

На правах рукописи

Тихонская Анастасия Николаевна

**Особенности течения саркоидоза у больных, перенесших вирусные инфекции
различной степени тяжести**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Макарьянц Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

Терпигорев Станислав Анатольевич – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, институт усовершенствования врачей, кафедра внутренних болезней, заведующий

Визель Александр Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" МЗ РФ, г. Казань, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт пульмонологии" Федерального медико-биологического агентства России

Защита состоится «09» декабря 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Саркоидоз – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулём в различных органах и тканях. Согласно имеющимся в настоящее время научным публикациям, патогенез саркоидоза связан с гиперреактивностью иммунной системы, провоцируемой неидентифицированными антигенами, включая потенциальные инфекционные агенты. В рамках одной из наиболее обсуждаемых гипотез в качестве потенциальных триггеров иммунопатологических реакций рассматриваются вирусы [Chen, E. S, 2014]. В последние годы появляется всё больше данных о возможной связи вирусных инфекций, в т.ч. COVID-19, с манифестацией и обострением саркоидоза [T. Esteves, 2016; S. Behbahani, 2020]. Вирусы могут выступать в качестве катализаторов иммунной дисрегуляции, провоцируя гиперреактивность Т-лимфоцитов и макрофагов, что лежит в основе формирования гранулематозного воспаления либо может влиять на течение уже существующего гранулематозного заболевания. Однако механизмы такого взаимодействия остаются не до конца ясными. Некоторые авторы полагают, что COVID-19 и саркоидоз имеют общие иммунопатологические черты: оба заболевания связаны с активацией провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-1 β), дисрегуляцией пути JAK-STAT и нарушениями аутофагии [M. Zhao, 2022; T. Zhou, 2017]. При этом остается неясным, как именно вирус SARS-CoV-2 модулирует активность гранулематозного процесса, а гипотезы о роли дефектов аутофагии или сверхэкспрессии АПФ требуют экспериментального подтверждения.

Степень разработанности темы. Современные представления о роли вирусных инфекций в патогенезе саркоидоза базируются на результатах, полученных в ходе молекулярно-биологических, иммуногистохимических и серологических исследований. Однако в существующих публикациях немало противоречий: одни работы указывают на значимую связь вирусных инфекций с саркоидозом, тогда как другие не обнаруживают прямой ассоциации. Так, в работе

С. Hawtin и др. не было обнаружено достоверных различий в частоте выявления маркеров герпесвирусных инфекций у пациентов с саркоидозом и в контрольной группе. В сероэпидемиологическом исследовании Byrne E. и др. у пациентов с саркоидозом, напротив, были обнаружены значимо более высокие титры антител к вирусам простого герпеса, Эпштейн-Барр, краснухи, кори и парагриппа 1-3 типов.

В научных исследованиях мало затронута проблема возможного влияния респираторных вирусных инфекций на течение саркоидоза. В частности, в контексте пандемии COVID-19 основное внимание исследователей было уделено течению самого вирусного заболевания COVID-19 у пациентов с саркоидозом, а не течению саркоидоза. В немногочисленных публикациях последних лет, отражающих особенности течения саркоидоза у пациентов, перенесших COVID-19, описаны случаи как дебюта саркоидоза после COVID-19, так и обострения уже существующего заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции [N. J. Sweis, 2020]. При этом малоизученным остается то, как различные респираторные вирусы модулируют клиническое течение саркоидоза, влияют на ответ пациента на базисную противовоспалительную терапию, частоту рецидивов, а также долгосрочный прогноз, что особенно актуально для пациентов с аутоиммунной предрасположенностью. Таким образом, в настоящий момент имеется необходимость в научно-обоснованном изучении влияния различных респираторных вирусных инфекций, в т.ч. COVID-19, на течение саркоидоза.

Цель исследования

Совершенствование ведения пациентов с саркоидозом путем изучения особенностей его течения после перенесенных респираторных вирусных инфекций различной степени тяжести.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинической картины и лабораторных показателей у пациентов с саркоидозом, перенесших COVID-19, в зависимости от степени тяжести инфекции и используемой терапии.
2. Изучить выраженность функциональных нарушений дыхательной системы, рентгенологических изменений в лёгких и длительность их сохранения у

пациентов с саркоидозом, перенесших вирусную инфекцию SARS-CoV-2, в зависимости от тяжести COVID-19.

3. Провести сравнительный анализ течения саркоидоза и основных клинико-функциональных и лабораторных показателей у пациентов, перенесших COVID-19 и другие острые респираторные вирусные заболевания.

4. Разработать алгоритм ведения пациентов с саркоидозом в постковидном периоде

Научная новизна. Впервые изучено влияние COVID-19 на клиническое течение саркоидоза, в зависимости от тяжести перенесенной инфекции и объема проводимой терапии. Установлен высокий процент нарастания активности саркоидоза у больных после COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. Впервые получены новые данные о влиянии острых респираторных вирусных инфекций на течение саркоидоза, а также проведен сравнительный анализ влияния COVID-19 легкой тяжести и других респираторных вирусных инфекции на течение саркоидоза, его клинические проявления, функциональные, лабораторные и рентгенологические параметры. Впервые определена динамика основных параметров клинического течения саркоидоза в отдаленном периоде COVID-19 и разработан научно-обоснованный алгоритм ведения больных с хроническим саркоидозом после перенесенного COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные в результате проведенного исследования данные расширяют представление о клинико-лабораторных, функциональных, рентгенологических характеристиках саркоидоза у больных, перенесших различные вирусные инфекции, в т.ч. COVID-19. Разработанный в соответствии с полученными результатами научно-обоснованный алгоритм позволит усовершенствовать ведение больных с хроническим саркоидозом после перенесенного COVID-19.

Методология и методы исследования. Исследование выполнено в период с 2020 по 2024 гг. на базе отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». Исследование являлось комбинированным и состояло из двух фаз. Предметом изучения первой

фазы являлись клинико-лабораторные, функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с саркоидозом, перенесших COVID-19 различной тяжести, в зависимости от базисной терапии саркоидоза и лечения новой коронавирусной инфекции, а также их динамика в отдаленном постковидном периоде. Вторая фаза исследования представляла собой изучение клинико-лабораторных, функциональных и рентгенологических характеристик пациентов с саркоидозом, перенесших различные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) нетяжелого течения.

Положения, выносимые на защиту

1. COVID-19 может являться триггерным фактором манифестации саркоидоза в 23,75% случаев, а также приводить к нарастанию активности имеющегося процесса у 59% пациентов.

2. Степень тяжести перенесенного COVID-19 у больных с саркоидозом ассоциирована с более выраженными клиническими симптомами и не оказывает существенного влияния на функциональные и лабораторные показатели пациентов.

3. Базисная терапия саркоидоза СГКС во время COVID-19 не усугубляет тяжесть течения инфекционного процесса. Более того, у больных с хроническим саркоидозом, не получающих базисную терапию СГКС, чаще наблюдается нарастание активности заболевания после COVID-19, нежели стабильное течение (ОШ = 1,61 [95% ДИ 0,48 – 5,36]).

4. Периферический характер распределения ретикуляций, выявление участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» вне зон очаговых изменений, а также преимущественно нечеткие контуры линейных и очаговых изменений у пациентов с саркоидозом более характерны для проявлений COVID-19, чем для основного заболевания.

5. Инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с саркоидозом даже при легком ее течении приводит к более выраженному ухудшению течения основного заболевания, по сравнению с другими ОРВИ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Содержание диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки) и направлениям исследования: п.1. Изучение органов дыхания, газообменной и нереспираторной функции легких в эксперименте и у человека (в эмбрио- и филогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, молекулярно-биологических, инструментальных, культуральных, микробиологических и других методов исследований; п.2. Клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации. Материалы диссертационного исследования вошли в годовой отчет по теме НИР «Особенности течения различных заболеваний бронхо-легочной системы в современных условиях» РК 122041100233-3.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов обеспечена анализом современных данных научной литературы по теме исследования, достаточной мощности выборки пациентов с саркоидозом, а также применении современных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 6 международных и всероссийских научных конференциях, в том числе на XXXII и XXXIII Национальных конгрессах по болезням органов дыхания с международным участием (2022, 2023 гг), III Ежегодной Конференции по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» (2023 год), Ежегодной научной конференции Молодых ученых с международным участием в ФГБНУ «ЦНИИТ» (2023, 2024, 2025 гг).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты работы внедряются в научную и практическую деятельность отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ».

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах данного исследования, начиная от выбора темы исследования, формирования цели, задач и дизайна исследования до обсуждения и выводов, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен анализ современной научной литературы по теме исследования, сбор и статистическая обработка клинико-лабораторных, функциональных, рентгенологических данных, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 5 научных работ в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 2 статьи в журналах, поддерживающих специальность 3.1.29. Пульмонология.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 31 таблицей, 3 клиническими примерами. Список литературы содержит 117 источников, из них 13 отечественных и 104 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в период с 2020 по 2024 гг. на базе отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». Всего в исследование включено 210 пациентов с саркоидозом в возрасте от 18 до 74 лет, которые были госпитализированы в отделения дифференциальной диагностики ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2015 по 2024 годы и соответствовали критериям включения.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет

2. Наличие саркоидоза органов дыхания (с внелегочным поражением либо без такового)

3. Наличие подписанного добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. Наличие активного инфекционного процесса (острого либо обострения хронического)

2. Наличие других хронических респираторных заболеваний

3. Наличие злокачественных новообразований любых локализаций

4. Наличие заболеваний других органов и систем в стадии декомпенсации

5. Отказ пациента от участия в исследовании

Некоторые из этапов исследования предполагали наличие дополнительных критериев включения и невключения.

Дизайн исследования

Данное исследование являлось комбинированным и состояло из двух фаз.

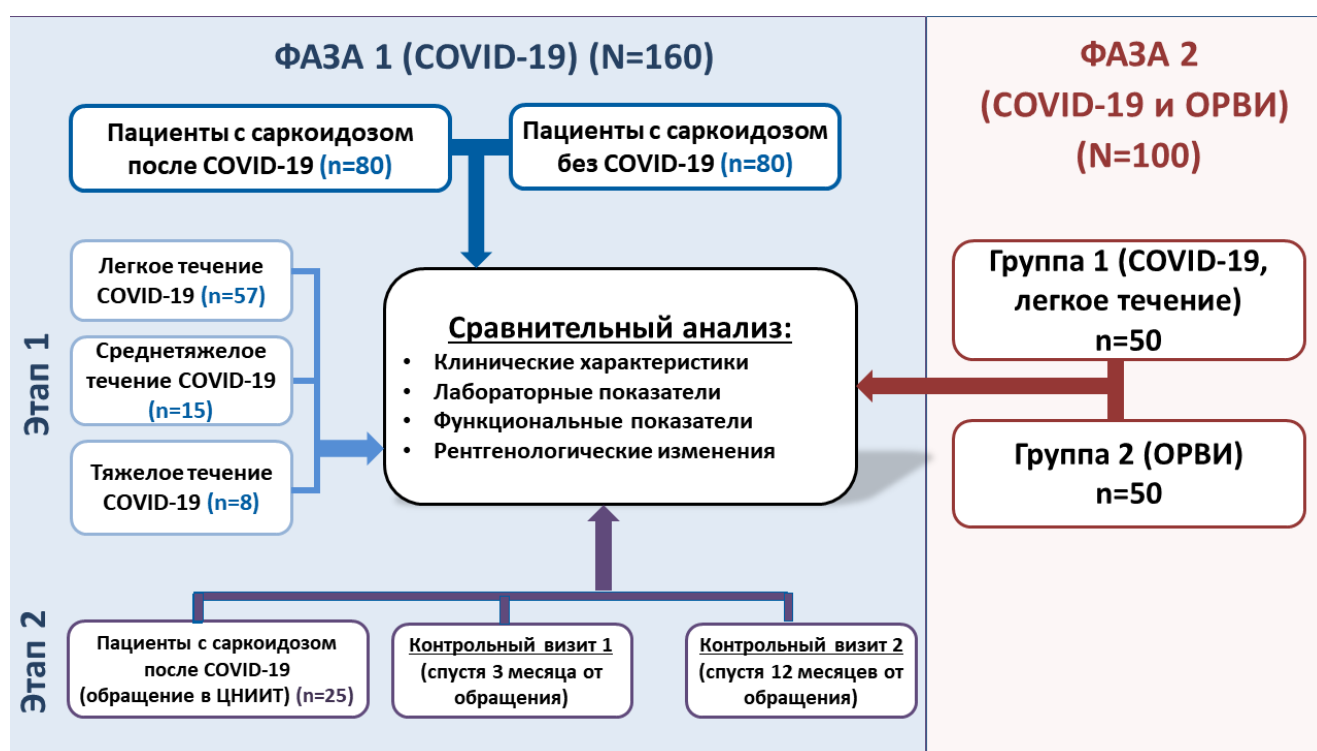


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Первая фаза исследования подразумевала изучение клинико-лабораторных, функциональных и рентгенологических характеристик, а также особенностей течения саркоидоза у больных, перенесших COVID-19 – в зависимости от тяжести

инфекционного заболевания и терапии, которая проводилась пациентам для лечения как COVID-19, так и саркоидоза.

Во второй фазе исследования был проведен сравнительный анализ функциональных, клинико-лабораторных и рентгенологических характеристик у больных с саркоидозом, перенесших различные респираторные вирусные инфекции (в т.ч. COVID-19) легкого течения.

ФАЗА 1 (COVID-19)

Данная фаза состояла из двух этапов исследования. **На первом этапе фазы 1** проведено поперечное исследование с участием 160 пациентов с саркоидозом. Основная группа была сформирована из 80 пациентов, перенесших COVID-19 различной тяжести и находившихся на обследовании и лечении в отделениях дифференциальной диагностики ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2020 по 2024 гг. Группа сравнения сформирована ретроспективно из 80 пациентов, не болевших COVID-19, и была сопоставима с основной группой по полу, возрасту пациентов, рентгенологической стадии и клинической форме саркоидоза. Включенные в данную группу пациенты находились на обследовании и лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2015 по 2019 гг.

Дополнительный критерий включения пациентов на этапе 1: инфекция COVID-19, перенесенная не ранее 12 месяцев до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ» и лабораторно подтвержденная выявлением в мазке из ротоглотки или мокроте РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (для основной группы).

Дополнительный критерий невключения пациентов на этапе 1: факт перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (не COVID-19) в пределах 12 месяцев до момента обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ» (для обеих групп).

В соответствии с изучаемым фактором, в основной группе также были выделены подгруппы, между которыми также проводилось сравнение вышеописанных характеристик:

1. Для оценки влияния тяжести COVID-19 на характеристики больных саркоидозом были сформированы три подгруппы: пациенты с легким (57 больных,

71,25%), среднетяжелым (15 больных, 18,75%) и тяжелым (8 пациентов, 10%) течением COVID-19. Тяжесть инфекции была определена в соответствии с действующими на момент исследования временными клиническими рекомендациями по лечению COVID-19.

2. С целью изучения возможного влияния базисной терапии саркоидоза (СГКС) на показатели больных было сформировано две подгруппы среди всех пациентов с хроническим течением саркоидоза, перенесших COVID-19 (61 человек, 76,25%): лица, которым проводилась предшествующая базисная терапия саркоидоза (14 из 61 человек, 22,95%), и больные без постоянной терапии (47 из 61 человек, 77,05%).

Второй этап фазы 1 предусматривал изучение отдаленных последствий перенесенного COVID-19 у пациентов с саркоидозом. На данном этапе было проведено продольное исследование с запланированными контрольными визитами спустя 3 и 12 месяцев от первичного обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ». В исследовании приняли участие 25 пациентов из 80 включенных в основную группу на этапе 1, которые обратились в Институт позднее с целью повторного визита. При обращении всем пациентам проводилось лабораторное обследование (клинический анализ крови, С-реактивный белок, АПФ), исследование функции внешнего дыхания (бодиплетизмография, DLco-SB), тест 6-минутной ходьбы и изучение рентгенологического архива.

Дополнительный критерий не включения пациентов на этапе 2: неявка на контрольный визит либо отказ от дальнейшего обследования в ФГБНУ «ЦНИИТ».

ФАЗА 2 (ОРВИ)

Фаза 2 представляла собой поперечное исследование, в рамках которого был проведен сравнительный анализ влияния различных респираторных вирусных инфекций на характеристики больных саркоидозом.

В данную фазу исследования было включено 100 больных с саркоидозом, перенесших различные респираторные вирусные инфекции легкой тяжести не ранее 12 месяцев до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ». В соответствии с

возбудителем инфекции, было сформировано 2 группы: группа 1 ($n = 50$) – пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме, без COVID-19-ассоциированного поражения легких; группа 2 ($n = 50$) – больные, перенесшие иные ОРВИ легкого течения. Формирование групп происходило с учетом демографических характеристик (пол, возраст) и клинико-рентгенологических форм саркоидоза во избежание межгрупповых различий по данным параметрам.

Чтобы исключить вероятность инфицирования вирусом SARS-CoV-2 у больных с симптомами ОРВИ при отсутствии микробиологического подтверждения, в группу 2 включали пациентов, госпитализированных в клинику с 2015 по 2019 гг., до пандемии новой коронавирусной инфекции. В связи с ретроспективным набором больных в данной группе, идентификация возбудителей ОРВИ не проводилась. Диагноз ОРВИ пациентам был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ от 2021 г, согласно данным представленной архивной медицинской документации.

Методы исследования

Всем больным при обращении в ФГБНУ «ЦНИИТ» выполнялся сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, изучение рентгенологического архива КТ ОГК, а также лабораторно-функциональное обследование, включающее в себя клинический, биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевины, креатинин, С-реактивный белок), коагулограмму, спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания, пульсоксиметрию, тест 6-минутной ходьбы. Нижней границей нормальных значений (НГН) ЖЕЛ, ФЖЕЛ, DLCOc-SB мы считали 80% от должных величин, ОФВ₁/ЖЕЛ – 70%, нижней границей нормальных значений PaO₂ – 80 мм.рт.ст, пороговым значением для SpO₂ считали 95%. Пределами нормальных значений для PaCO₂ считали диапазон от 35 до 45 мм рт.ст.

Статистический анализ проводился с использованием пакета инструментов статистической обработки данных MS Excel 2016 и программы StatTech v. 3.1.3

(«Статтех», Россия). Соответствие нормальному распределению определялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова либо критерия Шапиро-Уилка. Имеющие нормальное распределение количественные показатели описывались с помощью среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а также границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение количественных показателей двух выборок производилось с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых и зависимых совокупностей соответственно), U-критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона либо при помощи точного критерия Фишера. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа либо с использованием теста Краскера-Уоллиса. Уровень статистической значимости был принят при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ основных характеристик больных с саркоидозом с COVID-19 в анамнезе и без такового (ФАЗА 1)

В данной фазе исследования было отобрано 160 пациентов с саркоидозом в возрасте от 18 до 74 лет, из которых сформировано 2 группы: пациенты, перенесшие COVID-19 (основная группа, $n = 80$), и группа сравнения ($n = 80$).

В основную группу было включено 27 мужчин (33,8%) и 53 женщины (67,2%). Средний возраст пациентов данной группы составил $45,5 \pm 12,2$ года. В структуре форм основного заболевания преобладал саркоидоз лёгких и внутригрудных лимфатических узлов; также наблюдались генерализованные формы с поражением кожи, мягких тканей, периферических лимфатических узлов, органов брюшной

полости, сердца. Группа сравнения была сопоставима с основной по полу, возрасту и клинико-рентгенологическим формам саркоидоза.

Таблица 1 – Основные демографические и клинико-рентгенологические характеристики пациентов с саркоидозом

Характеристики	Основная группа	Группа сравнения	p
Мужчины, n (%)	27 (33,8%)	27 (33,8%)	> 0,05
Женщины, n (%)	53 (67,2%)	53 (67,2%)	
Возраст, лет	45,5 ± 12,2	45,4 ± 13,9	> 0,05
Клинические формы саркоидоза			
Изолированно ВГЛУ и легкие, n (%)	57 (71,25%)	58 (72,5%)	> 0,05
Периферические лимфоузлы, n (%)	5 (6,25%)	6 (7,5%)	
Кожа, мягкие ткани, n (%)	14 (17,5%)	13 (16,25%)	
Другие внелегочные локализации, n (%)	2 (2,5%)	1 (1,25%)	
Синдром Лефгрена, n (%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)	
Рентгенологические стадии саркоидоза			
1 стадия, n (%)	0	0	> 0,05
2 стадия, n (%)	72 (90%)	73 (91,25%)	
3 стадия, n (%)	5 (6,25%)	3 (3,75%)	
4 стадия, n (%)	3 (3,75%)	4 (5%)	

При исследовании характера течения саркоидоза в данной фазе исследования было выявлено 19 (23,75%) случаев дебюта основного заболевания в течение года после COVID-19 (в среднем – спустя 8 [4; 20] недель). При этом лишь у 68,42% начало заболевания сопровождалось клиническими проявлениями (возникновение респираторных симптомов, суставного синдрома, астении, кожных изменений).

Среди пациентов с ранее установленным диагнозом саркоидоза (n = 61) у 36 человек (59%) в течение года после COVID-19 зарегистрированы признаки нарастания активности заболевания (обострение, рецидив или прогрессирование саркоидоза), преимущественно в первые 6 месяцев (медиана 10 [3; 24] недель). При этом тяжесть течения COVID-19 не оказывала статистически значимого влияния на характер течения саркоидоза в постинфекционном периоде: признаки нарастания

активности процесса наблюдались у 45,6% пациентов после легкого и у 37,5% больных после тяжелого течения COVID-19 ($p = 0,756$).

Клиническая картина у пациентов с саркоидозом после COVID-19 характеризовалась более высокой частотой респираторных симптомов, жалоб на слабость, а также меньшей дистанцией теста 6МХ.

Таблица 2 – Клинические характеристики больных саркоидозом

Симптом	Основная группа (COVID-19), абс(%)	Группа сравнения, абс(%)	p
Кашель	51 (63,75)	41(51,25)	0,110
Одышка	58 (72,5)	30 (37,5)	< 0,001
Слабость	36 (45)	28 (35)	0,197
Тест 6-минутной ходьбы			
Дистанция, м	446,9 ± 92,76	480,87 ± 62,64	0,074

Сравнительный анализ показателей лабораторно-воспалительной активности не выявил каких-либо существенных межгрупповых различий и выраженных нарушений, хотя у пациентов с саркоидозом после COVID-19 наблюдалась тенденция к достоверно более высокому уровню СРБ (2,0 [2,0; 7,25] мг/л в основной группе против 2,0 [1,0; 4,0] мг/л в группе сравнения, $p = 0,019$). Показатели биохимического анализа крови были сопоставимы между группами и в среднем не выходили за пределы референсных значений. Уровень АПФ был сопоставим между группами и в среднем незначительно превышал верхнюю границу нормы. При изучении показателей системы гемостаза было выявлено, что у пациентов с саркоидозом после COVID-19 наблюдаются признаки гиперкоагуляционного сдвига.

Таблица 3 – Основные показатели коагулограммы у пациентов с саркоидозом

Показатель	Основная группа (COVID-19)	Группа сравнения	p
ПТИ%	104,87 ± 8,07	113,34 ± 14,23	< 0,001
МНО	1,0 [0,96; 1,04]	0,91 [0,88; 0,97]	< 0,001
АТ(III)г/л	99,5 [93; 108]	105,5 [96,5; 122,5]	0,019
Тромбиновое время“	19 [18; 20]	20 [19; 21]	0,005
D-димер, мкг/л	0,39 [0,25; 0,74]	0,25 [0,13; 0,42]	0,09

Анализ функциональных показателей дыхательной системы продемонстрировал достоверно более высокую частоту нарушений вентиляционной и газообменной функции легких у пациентов с саркоидозом, перенесших COVID-19 ($p = 0,007$). При этом в среднем показатели вентиляционной функции (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁) были сопоставимы между группами и находились в пределах референсных значений, за исключением достоверно более низкого значения индекса Тиффно у пациентов после COVID-19. Не выявлено статистически значимых различий в отношении диффузионной способности легких, РаО₂ и РаСО₂ между группами.

Таблица 4 – Показатели вентиляционной и газообменной функции легких

Показатель	Основная группа (COVID-19)	Группа сравнения	p
ОФВ ₁ %/ЖЕЛ	81,32 ± 8,9	92,92 ± 10,75	< 0,001
DLCОс-SB	76,65 [66,73; 87,3]	75,4 [68,75; 85,2]	0,755
РаО ₂ , мм.рт.ст.	78,07 ± 6,1	81,89 ± 11,18	0,077
Частота нарушений вентиляционной функции	41 (51,25)	24 (30)	0,007
Частота нарушений газообменной функции	61 (76,25)	45 (56,25)	0,008

При изучении рентгенологического архива для больных с саркоидозом после COVID-19 оказалось более характерным преобладание периферического распределения ретикуляций, наличие участков «матового стекла» за пределами основных зон гранулематозного поражения, а также преимущественно нечеткие контуры очаговых и линейных изменений. При этом изменения в легких, свидетельствующие о наличии фиброза (тракционные бронхоэктазы на фоне измененного легочного интерстиция, участки «сотового легкого», деформация легочных структур с нарушением архитектоники) в данном исследовании наблюдались лишь у больных с исходно фибротическим саркоидозом и не были связаны с перенесенной инфекцией.

Таблица 5 – Характеристика рентгенологических изменений в легких у больных саркоидозом, в зависимости от перенесенного COVID-19.

Рентгенологический признак	Основная группа (COVID-19), абс(%)	Группа сравнения, абс(%)	p
«Матовое стекло»	10 (12,5)	6 (7,5)	0,290
Преимущественное распределение: В зоне очаговых изменений Вне зоны очаговых изменений	4 (40) 6 (60)	6 (100) 0	0,034
Ретикуляции	14 (17,5)	8 (10)	0,169
Преимущественное распределение: В зоне корня (центральное) Периферическое распределение	5 (35,7) 9 (64,3)	7 (87,5) 1 (12,5)	0,031
Контурные изменений: - четкие - нечеткие	44 (55) 36 (45)	68 (85) 12 (15)	<0,001

Особенности течения саркоидоза у больных в постковидном периоде, в зависимости от тяжести перенесенной инфекции

В данном исследовании тяжесть перенесенного COVID-19 не оказывала статистически значимого влияния на характер течения саркоидоза в постковидном периоде: признаки нарастания активности саркоидоза были выявлены с сопоставимой частотой как у больных после COVID-19 легкой тяжести (45,6% пациентов), так и после тяжелого течения COVID-19 (37,5% больных, $p = 0,756$).

Изучение особенностей клинической картины показало, что после COVID-19 тяжелого течения у больных саркоидозом в постковидном периоде чаще наблюдались жалобы на дискомфорт в грудной клетке и одышку, а также выше была выраженность одышки по шкале mMRC.

Анализ результатов теста 6-минутной ходьбы у пациентов с саркоидозом показал, что тяжесть перенесенного COVID-19 была ассоциирована с укорочением дистанции ходьбы ($353,75 \pm 100,28$ м против $460,71 \pm 77,3$ м для больных после тяжелого и легкого течения COVID-19 соответственно, $p = 0,065$).

Таблица 6 – Клинические характеристики больных с саркоидозом, в зависимости от тяжести COVID-19

Течение COVID-19	Легкое, абс (%), n = 57	Среднетяжелое, абс (%), n = 15	Тяжелое, абс (%), n = 8	Всего, чел	p
Одышка (в баллах по шкале mMRC)					
Одышка (1 балл)	32 (56,1)	6 (40)	2 (25)	40	< 0,05
Одышка (2 балла)	7 (12,3)	3 (20)	6 (75)	16	
Одышка (3 балла)	1 (1,8)	1 (6,7)	0	2	
Одышка, всего	40 (70,2)	10 (66,7)	8 (100)	58	0,179
Без одышки	17 (29,8)	5 (33,3)	0	22	
Дискомфорт в грудной клетке	5 (8,8)	2 (13,3)	4 (50)	11	0,007

Сравнительный анализ лабораторных показателей продемонстрировал повышение уровня АПФ во всех подгруппах с тенденцией к более высоким значениям при тяжелом течении COVID-19 ($94,8 \pm 27,3$ ед). Показатели клинического анализа крови в целом оставались в пределах референсных значений, однако у пациентов после тяжелого COVID-19 отмечался достоверно более высокий уровень лейкоцитов ($7,1 \pm 1,8 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,03$) и сегментоядерных нейтрофилов (63,5% [54; 72,5], $p = 0,014$), а также снижение относительного количества эозинофилов ($3,0 \pm 1,9\%$, $p = 0,016$). Уровень СРБ не имел значимых межгрупповых различий. При анализе показателей системы гемостаза и фибринолиза выявлено, что у пациентов после тяжелого COVID-19 медиана D-димера превышала норму ($0,55 \text{ мкг/мл}$ [0,3; 3,4]).

Сравнительный анализ параметров вентиляционной функции легких не выявил статистически значимых межгрупповых различий показателей, а также их отклонений от нормы. Однако при изучении газообменной функции легких для всех групп было выявлено снижение среднего значения диффузионной способности легких ниже 80%, при этом для пациентов с саркоидозом после COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения эти нарушения были более выражены ($71,49 \pm 18,01\%$ и $72,19 \pm 17,94\%$ соответственно, $p = 0,292$).

Изучение данных рентгенологического архива больных саркоидозом после COVID-19 показало, что у пациентов после тяжелого течения инфекции достоверно чаще встречались такие симптомы, как уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и ретикулярные изменения.

Таблица 7 – Характеристика рентгенологических изменений в легких у больных саркоидозом, в зависимости от тяжести COVID-19

Течение COVID-19	Легкое, абс (%) n = 57	Среднетяжелое, абс (%) n = 15	Тяжелое, абс (%) n = 8	Всего, чел	p
«Матовое стекло»	4 (7,0)	2 (13,3)	4 (50)	10	0,003
Ретикуляции	7 (12,3)	3 (20,0)	4 (50)	14	0,031

Оценка характера течения саркоидоза у больных, получающих базисную терапию СГКС во время COVID-19

В данном исследовании базисная терапия саркоидоза СГКС в момент заболевания COVID-19 не увеличивала тяжесть течения инфекционного процесса у пациентов. Более того у больных с хроническим саркоидозом, не получающих базисную терапию СГКС, чаще наблюдалось нарастание активности основного заболевания после COVID-19, нежели стабильное течение (ОШ = 1,61 [95% ДИ 0,48 – 5,36]).

Таблица 8 – Тяжесть COVID-19 у больных с хроническим саркоидозом, в зависимости от наличия базисной терапии в момент инфекции

Течение COVID-19	Базисная терапия саркоидоза (СГКС), абс (%) n = 14	Отсутствие базисной терапии, абс (%) n = 47	p
Легкое	10 (71,4)	32 (68,1)	0,843
Среднетяжелое	3 (21,4)	9 (19,1)	
Тяжелое	1 (7,2)	6 (12,8)	

Динамика изменений клинических, лабораторных и функциональных показателей пациентов с саркоидозом, перенесших COVID-19

При динамическом обследовании больных с саркоидозом, перенесших COVID-19, спустя 3 месяца от первичного обращения отмечалось значительное уменьшение респираторных симптомов, слабости, а также в большинстве случаев – благоприятное течение саркоидоза. Динамика лабораторных и функциональных показателей при обследовании больных на данном визите в большинстве своем соответствовала характеру клинической картины: уровень СРБ достоверно значимо снизился, в сравнении с первичным обращением, а также было отмечено снижение частоты встречаемости вентиляционных и газообменных нарушений и улучшение показателей газообменной функции легких.

При более позднем визите, спустя 12 месяцев от первичного обращения, обследование больных продемонстрировало несколько иную картину. Признаки нарастания активности саркоидоза зарегистрированы у 15 (60%) больных, при этом в 8 случаях это происходило после редукции либо преждевременной отмены терапии системными глюкокортикостероидами. Клинически это проявлялось увеличением частоты жалоб на кашель и слабость, а лабораторно – увеличением в динамике среднего уровня СОЭ (с $18,68 \pm 13,43$ мм/ч до $26,72 \pm 16,69$ мм/ч, $p > 0,05$), АПФ (с $76,75 \pm 12,78$ ед до $83,03 \pm 21,22$, $p = 0,064$). Тем не менее частота встречаемости одышки у больных на данном этапе обследования была ниже, чем при первичном обращении и предыдущем визите (5 больных, 20%), что подтверждалось достоверно значимым улучшением в динамике показателей вентиляционной и газообменной функции легких. Это сопровождалось постепенным регрессом таких рентгенологических симптомов, как «матовое стекло», ретикуляции и участки консолидации.

Таблица 9 – Динамика основных клинико-лабораторных, функциональных и рентгенологических характеристик больных саркоидозом после COVID-19

	При обращении (COVID-19) ¹	Спустя 3 месяца ²	Спустя 12 месяцев ³
Характер течения саркоидоза, абс(%)			
Нарастание активности	-	1 (4)	15 (60)
Снижение активности	-	20 (80)	8 (32)
Стабильное течение	-	4 (16)	2 (8)
Клинические проявления, абс(%)			
Кашель	12 (48)	8 (32) * $p^{1-2} = 0,015$	11 (44) $p^{1-3} = 0,764$ $p^{2-3} = 0,197$
Одышка	10 (40)	6 (24) * $p^{1-2} = 0,046$	5 (20) $p^{1-3} = 0,059$ $p^{2-3} = 0,655$
Слабость	16 (64)	9 (36) * $p^{1-2} = 0,003$	11 (44) * $p^{1-3} = 0,005$ $p^{2-3} = 0,739$
Лабораторные показатели, М ± SD			
СОЭ, мм/ч	22,36 ± 20,12	18,68 ± 13,43 $p^{1-2} = 0,797$	26,72 ± 16,69 $p^{1-3} = 0,204$ $p^{2-3} = 0,484$
СРБ, мг/л	5,64 ± 7,2	2,37 ± 1,48 * $p^{1-2} = 0,019$	4,36 ± 4,8 $p^{1-3} = 0,222$ $p^{2-3} = 0,484$
АПФ, ед	79,58 ± 19,45	76,75 ± 12,78 $p^{1-2} = 0,194$	83,03 ± 21,22 $p^{1-3} = 0,391$ $p^{2-3} = 0,064$
Показатели вентиляционной и газообменной функции легких, М ± SD			
ЖЕЛ, %	97,67 ± 13,66	100,06 ± 13,21 * $p^{1-2} = 0,014$	101,51 ± 13,27 * $p^{1-3} = 0,006$ $p^{2-3} = 0,076$
ФЖЕЛ, %	98,31 ± 15,45	99,68 ± 12,78 $p^{1-2} = 0,136$	102,8 ± 13,07 * $p^{1-3} = 0,005$ $p^{2-3} = 0,003$
DLCOc-SB	75,06 ± 13,63	77,49 ± 13,59 * $p^{1-2} = 0,009$	78,72 ± 15,04 * $p^{1-3} = 0,019$ $p^{2-3} = 0,074$
Рентгенологическая картина, абс(%)			
«Матовое стекло»	3 (12)	3 (12)	0
Ретикуляции	4 (16)	4 (16)	1 (4)
Консолидация	1 (8,8)	0	0

Примечание к таблице: * $p < 0,05$

Сравнительный анализ клинико-лабораторных, функциональных, рентгенологических характеристик больных с саркоидозом, перенесших различные респираторные вирусные инфекции (ФАЗА 2).

В данной фазе исследования было отобрано 100 пациентов с саркоидозом, которые в течение года до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ» перенесли какую-либо респираторную вирусную инфекцию легкой тяжести. В зависимости от возбудителя инфекции, сформировано 2 группы: группа 1 включила 50 пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, без COVID-ассоциированного поражения легких; группа 2 была составлена ретроспективно из 50 больных, перенесших иные ОРВИ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-рентгенологическим формам саркоидоза.

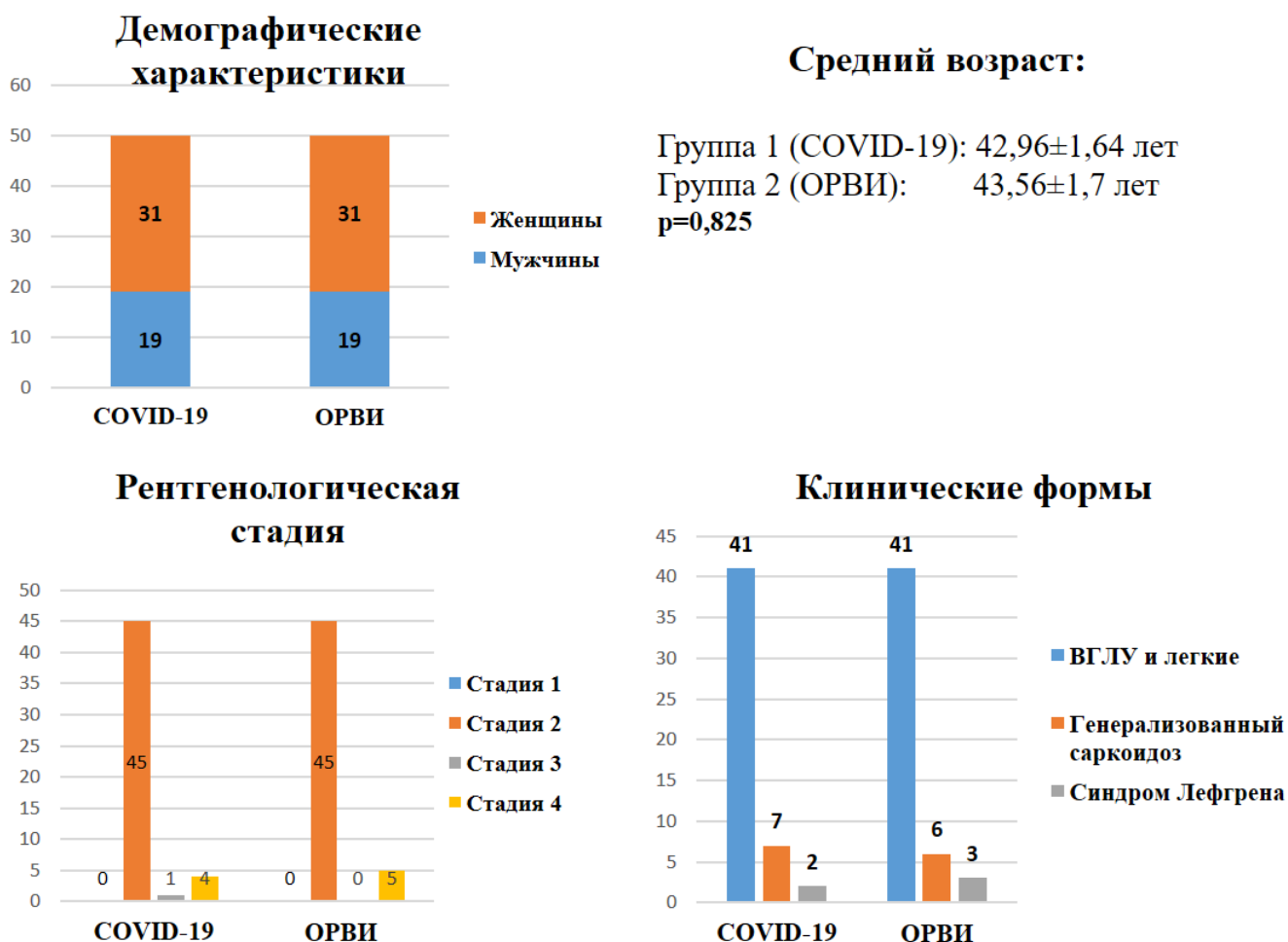


Рисунок 2 – основные демографические характеристики больных с саркоидозом и клинико-рентгенологические формы заболевания

При оценке характера течения саркоидоза в постинфекционном периоде у пациентов, перенесших COVID-19, в течение года после инфекции признаки нарастания активности основного заболевания были зарегистрированы в 50% случаев, в то время как у больных, перенесших другие респираторные вирусные инфекции, эта доля составила 36,8%.

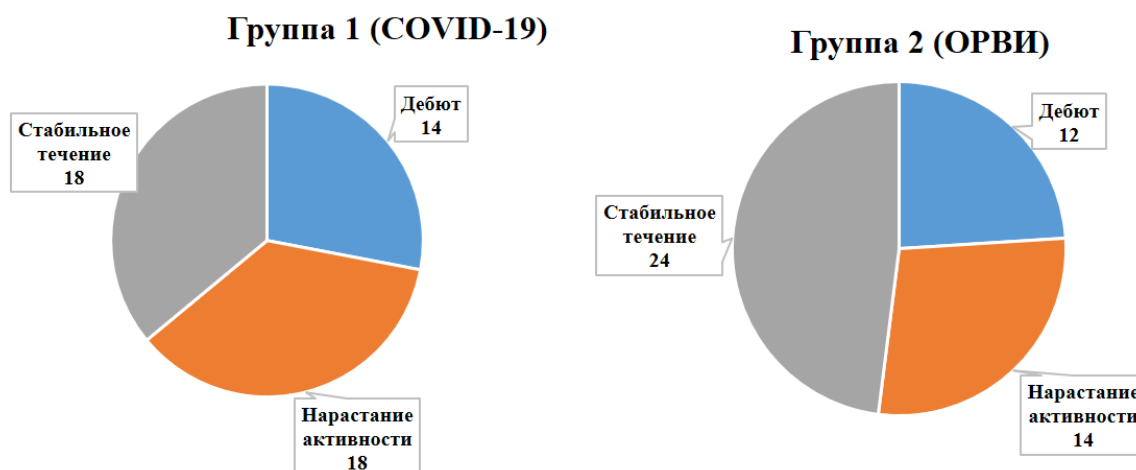


Рисунок 3 – характер течения саркоидоза в постинфекционном периоде

Проведенная оценка клинических проявлений позволила определить, что среди больных с саркоидозом у лиц, перенесших COVID-19, чаще встречалась одышка и кашель, в сравнении с пациентами, перенесшими иные респираторные вирусные инфекции. У данной группы больных зарегистрированы достоверно более высокие значения СОЭ, лимфоцитов и эозинофилов, а также более низкие значения лейкоцитов и нейтрофилов. Уровень АПФ был сопоставим между группами и в среднем незначительно превышал верхнюю границу нормы в обеих группах ($82,44 \pm 31,68$ ед и $79,62 \pm 31,43$ ед у пациентов после COVID-19 и других ОРВИ соответственно, $p = 0,384$).

Исследование функции внешнего дыхания в среднем не выявило существенных нарушений показателей вентиляционной функции у больных с саркоидозом, перенесших различные респираторные вирусные инфекции легкого течения, однако у больных после COVID-19 наблюдалась достоверно более высокая частота нарушений как вентиляционной функции, так и газообменной функции легких.

Частота встречаемости таких рентгенологических проявлений, как внутригрудная лимфаденопатия, перилимфатическая диссеминация в легких, фиброзные изменения, участки консолидации и ретикуляции была сопоставима при различных респираторных вирусных инфекциях легкого течения, в т.ч. COVID-19.

Таблица 10 – сравнительный анализ клинико-лабораторных и функциональных характеристик больных саркоидозом

Признак	Группа 1 (COVID-19), абс(%)	Группа 2 (ОРВИ), абс(%)	P
Клинические проявления			
Кашель	31 (62)	27 (54)	0,210
Одышка	32 (56,1)	21 (42)	0,017
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, 10⁹ кл/л	5,54 ± 0,23	6,68 ± 0,31	0,001
Эозинофилы, %	3,98 ± 0,39	2,55 ± 0,34	0,007
Лимфоциты, %	25,42 ± 0,86	20,5 ± 1,07	0,001
СОЭ, мм/ч	29 ± 4,77	15,7 ± 1,99	0,011
Показатели вентиляционной и газообменной функции легких			
ОФВ₁%/ЖЕЛ	82,31 ± 9,53	94,18 ± 10,94	< 0,001
DLCОс-SB	78,6 ± 2,25	79,2 ± 2,97	0,874
Частота нарушений вентиляционной функции	39 (68,4)	27 (54)	0,012
Частота нарушений газообменной функции	29 (50,87)	19 (38)	0,046

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с саркоидозом после COVID-19 чаще встречается одышка (72,5% против 37,5%, $p < 0,001$). После инфекции COVID-19 тяжелой степени выше выраженность одышки (mMRC 1 балл – 25% больных, 2 балла – 75% больных, $p < 0,05$) и частота встречаемости дискомфорта в грудной клетке (50%, $p = 0,007$). При этом тяжесть COVID-19 не ассоциирована с увеличением активности саркоидоза: признаки нарастания активности саркоидозного процесса зарегистрированы у 45,6% больных после легкого и 37,5% больных после тяжелого течения COVID-19 ($p = 0,756$).

2. У больных с саркоидозом после COVID-19 вне зависимости от степени тяжести инфекции наблюдаются достоверные отличия в показателях системы гемостаза и С-реактивного белка, не выходящие за пределы референсных значений: более высокий уровень С-реактивного белка ($2,0 [2,0; 7,25]$ мг/л, $p = 0,019$), более низкое значение ПТИ ($104,87 \pm 8,07\%$, $p < 0,001$), антитромбина III ($99,5 [93; 108]$, $p = 0,019$), тромбинового времени ($19 [18; 20]$, $p = 0,005$), а также более высокое значение МНО ($1,0 [0,96; 1,04]$, $p < 0,001$).

3. У пациентов с саркоидозом после COVID-19 чаще встречаются нарушения вентиляционной ($51,25\%$ против 30% , $p = 0,007$) и газообменной ($76,25\%$ против $56,25\%$, $p = 0,008$) функции легких. Однако в отдаленном постковидном периоде наблюдается постепенное улучшение данных показателей: спустя 12 месяцев регистрируется увеличение показателей ЖЕЛ абс (с $3,75 \pm 0,99$ л до $3,9 \pm 1,03$ л, $p = 0,023$), ЖЕЛ% (с $97,67 \pm 13,66\%$ до $101,51 \pm 13,27\%$, $p = 0,006$), ФЖЕЛ абс (с $3,65 \pm 1,02$ л до $3,83 \pm 1,02$ л, $p = 0,007$), ФЖЕЛ % (с $98,31 \pm 15,45\%$ до $102,8 \pm 13,07\%$, $p = 0,005$), DLCOc-SB (с $75,06 \pm 13,63\%$ до $78,72 \pm 15,04\%$, $p = 0,019$).

4. В постковидном периоде у пациентов с саркоидозом при выполнении компьютерной томографии выявляются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» вне зоны очаговых изменений (60% случаев против 0 , $p = 0,034$), а также наблюдается преобладание периферического распределения ретикуляций ($64,3\%$, $p = 0,031$). При этом частота встречаемости данных рентгенологических симптомов выше у лиц после тяжелого течения COVID-19 (ретикуляции – 50% случаев, $p = 0,003$; «матовое стекло» – 50% случаев, $p = 0,031$). В отдаленном постковидном периоде отмечается постепенное уменьшение ретикулярных изменений и полный регресс симптома «матового стекла».

5. У пациентов с саркоидозом после COVID-19 легкого течения, в сравнении с другими ОРВИ, чаще наблюдается одышка ($56,1\%$ против 42% , $p = 0,017$), более высокая частота нарушений вентиляционной ($68,45\%$ против 54% , $p = 0,012$) и газообменной ($50,87\%$ против 38% , $p = 0,046$) функции легких, а также признаки нарастания активности основного заболевания в постинфекционном периоде (50% против $36,8\%$). Это сопровождается более высоким уровнем СОЭ ($29 \pm 4,77$ мм/ч

против $15,7 \pm 1,99$ мм/ч, $p = 0,011$) и чаще требует усиления базисной терапии саркоидоза (34% против 24% случаев).

6. В случае появления у пациента с хроническим саркоидозом симптомов острой респираторной вирусной инфекции необходима этиологическая верификация возбудителя. При подтверждении SARS-CoV-2 необходимо сохранить базисную противовоспалительную терапию в полном объеме во время инфекции. В постинфекционном периоде рекомендуется проведение обследования с оценкой лабораторно-воспалительной активности основного заболевания, клинико-рентгенологической картины и диффузионной способности легких через 2,5-3 месяца после COVID-19 и через 6 месяцев от первичного визита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При возникновении у пациента с саркоидозом признаков ОРВИ рекомендована этиологическая верификация возбудителя. Необходимо иметь в виду, что вирус SARS-CoV-2 может являться фактором, приводящим к развитию обострения заболевания более чем у половины пациентов.

2. Мониторинг пациентов с саркоидозом после COVID-19 должен включать: оценку клинических проявлений (респираторные симптомы, суставной синдром, наличие узловой эритемы), расширенное исследование функции внешнего дыхания с определением DLCOc-SB, клинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, АПФ и показателей коагулограммы

3. Рентгенологический контроль с обязательным применением КТ ОГК у пациентов с саркоидозом после COVID-19 независимо от степени тяжести перенесенной инфекции следует проводить в первые 3-6 месяцев после перенесенной вирусной инфекции. Затем 1 раз в 12 месяцев

4. Во время ОРВИ, в том числе COVID-19, пациентам с саркоидозом не рекомендуется редуцировать или отменять базисную терапию СГКС. Также рекомендуется избегать преждевременной отмены СГКС в постинфекционном периоде у больных с саркоидозом, получающих базисную терапию.

Алгоритм ведения пациентов с хроническим саркоидозом при возникновении симптомов острой респираторной инфекции

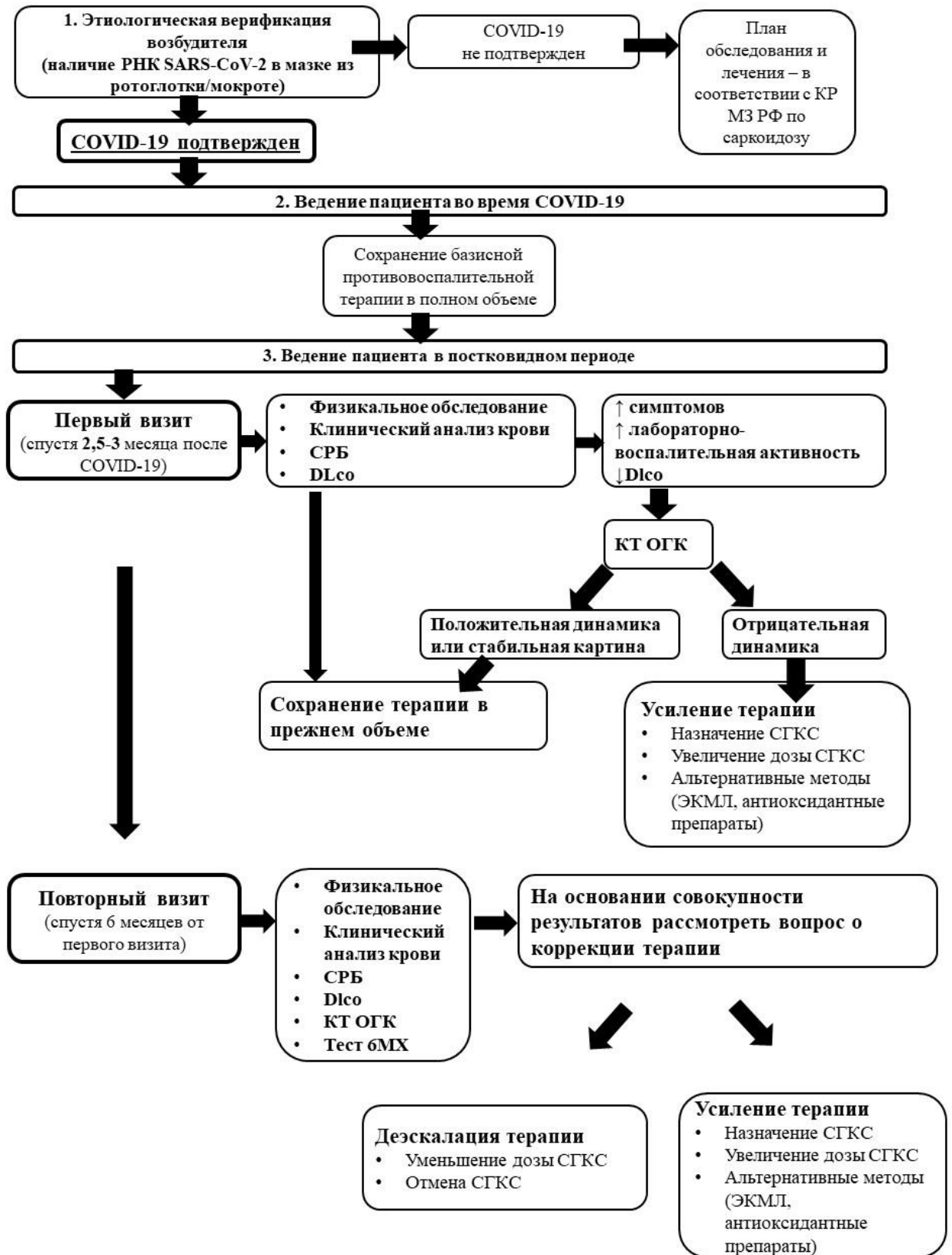


Рисунок 4 – Алгоритм ведения пациентов с хроническим саркоидозом при возникновении симптомов острой респираторной инфекции

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Саркоидоз и COVID-19: опыт ФГБНУ «ЦНИИТ» / А. Н. Тихонская, Н. Н. Макарьянц, Е. А. Шергина, А. Э. Эргешов // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № 2. – С. 83-90. – DOI 10.57014/2587-6678-2023-7-2-83-90
2. Изменения параметров функции легких у пациентов с хроническими заболеваниями легких: наблюдение до и после COVID-19 / Чушкин М.И., Кирюхина Л.Д., Шергина Е.А., Алекперов Р.И., Тихонская А.Н., Макарьянц Н.Н., Карпина Н.Л. // Медицинский альянс. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 30-36. – DOI 10.36422/23076348-2024-12-3-30-36
3. Оценка отдалённых рентгенологических признаков вирусной COVID-19 ассоциированной пневмонии у пациентов с саркоидозом органов дыхания / Амансахедов Р.Б., Борисова А.Ю., Эргешова Л.А., Тихонская А.Н., Тарасов Р.В., Карпина Н.Л. // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2024. – Т. 14, № 5. – С. 114-120. – DOI 10.20340/vmi-rvz.2024.5.MIM.2
4. Тихонская, А. Н. Влияние различных вирусных инфекций на течение саркоидоза / А. Н. Тихонская // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2024. – № S2. – С. 140-141. – DOI 10.57014/2587-6678-2024-0-2-140-141.
5. Течение COVID-19 у пациентов с саркоидозом / А. Н. Тихонская, Н. Н. Макарьянц, Е. А. Шергина, А. Э. Эргешов // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2023. – С. 217-218.
6. Тихонская, А. Н. Саркоидоз в эпоху COVID-19 / А. Н. Тихонская // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № S1. – С. 147-148. – DOI 10.57014/2587-6678-2023-5-147-148.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент	ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время	СГКС – системные глюкокортикостероиды
АТ III – антитромбин III	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ВГЛУ – внутригрудные лимфоузлы	СРБ – С-реактивный белок
МНО – международное нормализованное отношение	Тест 6МХ – тест 6-минутной ходьбы
НГН – нижняя граница нормы	ФВД – функция внешнего дыхания