

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ АННЕКСИНА А5 И РЕГРЕССА ПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

КУРМАЕВА АСИЯ ШАУКАТОВНА, ORCID ID: 0009-0008-4449-5275, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел.: (8512) 52-41-43. E-mail: asiy_92@mail.ru

БАШКИНА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, докт. мед. наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: post@astgmu.ru

ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Победы, 54-170. Тел.: (+7) 927-557-1383. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

ПОЛУНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: admed@yandex.ru

ПОЛУНИНА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, докт. мед. наук, профессор, кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: gilti2@yandex.ru

Реферат. Введение. На сегодняшний день остаются вопросы, касающиеся новой коронавирусной инфекции. Один из них – отдаленные последствия после перенесенного COVID-19 и регресс осложнений, развившихся в остром периоде заболевания. Одним из универсальных механизмов поддержания гомеостаза в организме является апоптоз. Аннексин А5 (ANXA5) – кальций содержащий белок, свидетельствующий о раннем апоптозе. **Цель:** установить взаимосвязь между уровнем аннексина А5 и регрессом пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев после перенесенного COVID-19. **Материалы и методы.** Обследовано 90 жителей Астраханского региона с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)» в среднем возрасте 47 [39; 57] лет. У 46 человек при выписке из стационара при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены пульмональные осложнения: диффузный пневмофиброз – 30 (33,3%) случаев, экссудативный плеврит – 3 (3,3%) и их сочетание – у 13 (11,1%) человек. Через 6 месяцев амбулаторного наблюдения пульмональные осложнения выявлялись у 16 (17,8%) пациентов: диффузный пневмофиброз – у 7 (7,8%), плевральные спайки – у 5 (5,6%), их сочетание – у 4-х (4,5%) человек. Определение уровня ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01 (ЗАО «Пикон», Россия). Распределение числовых показателей было непараметрическим. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применен критерий Манна-Уитни, в зависимых выборках – критерий Вилкоксона. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, отношения шансов и 95%-го доверительного интервала. **Результаты и их обсуждение.** Через 6 месяцев наблюдения уровень ANXA5 оставался статистически значимо более высоким, чем в группе контроля. Количество пациентов с пульмональными осложнениями, выявленными при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки через 6 месяцев после стационарного лечения, сократилось втрое – с 51,1% до 17,8%. Уровень ANXA5 через 6 месяцев наблюдения у пациентов с выявленными пульмональными осложнениями при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки был статистически значимо выше по сравнению с пациентами данной группы без пульмональных осложнений ($p < 0,001$). **Выводы.** Вероятность выявления развившихся пульмональных осложнений при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки через 6 месяцев наблюдения была в 10 раз выше при недостаточной динамике уровня ANXA5 по сравнению с пациентами с положительной динамикой уровня данного показателя (ОШ 10,0, 95% ДИ 2,7-33,3). **Ключевые слова:** аннексин А5, ANXA5, гипераннексинемия, COVID-19, пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, пульмональные осложнения.

Для ссылки: Курмаева А.Ш., Башкина О.А., Прокофьева Т.В. [и др.]. Взаимосвязь уровня аннексина А5 и регресса пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-Cov-2, на амбулаторном этапе // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.29–34. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).29-34.

RELATIONSHIP BETWEEN THE ANNEXIN A5 LEVEL AND THE REGRESSION OF PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2-ASSOCIATED PNEUMONIA AT THE OUTPATIENT STAGE

KURMAEVA ASIA SH., ORCID ID: 0009-0008-4449-5275, Postgraduate Student at the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 54-170 Pobedy str., 414040 Astrakhan, Russia. E-mail: asiy_92@mail.ru

BASHKINA OLGA A., ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, Dr. sc. med., Professor, Rector, Head of the Department of Theoretical Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: post@astgmu.ru

PROKOFYEVA TATIANA V., ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; Cand. sc. med., Associate Professor at the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 54-170 Pobedy str., 414040 Astrakhan, Russia.

E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

POLUNINA OLGA S., ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, Head of the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: admed@yandex.ru

POLUNINA EKATERINA A., ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, Dr. sc. med., Associate Professor at the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: gilti2@yandex.ru

Abstract. Introduction. To date, there are still some questions regarding the novel coronavirus infection. One of them concerns the long-term post-COVID-19 effects and the regression of complications that have developed during the acute period of this disease. Apoptosis is one of the universal mechanisms for maintaining the body homeostasis. Annexin A5 (ANXA5) is a calcium-containing protein indicative of early apoptosis. **Aim:** To determine the relationship between the annexin A5 levels and the regression of pulmonary complications in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia 6 months after being treated regarding COVID-19. **Materials and Methods.** We examined 90 residents of the Astrakhan region, diagnosed with the coronavirus infection COVID-19 (virus identified), aged 47 [39; 57] years. Pulmonary complications were detected in 46 patients using computed tomography at discharge: 30 (33.3 %) with diffuse pulmonary fibrosis, 3 (3.3 %) with exudative pleuritis, and 13 (11.1 %) with the combination of the two. After 6 months of outpatient follow-up, pulmonary complications were detected in 16 (17.8 %) patients: Diffuse pulmonary fibrosis in 7 (7.8 %), pleural adhesions in 5 (5.6%), and both complications 4 (4.5 %) patients. ANXA5 level (ng/ml) in blood serum was determined by enzyme immunoassay method using immune-enzyme reaction analyzer Uniplan AIFR-01 manufactured by Picon, Russia. The distribution of numerical scores was nonparametric. To determine the statistical significance of differences in quantitative characteristics, we used the Mann-Whitney test in two independent samples and the Wilcoxon test in dependent samples. Differences in qualitative characteristics in two independent groups were analyzed using contingency tables with subsequent calculation of Pearson's χ^2 criterion, odds ratio, and 95% confidence interval. **Results and Discussion.** Even after 6 months of follow-up the differences remained statistically significantly higher than in the control group. Number of patients with pulmonary complications on computed tomography 6 months after hospitalization decreased threefold, i. e., from 51.1% down to 17.8 %. ANXA5 level after 6 months of follow-up in patients with pulmonary complications on computed tomography was statistically significantly higher compared to the patients of this group without pulmonary complications ($p < 0.001$). **Conclusions.** Probability of pulmonary complications on computed tomography after 6 months of follow-up was 10 times higher in patients with the insufficient dynamics of ANXA5 levels, as compared to those with the positive dynamics of this index level (OR 10.0, 95% CI 2.7-33.3). **Keywords:** annexin A5, ANXA5, hyperannexinemia, COVID-19, SARS-CoV-2-associated pneumonia, pulmonary complications.

For reference: Kurmaeva AS, Bashkina OA, Prokofieva TV, et al. Relationship between the annexin A5 level and the regression of pulmonary complications in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia at the outpatient stage. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 29-34. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).29-34

Введение. В 2019 году мировая медицина пережила коллапс, связанный с появлением нового инфекционного заболевания с системными проявлениями – COVID-19 [1, 2]. Несмотря на то, что за истекшие годы получены данные о возбудителе, патогенезе, клинических особенностях инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и сформированы схемы лечения, остается немало вопросов. Например, регресс осложнений, развившихся в остром периоде COVID-19, а также отдаленные последствия данного заболевания [3-5]. Данные клинических исследований показали, что манифестация хотя бы одного нового заболевания среди пациентов, перенесших COVID-19 встречается статистически значимо чаще относительно общей популяции [6]. В работах рассматриваются последствия COVID-19 со стороны бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем [5], почек [7], гемостаза [7-9], нервной системы [10]. С учетом того, что поражение системы дыхания является доминирующим в клинике COVID-19, изучение осложнений со стороны данной системы и их динамика в дальнейшем представляются особенно важными.

На протяжении последних десятилетий не ослабевают интерес исследователей к изучению апоптоза или запрограммированной гибели клеток. В физиологических условиях данный процесс препятствует развитию аутоиммунных заболеваний, онкопатологии; его интенсификация в условиях патологии свидетельствует о дисрегуляции иммунно-адаптационных механизмов [11]. Одним из обоснованных маркеров апоптоза считается аннексин A5 (ANXA5). Данный протеин обладает способностью связываться с фосфолипидами в клеточных мембранах. В условиях нормальной жизнедеятельности фосфолипиды располагаются на внутренней поверхности клеточной мембраны. Их экстернизация на поверхность клетки происходит на ранних этапах апоптоза [12].

Интенсификация апоптоза может свидетельствовать о нарушении иммунного ответа на внедрение SARS-CoV-2 в организм человека [13, 14]. В свою очередь, нарушения иммунной регуляции могут играть важную роль в развитии отдаленных осложнений COVID-19. В этой связи представляет интерес возможная взаимосвязь между уровнем ANXA5

и пульмональными осложнениями у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 в отдаленном периоде.

Цель исследования. Установить взаимосвязь между уровнем аннексина А5 и регрессом пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы. В качестве группы наблюдения выступили 90 жителей Астраханского региона, получавших лечение в условиях инфекционного госпиталя в 2020-21 гг. с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)». Лечение осуществлялось в соответствии «Временными методическими рекомендациями...» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведение данного исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 30.12.2021, протокол № 3). Все участники исследования дали документированное согласие на участие в исследовании.

Соотношение мужчин и женщин было 47:43. Медиана возраста пациентов группы наблюдения составила 47 [39; 57] лет. При анализе результатов компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) при поступлении в стационар у 76 (84,4%) пациентов обнаружена среднетяжелая форма пневмонии (III степень), у 14 (15,6%) пациентов – тяжелая форма пневмонии (IV степень).

Из 90 пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара у 46-и (51,1%) человек были выявлены пульмональные осложнения по КТ ОГК: диффузный пневмофиброз – у 30-и человек (33,3%), экссудативный плеврит – у 3-х человек (3,3%) и их сочетание – у 13-и человек (11,1%) (таблица 1).

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

Группу контроля составили 30 условно здоровых лиц, проходивших диспансеризацию в поликлиниках города. Лица группы контроля были сопоставимы с

обследуемыми по возрастно-половым характеристикам. Уровень ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01 (ЗАО «Пикон», Россия). Статистическую обработку данных проводили посредством SPSS 26.0. Распределение числовых показателей было непараметрическим. Шкалированные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), качественные – в виде частот и процентов. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применен критерий Манна-Уитни, в зависимых выборках – критерий Вилкоксона. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

Результаты и их обсуждение.

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

Так, уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар составил 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл, при выписке – 6,97 [1,66; 17,57] нг/мл, а через 6 месяцев амбулаторного наблюдения – 4,09 [1,14; 7,77] нг/мл. То есть, несмотря на продолжающееся снижение уровня ANXA5 от момента развития заболевания, к исходу 6-го месяца он все же не достигал уровня данного показателя в группе контроля, статистически значимо ($p < 0,001$) превосходя его.

Мы предприняли попытку выявить взаимосвязь между уровнем ANXA5 через 6 месяцев после выписки из стационара и наличием пульмональных осложнений на этом этапе (рисунок 2).

В группе пациентов с перенесенной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, имеющих пульмональные осложнения, через 6 месяцев наблюдения уровень ANXA5 составил 15,12 [11,6; 21,64] нг/мл,

Таблица 1

Структура пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на КТ ОГК при выписке и через 6 месяцев

Table 1

Structure of pulmonary complications in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia on OHC CT at discharge and after 6 months

Характер дополнительных изменений	Количество пациентов, n (%)	
	При выписке из стационара	Через 6 месяцев после выписки
Диффузный пневмофиброз	30 (33,3)	7 (7,8%)
Экссудативный плеврит	3 (3,3)	-
Плевральные спайки	-	5 (5,6%)
Сочетание	13 (11,1)	4 (4,5%)
Общее количество пациентов с пульмональными осложнениями	46 (51,1)	16 (17,8%)

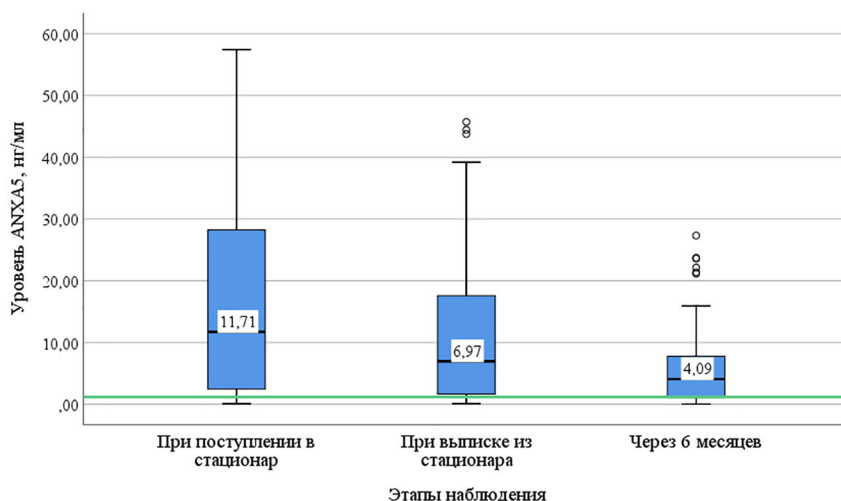


Рис. 1. Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике
Fig. 1. Changes in the ANXA5 levels (ng/mL) in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia

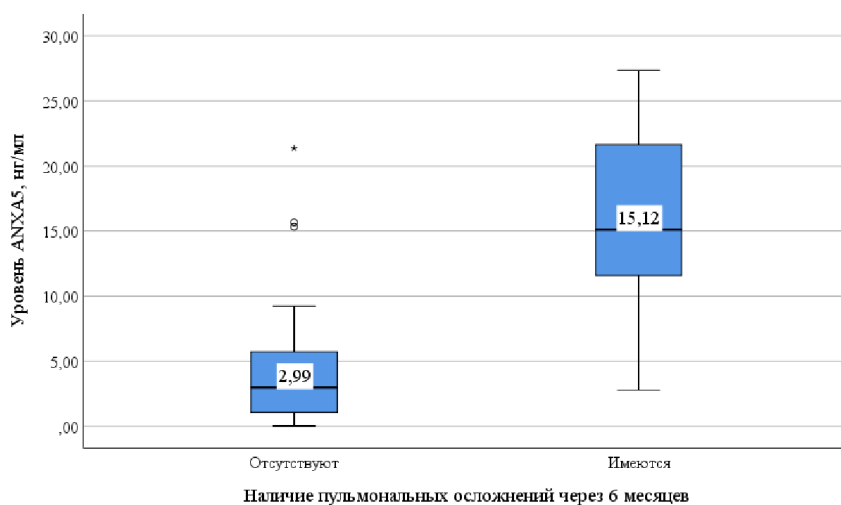


Рис. 2. Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения
Fig. 2. ANXA5 levels (ng/mL) in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia, depending on the presence of pulmonary complications on OHC CT after 6 months of follow-up

что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению пациентами данной группы без пульмональных осложнений – 2,99 [1,07; 5,72] нг/мл.

У 8 человек (50%) уровень ANXA5 за время госпитализации снизился более чем на 10%, у 8 (50%) – снизился менее чем на 10%, остался без изменений или повысился. В первом случае динамика уровня ANXA5 была расценена как положительная, во втором – недостаточная.

Нами была оценена взаимосвязь динамики уровня ANXA5 на амбулаторном этапе с наличием

пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения (таблица 2).

Согласно данным, представленным в таблице 2, шанс выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения был в 10 раз выше у пациентов с недостаточной динамикой уровня ANXA5 через 6 месяцев амбулаторного лечения, чем у пациентов с положительной динамикой уровня данного маркера (ОШ 10,0, 95% ДИ 2,7-33,3).

С учетом того, что предвосхищение тяжести течения заболевания и развития осложнений явля-

Таблица 2
Взаимосвязь динамики уровня ANXA5 на амбулаторном этапе с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Table 2
Relationship of changes in the ANXA5 levels at the outpatient stage with the presence of pulmonary complications on OGC CT after 6 months of follow-up

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

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

ется экономически обоснованным направлением в ведении больных с COVID-19 и соответствует принципам 4П-медицины, многие исследователи предпринимая попытки прогнозирования течения и исходов коронавирусной инфекции.

Ильина Н.А. с соавторами (2023) разработали модели прогноза клинических исходов COVID-19 у госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Наиболее значимыми предикторами риска неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции стали возраст, индекс массы тела, уровни мочевины, лактатдегидрогеназы и сатурация на момент госпитализации [15].

Ряд авторов в прогнозировании исходов COVID-19 опираются на показатели гемограммы. Так, Смоляков Ю.Н. с соавторами (2023) установили, что снижение числа эритроцитов и их размеров, изменения в эритроцитарной гистограмме – увеличение ее ширины и нормированного стандартного отклонения объема эритроцита, выраженного в процентах, ассоциированы с летальным исходом [16].

В работе Быкова А.В. с соавторами (2022) ведущим предиктором в развитии фатальных сердечно-сосудистых событий у больных COVID-19 стал вторичный антифосфолипидный синдром, ассоциированный с микроангиопатией. На основании этого методом синтеза гибридных нечетких решающих правил была создана математическая модель, позволяющая оценивать риск развития тромботических прецедентов [8].

Ну В. с соавторами (2021) акцентирует внимание на цитокиновом шторме как о предикторе тяжести течения COVID-19 и решающей причине смерти от данного заболевания [17].

Sindelar M. (2021) с соавторами для облегчения прогноза заболевания предлагают проводить продольную нецелевую метаболику плазмы крови. Авторы обнаружили, что панель метаболитов, измеренных на момент начала исследования, успешно определяет тяжесть заболевания [18].

Dhar S.K. (2020) с соавторами по итогам своих исследований утверждают, что уровни IL-6 и IL-10 могут быть использованы для выявления пациентов с повышенным риском осложненного течения COVID-19 [19].

Следует отметить, что подавляющее большинство исследований посвящено краткосрочному прогнозированию тяжести течения COVID-19 и его исходов. Исследования, направленные на предвосхищение отдаленных последствий, единичны. Также крайне мало работ, в которых бы в качестве прогностического критерия выступали маркеры апоптоза. В связи с этим данная работа, направленная на оценку роли маркера апоптоза в развитии поздних пульмональных осложнений, может оказать существенную помощь в ведении пациента с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Заключение.

Будучи изначально повышенным, уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, снижался на протяжении стационарного лечения и после выписки из стационара. Однако

даже через 6 месяцев наблюдения он оставался статистически значимо более высоким, чем в группе контроля.

Количество пациентов с пульмональными осложнениями на КТ ОГК за 6 месяцев после стационарного лечения сократилось втрое – с 51,1% до 17,8%. Полученные нами данные позволяют говорить о том, что пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев после стационарного лечения сохраняются у каждого пятого пациента с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Уровень ANXA5 через 6 месяцев наблюдения у пациентов с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК был статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с пациентами данной группы без пульмональных осложнений. Вероятность развития пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения была в 10 раз выше при недостаточной динамике уровня ANXA5 по сравнению с пациентами с положительной динамикой уровня данного показателя (ОШ 10,0, 95% ДИ 2,7-33,3).

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дворецкий Л.И., Комарова И.С., Мухина Н.В., Черкасова Н.А., Дятлов Н.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, вып. 3. – С.335–341. [Dvoreckij LI, Komarova IS, Muhina NV, Cherkasova NA, Dyatlov NV. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [A new coronavirus infection (COVID-19) in elderly and elderly patients]. Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2022; 17 (3): 335–341. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17082>
2. Чичкова В.В., Шаповалова М.А., Чичкова М.А., Анциферов М.Б. Организация амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 с применением телемедицинских технологий // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 334–342. [Chichkova VV, Shapovalova MA, Chichkova MA, Anciferov MB. Organizatsiya ambulatornoj pomoshchi pacientam s saharnym diabetom v usloviyah pandemii COVID-19 s primeneniem telemeditsinskih tekhnologij [Organization of outpatient care for patients with diabetes mellitus in COVID-19 pandemic conditions using telemedicine technologies]. Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]. 2023; 26 (4): 334–342. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM13019
3. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 6. – С.90–116. [Kanorskij SG. Postkovidnyj sindrom: rasprostranennost' i patogenez organnyh

- porazhenij, napravleniya korekcii: Sistematičeskij obzor [Postcoccygeal syndrome: prevalence and pathogenesis of organ lesions, directions of correction: Systematic review]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2021; 28 (6): 90–116. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608–6228–2021–28–6–90–116
4. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. [и др.]. Коронавирусная болезнь–2019 (COVID–19): течение и отдаленные последствия // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, №9. – С.271–291. [Murkamilov IT, Ajtbaev KA, Murkamilova ZHA, et al. Koronavirusnaya bolezn'–2019 (COVID–19): tečenie i otdalennye posledstviya [Coronavirus disease–2019 (COVID–19): course and long–term consequences]. *Byulleten' nauki i praktiki* [Bulletin of Science and Practice]. 2021; 7 (9): 271–291. (In Russ.). DOI: 10.33619/2414–2948/70/24
 5. Осипова О.А., Шепель Р.Н., Каруцкая О.А. [и др.]. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID–19 // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 3. – С.231–244. [Osipova OA, Shepel' RN, Karuckaya OA, et al. Rol' cirkuliruyushchih biomarkerov u pacientov, perenesshih COVID–19 [The role of circulating biomarkers in COVID–19 patients]. *Aktual'nye problemy mediciny* [Topical problems of medicine]. 2023; 46 (3): 231–244. (In Russ.). DOI: 10.52575/2687–0940–2023–46–3–231–244
 6. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, Lipsitch M, Cohen K. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS–CoV–2 infection: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 373: n1098.
 7. Ямолдинов Н.Р., Сарксян Д.С., Дударев М.В. [и др.]. К вопросу о поражении системы кровообращения и почек при COVID–19 // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, №4 (100). – С.54–59. [Yamoldinov NR, Sarksyān DS, Dudarev MV, et al. K voprosu o porazhenii sistemy krovoobrashcheniya i pochek pri COVID–19 [To the question of circulatory and renal system damage in COVID–19]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2022; 17 (4): 54–59. (In Russ.).
 8. Быков А.В., Корневский Н.А., Винников А.В., Безуглов А.И. Прогнозирование возникновения и развития фатальных сосудистых осложнений при COVID–19 с использованием нечетких математических моделей // Известия Юго–Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2022. – Т. 12, №1. – С.145–159. [Bykov AV, Korenevskij NA, Vinnikov AV, Bezuglov AI. Prognozirovanie vozniknoveniya i razvitiya fatal'nyh sosudistyh oslozhnenij pri COVID–19 s ispol'zovaniem nechetkih matematičeskikh modelej [Predicting the occurrence and development of fatal vascular complications in COVID–19 using fuzzy mathematical models]. *Izvestiya YUgo–Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika, informatika. Medicinskoe priborostroenie* [Izvestiya South–West State University. Series: Management, Computer Science, Informatics. Medical Instrumentation]. 2022; 12 (1): 145–159. (In Russ.).
 9. Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В., Чечнева М.А., [и др.]. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID–19 // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, №1. – С.40–46. [Efimkova EB, Dulaeva EV, Chechneva MA, et al. Prognozirovanie i profilaktika trombotičeskikh oslozhnenij u beremennyh, perenesshih novuyu koronavirusnuyu infekciju COVID–19 [Prediction and prevention of thrombotic complications in pregnant women with new COVID–19 coronavirus infection]. *Doktor Ru* [Doctor Ru]. 2023; 22 (1): 40–46. (In Russ.).
 10. Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Демьяновская Е.Г., Бриль А.Д. Неврологические осложнения SARS–Cov–2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – №2. – С.28–35. [Shmyrev VI, Kryzhanovskij SM, Dem'yanovskaya EG, Bril' AD. Nevrologičeskie oslozhneniya SARS–Cov–2 i osobennosti vedeniya pacientov s nevrologičeskimi zabolevanijami v period pandemii [Neurological complications of SARS–Cov–2 and features of management of patients with neurological diseases during the pandemic]. *Kremlevskaya medicina. Kliničeskij vestnik* [Kremlin Medicine. Clinical Bulletin]. 2020; 2: 28–35. (In Russ.).
 11. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell biology international*. 2019; 43 (6): 582–592.
 12. Kupcho K, Shultz J, Hurst R, et al. A real–time, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis. *Apoptosis*. 2019; 24 (1): 184–197.
 13. Yuan C, Ma Z, Xie J, Li W, Su L, Zhang G, Xu J, Wu Y, Zhang M, Liu W. The role of cell death in SARS–CoV–2 infection. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8 (1): 357. DOI: 10.1038/s41392–023–01580–8
 14. Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Ивашкин В.Т. SARS–COV–2: Иммунный ответ, структурные изменения, основные терапевтические стратегии // Экология человека. – 2021. – № 1. – С.4–10. [Zol'nikova OJU, Svistunov AA, Ivashkin VT. SARS–COV–2: Immunnyj otvet, strukturnye izmeneniya, osnovnye terapevtičeskie strategii [SARS–COV–2: Immune response, structural changes, the main therapeutic strategies]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2021; 1: 4–10. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728–0869–2021–1–4–10
 15. Ильина Н.А., Климова Т.М., Слепцов С.С., Слепцова С.С. Возможности раннего прогноза исходов COVID–19 у госпитализированных пациентов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, №3 (46). – С. 33–38. [Il'ina NA, Klimova TM, Slepceva SS, Slepceva SS. Vozmožnosti ranнего prognosa iskhodov COVID–19 u gospitalizirovannyh pacientov [Opportunities for early prediction of COVID–19 outcomes in hospitalized patients]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious diseases: news, opinions, training]. 2023; 12 (3, 46): 33–38. (In Russ.).
 16. Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Фефелова Е.В. [и др.]. Предиктивная роль эритроцитов в оценке исходов COVID–19 // Вопросы вирусологии. – 2023 – Т. 68, №3. – С. 198–204. [Smolyakov YUN, Kuznik BI, Fefelova EV, et al. Prediktivnaya rol' eritrocitov v ocenke iskhodov COVID–19 [Predictive role of erythrocytes in the assessment of outcomes COVID–19]. *Voprosy virusologii* [Issues in Virology]. 2023; 68 (3): 198–204. (In Russ.). DOI: 10.36233/0507–4088–166. EDN: <https://elibrary.ru/ukdggq>
 17. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID–19. *J Med Virol*. 2021; 93 (1): 250–256. DOI: 10.1002/jmv.26232
 18. Sindelar M, Stancliff E, Schweiger–Haber M, et al. Longitudinal metabolomics of human blood plasma reveals prognostic markers of the severity of COVID–19 disease. *Representative of Cell Med*. 2021; 2 (8): 100369. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100369
 19. Dhar SK, Vishnupriyan K, Damodar S, Gujar S, Das M. IL–6 and IL–10 as predictors of disease severity in COVID–19 patients: results from meta–analysis and regression. *medRxiv*. 2020; 1843: 2563.