

Клиническое наблюдение длительного течения инфекции COVID-19 у пациента с иммунодефицитным состоянием

Н.А. Николаева, О.О. Воронкова✉, voronkova.oo@gmail.com, С.М. Глухова, П.А. Нагорная, Е.Ф. Рогова, А.С. Лишута, М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала настоящим вызовом для населения всего мира. Несмотря на то что были разработаны вакцины и продемонстрирована эффективность противовирусных препаратов, COVID-19 продолжает оставаться актуальной проблемой. SARS-CoV-2 генетически видоизменяется за счет накопления мутаций, появляются новые штаммы с высокой вирулентностью, которые извращают иммунный ответ. Кроме того, показана возможность персистенции вируса в организме в течение длительного времени, что обеспечивает поддержание воспалительного ответа и обуславливает сохранение и рецидивирование симптомов после перенесенной острой инфекции, особенно у определенных групп пациентов. В статье представлен клинический случай длительного течения новой коронавирусной инфекции с преимущественным поражением легких в виде интерстициальных изменений и персистенцией воспаления на протяжении 7 мес. с момента установления диагноза на фоне иммунодефицитного состояния, обусловленного наличием у пациента лимфомы в ремиссии после полихимиотерапии. Длительное персистирование воспалительного ответа потребовало неоднократного проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и инфекциями, исключения рецидивирования возможной тромбоэмболии легочной артерии и прогрессирования лимфопролиферативного заболевания. В статье освещены сложности определения критериев постковидного состояния и особенности его лечения с использованием длительной терапии системными глюкокортикоидами, ингаляционного введения тауректанта (Сурфактант-БЛ) в сопоставлении с динамической оценкой вентиляционных нарушений, структуры легочных объемов, диффузионной способности легких и динамическим контролем МСКТ органов грудной клетки. Таким образом, акцентирована важность выделения факторов риска прогрессирования COVID-19-ассоциированных состояний у пациентов с различным коморбидным фоном и критериев для развития новых стратегий лечения лонг-ковида.

Ключевые слова: тауректант, постковидный синдром, лонг-ковид, интерстициальные изменения легких, новая коронавирусная инфекция, лимфопролиферативное заболевание, иммунодефицитное состояние

Для цитирования: Николаева НА, Воронкова ОО, Глухова СМ, Нагорная ПА, Рогова ЕФ, Лишута АС, Кожевникова МВ, Беленков ЮН. Клиническое наблюдение длительного течения инфекции COVID-19 у пациента с иммунодефицитным состоянием. *Медицинский совет*. 2024;18(9):133–142. <https://doi.org/10.21518/ms2024-149>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observation of the long-term course of COVID-19 infection in a patient with an immunodeficiency condition

Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova✉, voronkova.oo@gmail.com, Sofia M. Glukhova, Polina A. Nagornaya, Elena F. Rogova, Alexey S. Lishuta, Maria V. Kozhevnikova, Yuri N. Belenkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus has become a real challenge for the world's population. Despite the fact that vaccines have been developed and the effectiveness of antiviral drugs has been demonstrated, COVID-19 continues to be an urgent problem. SARS-CoV-2 is genetically modified due to the accumulation of mutations, new strains with high virulence appear that distort the immune response. In addition, it has been shown that the virus can persist in the body for a long time, which ensures the maintenance of an inflammatory response and causes the persistence and recurrence of symptoms after acute infection, especially in certain groups of patients. The article presents a clinical case of a long-term course of new coronavirus infection with predominant lung damage in the form of interstitial changes and persistent inflammation for 7 months from the moment of diagnosis against the background of an immunodeficiency condition due to the patient's lymphoma in remission after polychemotherapy, exclusion of pulmonary embolism and progression of lymphoproliferative disease. The article highlights the difficulties of determining the criteria for a post-COVID and the features of its treatment using long-term therapy with systemic glucocorticosteroids, inhalation administration of tauractant (Surfactant-BL) in comparison with the dynamic assessment of total ventilation disorders and dynamic control of MSCT of the chest organs. Thus, the importance of identifying risk factors for the progression of COVID-19-associated conditions in patients with different comorbid backgrounds and identifying criteria for the development of new long-COVID treatment strategies is emphasized.

Keywords: tauractant, post-COVID syndrome, long-COVID, interstitial lung diseases, new coronavirus infection, lymphoproliferative disease, immunodeficiency condition

For citation: Nikolaeva NA, Voronkova OO, Glukhova SM, Nagornaya PA, Rogova EF, Lishuta AS, Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Clinical observation of the long-term course of COVID-19 infection in a patient with an immunodeficiency condition. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):133–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-149>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы длительного течения коронавирусной инфекции, в ряде случаев имеющего многофакторный характер предрасполагающих состояний, одним из которых является развитие иммунодефицита, на данный момент не вызывает сомнений. Проблема выделения факторов риска постковидного синдрома заставляет рассматривать SARS-CoV-2 как серьезное вирусное заболевание для некоторых категорий пациентов, несмотря на доказанную эффективность ранней противовирусной терапии и своевременной вакцинации, а также уже достаточно высокую иммунизацию населения в целом. Тем не менее развитие определенных состояний может переводить ранее иммунокомпетентных людей с относительно благоприятным прогнозом в группу пациентов с длительным персистированием воспалительного ответа [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии заболевания, которому было присвоено название COVID-19, 11 марта 2020 г. Число официально зарегистрированных в мире случаев заболевания к настоящему моменту превысило 700 млн чел., в России – 20 млн чел. Число умерших от коронавирусной инфекции за время пандемии составило почти 7 млн чел. Однако, по неофициальным данным, реальное число жертв гораздо выше – около 20 млн чел. В России от коронавирусной инфекции с начала пандемии умерло около 400 тыс. чел. Если сравнивать с пандемиями гриппа за всю историю человечества, то пандемия ковид-инфекции стала второй по количеству жертв после испанки, продолжавшейся с 1918 по 1920 г. Общее число смертей от испанки, по данным разных исследований, составило от 17 до 100 млн чел. Следующие пандемии гриппа по числу жертв оказались значительно менее масштабными [2].

Однако это огромное количество смертей в острой фазе заболевания не единственная особенность коронавирусной инфекции. Различные исследования показали, что, по разным данным, от 10 до 50% пациентов с COVID-19, в том числе с бессимптомной и легкой формой, получавших лечение амбулаторно, впоследствии длительно отмечают усталость, одышку, кашель и другие симптомы. Однако, несмотря на появление в Международной классификации болезней 10-го пересмотра самостоятельной диагностической рубрики «постковидное состояние», до настоящего момента собственно концепция постковидных расстройств не имеет окончательной трактовки, отсутствуют четкое определение и единая терминология, общепринятые диагностические критерии и специфические маркеры [3].

ВОЗ дано следующее определение постковидного состояния: расстройство после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе обычно через 3 мес. от начала COVID-19

с симптомами, которые длятся не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут изменяться или рецидивировать с течением времени [4]. В то же время центры по контролю и профилактике заболеваний США определяют синдромы постковидного периода как впервые возникшие, возвратные или продолжающиеся проблемы со здоровьем, возникающие через 4 нед. и более после первичного инфицирования SARS-CoV-2, даже если заболевание протекало бессимптомно или в легкой форме [5].

Термин «лонг-ковид» нередко используется как синоним постковидного синдрома. Однако некоторые исследователи разделяют эти два понятия, понимая под лонг-ковидом клинические проявления заболевания длительностью более 4, но менее 12 нед. от начала болезни, а под постковидным синдромом – период, выходящий за рамки 12 нед. с момента развития заболевания. Возникновение лонг-ковида в данном случае объясняется хронической персистенцией вируса в организме, а постковидный синдром считается осложнениями излеченного COVID-19 [6].

Первым официальным документом в Российской Федерации, касающимся именно длительного течения COVID-19, были методические рекомендации, созданные по инициативе Российского научного медицинского общества терапевтов и представленные на XVI Национальном конгрессе терапевтов в 2021 г. Однако в данном документе не было представлено единой классификации длительного течения коронавирусной инфекции [7].

Термин «пост-COVID-состояния» и российская классификация впервые появились в 18-й версии методических рекомендаций. Под данным термином понимается сохранение клинических симптомов более 4 нед. с момента появления острых симптомов COVID-19. Основываясь на хронологии симптомов, пост-COVID-состояния классифицируются следующим образом:

- подострые или персистирующие симптомы COVID-19 (до 12 нед. с момента первоначального острого эпизода);
- хронический или постковидный синдром, симптомы проявляются после 12 нед. от начала заболевания, и они не должны быть связаны с альтернативным диагнозом.

Таким образом, в нашей стране на сегодняшний день используется именно эта классификация.

Факторами риска длительного течения коронавирусной инфекции являются:

- пожилой возраст;
- наличие сопутствующих заболеваний (в том числе пациенты с иммуносупрессией);
- тяжелое течение заболевания с госпитализацией;
- длительное пребывание в отделении интенсивной терапии и проведение искусственной вентиляции легких.

Об угрозе длительного течения инфекции также свидетельствуют такие лабораторные показатели, как:

- высокий уровень С-реактивного белка (СРБ);
- лимфопения;
- повышение уровня D-димера [8].

Таким образом, врачи разных специальностей столкнулись с клиническими проявлениями длительного течения инфекции, которые затрагивают практически все системы организма. Согласно литературным данным, к наиболее часто встречающимся симптомам относят:

- усталость,
- артралгии,
- миалгии,
- одышку,
- боли в грудной клетке,
- кашель с отделением мокроты,
- нарушения вкуса и обоняния [5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем клинический случай длительного течения коронавирусной инфекции у пациента с иммуносупрессией на фоне лимфопролиферативного заболевания, который проходил обследование и лечение в пульмонологическом отделении Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Пациент П., мужчина, 47 лет, впервые поступил в УКБ №1 в отделение пульмонологии 3 мая 2023 г. с жалобами на повышение температуры (Т) тела до 37,5 °С к вечеру, общую слабость, сердцебиение до 120 ударов в минуту, плохую переносимость физической нагрузки, быструю утомляемость, мышечную слабость и кашель с трудноотделяемой мокротой.

Из анамнеза жизни известно, что профессиональные вредности отсутствуют, на протяжении 15 лет курил по 1 пачке сигарет в сутки, 17 лет назад бросил. Из сопутствующих заболеваний у пациента в 2017 г. был диагностирован гепатит С и проведено лечение, по окончании которого была достигнута стойкая ремиссия (при контрольных обследованиях отрицательные результаты ПЦР-диагностики (ПЦР – полимеразная цепная реакция) РНК вируса), и кроме того, в августе 2021 г. была верифицирована мелкоклеточная фолликулярная лимфома 3А цитологического типа с нодулярным ростом с поражением периферических, внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, по поводу которой проведено 6 курсов терапии по системе R-СНОР в 2022 г. с достижением полной ремиссии. Пациент был переведен на поддерживающую терапию ритуксимабом по рекомендованной схеме, однако проведено было только два введения (первое введение – 25.11.2022 г., последнее введение – 20.01.2023 г.) в связи с развитием в феврале 2023 г. катаральных явлений респираторной инфекции и выявлением позитивной ПЦР к SARS-CoV-2. Дальнейшая терапия ритуксимабом была приостановлена до полного выздоровления после COVID-инфекции.

Следует отметить, что пациент был 3 раза вакцинирован от новой коронавирусной инфекции (НКИ), при этом

первая вакцинация была проведена до выявления гематологического заболевания в апреле 2021 г. двухкомпонентной комбинированной векторной вакциной «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак»), повторная ревакцинация – однокомпонентной вакциной «Спутник Лайт» в ноябре 2021 г., уже после инициации лечения лимфомы, третья ревакцинация – двухкомпонентной вакциной «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак» в августе 2022 г. до начала введения ритуксимаба.

Аллергию и непереносимость лекарственных препаратов пациент отрицает. Обращает на себя внимание наличие в анамнезе у пациента в возрасте 6 лет гиперергической кожной реакции Манту при отсутствии достоверных клинических проявлений специфической инфекции, что тем не менее потребовало проведения профилактического лечения фтивазидом на протяжении 4 мес.

Из анамнеза заболевания известно, что 3 февраля 2023 г. впервые отметил повышение Т тела до 39,0 °С, общую слабость, кашель, заложенность носа. Был выполнен ПЦР-тест на COVID-19, который оказался положительным. Амбулаторно начато лечение фавипиравиром, однако без значимого положительного клинического эффекта, сохранялась слабость, подъемы Т тела к вечеру до 37,7 °С, потливость на протяжении 3 нед. Через месяц после появления симптомов в связи с появлением и постепенным нарастанием одышки и слабости было выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), на которой отмечаются участки уплотнения паренхимы легких по типу матового стекла в нижних долях. При этом SpO₂ составляла 98%, поэтому пациенту было рекомендовано амбулаторное лечение амоксициллином с клавулановой кислотой с положительным эффектом. От очередного введения ритуксимаба было решено воздержаться. Через 2 нед. пациент вновь отметил повышение Т тела до 39,0 °С и нарастание одышки, в связи с чем был впервые госпитализирован в Городскую клиническую больницу №67 по поводу НКИ.

При поступлении 4 апреля 2023 г. была выполнена МСКТ ОГК, на которой выявлена двусторонняя интерстициальная пневмония, высокая вероятность COVID-19 – КТ-3 (рис. 1). При этом лабораторно обращало на себя внимание повышение СРБ до 81 мг/л, ферритина – до 667 нг/мл и фибриногена – 4,63 г/л при нормальном количестве лейкоцитов – $5,4 \times 10^9$ /л. Впервые отмечалась десатурация до 90% в покое и 88% – при физической активности, тахикардия до 120 уд/мин. Таким образом, состояние при поступлении в стационар было расценено как продолжающаяся НКИ.

В течение первых 3 дней госпитализации было отмечено прогрессирование одышки, возникновение явлений дыхательной недостаточности, в связи с чем пациент был переведен в отдел интенсивной терапии и начата неинвазивная вентиляция легких с высокопоточной оксигенотерапией. Была инициирована терапия системными глюкокортикоидами (ГКС) – дексаметазоном 12 мг/сут внутривенно в течение 6 дней, антикоагулянтами, а также комбинированная антибактериальная терапия: цефтриаксон 4 г/сут, левофлоксацин 4 г/сут, амикацин 1 г/сут, метронидазол 1,5 г/сут внутривенно. На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика.

МСКТ ОГК, на которой была выявлена положительная динамика в виде уменьшения зон матового стекла и появления в них зон ретикулярной формации, была проведена 18 апреля 2023 г. (рис. 2). Также отмечена положительная лабораторная динамика в виде снижения СРБ до 12,93 мг/л и улучшение клинического состояния в виде уменьшения одышки и астенического синдрома. После завершения трехнедельного курса терапии метилпреднизолоном пациент был выписан под наблюдение терапевта по месту жительства.

Однако через 10 дней после выписки из стационара у пациента вновь появились жалобы на общую слабость, приступообразный кашель с малым количеством трудноотделяемой мокроты, усиливающийся во время физической нагрузки, повышение Т тела до 37,5 °С по вечерам и вновь появлением тахикардии: частота сердечных сокращений (ЧСС) – до 120 уд/мин. В связи с вышеперечисленными жалобами пациент обратился для консультации к пульмонологу УКБ №1 и был госпитализирован в пульмонологическое отделение УКБ №1 Сеченовского Университета.

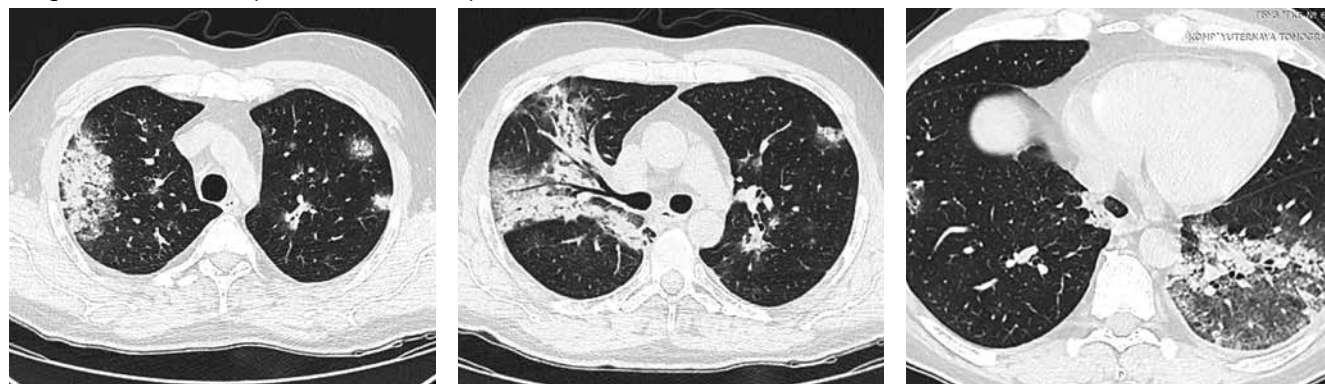
При осмотре обращала на себя внимание аускультативная картина в легких в виде нежной крепитации в нижних отделах обоих легких, Т тела 37,5 °С, SpO₂ 97%, ЧСС 98 уд/мин, в анализах крови – повышение уровня остро-воспалительных маркеров: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) 46 мм/ч, СРБ 126,4 мг/л и фибриногена 6,79 г/л при нормальном уровне лейкоцитов – $9 \times 10^9/\text{л}$, а также повышение уровня интерлейкина-6 – 19,3 пг/мл. Уровень D-димера был в пределах нормальных значений – 0,50 мкг/мл.

С учетом наличия неполного разрешения по МСКТ ОГК от 18 апреля, повышения уровня остро-воспалительных маркеров, рецидива лихорадки, нарастания одышки состояние было расценено как рецидивирующее интерстициальное поражение легких в рамках лонг-ковида на фоне лимфопролиферативного заболевания. Для решения вопроса об иммуномодулирующей терапии и исключения рецидива лимфомы пациент был консультирован гематологом. Клинических признаков рецидива лимфопролиферативного заболевания не выявлено, показаний к проведению полихимиотерапии нет. Было рекомендовано отложить решение вопроса о продолжении поддерживающей терапии лимфомы после стихания лонг-ковида. По результатам дообследования отмечается снижение уровня IgM (0,21 г/л), по данным ультразвукового исследования признаков лимфаденопатии и спленомегалии не выявлено. Для коррекции вторичного иммунодефицита была рекомендована терапия человеческим иммуноглобулином, однако данный препарат не вводился в связи с его отсутствием в лечебном учреждении. В целом убедительных данных о рецидиве лимфомы получено не было. Ожидалось проведение позитронно-эмиссионной томографии в плановом порядке.

По данным электрокардиограммы выявлена синусовая тахикардия, принято решение добавить к терапии ивабрадин 5 мг 2 раза в день. При исследовании дыхательных объемов и емкостей выявлено снижение остаточного объема легких до 58%, что может косвенно свидетельствовать о нарушении вентиляции легких по рестриктивному типу.

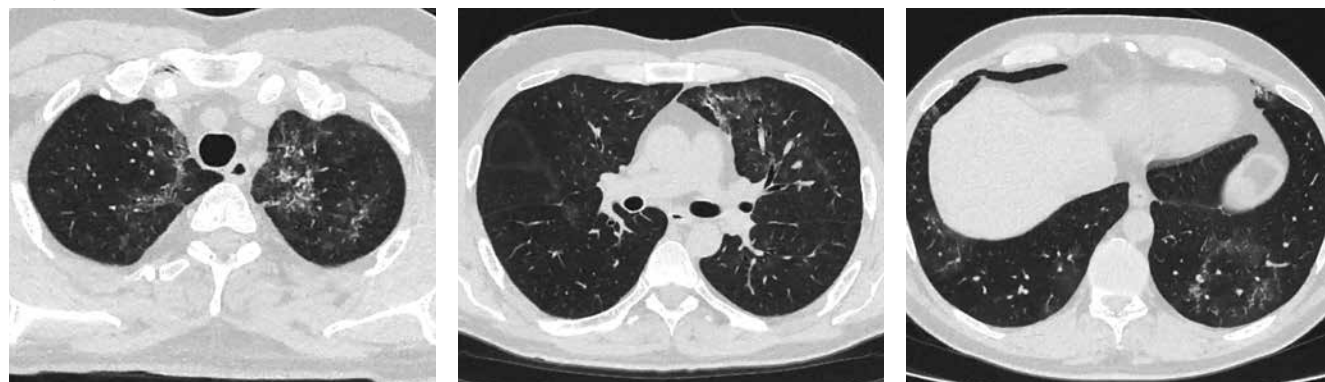
● **Рисунок 1.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 4 апреля 2023 г.

● **Figure 1.** Chest multispiral CT scan dated April 4, 2023



● **Рисунок 2.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 18 апреля 2023 г.

● **Figure 2.** Chest multispiral CT scan dated April 18, 2023



Однако отмечалось значимое снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (Diffusing Capacity of The Lungs For Carbon Monoxide – DLCO) – 50%. Также в отделении был проведен 6-минутный шаговый тест. Несмотря на то что по его результатам пройдено 515 м, что соответствует 1-му функциональному классу, у пациента отмечалась выраженная одышка, слабость и тахикардия, что, вероятнее всего, было обусловлено значимым снижением диффузионной способности легких (SpO_2 до теста – 99%, после – 98%). В отделении была начата терапия метилпреднизолоном – 24 мг в день в течение 3 нед. с постепенной отменой по 1/4 таблетки каждые 3 дня, низкомолекулярными гепаринами – клексан 4000 ЕД 0,4 мл 1 раз в день подкожно в течение 4 дней с последующей заменой на пероральные антикоагулянты – апиксабан 2,5 мг 2 р/сут и ингаляции таураксанта 75 мг 2 раза в день в течение 10 дней через небулайзер.

На фоне лечения отмечалась положительная клиническая динамика в виде нормализации Т тела, уменьшения одышки и слабости и лабораторная – в виде снижения СРБ (10,3 мг/л) и СОЭ (12 мм/ч), однако сохранялись высокие уровни фибриногена (8,77 г/л), ферритина (1947 нг/мл) и D-димера (0,61 мкг/мл).

Диагноз пациента был сформулирован следующим образом: основное заболевание: лонг-ковид – интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с SARS-CoV-2-инфекцией, средней степени тяжести, ПЦР на SARS-CoV-2 от февраля 2023 г. положительная; фоновое заболевание: мелкоклеточная фолликулярная лимфома 3А цитологического типа с нодулярным ростом с поражением периферических, внутригрудных и внутрибрюшных лимфоузлов, терапия R-CHOP 6 курсов, полная ремиссия; сопутствующее заболевание: гепатит С, ремиссия.

По данным КТ от 17 мая 2023 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения зон матового стекла с сохраняющимися ретикулярными изменениями в нижних отделах, КТ-картина соответствует КТ-1 (рис. 3).

С учетом медленного разрешения ковид-ассоциированных интерстициальных изменений легких по данным МСКТ ОГК, персистирования маркеров воспаления было принято решение о длительной терапии метилпреднизолоном с постепенным снижением дозы до полной отмены (окончание приема – 22 июля 2023 г.). Однако

уже при постепенном снижении дозы сГКС у пациента вновь было отмечено возобновление лихорадки до субфебрильных цифр, общая слабость и боль в мышцах, а уже после полной отмены метилпреднизолона пациент резко ощутил слабость, появление одышки и резкое повышение Т тела до 39,0 °С, в связи с чем 31 августа 2023 г. был повторно госпитализирован в отделение пульмонологии УКБ №1 Сеченовского Университета.

При осмотре обращала на себя внимание сохраняющаяся крепитация в нижних отделах обеих сторон легких и тахикардия с ЧСС 98 уд/мин, SpO_2 97% в покое при дыхании атмосферным воздухом. В анализах крови отмечалось нарастание уровня СРБ (23,4 мг/л), СОЭ (39 мм/ч), фибриногена (6,51 г/л) и ферритина (554 нг/мл) при нормальном уровне лейкоцитов ($6,56 \times 10^9$ /л). При проведении 6-минутного шагового теста отмечено появление десатурации до 94%, при этом общая пройденная дистанция составила 463 м. По данным МСКТ ОГК отмечается появление разнонаправленной динамики в виде регресса старых зон интерстициальных изменений в средних и верхних отделах при увеличении в размерах изменений в базальных отделах и появление новых очагов в верхних долях, а также впервые выявленный пневмомедиастинум (рис. 4).

При оценке диффузионной способности легких выявлено резкое ухудшение со снижением DLCO до 31% и усугубление рестриктивных нарушений за счет снижения остаточного объема легких, что заставило проводить дифференциальный диагноз с другими возможными причинами интерстициальных изменений в легких у пациента с иммунодефицитом на фоне НКИ. В первую очередь исключалась пневмоцистная пневмония, микобактериоз и микозы. Также необходимо было исключить возможный рецидив лимфомы. Повторяющиеся эпизоды одышки, десатурации и снижение DLCO заставили исключить рецидивирующую тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) мелких ветвей. Также обращало на себя внимание наличие признаков персистирующего воспаления в сочетании со слабостью и лихорадкой, поэтому необходимо было исключение рецидива гепатита С.

Для дифференциальной диагностики с ТЭЛА была выполнена эхокардиография, по данным которой признаков дилатации правых отделов сердца, нарастания давления в легочной артерии получено не было. Уровень D-димера

● **Рисунок 3.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 17 мая 2023 г.

● **Figure 3.** Chest multispiral CT scan dated May 17, 2023



оставался в пределах нормальных значений – 0,50 мкг/мл. При КТ ОГК с контрастированием данных о ТЭЛА не было получено, таким образом, этот диагноз был исключен. Была проведена диагностическая фибробронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа, взят материал для проведения ПЦР к герпесвирусной инфекции, вирусу Эпштейна – Барр, цитомегаловирусу, *Pneumocystis jirovecii*, микобактериозам и SARS-CoV-2, которые были отрицательными. Также проводился культуральный анализ контаминации бронхиального лаважа, по результатам которого роста бактерий и грибов также обнаружено не было.

Учитывая наличие в анамнезе гиперергического кожного ответа, пациент был консультирован фтизиатром для исключения специфической инфекции. В настоящее время фтизиатрический диагноз трактуется как малые остаточные изменения после спонтанно излеченного

туберкулеза легких, так как в детские годы пациент состоял на учете в противотуберкулезном диспансере по поводу гиперергической ответной реакции на пробу Манту с 2ТЕ и получал курс превентивной химиотерапии фтивазидом. Рекомендовано проведение T-spot, а также ПЦР на микобактерии. Данные исследования не подтвердили наличие микобактериальной инфекции.

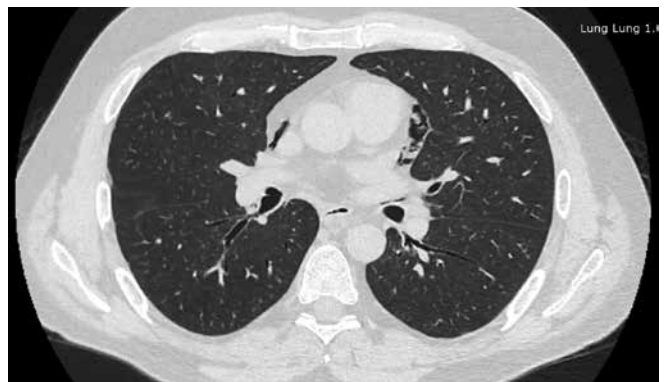
Для исключения гепатита С проведена ПЦР-диагностика РНК вируса гепатита С. Признаков репликации вируса нет, синдрома цитолиза нет.

По данным ПЭТ-КТ признаков лимфопролиферативного заболевания нет, сохраняются интерстициальные изменения легких (рис. 5).

Такими образом, исключение альтернативных диагнозов позволило расценить состояние как длительное течение COVID-19. Диагноз был сформулирован следующим

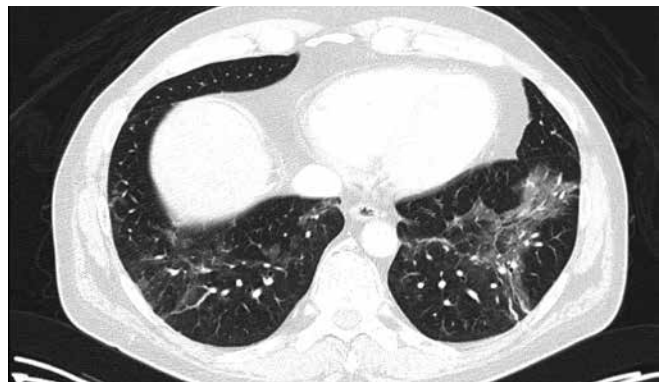
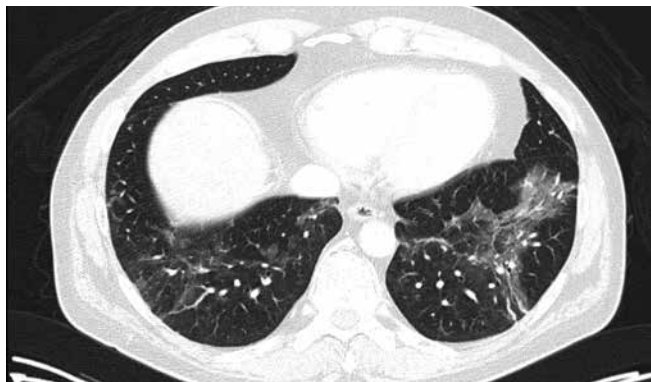
● **Рисунок 4.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 31 августа 2023 г.

● **Figure 4.** Chest multispiral CT scan dated August 31, 2023



● **Рисунок 5.** Позитронно-эмиссионная томография органов грудной клетки от 26 июля 2023 г.

● **Figure 5.** Chest PET scan dated July 26, 2023



образом: постковидный синдром: интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с SARS-CoV-2-инфекцией, средней степени тяжести, леченное сГКС, прогрессирование на фоне отмены базисной терапии; мелкоклеточная фолликулярная лимфома 3А цитологического типа с нодулярным ростом с поражением шейно-надключичных, подмышечных слева, подключичных, внутригрудных, парааортальных, забрюшинных, паракавадных, тазовых, пахово-бедренных лимфоузлов, R-CHOP 6 курсов, полная ремиссия.

В клинике была возобновлена терапия сГКС (метилпреднизолон в дозе 24 мг/сут), омега-3 20 мг 1 р/сут, ингаляции тауреканта 75 мг 2 раза в день в течение 20 дней. Поскольку D-димер был в пределах допустимых значений, терапии антикоагулянтами не потребовалось. Пациент был выписан с рекомендациями по продолжению терапии сГКС (метилпреднизолон 16 мг в течение последующего месяца) с контрольной МСКТ ОГК через 1 мес. с дальнейшим решением вопроса о снижении дозы.

При контрольной МСКТ ОГК в октябре 2023 г. (через месяц после выписки на дозе метилпреднизолон 16 мг/сут) отмечается положительная динамика в виде полного регресса интерстициальных изменений легких и отсутствия признаков пневмомедиастинума (рис. 6). При исследовании диффузионной способности легких в динамике отмечено уменьшение рестриктивных изменений и повышение DLCO до 54%.

На данном этапе было решено постепенно снижать дозу сГКС (метилпреднизолон) на 2,5 мг каждую неделю до полной отмены к 10 января 2024 г. На фоне полной отмены сГКС состояние пациента стабильное, жалоб не предъявляет, Т тела в пределах нормальных значений, одышка не беспокоит, SpO₂ 98%, переносимость физической нагрузки хорошая. Лабораторных признаков персистенции воспаления нет: лейкоциты $5,64 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 5 мм/ч, СРБ 3,97 мг/л, ферритин 313 нг/мл, фибриноген 4 г/л. Продолжается динамическое наблюдение за пациентом.

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени в ряде исследований показана возможность длительной персистенции SARS-CoV-2 в организме человека, что может быть причиной длительного течения НКИ. Имеется несколько сообщений о выделении

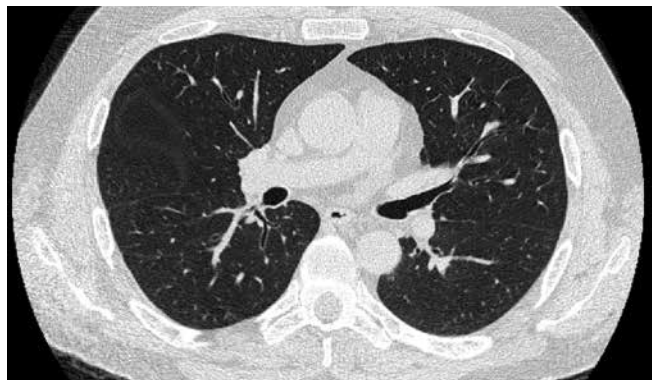
активного вируса иммунокомпрометированными пациентами в течение недель и даже месяцев после начала заболевания. Кроме того, очевидно, что при тяжелом течении COVID-19 развивается лимфопения, что приводит к избыточной воспалительной реакции. Показано также, что при низких уровнях Т- и В-лимфоцитов создаются благоприятные условия для персистенции SARS-CoV-2, что может в свою очередь поддерживать активацию иммунной системы при долгом течении COVID-19. Свой вклад в длительное течение инфекции также вносят последствия микро- и макротромбоза сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия, наблюдающиеся на фоне гипоксии, гипервоспаления и гиперкоагуляции. Кроме этого, немаловажную роль играет снижение качества продукции сурфактанта в легких. Сурфактант – это поверхностно-активное вещество, синтезируемое альвеолоцитами 2-го типа и выстилающее внутреннюю поверхность легких, которое препятствует спадению альвеол во время выдоха. Сурфактант также регулирует вязкость бронхолегочного секрета, облегчая выделение мокроты. Воздействие коронавируса характеризуется повреждением альвеолоцитов 2-го типа, что приводит к снижению функции легочного сурфактанта, коллабированию альвеол и образованию микроателектазов.

Доказать персистенцию вируса сложно. В нашей стране с этой целью используются следующие методы: ПЦР-тест мазков из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2, исследование бронхоальвеолярного лаважа на SARS-CoV-2 методом ПЦР и определение титра антител к белкам SARS-CoV-2. Однако стоит отметить, что положительный ПЦР-тест на COVID-19 в качестве лабораторного подтверждения диагноза не является обязательным условием для его постановки, так как в 30–40% случаев встречаются ложноположительные результаты.

Заподозрить у пациента длительное течение НКИ можно при наличии характерных симптомов, таких как рецидив лихорадки, одышка и др., спустя 4 нед. и дольше после выписки из стационара или окончания амбулаторного лечения COVID-19. Лабораторные критерии включают в себя высокие уровни D-димера, СРБ, лактатдегидрогеназы и ферритина. При этом на КТ возможно обнаружение различных изменений – паттернов интерстициальных пневмоний, ретикулярных изменений и признаков фиброза.

● **Рисунок 6.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 15 октября 2023 г.

● **Figure 6.** Chest multispiral CT scan dated October 15, 2023



Поскольку длительное течение НКИ может быть обусловлено персистенцией вируса в организме, то вполне логичной представляется идея, что прием противовирусных препаратов может снизить риск персистирующих симптомов. В российских методических рекомендациях представлены следующие положения, касающиеся противовирусной и иммуномодулирующей терапии [9]. У иммуносупрессивных пациентов рекомендовано использование фавипиравира с достаточно высоким уровнем доказательности. Также была показана эффективность риамиловира в острый период COVID-19 и в отношении персистирующих симптомов. Препараты с широким противовирусным и иммуномодулирующим действием – энисамия йодид, азоксимера бромид, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, окситиламмония метилфеноксиацетат – также с разным уровнем доказательности рекомендованы у пациентов с подтвержденной персистенцией вируса в течение длительного времени. Стоит отметить, что наш пациент на амбулаторном этапе получал противовирусную терапию фавипиравиром.

В мировой литературе также показана эффективность ранней противовирусной терапии в отношении длительного течения COVID-19. В метаанализ, опубликованный в 2023 г. корейскими учеными, было включено 6 исследований, изучавших эффективность ранней противовирусной терапии препаратами нирматрелвиром + ритонавиром, ремдесивиром, монупиравиром [10]. Были получены следующие результаты: риск длительного течения COVID-19 у пациентов, принимавших противовирусную терапию во время острого COVID-19, был снижен на 27,5%. В другом исследовании было продемонстрировано уменьшение симптомов длительного течения COVID-19 на фоне ранней противовирусной терапии у пациентов с подтвержденной персистенцией вируса в течение длительного времени.

Стратегия патогенетического лечения определяется изменениями, выявленными при проведении КТ. В случае выявления признаков интерстициальных пневмоний или ретикулярных изменений рекомендовано назначение сГКС по схеме. В зависимости от клинической ситуации может меняться доза, кратность и продолжительность назначения ГКС. В случае выявления «сотового» легкого возможно назначение антифибротических препаратов, таких как нинтеданиб и пирфенидон [11].

Путем модуляции иммунного ответа сГКС способны ограничивать гипервоспалительный процесс [12]. Они ингибируют все фазы воспаления, угнетают синтез провоспалительных медиаторов. Использование ГКС показано пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, что было доказано в рандомизированном клиническом исследовании RECOVERY [13]. В исследование было включено более 6000 пациентов. В группе дексаметазона количество смертельных исходов уменьшилось на 33% среди пациентов, находящихся на инвазивной вентиляции легких, и на 20% – среди пациентов, получающих кислородотерапию. Преимуществ терапии в подгруппе пациентов, не получающих какую-либо респираторную поддержку, обнаружено не было. В большинстве публикаций

по использованию ГКС у пациентов с персистирующими симптомами COVID-19 также сообщается о благоприятных рентгенологических, субъективных и функциональных результатах у таких пациентов. Российские рекомендации признают использование ГКС в качестве возможного подхода к лечению, если по данным МСКТ ОГК диагностированы признаки интерстициальных пневмоний или ретикулярные изменения.

Патофизиологические механизмы фиброобразования при COVID-19 и идиопатическом легочном фиброзе сходны, что предполагает использование схожей терапевтической тактики, а именно антифибротической терапии, которая действует непосредственно на факторы фиброобразования, ингибируя их. Рандомизированных клинических исследований по антифибротической терапии поражения легких при COVID-19 нет, однако уже проводится несколько исследований с нинтеданибом и пирфенидоном [11]. Учитывая положительный опыт использования препаратов в клинической практике, назначение антифибротических препаратов стоит рассматривать в качестве лечебной стратегии у части пациентов с COVID-19, а именно у тех, у кого обнаруживаются фиброзные или сохраняющиеся фиброподобные изменения в легких по данным МСКТ ОГК в течение 6 мес. от начала заболевания в сочетании с сохраняющимися нарушениями функциональных показателей по данным бодиплетизмографии и диффузионной способности легких.

По назначению антикоагулянтов, как парентеральных, так и пероральных, при длительном течении COVID-19 доказательной базы в настоящее время недостаточно. Однако отсутствие больших тромбозмболических событий после перенесенной НКИ не исключает текущего процесса на уровне эндотелия и микрососудистого русла. Назначение низкомолекулярных гепаринов как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки.

Современные рекомендации позволяют пролонгировать терапию антикоагулянтами до 45 дней после выписки пациентам при наличии одного из следующих признаков:

- возраст старше 60 лет;
- госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии;
- активное злокачественное новообразование;
- тромбозы глубоких вен / ТЭЛА в анамнезе;
- сохраняющееся выраженное ограничение подвижности;
- концентрация D-димера в крови, в два и более раза превышающая верхнюю границу нормы.

В данном случае показано применение низкомолекулярных гепаринов или пероральных антикоагулянтов в профилактических дозах.

Назначение ингаляционной терапии препаратом Сурфактант-БЛ рекомендуется пациентам, перенесшим тяжелую COVID-19-пневмонию и нуждающимся в кислородотерапии в домашних условиях. Препарат Сурфактант-БЛ был включен во временные федеральные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению

НКИ Минздрава России, поскольку было показано, что терапия препаратом Сурфактант-БЛ существенно уменьшает риск перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, уменьшает тяжесть гипоксемии и снижает летальность в 3–4 раза [14–16]. В отличие от доказанной безопасности и эффективности ранней сурфактант-терапии при острой дыхательной недостаточности, развивающейся обычно в течение первой недели НКИ, исследований о применении препаратов легочного сурфактанта при длительном течении заболевания, за исключением описания единичных клинических случаев, нет. Поэтому уровень достоверности доказательств и уровень убедительности рекомендаций низкие.

Что касается вакцинации, то по результатам метаанализа [17], включавшего в себя 17 исследований, были получены следующие данные: вакцинация против COVID-19 до заражения вирусом SARS-CoV-2 была связана с более низким риском длительного течения COVID-19. Результаты оказались противоречивыми в отношении того, достаточно ли одной дозы вакцины: в двух исследованиях была

продемонстрирована эффективность даже одной дозы, а в четырех, напротив, только проведение полного курса вакцинации снижало риск длительного течения COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной публикации продемонстрирован клинический случай длительного течения НКИ у пациента с иммуносупрессией вследствие лимфопролиферативного заболевания, несмотря на неоднократно проведенную вакцинацию и прием противовирусной терапии в раннюю фазу заболевания. При проведении терапии отмечен положительный эффект от применения препарата Сурфактант-БЛ. Персистенция вируса у данного пациента не была подтверждена, однако несомненным в патогенезе лонг-ковида остается длительное системное воспаление в результате извращения иммунного ответа.

Поступила / Received 07.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2024

Принята в печать / Accepted 01.04.2024



Список литературы / References

- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020;8:383. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>.
- Игнатова ГЛ, Петухова АЮ, Новикова ЛН, Середа ВП, Теплова НВ, Мубаракшина ОА. Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22. *Пульмонология.* 2022;32(5):774–781. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781>.
- Ignatova GL, Petukhova AYU, Novikova LN, Sereda VP, Teplova NV, Mubarakshina OA. Lung lesions in post-COVID syndrome: Conclusion of the Council of Experts dated April 26, 2022. *Pulmonologiya.* 2022;32(5):774–781. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781>.
- Куприянов СВ, Семенова ЮВ, Семенова ЛМ. Новая коронавирусная инфекция. Современный взгляд на пандемию. *Acta medica Eurasica.* 2021;3(3):48–59. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-48-59>.
- Kupriyanov SV, Semenova YuV, Semenova LM. A New coronavirus infection. Today's view of the pandemic. *Acta Medica Eurasica.* 2021;3(3):48–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-48-59>.
- Белоцерковская ЮГ, Романовских АГ, Смирнов ИП, Синопальников АИ. Долгий COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):261–268. Режим доступа: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95464>.
- Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP, Sinopalnikov AI. Long COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):261–268. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95464>.
- Morrow A, Gray SR, Bayes HK, Sykes R, McGarry E, Anderson D et al. Prevention and early treatment of the long-term physical effects of COVID-19 in adults: design of a randomised controlled trial of resistance exercise-CISCO-21. *Trials.* 2022;23(1):660. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06632-y>.
- Ведение пациентов с long-COVID и постковидными осложнениями (включая противовирусную/иммуномодулирующую терапию). Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия.* 2023;9(45):34–50. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/43385>.
- Management of patients with long-COVID and post-COVID complications (including antiviral/immunomodulatory therapy). Algorithms for diagnosis and treatment. *Therapy.* 2023;9(45):34–50. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/43385>.
- Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.
- Радаева ОА, Балькова ЛА, Заславская КЯ, Таганов АВ, Белый ПА, Костина ЮА и др. Изучение отделенных клинико-патогенетических эффектов противовирусного лекарственного препарата на основе фавипиравира в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом. *Фармация и фармакология.* 2022;10(2):217–228. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228>.
- Radaeva OA, Balykova LA, Zaslavskaya KYa, Taganov AV, Bely PA, Kostina YuA et al. Study of Long-Term Clinical and Pathogenetic Effects of Favipiravir-Based Anti-Viral Drug in Patients with Metabolic Syndrome in Post-COVID Period. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(2):217–228. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228>.
- Choi YJ, Seo YB, Seo JW, Lee J, Nham E, Seong H et al. Effectiveness of Antiviral Therapy on Long COVID: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(23):7375. <https://doi.org/10.3390/jcm12237375>.
- Авдеев СН, Чикина СЮ, Нагаткина ОВ. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2019;29(5):525–552. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>.
- Avdeev SN, Chikina SYu, Nagatkina OV. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline. *Pulmonologiya.* 2019;29(5):525–552. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>.
- Воробьева ОВ. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру.* 2021;20(5):13–19. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19>.
- Vorobyeva OV. Combined therapy of COVID-19 infection consequences. *Doctor.Ru.* 2021;20(5):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19>.
- RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399(10325):665–676. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00163-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00163-5).
- Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швечкова МВ, Мерзоева ЗМ, Трущенко НВ и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
- Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, Shvchekova MV, Merzhoeva ZM, Trushenko NV et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
- Шаповалов КГ, Лукьянов СА, Коннов ВА, Розенберг ОА. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19. *Туберкулез и болезни легких.* 2021;99(5):7–13. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
- Shapovalov KG, Lukyanov SA, Konnov VA, Rozenberg OA. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(5):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
- Schousboe P, Wiese L, Heiring C, Verder H, Poorisrisak P, Verder P, Nielsen HB. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):552. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03268-9>.
- Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafiliyan V, Zaccardi F et al. Trajectory of long covid symptoms after COVID-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ.* 2022;377:e069676. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, М.В. Кожевникова

Концепция и дизайн исследования – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Написание текста – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, Е.Ф. Рогова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Сбор и обработка материала – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, Е.Ф. Рогова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Обзор литературы – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Анализ материала – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, Е.Ф. Рогова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Статистическая обработка – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, М.В., С.М. Глухова Кожевникова, А.С. Лишута

Редактирование – О.О. Воронкова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Кожевникова, А.С. Лишута, Ю.Н. Беленков

Contribution of authors:

Concept of the article – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Maria V. Kozhevnikova

Study concept and design – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Text development – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Elena F. Rogova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Collection and processing of material – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Elena F. Rogova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Literature review – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Material analysis – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Elena F. Rogova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Statistical processing – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Editing – Olga O. Voronkova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Approval of the final version of the article – Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta, Yuri N. Belenkov

Информация об авторах:

Николаева Надежда Андреевна, аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>

Воронкова Ольга Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; voronkova.oo@gmail.com

Глухова Софья Михайловна, резидент студенческого научного кружка кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-3925-0143>

Нагорная Полина Андреевна, ординатор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Рогова Елена Филимоновна, врач-пульмонолог, заведующий отделением пульмонологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Лишута Алексей Сергеевич, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3391-0193>

Кожевникова Мария Владимировна, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>

Беленков Юрий Никитич, акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Information about the authors:

Nadezhda A. Nikolaeva, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>

Olga O. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; voronkova.oo@gmail.com

Sofia M. Glukhova, Resident of the Student Scientific Group of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3925-0143>

Polina A. Nagornaya, Resident of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Elena F. Rogova, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department at Hospital Therapy Clinic, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Alexey S. Lishuta, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3391-0193>

Maria V. Kozhevnikova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>

Yuri N. Belenkov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>