROC-кривых, позволили разработать новую технологию дополнительной терапии пневмонии, обусловленной инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, основанную на коррекции нарушений фолатного метаболизма с помощью применения в комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты витаминов

B12, B6. В качестве предиктора эффективности терапии установлен биологический маркер повреждения клеток – сывороточная концентрация ЛДГ с отсекающим пределом $> 215,5$ ед/л для прогнозирования периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей не более 8 дней.

Материалы Главы 4 опубликованы в следующих научных работах:

1. Эффекты фолиевой кислоты у больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2 / И.Я. Цеймах, Г.И. Костюченко, Д.Е. Богачев [и др.] // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2021. – № 6. – С. 60–69.
2. Влияние полиморфных маркеров генов белков – участников фолатного метаболизма на течение и исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2 / И.Я. Цеймах, Г.И. Костюченко, Д.Е. Богачев [и др.] // **Journal of Siberian Medical Sciences.** – 2021. – № 4. – С. 67–79.
3. Влияние коррекции гомоцистеинемии на клинические исходы поражения легких, ассоциированного с коронавирусной инфекцией COVID-19 / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев, Г.И. Костюченко [и др.] // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** – 2023. – Т. 87. – С. 8–17.
4. Влияние полиморфных маркеров генов белков – участников фолатного метаболизма на исходы пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекционной болезнью (COVID-19) / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев, Л.А. Строзенко [и др.] // **Журнал инфектологии.** – 2023. – Т. 15. – №3. – Приложение 1. – С. 156.
5. Цеймах, И.Я. Влияние коррекции фолатного метаболизма на длительность периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 у больных с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекционной болезнью (COVID-19) / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев // **Журнал инфектологии.** – 2024. – Т. 16. – №3. – Приложение 1. – С. 201–202.

6. Цеймах, И.Я. Влияние нарушений фолатного метаболизма на продолжительность гипоксемической дыхательной недостаточности у госпитализированных больных с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекционной болезнью (COVID-19) / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16. – №3. – Приложение 1. – С. 201.
7. Богачев, Д.Е. Влияние применения добавок витаминов группы В – кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении на динамику и исходы ассоциированной с инфекцией COVID-19 пневмонии по данным компьютерной томографии / Д.Е. Богачев // Журнал инфектологии. – 2025. – Т. 17. – №3. – Приложение 1. – С. 28.
8. Богачев, Д.Е. Распространенность и значение генетических факторов риска нарушений фолатного метаболизма у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 / Д.Е. Богачев // Журнал инфектологии. – 2025. – Т. 17. – №3. – Приложение 1. – С. 29.
7. Эффективность применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19 / И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев, А.Ю. Жбанов [и др.] // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания**. – 2025. – Т. 95. – С. 40–57.
8. Патент на изобретение №2855673, Российская Федерация, МПК А61К 31/4415 (2006.01), А61К 31/519 (2006.01), А61К 31/714 (2006.01), А61Р 31/14 (2006.01). Способ патогенетической терапии пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, путем коррекции нарушений фолатного метаболизма, осуществляемый в комплексном лечении [Текст] / Цеймах И.Я., Богачев Д.Е.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет (RU). — № 202431337/14(069286); заявл. 15.10.2024; опубл. 02.02.2026, Бюл. №4. — 23. Электронный адрес размещения: <https://fips.ru/EGD/24df3e85-c118-4c2f-a586-7a4978a7b838>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 в Российской Федерации и большинстве стран мира ассоциировалась с ростом заболеваемости вирусной пневмонией, ставшей в значительной части случаев причиной смерти пациентов в краткосрочном периоде наблюдения [9, 151]. В основе современных представлений о фундаментальных патогенетических механизмах пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19, лежит концепция системной воспалительной реактивной микрососудистой эндотелиопатией и коагулопатии [78, 124]. Полученные данные позволили исследователям выдвинуть гипотезу, что коронавирус SARS-CoV-2 может быть вовлечен в перенос метильных групп для кэпирования вирусной РНК из синтезированного SAM клетки-хозяина, что приводит к ускорению одноуглеродного метаболизма, увеличению потребности в метильных группах в клетке организма человека [113, 130]. Следствием этих изменений одноуглеродного метаболизма является возрастание внутриклеточной и сывороточной концентрации гомоцистеина. Учитывая ключевую роль гомоцистеина как биологического маркера целого ряда биохимических реакций одноуглеродного метаболизма и гипометилирования, имеющих клинические последствия в виде дисфункции эндотелия сосудов и коагулопатии, снижения антиоксидантного потенциала, иммунного ответа, эпигенетических изменений и гиперэкспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, представлялось перспективным изучение возможности коррекции метаболизма гомоцистеина путем увеличенного дополнительного потребления кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении пневмонии у больных коронавирусной инфекцией COVID-19.

В работе анализируются результаты исследования 237 человек, в том числе 192 больных, находившихся на обследовании и лечении в отделениях инфекционных госпиталей, на базах Городской больницы №5 г. Барнаула, Алтайского краевого госпиталя для ветеранов войн (г. Барнаул), Городской больницы №4, г. Барнаула; 45 здоровых людей были включены в контрольные

группы для оценки референсных значений лабораторных показателей при выполнении ряда специальных исследований. Предметом изучения в диссертационном исследовании стала эффективность дополнительного применения в комплексном лечении пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19, комбинации кофакторов фолатного метаболизма.

Проведено открытое проспективное сравнительное исследование, состоявшее из двух этапов, отличавшихся временными периодами проведения и режимами терапевтического применения кофакторов фолатного метаболизма – фолиевой кислоты, цианокобаламина, пиридоксина. Критерии включения и исключения пациентов были одинаковыми на протяжении всего периода исследования. Выборки пациентов были репрезентативны по отношению к описываемым в литературе популяции госпитализированных взрослых больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19.

В исследовании установлены повышенная вероятность носительства минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена rs1801394 метионинсинтазы редуктазы в гетерозиготной форме (MTRR A66G), минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена rs1805087 метионинсинтазы в гетерозиготной форме (MTR A2756G) у госпитализированных пациентов с пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести. Указанные гены детерминируют снижение активности восстановления метионина из гомоцистеина в присутствии активных форм фолата и витамина B₁₂, что может фенотипически манифестировать в виде гипергомоцистеинемии у пациентов пожилого возраста, в условиях коморбидных АГ, ИБС, СД, усиливаясь при дефиците не только фолиевой кислоты, но и витамина B₁₂.

На основе результатов исследования разработана новая технология комплексного лечения пневмонии, связанной с инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, основанная на коррекции нарушений фолатного метаболизма путем применения фолиевой кислоты, витаминов B₁₂ и B₆. Подтверждено независимое влияние указанной технологии применения микронутриентной терапии в комплексном лечении на сокращение периода

элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей, более выраженное уменьшение степени тяжести состояния пациентов при оценке по шкале 4C-Mortality, снижение риска компьютерно-томографического исхода пневмонии в виде паттерна консолидации легочной паренхимы в краткосрочном периоде наблюдения.

Снижение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови наблюдалось только в группах больных, у которых проводилось дополнительное потребление фолиевой кислоты и витаминов B12, B6 в комплексном лечении ассоциированной с инфекцией COVID-19 пневмонии, что отражает положительное влияние применявшейся коррекции микронутриентного метаболизма на реакции трансформации гомоцистеина.

Указанная технология применения в комплексном лечении витаминов группы В - кофакторов ФМ характеризовалась отсутствием влияния на форменные элементы крови и удовлетворительной переносимостью лечения.

Выводы

1. Применение в комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в суточных дозах 30 мг, 536 мкг и 24 мг соответственно у госпитализированных больных инфекцией COVID-19 с пневмонией оказывает влияние на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 до 8 дней при стандартизации по другим факторам.
2. Применение в комплексном лечении пневмонии при инфекции COVID-19 комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в суточных дозах 30 мг в день, 536 мкг и 24 мг соответственно связано с более высокой частотой отсутствия компьютерно-томографического паттерна консолидации паренхимы легких на фоне уменьшения объема изменений типа «матового стекла» в краткосрочном периоде наблюдения.
3. У госпитализированных пациентов с пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, наблюдается более высокая частота носительства полиморфных маркеров генов A2756G MTR (rs1805087) в 1,6 раз и A66G MTRR (rs1801394) в 1,6 раз, детерминирующих снижение активности ферментов

метионинсинтазы и метионинсинтазы редуктазы соответственно и повышающих риск гипергомоцистеинемии в условиях недостаточного потребления фолата и витамина B12.

4. У больных пневмонией при инфекции COVID-19 концентрация лактатдегидрогеназы сыворотки крови до начала терапии, превышающая 215,5 Ед/л, позволяет прогнозировать период элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей до 8 дней при использовании в комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в суточных дозах 30 мг, 536 мкг и 24 мг соответственно.

Практические рекомендации

1. Показано влияние коррекции нарушений фолатного метаболизма на клинические исходы пневмонии у госпитализированных больных с инфекцией COVID-19 в условиях коморбидной артериальной гипертензии, сахарного диабета второго типа, что может быть использовано в дальнейших исследованиях.
2. У пациентов с пневмонией при инфекции COVID-19 влияние применения в комплексном лечении комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 взаимосвязано с атерогенными изменениями в системе липопротеинов крови, что может быть использовано в дальнейших исследованиях.
3. При использовании в комплексном лечении пневмонии у больных инфекцией COVID-19 комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида показатель сывороточной лактатдегидрогеназы > 216 Ед/л до начала терапии может применяться для прогнозирования сокращения периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо проведение многоцентрового рандомизированного исследования для оценки эффективности и безопасности перорального применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в

комплексном лечении больных пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19. Результаты этого исследований в будущем позволят разработать клинические рекомендации по повышению эффективности патогенетической терапии, диагностики и коррекции метаболических нарушений в остром периоде течения и на этапе реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции.

Выполнение систематических обзоров и мета-анализов результатов клинических исследований, посвященных оценке влияния дефицита фолиевой кислоты, витамина B12, гипергомоцистеинемии, а также эффективности и безопасности комбинированного применения кофакторов фолатного метаболизма в комплексном лечении острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей позволит разработать дальнейшую стратегию изучения роли дефицита витаминов группы В в патогенетических механизмах и исходах этих заболеваний у коморбидных пациентов. Дальнейшее проведение эпидемиологических исследований, уточняющих связь между дефицитом указанных микронутриентов и исходами высокопатогенных респираторных вирусных инфекций, может иметь большое медико-биологическое значение для разработки технологий здоровьесбережения.

Необходимо дальнейшее изучение методов коррекции реакций внутриклеточной трансформации гомоцистеина в комплексном лечении тяжелой пневмонии и острого респираторного дистресс синдрома, обусловленных коронавирусной инфекцией COVID-19, учитывая антагонистические эффекты внутриклеточного гомоцистеина на эндогенный синтез оксида азота и сероводорода, возможности сочетанного применения лекарственных средств, снижающих внутриклеточное и сывороточное содержание гомоцистеина, с регуляторами пути оксида азота.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент типа 2

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДАП – диффузное альвеолярное повреждение

ДКТ – длительная кислородотерапия с низким потоком газов

ВНОТ – высокопоточная назальная кислородотерапия

ДИ – доверительный интервал

ДН I типа – дыхательная недостаточность первого типа (паренхиматозная, гипоксемическая)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИМТ – индекс массы тела

КГБУЗ – краевое государственное учреждение здравоохранения

КИ – клиническое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МО – морбидное ожирение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НП – не применимо

НФГ – нефракционированный гепарин

ОНП гена – однонуклеотидный полиморфизм (полиморфный маркер) гена

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СВРМЭ - системная воспалительно-реактивная микрососудистая эндотелиопатия
(соответствует аббр. от англ. Systemic Inflammatory-Reactive Microvascular Endotheliopathy - SIRME)

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СРБ – С-реактивный белок

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ФМ – фолатный метаболизм

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

4C Mortality Score – 4C Показатель смертности (шкала оценки прогноза)

5-MTHF – 5-метилтетрагидрофолат

ACTIV-4a – аббр. от англ. Antithrombotic Strategies in Hospitalized Adults with COVID-19 (Исследование антитромботических стратегий у госпитализированных взрослых с COVID-19)

ANOVA – от англ. ANalysis Of VAriance (дисперсионный анализ)

ATTACC – аббр. от англ. Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of Covid-19 (Исследование антитромботической терапии для облегчения осложнений COVID-19)

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

CANTOS – Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (Исследование тромботических исходов противовоспалительной терапии канакинумабом)

CBS – цистатионин β синтаза

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний США)

-CH₃ – метильная группа

COLCOT – Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (Исследование сердечно-сосудистых исходов колхицина)

COVID-19 – аббр. от англ. COronaVirus Disease 2019 (коронави́русная инфе́кция 2019 года)

CSE – цистатионин γ -лиаза

EULAR (European League Against Rheumatism) - Европейская лига против ревматизма

HGB - гемоглобин

H₂S – сероводород

ISTH/SSC (International Society on Thrombosis and Haemostasis/Scientific and Standardization Committee) – Международное общество по тромбозам и гемостазу / Комитет по науке и стандартизации

LoDoCo2 – The Low-dose Colchicine 2 (Исследование низкодозовой терапии колхицином 2)

MERS – Middle East respiratory syndrome (Ближневосточный респираторный синдром)

MERS- CoV – аббр. от англ. Middle East respiratory syndrome - related coronavirus (коронавирус, связанный с Ближневосточным респираторным синдромом)

MTHFR – фермент фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктаза

MTR – фермент фолатного цикла метионинсинтаза

MTRR – фермент фолатного цикла метионинсинтазы редуктаза

NEWS – National Early Warning Score (Национальная оценка раннего предупреждения - шкала оценки тяжести состояния больного)

NF κ B – транскрипционный фактор NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»; англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NO – оксид азота

NP – нуклеокапсидный протеин коронавируса

NSP – non-structural proteins (неструктурные белки коронавируса)

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена первого типа

qSOFA – Quick Sequential Organ Failure Assessment (Быстрая последовательная оценка органной недостаточности - шкала оценки тяжести состояния больного)

RBD – receptor-binding domain (домен связывания рецептора)

REMAP-CAP – аббр. от англ. Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia (Рандомизированное встроенное многофакторное адаптивное исследование платформы для внебольничной пневмонии)

RFC – Reduced Folate Carrier Family (семейство переносчиков восстановленного фолата)

SAM – S-аденозилметионин

SARS – Severe acute respiratory syndrome (Тяжелый острый респираторный синдром)

SARS-CoV – аббр. от англ. Severe acute respiratory syndrome - related coronavirus (коронавирус, связанный с Тяжелым острым респираторным синдромом)

SARS-CoV-2 – аббр. от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавирус типа 2, связанный с Тяжелым острым респираторным синдромом)

SNP - Single nucleotide polymorphism (Однонуклеотидный полиморфизм / полиморфный генетический маркер)

SpO₂ – сатурация кислорода артериальной крови, определенная методом пульсоксиметрии (доля гемоглобина артериальной крови (в %), связанная с кислородом)

SpO₂/FiO₂ – отношение сатурации артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси

vWF – фактор фон Виллебранда

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Вирулентность вируса - мера его патогенности, т.е. способность вызывать более или менее тяжелое заболевание. Степень вирулентности определяется коэффициентом летальности.

Консолидация паренхимы легких (Air space consolidation) – паттерн изменений структуры легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения, характеризующийся участками однородного уплотнения легочной ткани с полной потерей воздушности, в которых не визуализируются стенки сосудов и дыхательных путей [55, 125].

Контагиозность (трансмиссивность) вируса – это его способность передаваться от больных организмов здоровым. Мерой контагиозности являются взаимосвязанные показатели: индекс контагиозности (доля лиц из числа восприимчивых, которые заболели после контакта с источником возбудителя) и базовое репродуктивное число R_0 (среднее количество лиц, напрямую инфицированных больных в течение всего заразного периода при условии попадания его в полностью восприимчивую популяцию).

«Матовое стекло» (Ground-glass opacity - GGO) – паттерн изменений структуры легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения, характеризующийся участками незначительного уплотнения легочной ткани с сохранением контуров бронхов и сосудов, визуально создающих эффект размытого изображения на мониторе компьютера [55].

Одноуглеродный метаболизм – комплекс взаимосвязанных между собой метаболических сетей, включающих фолатный цикл, метиониновый цикл и путь транссульфирования. Обмен фолатов является источником одноуглеродных групп, таких как $-CH_3$, $-CHOH$, $-CH_2$ и др. Реакция, в которой переносится метильная группа $-CH_3$, называется реакцией метилирования. Реакции метилирования происходят с участием метионина, а донором метильной группы служит S-аденозилметионин.

Патогенность вируса – способность вируса вызывать инфекционное заболевание

Симптом «булыжной мостовой» (симптом «хаотичного мощения» - *Crazy paving pattern*) – паттерн изменений структуры легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения, характеризующийся участками сочетания симптома «матового стекла» с утолщением междольковых перегородок, внешне напоминающим разнообразные куски брусчатки в мостовой [55, 125].

Симптом «дерево в почках» (*Tree-in-bud sign*) – симптом, выявляющийся при визуальном анализе изображений, полученных при компьютерной томографии высокого разрешения, представленный в виде V- и Y-образных теней в периферических, субплевральных участках легких. В норме терминальные бронхиолы не видны на КТ-снимках из-за маленького размера (< 2 мм) и тонких стенок ($< 0,1$ мм). Если они заполняются слизью, гноем, жидкостью или клеточными элементами, то становятся видимыми на КТ снимках, формируя уплотнения, напоминающие дерево с распускающимися почками в виде V- и Y-образных теней [55, 125].

Симптом «ретикулярные изменения» (*Reticular pattern*) – паттерн изменений структуры легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения, характеризующийся усилением и обогащением легочного рисунка за счет сетчатых (ретикулярных) изменений в результате утолщения междольковых и внутридольковых перегородок [55, 125].

Синтропия – это наличие двух или более связанных между собой и закономерно развивающихся заболеваний [14].

Системная реактивная воспалительная микрососудистая эндотелиопатия (*Systemic Inflammatory-Reactive Microvascular Endotheliopathy*) – патологический синдром, возникающий вследствие острого повреждения сосудистого эндотелиального гликокаликса и активации эндотелия сосудов [79].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / Т. McDonagh, М. Metra, М. Adamo и др. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (1). – С. 117–224.
2. Авдеев, С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID–19 / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2020. – № 30 (5). – С. 679–687.
3. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волны пандемии в Евразийском регионе / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 38-49.
4. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 5042.
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 3786.
6. Ассоциации изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной инфекции COVID-19 у жителей г. Новосибирска / А.А. Карасева, Н.Е. Евдокимова, Е.В. Стрюкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 4979.
7. Баркаган, З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – № 1. – С. 65–71.

8. Болевич С.Б. Комплексный механизм развития COVID-19. / С.С. Болевич // Сеченовский вестник. – 2020. – № 11 (2). – С. 50–61.
9. Быстрицкая, Е.В. Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности населения России по причине болезней органов дыхания и COVID-19 в период 2016–2021 гг / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Биличенко, В.М. Мишарин // Пульмонология. – 2024. – № 34 (6). – С. 801–809.
10. Валидация русскоязычной версии Шкалы оценки смертности 4С (4С Mortality Score) и прогнозирование исходов тяжелой формы COVID-19 / В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Н.А. Супонева [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – № 11 (1). – С. 57–63.
11. Валидность экспресс-шкал qSOFA, NEWS и REMS у пациентов с COVID-19, вирус не идентифицирован: результаты ретроспективного наблюдательного исследования / Т.С. Мусаева, Н.Г. Мирцхулава, К.Д. Зыбин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – №. 6 (2). – С. 27–32.
12. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, Е.В. Полянская, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 82. – С. 8–20.
13. Влияние сулодексида на состояние эндотелия и клеток крови у больных COVID-19 / Л.И. Бурячковская, А.М. Мелькумянц, Н.В. Ломакин [и др.] // Терапия. – 2022. – № 7. – С. 33–43.
14. Вяткин, В.Б. Об использовании термина «синтропия» в научных исследованиях / В.Б. Вяткин // Научное обозрение. Реферативный журнал. – 2016. – № 3. – С. 81–84.
15. Галстян, Г.М. Коагулопатия при COVID-19 / Г.М. Галстян // Пульмонология. – 2020. – № 30 (5). – С. 645–657.
16. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств коронавируса SARS-CoV-2 в условиях глобального распространения / А.А. Никонова, Е.Б. Файзулов, А.В. Грачева [и др.] // Acta Naturae. – 2021. – Т. 13. – № 3 (50). – С. 77–89.

17. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы как фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов и атеросклеротического поражения сосудов / В.М. Шмелева, С.Н. Капустин, Н.Б. Салтыкова, Л.П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. Приложение. – 2001. – № 1 (5). – С. 144–145.
18. Гомоцистеин как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции: биохимическое обоснование / Н.В. Вохмянина, Л.Б. Гайковая, Д.А. Евтеева, Ю.А. Власов // Лабораторная служба. – 2022. – № 11 (1). – С. 43–50.
19. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – № 8 (4). – С. 36–45.
20. Драпкина, О.М. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, В.Н. Ларина // Кардиология. – 2020. – № 60 (4). – С. 130–136.
21. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 1. – С. 78–122.
22. Изменчивость вируса SARS-CoV-2 и восприимчивости населения в динамике развития эпидемического процесса / И.В. Фельдблюм, М.Ю. Девятков, Т.М. Репин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – № 22 (5). – С. 4–11.
23. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — сложности и ошибки диагностики / Г.М. Галстян, Е.Е. Клебанова, С.Ю. Мамлеева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2023. – № 68 (3). – С. 317–334.
24. Иммунорегуляторная роль эритроидных ядросодержащих клеток / Р.Ю. Заводский, Ю.А. Шевченко, О.Ю. Конева [и др.] // Иммунология. – 2022. – № 43 (1). – С. 103–111.

25. Использование пищевых продуктов, фортифицированных метилированными формами витаминов группы В, для профилактики гипергомоцистеинемии / М.С. Балашова, Ш. Муталлибзода, Д.А. Велина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22 (9). – С. 3680.
26. Казакова, М.С. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения / М.С. Казакова, С.А. Луговская, В.В. Долгов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 43–49.
27. Киселева, И.В. От коронавирусов к коронавирусам / И.В. Киселева, Т.Д. Мусаева // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 822–840.
28. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом / Н.Л. Козловская, В.А. Добронравов, Л.А. Боброва [и др.] // Нефрология и диализ. – 2023. – №. 25 (4). – С. 465–492.
29. Коронавирусы человека, способные вызывать чрезвычайные ситуации / А.А. Кононенко, А.К. Носков, С.Ю. Водяницкая, О.А. Подойницына // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – №. 12 (1). – С. 14–23.
30. Кох, Н.В. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц // Медицинская генетика. – 2015. №. 14 (11). – С. 3–8.
31. Кулик, Е.Г. Биохимические предикторы развития доклинического атеросклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – № 91. – С. 34-40.
32. Мамаев, А.Н. Статистические методы в медицине / А.Н. Мамаев, Д.А. Кудлай. – Москва: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
33. Молекулярная диагностика SARS-CoV-2: оптимизация скорости диагностики в условиях многопрофильного стационара / А.В. Осипова, А.М. Данишевич, А.С. Чегодарь, Н.А. Бодунова // Лабораторная служба. – 2021. – №. 10 (4). – С. 38–40.
34. Налесник, Е.О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I. / Е.О. Налесник // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29 (4). – С. 353–370.

- 35.Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 15 (1). – С. 53–70.
- 36.Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор / А.А. Шульдяков, А.Н. Смагина, К.Х. Рамазанова [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – № 95 (11). – С. 1004–1008.
- 37.Патология легких при COVID-19 в Москве / М.В. Самсонова, Л.М. Михалева, О.В. Зайратьянц [и др.] // Архив патологии. – 2020. – № 82 (4). – С. 32–40.
- 38.Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19 / А.Н. Бойко, Н.А. Шамалов, О.В. Бойко [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – № 12 (3). – С. 82–86.
- 39.Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сабин; под ред. В.П. Леонова – 3-е изд. перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с.
- 40.Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии / В.Н. Лесняк, Л.П. Ананьева, О.А. Конева [и др.] // Пульмонология. – 2017. – № 27 (1). – С. 41–50.
- 41.Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки / С.П. Морозов, В.А. Гомболевский, В.Ю. Чернина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 7-14.
- 42.Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е.И. Селиверстов, К.В. Лобастов, Е.А. Илюхин [и др.] // Флебология. – 2023. – № 17 (3). – С. 152–296.
- 43.Проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии в период эпидемии COVID-19 на территории Российской Федерации / Б.А. Жигарловский, Н.Ф. Никитюк, В.Б. Поступайло [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – № 1. – С. 18–23.

44. Распределение генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края / Л.А. Строзенко, В.В. Гордеев, Ю.Ф. Лобанов [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2015. – № 1 (60). – С. 29–34.
45. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации / Д.В. Дроздов, Л.М. Макаров, В.С. Баркан [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – № 28 (10). – С. 5631.
46. Респираторная медицина : руководство : в 5 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – 3-е изд., доп. и перераб. // Москва : ПульмоМедиа. – 2025. – Т. 5. – 406 с.
47. Ройтман, Е.В. Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы) / Е.В. Ройтман // *Медицинский совет*. – 2021. – № 14. – С. 78–86.
48. Роль тромбоцитов в противовирусном иммунитете / Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2022. – № 16 (2). – С. 204–212.
49. Руднов, В.А. Информационная значимость шкалы qSOFA для современной клинической медицины (обзор литературы) / В.А. Руднов, М.Н. Астафьева // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. – 2018. – Т. 4. – С. 30–37.
50. Сваровская, А.В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19 / А.В. Сваровская, А.О. Шабельский, А.В. Левшин // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – № 27 (3). – С. 4711.
51. Сеницын, В.Е. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) / В.Е. Сеницын, И.Е. Тюрин, В.В. Митьков // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2020. – № 101 (2). – С. 72–89.
52. Синопальников, А.И. Тяжелый острый респираторный синдром: новые фрагменты головоломки / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2004. – № 6 (2). – С. 108–123.

53. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности / Ю.С. Кудрявцев, М.М. Берегов, А.Б. Бердалин, В.Г. Лелюк // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – №. 102 (5). – С. 296–303.
54. Строзенко, Л.А. Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска: дис. ... д – ра мед. наук: 14.01.08, 14.01.21 / Строзенко Людмила Анатольевна. – Барнаул, 2014. – 269 с.
55. Тюрин, И.Е. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные) / И.Е. Тюрин, А.Д. Струтынская // Пульмонология. – 2020. – № 30 (5). – С. 658–670.
56. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Рекомендации экспертов Ассоциации флебологов России / Д.Е. Лишов, Л.В. Бойко И.А. Золотухин [и др.] // Флебология. – 2021. – №. 15 (4). – С. 318–340.
57. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – № 32 (3). – С. 356–392.
58. Чучалин, А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 22. – С. 1197.
59. Явелов, И.С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности анти тромботической терапии / И.С. Явелов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (3). – С. 2571.
60. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1) / В.И. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин [и др.] // Вестник РАМН. – 2022. № 77 (3). – С. 199–207.
61. COVID-19: обзор актуальных методов этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции / Е.А. Синицын, Е.В. Смолякова, С.С. Камышанов, К.А. Зыков // Клиническая практика. – 2023. – № 14 (3). – С. 95–102.

62. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoids treatment in severe COVID-19: methylprednisolone versus dexamethasone / S. Hong, H. Wang, S. Li [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – № 23 (1). – P. 290.
63. A systematic review and meta-analysis of homocysteine concentrations in chronic obstructive pulmonary disease / A. Zinellu, E. Zinellu, M.C. Pau [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2023. – № 23 (3). – P. 751–758.
64. Additive Interaction of MTHFR C677T and MTRR A66G Polymorphisms with Being Overweight/Obesity on the Risk of Type 2 Diabetes / X. Zhi, B. Yang, S. Fan [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2016. – № 13 (12). – P. 1243.
65. Age-adjusted Charlson comorbidity index score is the best predictor for severe clinical outcome in the hospitalized patients with COVID-19 infection / D.H. Kim, H.C. Park, A. Cho [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – № 100 (18). – P. e25900.
66. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing / S. Middeldorp, R. Nieuwlaet, L. Baumann Kreuziger [et al.] // *Blood Advances*. – 2023. – № 7 (22). – P. 7101–7138.
67. An overview on the treatments and prevention against COVID-19 / Y. Panahi, A.M. Gorabi, S. Talaei [et al.] // *Virology Journal*. – 2023. – № 20 (1). – P. 23.
68. Anaemia of acute inflammation: a higher acute systemic inflammatory response is associated with a larger decrease in blood haemoglobin levels in patients with COVID-19 infection / C.J. Crooks, J. West, J.R. Morling [et al.] // *Clinical medicine (London)*. – 2023. – № 23 (3). – P. 201–205.
69. Anemia predicts poor outcomes of COVID-19 in hospitalized patients: a prospective study in Iran / M.F. Dinevari, M.H. Somi, E. Sadeghi Majd [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – № 21. – P. 170.
70. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – № 377 (12). – P. 1119–1131.

71. Anti-interleukin-6 therapies for Covid-19: A systematic review, critical appraisal and meta-analysis / A. Elavarasi, R.K. Sahoo, T. Seth [et al.] // The National Medical Journal of India. – 2020. – № 33 (3). – P. 152–157.
72. Assessment of COVID-19 lung involvement on computed tomography by deep-learning-, threshold-, and human reader-based approaches-an international, multi-center comparative study / P. Fervers, F. Fervers, A. Jaiswal [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2022. – № 12 (11). – P. 5156–5170.
73. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. Li, X. Liao, Y. Zhou [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2021. – № 21 (1). – P. 1063
74. Association between homocysteine levels and mortality in CVD: a cohort study based on NHANES database / D. Liu, C. Fang, J. Wang [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2024. – № 24. – P. 652.
75. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales / R. Knight, V. Walker, S. Ip [et al.] // Circulation. – 2022. – № 146 (12). – P. 892–906.
76. Association of vitamin B12, folate, and homocysteine with COVID-19 severity and mortality: A systematic review and meta-analysis/ J.R. Ulloque-Badaracco, A. Al-Kassab-Córdova, E.A. Alarcon-Braga [et al.] // SAGE Open Med. – 2024. – № 12. – P. 20503121241253957.
77. Beyerstedt, S. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection / S. Beyerstedt, E.B. Casaro, E.B. Rangel // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2021. – № 40 (5). – P. 905–919.
78. Bivona, G. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients / G. Bivona, L. Agnello, M. Ciaccio // Annals of Laboratory Medicine. – 2021. – № 41 (6). – P. 540–548.
79. Cardiovascular Disease Prevention in the COVID-19 Era / M. Yokoyama, N. Kamide, T. Tojo, M. Yamaoka-Tojo // Austin Journal of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis. – 2021. – № 8 (1). – P. 1042.

- 80.CDC Yellow Book 2024. Health Information for International Travel. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) / edited by J. B. Nemhauser – Oxford university press, 2024. – URL: <https://global.oup.com/academic/product/cdc-yellow-book-2024-9780197570944?cc=us&lang=en&#> (date of the application: 16.02.2025).
- 81.Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties / M.E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi, C. Patierno // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2022. – № 91 (1). – P. 8–35.
- 82.Chia, P.Y. Overview of the Assessment of Endothelial Function in Humans / P.Y. Chia, A. Teo, T.W. Yeo // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – № 7. – P. 542567.
- 83.Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis / J. Xie, Q. Wang, Y. Xu [et al.] // *Annals of Palliative Medicine*. – 2021. – № 10 (2). – P. 1928–1949.
- 84.Computed tomography semi-automated lung volume quantification in SARS-CoV-2-related pneumonia / D. Ippolito, M. Ragusi, D. Gandola [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – № 31 (5). – P. 2726–2736.
- 85.Contribution of vitamin D3 and thiols status to the outcome of COVID-19 disease in Italian pediatric and adult patients / A. D'Alessandro, D. Ciavardelli, A. Pastore [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – № 13 (1). – P. 2504.
- 86.Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia / G.A. Saeed, W. Gaba, A. Shah [et al.] // *Radiology Research and Practice*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6697677.
- 87.Corticosteroids for COVID-19: Living Guidance / World Health Organization. – 2 September, 2020. – Access mode: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (Available on 29.01.2026).
- 88.COVID-19 and respiratory failure: a retrospective observational study from a Rural Midwest Hospital / A. Kneller, C. Abadir, O. Amadasu [et al.] // *Cureus*. – 2023. – № 15 (10). – P. e47593.
- 89.COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence / G. Ponti, L. Pastorino,

- M. Manfredini [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2021. – Vol. 35 (7). – P. e23798.
- 90.COVID-19: Histopathological correlates of imaging patterns on chest computed tomography / A. Kianzad, L.J. Meijboom, E.J. Nossent [et al.] // *Respirology*. – 2021. – № 26 (9). – P. 869–877.
- 91.CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients / V. Ojha, A. Mani, N.N. Pandey [et al.] // *European Radiology*. – 2020. – № 30 (11). – P. 6129–6138.
- 92.Cytochrome bd-Dependent Bioenergetics and Antinitrosative Defenses in Salmonella Pathogenesis / J. Jones-Carson, M. Husain, L. Liu [et al.] // *mBio*. – 2016. – № 7 (6). – P. e02052–16.
- 93.D-Dimer, ferritin, and lactate dehydrogenase (LDH) as predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients / F.D. Hanafi, T. Esa, A. Nurulita, A.A. Mumang // *The Journal of Infection in Developing Countries*. – 2024. – № 18 (9.1). – P. 27–32.
- 94.De Maistre, E. COVID-19 and the Concept of Thrombo-Inflammation: Review of the Relationship between Immune Response, Endothelium and Coagulation / E. De Maistre, P. Savard, P.G. Guinot // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – № 12 (23). – P. 7245.
- 95.Decreased availability of nitric oxide and hydrogen sulfide is a hallmark of COVID-19 / P. Dominic, J. Ahmad, R. Bhandari [et al.] // *Redox Biology*. – 2021. – № 43. – P. 101982.
- 96.Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – № 384 (8). – P. 693–704.
- 97.Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19 patients / F. Sadegh Beigee, M. Pourabdollah Toutkaboni, N. Khalili [et al.] // *Pathology Research and Practice*. – 2020. – № 216 (10). – P. 153228.
- 98.Dynamic Assessment of Plasma von Willebrand Factor and ADAMTS13 Predicts Mortality in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection / Q. Zhang, A. Bignotti, N. Yada [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – № 12 (22). – P. 7174.

99. Effect of folic acid, vitamin B12, and B6 supplementation on the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases: An updated meta-analysis of randomized controlled trials / M. Ye, X. Chen, S. Mao [et al.] // *Pteridines*. – 2022. – № 33 (1). – P. 39-48.
100. Effects of once-a-week or daily folic acid supplementation on red blood cell folate concentrations in women / B. Norsworthy, C.M. Skeaff, C. Adank, T.J. Green // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2004. - № 58 (3). – P. 548-554.
101. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: A randomized field trial / J. Kotwal, A. Kotwal, S. Bhalla [et al.] // *Thromb. Res.* – 2015. – № 136 (4). – P. 758–762.
102. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebocontrolled phase 3 trial / V.C. Marconi, A.V. Ramanan, S. de Bono [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – № 9. – P. 1407–18.
103. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / D. Vela, Z. Vela-Gaxha, M. Rexhepi [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2022. – № 88 (5). – P. 1955–1963.
104. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments / L.E. Dodd, D. Follmann, J. Wang [et al.] // *Clinical Trials*. – 2020. – № 17 (5). – P. 472–482.
105. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults / M.G. Tektonidou, L. Andreoli, M. Limper [et al.] // *The Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – № 78 (10). – P. 1296–1304.
106. Factors Associated with Pneumonia in Patients Hospitalized with COVID-19 and the Role of Vaccination / A. Zizza, R. Sedile, F. Bagordo [et al.] // *Vaccines (Basel)*. – 2023. – № 11 (8). – P. 1342.
107. Folic acid and its role in oral health: a narrative review / C.C. Albu, M.A. Bencze, A.O. Dragomirescu [et al.] // *Processes*. – 2023. – № 11. – P. 1994.
108. Folic acid and methotrexate use and their association with COVID-19 diagnosis and mortality: a case-control analysis from the UK Biobank / R. Topless, R. Green, S.L. Morgan [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – № 12 (8). – P. e062945.

109. Ganguly, P. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease / P. Ganguly, S.F. Alam // Nutrition Journal. – 2015. – № 14. – P. 6.
110. Geifman, N. Redefining meaningful age groups in the context of disease / N. Geifman, R. Cohen, E. Rubin // Age (Dordr). – 2013. – № 35 (6). – P. 2357–66.
111. Gerber, G.F. Evaluation of Anemia / G.F. Gerber // MSD Manual Professional Edition. – 2024. – URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/approach-to-the-patient-with-anemia/evaluation-of-anemia> (date of the application: 08.04.2025).
112. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of COVID-19 / D. Cozzi, E. Cavigli, C. Moroni [et al.] // Japanese Journal of Radiology. – 2021. – № 39 (8). – P. 721–732.
113. Hayden, M.R. Impaired Folate-Mediated One-Carbon Metabolism in Type 2 Diabetes, Late-Onset Alzheimer's Disease and Long COVID / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // Medicina (Kaunas). – 2021. – № 58 (1). – P. 16.
114. He, Q. The evolution of folate supplementation - from one size for all to personalized, precision, poly-paths / Q. He, J. Li // Journal of Translational Internal Medicine. – 2023. – № 11 (2). – P. 128–137.
115. He, S. COVID-19: Not a thrombotic disease but a thromboinflammatory disease / S. He, M. Blombäck, H. Wallén // Upsala Journal of Medical Sciences. – 2024. – № 129. – P. e9863.
116. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review / M.S. Rahi, V. Jindal, S.P. Reyes [et al.] // Annals of Hematology. – 2021. – № 100 (2). – P. 309–320.
117. Hematopoietic stem cells and extramedullary hematopoiesis in the lungs / A. Reichard, N. Wanner, S. Farha, K. Asosingh // Cytometry. – 2023. – № 103 (12). – P. 967–977.
118. High-dose folic acid acutely improves coronary vasodilator function in patients with coronary artery disease / A. Tawakol, R.Q. Migrino, K.S. Aziz [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – № 45 (10). – P. 1580–1584.

119. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury / T. Li, B. Yu, Z. Liu [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – № 9 (1). – P. 11.
120. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review / G. Carpenne, D. Negrini, B.M. Henry [et al.] // *Diagnosis (Berlin)*. – 2022. – № 9 (3). – P. 306–310.
121. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events / A.J. Martí-Carvajal, I. Solà, D. Lathyris, M. Dayer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – № 8 (8). – P. CD006612.
122. Hyperferritinemia-a clinical overview / M. Sandnes, R.J. Ulvik, M. Vorland, H. Reikvam // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – № 10 (9). – P. 2008.
123. Hyperhomocysteinemia and disease-is 10 $\mu\text{mol/L}$ a suitable new threshold limit? / G. Marroncini, S. Martinelli, S. Menchetti [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – № 25 (22). – P. 12295.
124. Iba, T. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 / T. Iba, J.M. Connors, J.H. Levy // *Inflammation Research*. – 2020. – № 69 (12). – P. 1181–1189.
125. Imaging pulmonary infection: classic signs and patterns / C.M. Walker, G.F. Abbott, R.E. Greene [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2014. – № 202 (3). – P. 479–492.
126. In vitro reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation / M. Bouvet, C. Debarnot, I. Imbert [et al.] // *PLOS Pathogens*. – 2010. – № 6 (4). – P. e1000863.
127. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction / E. Dri, E. Lampas, G. Lazaros [et al.] // *Life (Basel)*. – 2023. – № 13 (6). – P. 1420.
128. Inhaled Nitric Oxide for Clinical Management of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.S. Alqahtani, A.M. Aldhahir, S.S. Al Ghamdi [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – № 19. – P. 12803.
129. Internal Medicine Covid-19 Collaborators. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance / G. Bergamaschi, F. Borrelli de Andreis, N. Aronico [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2021. – № 21 (2). – P. 239–246.

130. Is Homocysteine Associated with the Prognosis of Covid-19 Pneumonia / I. Kalan Sarı, O. Keskin, A. Seremet Keskin [et al.] // International Journal of Clinical Practice. – 2023. – № 2023. – P. 9697871.
131. Islam, M.A. A review of SARS-CoV-2 variants and vaccines: Viral properties, mutations, vaccine efficacy, and safety / M.A. Islam // Infectious Medicine (Beijing). – 2023. – № 2 (4). – P. 247–261.
132. Kirk, N.M. Pathogenesis and virulence of coronavirus disease: Comparative pathology of animal models for COVID-19 / N.M. Kirk, Y. Liang, H. Ly // Virulence. – 2024. – № 15 (1). – P. 2316438.
133. Lefrançois, E. Platelet Biogenesis in the Lung Circulation / E. Lefrançois, M.R. Looney // Physiology (Bethesda). – 2019. – № 34 (6). – P. 392–401.
134. Li, Y. Advances in treatment strategies for COVID-19: Insights from other coronavirus diseases and prospects / Y. Li, J. Lan, G. Wong // Biosafety and Health. – 2023. – № 5 (5). – P. 272–279.
135. Lippi, G. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) / G. Lippi, B.M. Henry // Respiratory Medicine. – 2020. – № 167. – P. 105941.
136. Liu, L.P. New perspectives on angiotensin-converting enzyme 2 and its related diseases / L.P. Liu, X.L. Zhang, J. Li // World Journal of Diabetes. – 2021. – № 12 (6). – P. 839–854.
137. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19 / F. D'Agnillo, K.A. Walters, Y. [et al.] // Science Translational Medicine. – 2021. – № 13 (620). – P. eabj7790.
138. Markers of endothelial cell activation are associated with the severity of pulmonary disease in COVID-19 / W.O. Osburn, K. Smith, L. Yanek [et al.] // PLoS One. – 2022. – № 17 (5). – P. e0268296.
139. McCaddon, A. Homocysteine-a retrospective and prospective appraisal / A. McCaddon, J.W. Miller // Frontiers in Nutrition. – 2023. – № 10. – P. 1179807.
140. McCarty, M.F. Oster rediscovered-mega-dose folate for symptomatic atherosclerosis / M.F. McCarty // Medical Hypotheses. – 2007. – № 69 (2). – P. 325–332.

141. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia / J. Li, X. He, Yuan Yuan [et al.] // American Journal of Infection Control. – 2021. – № 49 (1). – P. 82–89.
142. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection / P. Chen, M. Wu, Y. He [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2023. – № 8 (1). – P. 237.
143. Methylprednisolone, venous thromboembolism, and association with heparin to 30 days in hospital survival in severe Covid-19 pneumonia / R.C. Go, T. Nyirenda, M. Bojarian [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2022. – № 22 (1). – P. 6.
144. Nutritional management of individuals with obesity and COVID-19: ESPEN expert statements and practical guidance / R. Barazzoni, S.C. Bischoff, L. Busett [et al.] // Clin Nutr. – 2022. – № 41 (12). – P. 2869-2886.
145. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients / V. Montiel, I. Lobysheva, L. Gérard [et al.] // EBioMedicine. – 2022. – № 77. – P. 103893.
146. Perła-Kaján, J. COVID-19 and one-carbon metabolism / J. Perła-Kaján, H. Jakubowski // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23 (8). – P. 4181.
147. Pfeiffer, C.M. Framework for laboratory harmonization of folate measurements in low- and middle-income countries and regions / C.M. Pfeiffer, M. Zhang, S. Jabbar // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2018. – № 1414 (1). – P. 96–108.
148. Plasma 25-hydroxyvitamin D is positively associated with folate and vitamin B12 levels in adolescents / A. Rahman, A. Al-Taiar, L. Shaban [et al.] // Nutrition Research. – 2020. – № 79. – P. 87–99.
149. Predictive accuracy of enhanced versions of the on-admission National Early Warning Score in estimating the risk of COVID-19 for unplanned admission to hospital: a retrospective development and validation study / M. Faisal, M.A. Mohammed, D. Richardson [et al.] // BMC Health Services Research. – 2021. – № 21 (1). – P. 957.

150. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // The International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – № 94. – P. 91–95.
151. Prevalence of pneumonia among patients who died with COVID-19 infection in ancestral versus Omicron variant eras / M.M. Hammer, A.D. Sodickson, A.D. Marshall, J.S. Faust // Academic Radiology. – 2024. – № 31 (1). – P. 1–6.
152. Prognostic accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for early detection of clinical deterioration in SARSCoV-2 Infected Patients / J.G. Jang, J. Hur, K.S. Hong [et al.] // Journal of Korean Medical Science. – 2020. – № 35 (25). – P. e234.
153. Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: a focused analysis on D-dimer, homocysteine and thromboembolism / M. Abu-Farha, S. Al-Sabah, M.M. [et al.] // Frontiers In Pharmacology. – 2020. – № 11. – P. 587451.
154. Quantitative Analysis of Residual COVID-19 Lung CT Features: Consistency among Two Commercial Software / V. Granata, S. Ianniello, R. Fusco [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2021. – № 11 (11). – P. 1103.
155. Radiologic aspects of COVID-19 pneumonia: outcomes and thoracic complications / M.L. Parra Gordo, G.B. Weiland, M.G. García, G.A. Choperena // Radiologia (English Edition). – 2021. – 63 (1). – P. 74–88.
156. Remarkable vessel enlargement within lung consolidation in COVID-19 compared to AH1N1 pneumonia: A retrospective study in Italy / A. Bianco, T. Valente, F. Perrotta [et al.] // Heliyon. – 2021. – № 7 (5). – P. e07112.
157. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality / J.J. Zhang, X. Dong, G.H. Liu, Y.D. Gao // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. – 2023. – № 64 (1). – P. 90–107.
158. Risk of venous thromboembolism with janus kinase inhibitors in inflammatory immune diseases: a systematic review and meta-analysis / J. Zhang, W. Li, M. Gong [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – № 14. – P. 1189389.
159. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score / S.R. Knight, A. Ho, R. Pius [et al.] // BMJ. – 2020. – № 370. – P. m3339.

160. Role of nebulized heparin in clinical outcome of COVID-19 patients with respiratory symptoms: a systematic review / B. Gupta, P. Ahluwalia, N. Gupta, A. Gupta // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2023. – № 27 (8). – P. 572–579.
161. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – № 181 (2). – P. 271–280.e8.
162. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication / Y. Zhang, R. Guo, S.H. Kim [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – № 12. – P. 1676.
163. SARS-CoV-2 infection: What is currently known about homocysteine Involvement? / N. Filip, E. Cojocaru, O.V. Badulescu [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – № 13 (1). – P. 10.
164. SARS-CoV-2 viral clearance and evolution varies by type and severity of immunodeficiency / Y. Li, M.C. Choudhary, J. Regan [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2024. – № 16 (731). – P. eadk1599.
165. SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19 / E. Gusev, A. Sarapultsev, L. Solomatina, V. Chereshevnev // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 23 (3). – P. 1716.
166. Sbodio, J.I. Regulators of the transsulfuration pathway / J.I. Sbodio, S.H. Snyder, B.D. Paul. // *The British Journal of Pharmacology*. – 2019. – № 176 (4). – P. 583–593.
167. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function / L. Mazzolai, W. Agno, A. Alatri [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – № 29 (8). – P. 1248–1263.
168. Serum hydrogen sulfide and outcome association in pneumonia by the SARS-CoV-2 coronavirus / G. Renieris, K. Katrini, C. Damoulari [et al.] // *Shock*. – 2020. – № 54 (5). – P. 633–637.
169. Shawkat, A.H. The importance of serum homocysteine as a biomarker in diabetic and obese COVID-19 patients / A.H. Shawkat, S.H. Noori // *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand)*. – 2023. – № 69 (2). – P. 52–59.

170. Short- and long-term chest-CT findings after recovery from COVID-19: a systematic review and Meta-Analysis / M. Babar, H. Jamil, N. Mehta [et al.] *Diagnostics* (Basel). – 2024. – Vol. 14 (6). – P. 621.
171. Sobczynska-Malefora, A. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status / A. Sobczynska-Malefora, D.J. Harrington // *Journal of Clinical Pathology*. – 2018. – № 71. – P. 949–956.
172. Study of CRP, ferritin, and D-dimer in COVID-19 RICU patients as per HRCT severity in assiut university hospitals / M.F. Abdel-Ghany, A.F.M. El-Karn, M.I. Anis [et al.] // *The Egyptian Journal of Bronchology*. – 2024. – № 18. – C. 87.
173. Temporal changes in SARS-CoV-2 clearance kinetics and the optimal design of antiviral pharmacodynamic studies: an individual patient data meta-analysis of a randomised, controlled, adaptive platform study (PLATCOV) / P. Wongnak, W.H.K. Schilling, P. Jittamala [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2024. – № 24 (9). – P. 953–963.
174. The association between tocilizumab therapy and the development of thrombosis in critically ill patients with COVID-19: a multicenter, cohort study / O. Aljuhani, K. Al Sulaiman, G.B. Korayem [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – № 14 (1). – P. 3037.
175. The Concept of Folic Acid in Health and Disease / Y. Shulpekova, V. Nechaev, S. Kardasheva [et al.] // *Molecules*. – 2021. – № 26 (12). – P. 3731.
176. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art / R. Esse, M. Barroso, I. Tavares de Almeida, R. Castro // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – № 20. – P. 867.
177. The Effect of Heparin Full-Dose Anticoagulation on Survival of Hospitalized, Non-critically Ill COVID-19 Patients: A Meta-analysis of High Quality Studies / E. Pilia, A. Belletti, S. Fresilli [et al.] // *Lung*. – 2023. – № 201. – P. 135–147.
178. The Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for Patients With COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-Analysis / X. Zhang, L. Shang, G. Fan [et al.] // *Frontiers of Medicine (Lausanne)*. – 2022. – № 8. – P. 800492.

179. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations / D.J. Gaughan, L.A. Kluijtmans, S. Barbaux [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2001. – № 157 (2). – P. 451-6.
180. The relationship between inflammatory cytokines and coagulopathy in patients with COVID-19 / F. Rad, A. Dabbagh, A. Dorgalaleh [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – № 10 (9). – P. 2020.
181. The relationship between viral clearance rates and disease progression in early symptomatic COVID-19: a systematic review and meta-regression analysis / S. Singh, S. Boyd, W.H.K. Schilling [et al.] // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2024. – № 79 (5). – P. 935–945.
182. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41 (2). – P. 255–323.
183. The Ways of the Virus: Interactions of Platelets and Red Blood Cells with SARS-CoV-2, and Their Potential Pathophysiological Significance in COVID-19 / M.A. Panteleev, A.N. Sveshnikova, S.S. Shakhidzhanov [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 24. – P. 17291.
184. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 / P.R. Lawler, E.C. Goligher, J.S. Berger [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – № 385. – P. 790–802.
185. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation / S.X. Gu, T. Tyagi, K. Jain [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – № 18 (3). – P. 194–209.
186. Thrombocytopenia and Disease Severity Among COVID-19 Patients, Tibebe Ghion Specialized Hospital COVID-19 Treatment Center, Northwest Ethiopia / F. Asrie, E. Tekle, Y. Gelaw [et al.] // *The Journal of Blood Medicine*. – 2022. – № 13. – P. 315-325.

187. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 / X. Yang, Q. Yang, Y. Wang [et al.] // The Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – № 18 (6). – P. 1469–1472.
188. Vaccination reduces viral load and accelerates viral clearance in SARS-CoV-2 Delta variant-infected patients / H. Li, Y. Li, J. Liu [et al.] // Annals of Medicine. – 2023. – № 55 (1). – P. 419–427.
189. Vascular Pathogenesis in Acute and Long COVID: Current Insights and Therapeutic Outlook / A. Kruger, D. Joffe, G. Lloyd-Jones [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 2025. – № 51 (3). – P. 256-271.
190. Viral clearance as a surrogate of clinical efficacy for COVID-19 therapies in outpatients: a systematic review and meta-analysis / K.M. Elias, S.R. Khan, E. Stadler [et al.] // Lancet Microbe. – 2024. – № 5 (5). – P. e459–e467.
191. Vural, A. Pulmonary fibrotic-like changes on follow-up chest CT exam in patients recovering from COVID-19 pneumonia / A. Vural, A.N. Kahraman // Tuberkuloz ve toraks. – 2021. – № 69 (4). – P. 492–498.
192. Xiao, S. The Potential Role of Nitric Oxide as a Therapeutic Agent against SARS-CoV-2 Infection / S. Xiao, Z. Yuan, Y. Huang // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 24. – P. 17162.
193. Xu, P. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients / P. Xu, Q. Zhou, J. Xu // Annals of Hematology. – 2020. – № 99 (6). – P. 1205–1208.
194. Zhang, Z. The causal association between COVID-19 and ischemic stroke: a mendelian randomization study / Z. Zhang, J. Hua, L. Chen // Virology Journal. –2024. – № 21 (1). – P. 280.