

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ
INNOVATIVE DEVELOPMENTS

УДК 616.24-002-036:576.316.24

<https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-2-49-55>**РОЛЬ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ТЯЖЕСТИ ПРОТЕКАНИЯ ПНЕВМОНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ***Р.Г. Макиев, И.В. Миронов**

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Поиск раннего маркера оценки тяжести течения внебольничной пневмонии является глобальной проблемой современной медицины. В качестве такого биологического маркера оценки тяжести протекания внебольничных пневмоний может быть предложена оценка длины теломер лимфоцитов периферической крови пациента в день поступления на стационарное лечение.

ЦЕЛЬ: Изучить прогностическое значение длины теломер в оценке прогноза тяжести протекания пневмоний различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В исследовании приняла участие группа из 97 пациентов с внебольничной пневмонией различной этиологии (вирусные пневмонии, вызванные COVID-19 и бактериальные пневмонии). Пробы крови в соответствии с информированным добровольным согласием были взяты при поступлении и при выписке из стационара. Теломеры измеряли в ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови с применением набора («Биолабмикс», Новосибирск) по протоколу производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Оценка длины теломер в динамике у пациентов с вирусными пневмониями в зависимости от тяжести течения показала, что в 1-й группе при поступлении значение этого показателя составило 6343 (6114; 6422) пар нуклеотидов (п. н.) тогда как во 2-й группе было статистически значимо ниже – 5264 (5057; 5423) пар нуклеотидов (п. н.) ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ: Результаты исследования показали, что у всех пациентов с вирусной пневмонией тяжелого течения, вызванной новой коронавирусной инфекцией, после 3 недель пребывания в стационаре длины теломер достоверно сократились не менее, чем на 2000 пар нуклеотидов. Анализируя полученные данные, нам удалось подтвердить гипотезу о существенно более тяжелом протекании вирусных пневмоний у пациентов с низкими показателями длины теломер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Установлено, что длина теломер существенно изменяется в динамике течения бактериальных и вирусных пневмоний и может быть рассмотрена в качестве маркера тяжести и прогноза течения заболевания на ранних этапах диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, длина теломер, внебольничная пневмония, вирусная пневмония, новая коронавирусная инфекция, COVID-19

* Для корреспонденции: *Миронов Илья Васильевич, e-mail: ilyamirono@mail.ru*

* For correspondence: *Ilya V. Mironov, e-mail: ilyamirono@mail.ru*

Для цитирования: Макиев Р.Г., Миронов И.В. Роль длины теломер в оценке прогноза тяжести протекания пневмоний различной этиологии: открытое проспективное неинтервенционное исследование // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 2. С. 49-55, doi: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-2-49-55> EDN: <https://elibrary.ru/GWPXFS>

For citation: Makiev R.G., Mironov I.V. Role of telomere length in assessing prognosis of pneumonias severity of different etiology: open prospective non-intervention study // *Marine medicine*. 2023. Vol. 9, No. 2. P. 49-55, doi: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-2-49-55> EDN: <https://elibrary.ru/GWPXFS>

© Авторы, 2023. Издатель ООО Балтийский медицинский образовательный центр. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CCBY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-Share-Alike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

ROLE OF TELOMERE LENGTH IN ASSESSING PROGNOSIS OF PNEUMONIAS SEVERITY OF DIFFERENT ETIOLOGY: OPEN PROSPECTIVE NON-INTERVENTION STUDY

Ruslan G. Makiev, Ilya V. Mironov*

Military-Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Searching for an early marker in assessing the severity of community-acquired pneumonia is a global issue in modern medicine. As such a biological marker of community-acquired pneumonia severity, the assessment of telomere length peripheral blood lymphocytes on the day of inpatient treatment may be suggested.

OBJECTIVE: Study prognostic value of telomere length in assessing prognosis of pneumonia severity of different etiology.

MATERIALS AND METHODS: The study involved a group of 97 patients with community-acquired pneumonia of different etiology (viral pneumonia, caused by COVID-19 and bacterial pneumonias). Blood samples were taken on admission and discharge from hospital in accordance with informed voluntary consent. Telomeres were measured in DNA, secreted from peripheral blood lymphocytes, using the manufacturer's protocol kit (Biolabmix, Novosibirsk).

RESULTS: Depending on the severity, the assessment of telomere length in patients with viral pneumonias showed that in the group 1 at admission the value of this indicator was 6343 (6114; 6422) kilobases, whereas in the second group it was statistically significantly lower - 5264 (5057; 5423) kilobases ($p < 0.001$)

DISCUSSION: The study results showed that all patients with severe viral pneumonia, caused by a new coronavirus infection, after 3 weeks in hospital experienced significant reduction of telomere length not less than 2000 base pairs. Analyzing the data, we managed to confirm the hypothesis of much more severe viral pneumonia in patients with low telomere lengths.

CONCLUSION: It was found that telomere length changes significantly in the dynamics of bacterial and viral pneumonia and can be considered as a marker of severity and prognosis of the disease course in the early stages of diagnosis.

KEYWORDS: marine medicine, telomere length, community-acquired pneumonia, viral pneumonia, new coronavirus infection, COVID-19

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, что обуславливает актуальность данной нозологии для здравоохранения многих стран мира. Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ, в 2021 г. заболеваемость ВП возросла по сравнению с предыдущим годом более чем в 3,5 раза и составила 1856,2 случаев на 100 тыс. населения, что объясняется эпидемическим распространением новой коронавирусной инфекции (НКИ). Этот факт подтверждается данными этиологической структуры ВП: в 2021 г. наиболее частой причиной этого заболевания стали вирусы (265,06 на 100 тыс. населения). В клинической структуре заболеваемости COVID-19 на пневмонии приходилось 22 % от всех зарегистрированных случаев¹. Согласно данным систематического обзора, проведенного S. Shoag и D.M. Musher [1], самыми распространенными невирусными этиологическими факторами ВП явля-

ются пневмококк (33–50 %), гемофильная палочка (7–16 %), золотистый стафилококк (4–10 %) и клебсиелла (4–10 %). Отмечается многолетняя тенденция (с 1970-х гг.) по снижению доли пневмококка и повышению доли гемофильной палочки в этиологической структуре ВП. Имеются данные о «сезонном» распределении возбудителей ВП: в летнее время у пациентов чаще выделяются стафилококки и грамотрицательные бактерии, в зимние месяцы – пневмококки.

Атипичные бактерии чаще всего оказываются этиологическим фактором ВП в возрастной группе 18–50 лет и выявляются у каждого пятого такого пациента. В структуре атипичных возбудителей ВП преобладают микоплазмы (55 % случаев); оставшуюся часть приблизительно поровну «делят» хламидии и легионеллы. Старшие возрастные группы более склонны к заболеванию пневмонией, вызванной стафилококками и грамотрицательными бактериями [2].

В литературе описаны случаи смешанной, или ко-инфекции, вызванной несколькими бактериальными возбудителями или их сочетанием с респираторными вирусами [3]. В ряде случаев установить этиологию ВП не представляется возможным, что отражается на выборе соответствующей терапии (назначение эмпирических этиотропных средств).

¹О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022. 340 с.

Общеизвестно, что ВП может протекать с формированием осложнений. В последние годы ввиду эпидемического распространения НКИ в литературе приводятся данные об осложнениях вирусных ВП. В работах, посвященных COVID-19, чаще всего описываются кардиоваскулярные и эмболические осложнения (нарушения ритма и проводимости, тромбоз легочной артерии, тромбоз глубоких вен, миокардит и др.), так как они являются факторами выживаемости пациентов [4-6]. Следует отметить, что проблема кардиоваскулярных осложнений ВП поднималась и ранее в работах зарубежных авторов. Согласно данным мультицентрового исследования F. Violi и соавт. [7], 45 % таких осложнений составляют нарастание сердечной недостаточности, 23 % – фибрилляция предсердий, 22 % – инфаркт миокарда, 10 % – другие причины (инсульт, внезапная сердечная смерть). Наряду с описанными клиническими состояниями в центре внимания исследователей находятся осложнения, связанные с поражением дыхательной системы (дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром). По мнению N. Tang и соавт. [8], в случае вирусных ВП генерализованная тромботическая микрососудистая ангиопатия лежит в основе патогенеза респираторных осложнений. В литературе также встречаются данные о формировании осложнений со стороны ЖКТ и ЦНС [9].

Пневмония ежегодно уносит около 3 млн жизней, занимая 3-е место среди ведущих причин смерти². В структуре летальности от болезней органов дыхания в РФ в 2019 г. на долю пневмоний приходилась 41,9 %; смертность составила 17,0 на 100 тыс. населения³. Зарегистрированное в России количество летальных случаев от ВП в 2020 г. увеличилось почти в 12 раз по сравнению с предыдущим годом, составив 44,45 на 100 тыс. населения, что также обусловлено в значительной мере НКИ COVID-19 [10]. За рубежом в «доковидную эпоху» внутрибольничная летальность от ВП составляла 6,5 % [11]. Данные о структуре смертности взрослого на-

селения от ВП приведены в ретроспективном исследовании V. Hespagnol и C. Barbara [2]. Так, летальность у пациентов в возрасте 18–50 лет составила 5,3 % и возрастала в среднем на 5–8 % с увеличением возраста на 10 лет. Повышение риска смертности отмечается у пациентов с сопутствующей патологией (рак легких, хронические заболевания почек, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, кахексия, деменция) [10]. Летальность у пациентов с ВП, ассоциированной с НКИ, в первый год пандемии составляла от 11,4 % до 14,7 % [12]. В дальнейшем этот показатель снизился до 2,38 % [13], что может быть обусловлено повышением качества оказания медицинской помощи и усилением мер эпидемиологического контроля при данном заболевании.

Проблема ранней диагностики и прогнозирования тяжелого течения внебольничных пневмоний является глобальной проблемой современной медицины. Длина теломер может являться биологическим предиктором развития неблагоприятных форм протекания внебольничных пневмоний [14-17]. Теломерами являются дистальные отрезки хромосом, которые выполняют защитную функцию [18]. Исходя из наших экспериментальных данных, мы утверждаем, что пациенты с более короткой длиной теломер, чем в популяции, при поступлении на стационарное лечение склонны к более тяжелому течению пневмонии, чем пациенты с нормальной длиной теломер [18-19]. Мы делаем вывод, что пневмонии, вызванные новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), будут достоверно укорачивать длину теломер по сравнению с бактериальными пневмониями [18-19].

Таким образом, с учетом современных научных представлений о факторах риска развития и потенциальной тяжести течения внебольничной пневмонии, а также ввиду малого количества исследований в зарубежной и отечественной медицинской науке становится актуальным вопрос комплексного изучения клинико-лабораторных и молекулярно-генетических показателей, являющихся прогностически значимыми для ведения пациентов с диагнозом внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. В исследовании приняла участие группа из 97 пациентов с внебольничной пневмонией различной этиологии (вирусные пневмонии, вызванные COVID-19 и бактериальные пневмонии) без анамнеза хронической сердечной и дыхательной недостаточ-

²Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): technical consensus statement. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: https://www.unicef.org/media/files/GAPP3_web.pdf.

³Статистические материалы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Форма 2). Москва, 2019

ности, срок лечения которых составил не менее трех и не более четырех недель (протокол заседания независимого Этического комитета при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова № 249 от 27.04.2021 г.). Пробы крови в соответствии с информированным добровольным согласием были взяты при поступлении и при выписке из стационара. Пациентов разделили на группы на основании этиологической расшифровки возбудителей внебольничной пневмонии и оценки тяжести течения пневмонии по шкале SMART + COP / SMRT + CO: 1-я группа ($n = 16$) – пациенты с вирусной пневмонией нетяжелого течения; 2-я группа ($n = 37$) – пациенты с вирусной пневмонией тяжелого течения; 3-я группа ($n = 22$) пациенты с бактериальной пневмонией (преимущественно стрептококковой этиологии) нетяжелого течения; 4-я группа ($n = 22$) – пациенты с бактериальной пневмонией (преимущественно стрептококковой этиологии) тяжелого течения. В первые двое суток от момента поступления в клинику всем пациентам проводили бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, а для выявления антигенов респираторных вирусов – ис-

следование мокроты методом ПЦР. Пациенты проходили обследование и лечение по стандартной схеме в соответствии с актуальными Временными рекомендациями по диагностике и лечению коронавирусной инфекции [20]. Пациенты с бактериальными пневмониями получали лечение в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению внебольничных пневмоний.

Теломеры измеряли в ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови с применением набора («Биолабмикс», Новосибирск) по протоколу производителя. Для измерения длины теломер применяли метод количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (кПЦР), описанный Р.М. Каутоном [21]. С целью получения абсолютных значений средней длины теломер на геном применяли синтезированные олигонуклеотиды [22] с использованием амплификатора ДТ-прайм и коммерческих наборов («Биолабмикс», Новосибирск).

В ходе исследования изучали длину теломер лимфоцитов периферической крови в день поступления и в день выписки из стационара и сопоставляли частоту развития неблагоприятного клинического течения внебольничных пневмо-

Таблица 1

Критерии оценки тяжести пневмонии (SMART + COP / SMRT + CO)

Table 1

Pneumonia Severity Assessment Criteria (SMART + COP/SMRT + CO)

		Критерий	Балл
S	Systolic blood pressure	Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	2
M	Multilobar infiltration	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме легких	1
A	Albumin*	Уровень альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл	1
R	Respiratory rate	Частота дыхания: ≤ 50 лет – ≥ 25/мин, > 50 лет – ≥ 30/мин	1
T	Tachycardia	ЧСС ≥ 125 уд/мин	1
C	Confusion	Нарушения сознания	1
O	Oxygenation	Оксигенация: PaO ₂ < 70 мм рт. ст. при возрасте ≤ 50 лет; < 60 мм рт. ст. при возрасте > 50 лет или SpO ₂ < 94 % при возрасте ≤ 50 лет; < 90 % при возрасте > 50 лет	2
P	pH	pH артериальной крови < 7,35	2

Примечание: * – критерии отсутствуют в шкале SMRT + CO

Note: * – no criteria in SMRT + CO

ний различной этиологии в зависимости от длины теломер. С этой целью проводили оценку риска развития тяжелого течения внебольничных пневмоний. Тяжесть течения пневмонии оценивали с применением шкалы SMART + COP / SMRT + CO (табл. 1). При наличии как минимум одного из представленных критериев пневмонию относили к тяжелому течению.

Результаты. Оценка длины теломер в динамике у пациентов с вирусными пневмониями в зависимости от тяжести течения показала, что в 1-й группе при поступлении значение этого показателя составило 6343 (6114; 6422) пар нуклеотидов (п.н.), тогда как во 2-й группе было статистически значимо ниже – 5264 (5057; 5423) пар нуклеотидов (п.н.) ($p < 0,001$) (табл. 2).

При выписке значения этих показателей в обеих группах больных достоверно снизились ($p < 0,001$) по сравнению с исходными уровнями, составив 5654 (5406; 5769) п. н. у пациентов, перенесших нетяжелые вирусные пневмонии, и 3274 (3157; 3382) п. н. у больных, перенесших заболевание в тяжелой форме. При этом значение показателя во 2-й группе было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в 1-й группе.

Исследование длины теломер у больных с бактериальными пневмониями в зависимости от тяжести течения заболевания показало, что в 3-й группе при поступлении значение данного показателя составило 8647 (8367; 8752) п. н., при этом в 4-й группе величина этого показателя была достоверно меньше – 7643 (7489; 7864) п. н. ($p < 0,001$) (см. табл. 2).

По окончании стационарного лечения уровни этого показателя в группах больных статистически значимо снизились ($p < 0,001$) по сравнению с исходными, составив 8627 (8346; 8739) п. н. у больных, перенесших нетяжелые бактериальные пневмонии, и 7531 (7376; 7772) п. н. у больных, перенесших заболевание в тяжелой

форме. При этом значение показателя в 4-й группе было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в 3-й группе.

Поиск взаимосвязей длины теломер с характеристиками течения заболевания при поступлении больных пневмонией на стационарное лечение показал наличие ряда статистически достоверных связей. Видно, что вирусная этиология заболевания была отрицательно ассоциирована с длиной теломер ($R = -0,789$; $p < 0,001$), при этом выявленная связь была сильной, то есть при вирусной пневмонии наблюдалось их более выраженное укорочение, чем при бактериальной этиологии заболевания.

Оценка взаимосвязей показателей длины теломер при выписке пациентов из стационара показала, что как и при поступлении этот показатель был отрицательно достоверно связан с вирусной этиологией заболевания ($R = -0,678$; $p < 0,001$) и его тяжелым течением ($R = -0,606$; $p < 0,001$) (см. табл. 3).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что у всех пациентов с вирусной пневмонией тяжелого течения, вызванной новой коронавирусной инфекцией, после 3 нед пребывания в стационаре длины теломер достоверно сократились не менее чем на 2000 пар нуклеотидов. Можно сделать вывод, что укорочение теломер является одним из серьезных последствий COVID-19 и приводит к ускорению процессов старения человека. Анализируя полученные данные, нам удалось подтвердить гипотезу о существенно более тяжелом протекании вирусных пневмоний у пациентов с низкими показателями длины теломер.

Заключение. Установлено, что длина теломер значительно изменяется в динамике течения бактериальных и вирусных пневмоний. При увеличении тяжести пневмонии снижается длина теломер, при вирусной пневмонии

Таблица 2

Динамика длины теломер у пациентов с пневмониями различной этиологии

Table 2

Telomere length dynamics in patients with pneumonia of various etiologies

Показатель	Вирусные пневмонии		Бактериальные пневмонии	
	1-я группа $n = 16$	2-я группа $n = 37$	3-я группа $n = 22$	4-я группа $n = 22$
Длина теломер при поступлении (п. н.)	6342 ± 308	5264 ± 366	8647 ± 385	7643 ± 375
Длина теломер при выписке (п. н.)	5654 ± 362	3274 ± 225	8627 ± 393	7531 ± 396

Коэффициенты корреляции длины теломер с характеристиками течения заболевания при выписке пациентов из стационара

Table 3

Telomere length correlation coefficients with disease course characteristics at inpatient discharge

Характеристика	Коэффициент корреляции Спирмена, R	p
Вирусная этиология заболевания (0 – нет, 1 – да)	-0,678**	< 0,001
Тяжелое течение (0 – нет, 1 – да)	-0,606**	< 0,001
Длительность госпитализации, койко-дни	-0,108	0,355

Примечание: * – статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$)

Note: * – statistically significant correlation coefficients ($p < 0,05$)

наблюдаются более выраженные сдвиги этих показателей, чем при бактериальной этиологии заболевания. Исходя из полученных результатов, целесообразно рассматривать применение

измерения длины теломер при лечении вирусной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 как потенциального биологического маркера оценки тяжести течения заболевания.

Сведения об авторах:

Макиев Руслан Гайозович – доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: moro5555@yandex.ru; SPIN 4703-5573; ORCID 0000-0002-2180-6885

Миронов Илья Васильевич – адъюнкт кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: ilyamirono@mail.ru; SPIN 9427-5456; ORCID 0000-0001-8382-8951

Information about the authors:

Ruslan G. Makiev – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Colonel of the medical service, Deputy Head of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev str., 6; e-mail: moro5555@yandex.ru; SPIN 4703-5573; ORCID 0000-0002-2180-6885;

Ilya V. Mironov – Adjunct of the Department of Hospital Therapy of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev str., 6; e-mail: ilyamirono@mail.ru; SPIN 9427-5456; ORCID 0000-0001-8382-8951;

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Соответствие принципам этики. Исследования были организованы и проведены в соответствии с положениями и принципами действующих международных и российских законодательных актов, в частности Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотра 2013 г. Легитимность исследований подтверждена заключением независимого Этического комитета при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (протокол № 249 от 27.04.2021 г.).

Adherence to ethical standards: The research was organized and conducted in accordance with the provisions and principles of the current international and Russian legislative acts, in particular the Helsinki Declaration of 1975 and its revision in 2013. The legitimacy of the research was confirmed by the conclusion of the Independent Ethical Committee at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Protocol No. 249 of 27.04.2021).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that there is no conflict of interest.

Поступила/Received: 12.02.2023

Принята к печати/Accepted: 02.03.2023

Опубликована/Published: 30.06.2023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shoar S., Musher D.M. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia*, 2020, Vol. 12, № 1, pp. 1–10.
2. Hespagnol V., Barbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*, 2020, Vol. 26, № 3, pp. 123–129.
3. Bjarnason A. Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia: a population-based study. *Open forum infectious diseases*. US: Oxford University Press, 2018, Vol. 5, № 2, pp. 1–9.
4. Ярошук Н. А., Кочмашева В. В., Вахрамеев А. В. Кардиологические осложнения у пациентов с тяжелым течением пневмонии COVID-19 // *Медицинский алфавит*. 2021. № 5. С. 14–17 [Yaroshchuk N. A., Kochmasheva V. V., Vakhrameev A. V. Cardiological complications in patients with severe pneumonia COVID-19. *Medical alphabet*, 2021, No. 5, pp. 14–17 (In Russ.)].
5. Sandoval Y., Januzzi Jr J. L., Jaffe A.S. Cardiac troponin for the diagnosis and risk-stratification of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, № 76, № 10, pp. 1244–1258.
6. Guo T. Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, Vol. 7, № 5, pp. 811–818.
7. Violi F. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality: Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, Vol. 64, № 11, pp. 1486–1493.
8. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z.J. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020, Vol. 18, № 5, pp. 1094–1099.
9. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 4. С. 256–265 [Havinson V.Kh., Kuznik B.I. Complications in patients with COVID-19. Suggested mechanisms of correction. *Clinical medicine*, 2020, Vol. 98, № 4, pp. 256–265 (In Russ.)].
10. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020, № 14, pp. 395–403.
11. Ramirez J.A., et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, Vol. 65, № 11, pp. 1806–1812.
12. Giesen C. Epidemiological characteristics of the COVID-19 outbreak in a secondary hospital in Spain. *American Journal of Infection Control*, 2021, Vol. 49, № 2, pp. 143–150.
13. Arnold F.W. A Worldwide Perspective of Atypical Pathogens in Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, Vol. 175, № 10, P.1086–1093.
14. Миронов И.В., Спивак И.М. Совершенствование лабораторной диагностики пневмоний различной этиологии // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021. Т. 40, № S1. С. 96–98 [Mironov I.V., Spivak I.M. Improvement of laboratory diagnostics of pneumonia of various etiologies. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*, 2021, Vol. 40, No. S1, pp. 96–98 (In Russ.)].
15. Спивак И.М., Жекалов А.Н., Миронов И.В., Глушаков Р.И. Длина теломер как возможный предиктор тяжести протекания пневмонии, вызванной COVID-19 // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020. Т. 39, № S3-1. С. 205–209 [Spivak I.M., Zhekalov A.N., Mironov I.V., Glushakov R.I. Telomere length as a possible predictor of the severity of pneumonia caused by COVID-19. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*, 2020, Vol. 39, No. S3-1, pp. 205–209 (In Russ.)].
16. Спивак И.М., Жекалов А.Н., Миронов И.В., Слизов П.А., Глушаков Р.И. Укорочение длины теломер при пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2021. Т. 16, № 1. С. 371–377 [Spivak I.M., Zhekalov A.N., Mironov I.V., Slizhov P.A., Glushakov R.I. Shortening of telomere length in pneumonia caused by a new coronavirus infection. *Health – the basis of human potential: problems and solutions*. 2021, Vol. 16, No. 1, pp. 371–377 (In Russ.)].
17. Миронов И.В., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Чумак Б.А., Яковлев В.В. Длина теломер, тяжесть течения коронавирусной инфекции и преждевременное старение (обзор литературы) // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022. Т. 24, № 4. С. 84–89 [Mironov I.V., Gordienko A.V., Serdyukov D.Yu., Chumak B.A., Yakovlev V.V. Telomere length, severity of coronavirus infection and premature aging (literature review). *Medical and Pharmaceutical Journal “Pulse”*. 2022, Vol. 24, No. 4, pp. 84–89 (In Russ.)]. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-84-89
18. Миронов И.В., Гордиенко А.В., Чумак Б.А., Львов Н.И. Длина теломер как биологический маркер оценки тяжести течения пневмоний различной этиологии // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022. Т. 24, № 5. С. 114–121 [Mironov I.V., Gordienko A.V., Chumak B.A., Lvov N.I. Telomere length as a biological marker for assessing the severity of pneumonia of various etiologies. *Medical and Pharmaceutical Journal “Pulse”*. 2022, Vol. 24, No. 5, pp. 114–121 (In Russ.)]. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-114-121.
19. Миронов И.В., Гордиенко А.В., Чумак Б.А., Львов Н.И. Изучение влияния длины теломер на клиническую картину пневмоний различной этиологии // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022. Т. 24, № 10. С. 64–71 [Mironov I.V., Gordienko A.V., Chumak B.A., Lvov N.I. Study of the effect of telomere length on the clinical picture of pneumonia of various etiologies. *Medical and Pharmaceutical Journal “Pulse”*. 2022, Vol. 24, No. 10, pp. 64–71 (In Russ.)]. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-10-64-71.
20. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). М., 2021. 225 с. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021). Moscow, 2021. P. 225 (In Russ.)].
21. Sawthorn R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Research*. 2002. Vol. 30, Iss. 10, pp. e47.
22. O’Callaghan N.J., Dhillon V.S., Thomas P., Fenech M. A quantitative real-time PCR method for absolute telomere length. *Biotechniques*. 2008, № 44, pp. 807–819. doi: 10.1093/nar/30.10.e4725.