

САФРОНОВА ЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В
ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель –

Паньков Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Валишин Дамир Асхатович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, кафедра инфекционных болезней, заведующий кафедрой.

Козлов Константин Вадимович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), начальник кафедры, главный инфекционист МО РФ, полковник медицинской службы

Ведущая организация: федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва.

Защита диссертации состоится «__» _____ 202_ г. в 1_00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 202_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Хивинцева Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Первые упоминания о COVID-19 характеризовали заболевание как инфекционное с полным выздоровлением в течение 2-3-х недель. Позже в литературе появились сведения о сохранении клинических проявлений заболевания более 6 месяцев. (Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., etc. Nat Med, 2021). Ряд авторов отмечают такие отдаленные последствия, как парализующая слабость, одышка, загрудинная боль, головные боли, неврологические и суставные боли, субфебрильная температура (Crook H, Raza S, Nowell J, et al, BMJ, 2021, Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E et al., Ther Adv Chronic Dis, 2022). Среди других частых симптомов, сохранившихся у каждого пятого пациента до 3-го и 6-го месяцев, были слабость и одышка. Симптом одышки чаще выявлялся среди женщин (53,8%), чем у мужчин (21,1%). По мере развития пандемии, прогрессированию тяжелых форм коронавирусной инфекции, осложненной дыхательной недостаточностью, возростала необходимость изучения факторов риска легочных осложнений, а именно постковидного пневмофиброза.

Изучение изменений в легких в динамике у реконвалесцентов COVID-19 в сравнение с иммунологическими (Feng Wang, 2020) и клиническими паттернами имеет особое значение, так как основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (Сайфуллин М.А. и др, 2020) с развитием в исходе диффузного альвеолярного повреждения (преобладающая форма заболевания у пациентов с COVID-19), или «вирусной (интерстициальной пневмонии) (Ling Ni, 2020).

Имеющихся данных о развитии фиброза после коронавирусной инфекции недостаточно для оценки истинной распространенности фиброзного ремоделирования легочной паренхимы (Arnold D.T., Hamilton F.W., et al., Thorax, 2021). В среднем у 60% реконвалесцентов COVID-19 наблюдались остаточные изменения в легких по данным компьютерной томографии спустя 6 месяцев (Wang Y., Dong C., Radiology, 2020; Deng L., Khan A., Radiology of infectious diseases, 2020). У 35 % отмечались «фиброзоподобные признаки» паренхиматозные полосы, тракционные бронхоэктазы, нерегулярные границы раздела, соты. (Deng L., Khan A., Radiology of infectious diseases, 2020), у остальных выявлено утолщение интерстициальной ткани.

Вопрос развития легочного фиброза, а также воспалительных механизмов пролонгации изменений легких давно интересует ученых. Большинство современных исследователей акцентируют свое внимание на изменениях следующих цитокинов – IL-6, IL-8, TGF- β , FNO- α (Strieter RM, Mehrad B., Chest. 2009, Кузубова Н.А., Титова О.Н. и др., РМЖ. Медицинское обозрение, 2021, Ivashkiv L.B., 2022).

При этом работ по изучению в динамике у реконвалесцентов гуморального и клеточного иммунитета, предикторов фиброза легких в сравнительной оценке с изменениями в легких, как у пациентов с осложненным течением COVID-19, так и при легком течении заболевания в литературе представлено недостаточно.

Кроме того, отдаленные последствия COVID-19 приводят к снижению качества жизни у реконвалесцентов, что определяет необходимость изучения последствий данной инфекции, методов диагностики и принципов лечения для сохранения здоровья населения.

Степень разработанности темы исследования. С начала пандемии COVID-19 было опубликовано большое количество научных статей, посвященных различным аспектам заболевания, включая его долгосрочные последствия для легких, что освещено в работах: Wang Y. (2020), Deng L. (2020), Чучалин А.Г. (2022), Титова О.Н.(2024), Козлов К.В.(2023).

В работах ведущих российских и зарубежных ученых Чучалин А.Г. (2022), Головкина А.С. (2020), Ambardar S.R (2021), Huang C. (2021), Ivashkiv L.B., (2022) представлены механизмы, лежащие в основе развития фиброза легких после COVID-19, включая роль воспаления, повреждения альвеол и активации фибробластов. У Соловьева А.В. (2022), Юдина А.Л. (2022), Бонцевич Р.А. (2023) представлены попытки разработки методов диагностики и лечения пневмофиброза, связанного с COVID-19, включая применение антифибротических препаратов и реабилитационных программ.

Долгосрочные последствия COVID-19 для легких, включая распространенность и тяжесть пневмофиброза, до конца не изучены. Течение постковидного фиброза легких может значительно варьироваться, и необходимо лучше понимать факторы, определяющие прогноз. Эффективность существующих методов лечения постковидного фиброза легких требует дальнейшего изучения и оптимизации. Появление новых вариантов COVID-19 и других респираторных вирусов может влиять на риск развития и тяжесть пневмофиброза. Таким образом, изучение COVID-19 и остаточных постковидных изменений в легких актуально по сей день, с большим объемом накопленных знаний, но при этом остается много вопросов, требующих дальнейшего исследования. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения диагностики, лечения и профилактики этого серьезного осложнения COVID-19.

Цель исследования: определить взаимосвязь клинико-иммунологических показателей и рентгенологической картины легких по данным КТ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в остром периоде болезни и катамнезе через 3, 6 и 9 месяцев для прогнозирования риска развития постковидных остаточных изменений в легких.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-лабораторные особенности заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в остром периоде и катамнезе.
2. Оценить уровень некоторых иммунологических показателей, в том числе цитокинов (интерлейкина-6, 8, фактора некроза опухоли- α , трансформирующего фактора роста- β) у пациентов в динамике заболевания и их роль в развитии изменений в легких у реконвалесцентов.
3. Провести сравнительную оценку некоторых клинико-иммунологических показателей крови и рентгенологических изменений в легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией после выписки из стационара.
4. В результате лабораторно-инструментального анализа выявить предикторы и разработать математическую модель прогноза риска развития постковидных остаточных изменений в легких у реконвалесцентов COVID-19.

Научная новизна исследования. Изучены клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 в остром периоде и в катамнезе через 3, 6 и 9 месяцев после выписки из стационара.

Впервые на основе проанализированных клинических, биохимических, иммунологических и рентгенологических данных в остром периоде и катамнезе COVID-19 через 3, 6 и 9 месяцев выявлены наиболее характерные взаимосвязи параметров крови, включающие показатели гемостаза (Д-димер, фибриноген), цитокинового профиля (IL-8, IL-6, TNF- α , TGF- β) и некоторых иммунологических показателей (CD-8, CD-4/CD-8) с рентгенологическими признаками поражения легких, важные для прогнозирования исхода заболевания, а также оценки вероятности развития данного исхода на этапе выписки пациента из стационара. Эти данные необходимы для определения дальнейшей тактики ведения реконвалесцентов и снижения отдаленных последствий заболевания.

Разработана модель на основе изучения комбинации лабораторных и рентгенологических показателей пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с поражением органов дыхания. Определены предикторы неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции, развития постковидных остаточных изменений в легких.

Получено уведомление о регистрации патента на изобретение «Способ определения степени риска развития прижизненного неблагоприятного исхода при COVID-19» № 2025120223 от 23.07.2025. Получены свидетельства о государственной регистрации

программы для ЭВМ № 2024612283 от 30.01.2024 «PFRS-calculator», № 2024669809 «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у пациентов с COVID-19» от 21.08.2024.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного глубокого анализа клинико-лабораторных и рентгенологических данных установлены особенности течения новой коронавирусной инфекции в остром периоде и после выписки из стационара.

Определена взаимосвязь биохимических, иммунологических (CD-4, CD-8, CD4/CD8), цитокинов (IL-6, IL-8, TGF- β , TNF α), ЦИК и степенью поражения легких на компьютерной томограмме (КТ) и в остром периоде болезни COVID-19, и после выписки из стационара. Доказано, что определение группы значений IL-8, TGF- β , соотношение CD-4/CD-8 у пациентов с определенной степенью поражения легких на КТ в острой стадии COVID-19 позволяет выявить группы лиц высокого риска по формированию постковидных остаточных изменений в легких.

Создан алгоритм прогнозирования риска развития постковидных остаточных изменений в легких у реконвалесцентов COVID-19, рекомендованный в работе врачей-терапевтов, пульмонологов, инфекционистов амбулаторного и стационарного звеньев, позволяющий с вероятностью 85 % верифицировать изменение легочной ткани после перенесенного COVID-19.

В результате проведенного исследования разработано информационно-методическое письмо федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России) и министерством здравоохранения Оренбургской области «Отдаленные последствия поражения легких при COVID-19 у реконвалесцентов» (Оренбург, 2024).

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование основано на принципах доказательной медицины и научного прогнозирования. В исследовании были задействованы различные современные методы: клиническо-лабораторные, инструментальные (компьютерная томография органов грудной клетки) и иммунологические. Применены актуальные методики статистического анализа и научного прогнозирования. Этапы работы реализованы в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. В качестве контроля были использованы нормативные значения иммунологических показателей, разработанные в проблемной лаборатории по изучению механизмов естественного иммунитета ОрГМУ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди клинических проявлений в остром периоде чаще регистрировался синдром одышки в 90% в группе КТ-3 ($p < 0,01$), катаральный синдром – 91% случаев у пациентов с КТ-1 ($p < 0,01$); при лабораторном исследовании изменение биохимических показателей (СРБ, АСТ), системы гемостаза (D-димер, фибриноген) коррелирует с объемом поражения легких у пациентов с COVID-19; в катамнезе у пациентов после выписки из стационара преобладали симптомы кашля (43%), бессонницы (36%), достоверно значимых изменений клинико-биохимических показателей крови у реконвалесцентов не выявлено.
2. В остром периоде у пациентов с COVID-19 выявлены изменения иммунологических параметров (CD-3, CD-4), цитокинов (IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α) в крови, коррелирующие со степенью поражения легких; установлены особенности изменения некоторых параметров иммунограммы с учетом возраста пациентов; изменение уровня параметров клеточного иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8), цитокинов (IL-6, 8, TNF- α , TGF- β), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови у реконвалесцентов сохраняются в течение 24 недель после выписки из стационара, их уровень коррелирует со степенью поражения легких, выявленном по КТ в остром периоде болезни; в крови у реконвалесцентов COVID-19 выявлены предикторы ремоделирования легочной ткани.
3. Остаточные изменения легких в исходе новой коронавирусной инфекции встречаются у пациентов после выписки из стационара независимо от пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний и степени поражения легких, зарегистрированного по КТ в остром периоде COVID-19; у пациентов с постковидными остаточными изменениями в легких чаще зафиксирован синдром одышки в покое (33%, $p < 0,01$); у пациентов с изменениями в легких в исходе COVID-19 по КТ выявлены изменения иммунологических параметров крови (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19) и воспалительного ответа (IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α , ЦИК).
4. Наибольшее прогностическое значение в отношении оценки риска развития постковидных остаточных изменений в легких среди рутинных методов диагностики у пациентов с COVID-19 представляют показатели C-реактивного белка, тромбоцитов, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень аспартатаминотрансферазы, D-димера, фибриногена, степень поражения легких по КТ (в % согласно «эмпирической» визуальной шкале поражения легких при COVID-19). Среди дополнительных методов – уровень цитокинов IL-8, TGF- β , иммунного статуса, выраженного соотношением CD-4/CD-8.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (Медицинские науки).

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Для обеспечения надёжности результатов и научных заключений, сделанных в диссертации, было проведено достаточное количество клинических исследований и применены актуальные методы анализа. Данные были обработаны корректно, с учётом принципов доказательной медицины.

Диссертация была написана автором самостоятельно. Комиссия, которая проверяла исходные материалы диссертации, подтвердила, что все предоставленные документы являются подлинными и были подготовлены самим автором, который активно участвовал во всех стадиях исследования.

Апробация материалов научно-квалификационной работы

Все результаты исследования представлены в виде тезисов, докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: XIII-XVI Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2021-2024), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний в Оренбургской области» 27.04.2023 с докладом Дифференциальная диагностика вирусных пневмоний в период пандемии COVID-19, V Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (г. Оренбург, 2021), VII международного молодежного научно-практического форму «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (г. Оренбург, 2023).

Апробация состоялась 27 марта 2024 года (г. Москва) на XVI Ежегодный Всероссийский конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (конгресс с международным участием) с докладом "Клинико-иммунологическая характеристика новой коронавирусной инфекции у реконвалесцентов в раннем периоде", 26 марта 2025 года (г. Москва) на XVII Ежегодный Всероссийский конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (конгресс с международным участием) с докладом «Факторы риска развития пневмофиброза у реконвалесцентов COVID-19». 1 место в конкурсе молодых ученых с постерным докладом Прединдикторы риска развития постковидного пневмофиброза на года на XVII Ежегодный Всероссийский

конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы».

Лауреат премии Губернатора Оренбургской области в сфере науки и техники (г. Оренбург, 2025) за работу «Клинико-иммунологические показатели COVID-19 и их прогностическое значение в развитие пневмофиброза».

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования внедрены в практическую лечебно-диагностическую деятельность врачей-инфекционистов ГАУЗ «ООКИБ» г. Оренбурга для своевременной диагностики рисков отдаленных последствий у пациентов с COVID-19. Ряд аспектов исследования используется в рамках учебного процесса на кафедрах поликлинической педиатрии и эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, а также был включен в программу лекций и практических занятий для студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов и врачей-ординаторов.

Личное участие автора в получении научных результатов. Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах подготовки научно-квалификационной работы. Автором были сформулированы цель и задачи, исходя из них, составлен дизайн исследования, разработана программа прогнозирования пациентов с инфекцией COVID-19. Выполнен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации работы лично участвовал в обследовании, в том числе объективном осмотре пациентов, проводил статистический анализ полученных данных, разработку прогностической модели исхода заболевания. Произведена формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Материалы диссертации и выводы достаточно полно отражены в 12 научных публикациях, из которых 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень ВАК РФ по шифру 3.1.22. Инфекционные болезни, 1 статья в журнале, который входит в международную реферативную базу данных Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, глав с обзором литературы, материалами и методами, трех глав собственных наблюдений, заключения, списка сокращений и списка литературы. Список литературы состоит из 169 источников, из которых 45-отечественные и 124 – зарубежные. Работа представлена на 196 страницах, иллюстрирована 11 рисунками и содержит 66 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Были изучены некоторые клинико-иммунологические особенности течения COVID-19 у пациентов, которые проходили

лечение в стационаре ГАУЗ ООКИБ. В проспективное когортное исследование включен 81 пациент с подтвержденным диагнозом COVID-19 методом полимеразной цепной реакции к SARS-CoV-2 со слизистой носоглотки средней степени тяжести. Все пациенты были обследованы согласно актуальным временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в разгаре заболевания и с последующим периодическим клиническим мониторингом (через 3, 6 и 9 месяцев после выписки из стационара), специальные методы исследования в остром периоде и катамнезе через 3, 6, 9 месяцев после выписки из стационара проводились на базе лаборатории научно-исследовательского центра ОрГМУ.

Методы исследования, используемые при выполнении работы: клинико-анамнестический, лабораторный, инструментальный, статистический.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, обозначены его цели и задачи; указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, а также сведения об их апробации и ее реализации; представлены положения, выносимые на защиту; дана информация о публикациях и сообщениях по теме исследования, а также об объеме и структуре научно-квалификационной работы.

В первой главе представлены результаты об особенностях течения новой коронавирусной инфекции с оценкой клинико-иммунологических параметров и рентгенологических изменений легких в динамике заболевания. Большинство представленных сведений в мировой сети сводятся к изменению уровней CD-3, CD-4 клеток уже через 3-4 недели после перенесенного заболевания, а к концу первого месяца появляются сдвиги гуморального иммунитета. Все эти изменения свидетельствуют о дефиците противоинфекционной защиты, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Сравнительную оценку изменений иммунитета проводят в соответствии с тяжестью течения заболевания. Не смотря на многообразие публикаций о состоянии гуморального и клеточного иммунитета при новой коронавирусной инфекции, в мировой литературе немногочисленные данные о сравнительной оценке особенностей изменения легких и состояния иммунной системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как в динамике заболевания, так и на этапах реконвалесценции. Выявление связи постковидных остаточных изменений в легких и состояния иммунитета в периоде заболевания, катамнезе сделает возможным прогнозирование постковидного пневмофиброза, поможет определить своевременность и методы патогенетической терапии для улучшения качества жизни после перенесенной инфекции.

Во второй главе представлено описание дизайна, материала и методов исследования (рисунок 1).

Настоящее исследование основано на длительном (9 месяцев), динамическом наблюдении пациентов, получивших лечение в ГАУЗ ООКИБ по поводу новой коронавирусной инфекции в городе Оренбург с 2021 г по 2022 г.

Критерии включения пациентов: информированное добровольное согласие больного на участие в исследовании, лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 87 лет, наличие у исследуемых лиц клинически подтвержденного, подтвержденного случая COVID-19 [Временные методические рекомендации, 2021], наличие результатов КТ органов грудной клетки, выполненной в разгаре заболевания и в катамнезе через 3, 6 и 9 месяцев после выписки из стационара.

Критерии невключения: наличие в анамнезе почечной, печеночной, сердечно-легочной недостаточности в стадии декомпенсации на догоспитальном этапе, наличие у пациента положительного результата на ВИЧ-инфекцию, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, наличие пневмофиброза в остром периоде COVID-19.

Критерии исключения: появление опасных для жизни состояний, осложнений или заболеваний, которые соответствовали критериям невключения; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или его отсутствие на одном из этапов, в том числе смерть.

Исследование состояло из трех этапов. На первом этапе пациенты (n=81) со средней степенью тяжести COVID-19 разделены на три группы сравнения с учетом объема поражения легких: первая группа- КТ-1- минимальный объем поражения на КТ до 25% (n=33), вторая группа- КТ-2- средний объем поражении легких от 25% до 50 % (n=23), третья группа - КТ-3 – значительный объем поражения легочной паренхимы 50 % до 75% (n=25). Клинические проявления COVID-19 у пациентов различных возрастных групп показали значительное разнообразие, обусловленное гетерогенностью иммунологического статуса, наличием коморбидных состояний и общим уровнем соматического здоровья (Бойцов С.А., 2021, Лазебник Л.Б., 2021). В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 21 до 84 лет, с учетом классификации Всемирной организации здравоохранения (2025) оценивались особенности течения COVID-19 у лиц молодого и среднего возраста (от 18 до 59 лет, n=35, B1) и лиц пожилого и старческого возраста (от 60 до 87 лет, n=27). Также были проанализированы особенности течения COVID-19 с учетом гендерной принадлежности.

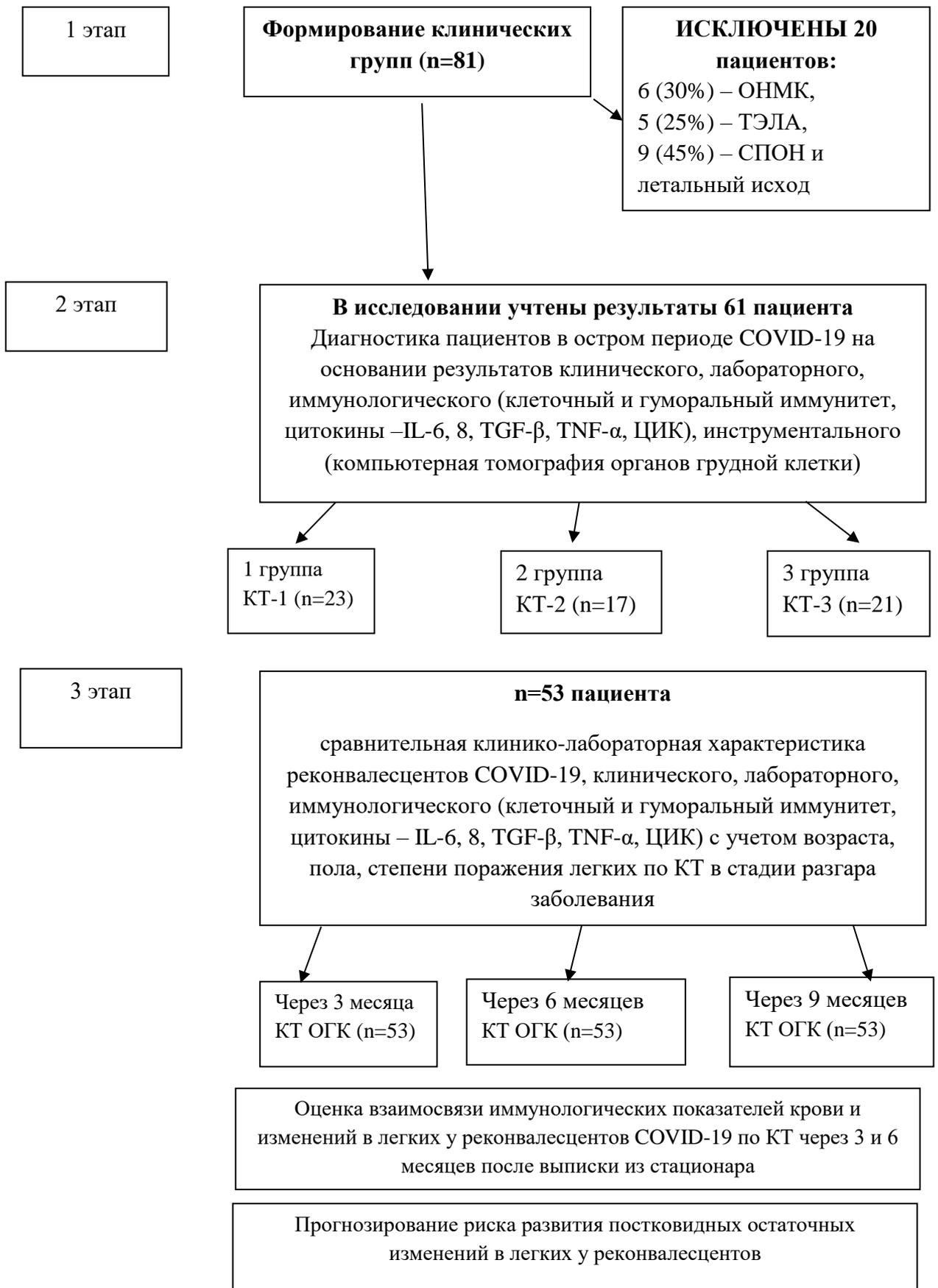


Рисунок 1. - Дизайн исследования.

Для изучения динамики изменения иммунитета в зависимости от выраженности остаточных изменений в легких после перенесенного COVID-19, а также оценки влияния некоторых параметров иммунитета на развитие пневмофиброза после выписки из стационара все пациенты были стратифицированы на три подгруппы: 1 подгруппа - Ф0 (n=19) — отсутствие остаточных изменений, 2 подгруппа – Ф1 (n=20) — перибронховаскулярный тяжистый пневмофиброз (ПТФ), 3 подгруппа – Ф2 (n=14) — остаточные изменения по типу "сотового легкого" с учетом результатов описания КТ легких через 3 и 6 месяцев.

На втором этапе в остром периоде заболевания были оценены клинические, биохимические и физикальные данные в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» на момент лечения в стационаре. Выявлены некоторые маркеры клеточного иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19), уровень иммуноглобулинов классов А, специфических IgM и IgG к антигену SARS-CoV-2 методом ИФА, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержание цитокинов (IL-1,8, TNF- α , TGF- β).

В ходе проведения первого и второго этапов из исследования исключены 20 пациентов: из них 11 по причине развития осложнений на этапе госпитализации (6 (30%) – ОНМК, 5 (25%) – ТЭЛА), 9 пациентов (45%) - в связи с развитием СПОН и летальным исходом, и 8 пациентов не явились на второй этап. Таким образом, на первом и втором этапе были учтены результаты обследований 61 пациента для выявления клинико-иммунологических особенностей течения острого периода заболевания COVID-19.

На третьем этапе проведена сравнительная клинико-лабораторная характеристика реконвалесцентов COVID-19 (n=53): через 3 месяца, 6 месяцев и 9 месяцев после выписки из стационара во взаимосвязи со степенью поражения легких в разгаре заболевания и учетом развития постковидных остаточных изменений в легких по КТ.

Всем пациентам проведено КТ легких в разгаре заболевания, перед выпиской из стационара и в динамике через 3 месяца после выздоровления (N=53). У пациентов с остаточными изменениями после перенесенной вирусной пневмонии (далее пневмофиброз по тексту) на КТ ОГК проводилось повторное исследование через 6 месяцев (n=32).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью непараметрических методов анализа, так как распределение показателей не соответствовало нормальному. Для определения распределения результатов исследуемых параметров использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Производили подсчет показателей описательной статистики, а именно медиана, значения

верхней и нижней квартилей. Исследование взаимосвязей между характеристиками осуществлялось с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r -коэффициент). Для сравнения двух групп использовался непараметрический метод U -критерия Манна-Уитни, для сравнения нескольких групп – критерий Крускала-Уоллиса. Сравнение зависимых 2х выборок в динамике заболевания проводилось с использованием непараметрического статистического критерия Уилкоксона, 3х – критерий Фридмана. Все расчёты проведены с использованием пакета программ «Statistica 10.0».

Кроме описательной статистики для обоснования и разработки прогнозирования были построены несколько математических моделей развития постковидного пневмофиброза; единая модель, включающая клинические и лабораторные показатели. Моделирование проводилось при помощи метода построения деревьев классификации.

Все статистические вычисления были выполнены с высокой степенью точности, соответствующей уровню значимости 0,05 и менее.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований по выявлению потенциально значимых клинико-иммунологических особенностей пациентов с COVID-19 в остром периоде заболевания.

Для реализации этой цели был проведен анализ клинических, лабораторных показателей пациентов. Ниже представлена таблица с характеристиками у пациентов COVID-19 (таблица 1).

Таблица 1. - Сравнительная характеристика пациентов разных групп с учетом степени поражения легких в разгаре COVID-19.

Показатель		Общая выборка	1 группа КТ-1 (n =23)	2 группа КТ-2 (n=17)	3 группа КТ-3 (n=21)	P (К-У)
Пол	Мужской	36	13	9	14	0,48
	Женский	25	10	8	7	
Возраст		52,4±17,6	44±15	54,1±13,9	55,2±13,8	0,038
B1		26	15	11	8	
B2		17	8	6	13	

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что возраст пациентов, хронические заболевания не имели достоверной значимости на тяжесть течения заболевания ($p < 0,05$).

С учетом объема поражения легких у пациентов выявлена достоверная значимость при сравнительном анализе клинической картины ($p < 0,05$). У пациентов 2 и 3-й группы чаще встречается синдром интоксикации (72%, $p < 0,05$) и одышки (73%, $p < 0,05$),

катаральный синдром (75%, $p < 0,05$) - у лиц 1-й группы. Среди лабораторных показателей крови, как эритроциты, гемоглобин, моноциты, базофилы, СОЭ не выявлено существенных различий между группами. При анализе биохимических параметров наиболее значимые изменения выявлены у пациентов поражением легких более 25%- повышение АСТ, ЛДГ, СРБ. Также в остром периоде заболевания COVID-19 выявлено достоверное повышение некоторых показателей гемостаза: у больных 3-й группы - фибриноген 6,49 г/л на 30% больше нормы, D-димер 821,3 мкг/мл (в 1,5 раза больше нормы) ($p < 0,05$), у пациентов со 2 группы - фибриноген на 26 % выше нормы – 5,37 г/л, D-димер - на 13% больше нормы ($p < 0,05$).

Во всех трех группах выявлено снижение следующих клеточных популяций: абсолютных значений CD3+(менее $0,39 \cdot 10^9$ /л при нормальных значениях $0,729-1,592 \cdot 10^9$ /л), относительных значений CD3+ (менее 35%, при нормальном уровне 55-70%), относительных значений CD4+ (менее 29%, при нормальном референсе 35-50%), снижение НСТ спонтанного, % (менее 3,45 % при нормальном уровне 4-10%).

В первой и третьей группах пациентов выявлено также снижение НСТ стимулированного % (менее 26,9, при нормальном уровне 30-60%).

У пациентов с умеренной и среднетяжелой пневмонией отмечено снижение абсолютного уровня CD4+, помимо относительного (менее $0,19 \cdot 10^9$ /л, при нормальном значении 0,255- 0,796).

В группе со среднетяжелой пневмонией зафиксировано снижение иммунной системы, выраженное в отношении значений CD4+/CD8+ (0,79 при норме $1,2-2,5 \cdot 100\%$).

В свою очередь у всех пациентов в остром периоде заболевания выявлено повышение маркеров, как ЦИК, IL-6,8, TNF- α , превышая в 10 раз у пациентов третьей группы, а повышение TGF- β значимо возросло только у пациентов 2 и 3-й групп (при нормальных значениях менее 10 пг/мл).

У всех пациентов молодого и зрелого возрастов имелась сильная корреляционную связь с объемом поражения легких.

У пациентов пожилого и старческого возраста, напротив, Т-клеточная лимфопения выявлена независимо от степени поражения легких в разгар заболевания COVID-19. Стоит отметить, у женщин эти показатели не демонстрируют значимых различий в зависимости от распределения по группам, в отличие от мужчин.

В четвертой главе «Сравнительная характеристика отдельных иммунологических показателей крови и данных компьютерной томографии легких у реконвалесцентов COVID-19 в катамнезе» продолжено наблюдение за отдельными пациентами (n=53) через 3, 6 и 9 месяцев после выписки из стационара для выявления особенностей течения

постковидного периода с учетом возраста, пола, степени поражения легких по КТ, зарегистрированном в остром периоде COVID-19.

Через 3 месяца установлено нормализация относительного количества лимфоцитов (26,5% при норме 25-35%), относительного и абсолютного количества CD3+ (56% при норме 55-70%, 0,77 при норме 0,73-1,592), относительного количества CD4+ (38,5 % при норме 35-50%) ($p < 0,05$) у лиц с КТ-1; уровень ЦИК снизился через 3 месяца, но сохраняется выше 2х норм (169 ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП). Уровень воспалительного цитокина IL-6 нормализовался у пациентов данной группы, достигнув 6,78 пг/мл при нормальном референсе до 10 пг/мл, также нормализовался уровень TNF- α до 10 пг/мл.

У реконвалесцентов с КТ-2 выявлены лейкопения ($5,2 \cdot 10^9$ /л, при норме 5,3-6,5* 10^9 /л, $p < 0,05$), относительная лимфоцитопения (20% при норме 25-35%, $p < 0,05$), НСТ спонтанный % ниже нормы (2,9% при норме 4-10%, $p < 0,05$), специфический IgG к SARS-CoV-2 15,3 г/л ($p < 0,05$), нормализация показателей воспалительного: IL-6 -7,8 [1,7-33,7] пг/мл, $p < 0,01$, ЦИК-195 [97-271] ЕД, $p < 0,001$, TNF- α -5,60 [1,4-12,4], $p < 0,01$.

У пациентов с КТ-3 обнаружены лейкопения ($3,55 \cdot 10^9$ /л при норме 5,3-6,5), лимфопения (19,5% при норме 25-35%), низкое абсолютное и относительное количество CD3, CD4+ лимфоцитов, абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов выше нормы (32% при норме 20-30%), ФП снижен (34,6% при норме 40-80%), так же снижен уровень ФИ (2,9 при норме 3,0-6,0), IL-6 – выше нормы 84,1 [43,5-138,2] пг/мл, IL-8 -16,70 [5,6-35,3] пг/мл, ЦИК снижен 307,3 [19 8,7-382,9] ЕД ОП в сравнении с острым периодом.

Через 6 месяцев установлено снижение CD3 относительного (КТ-2- 38 [35;41]%, КТ-3 -34,0 [33; 37]%, $p < 0,001$) и абсолютного количества (КТ-2- 0,52 [0,45;0,58], КТ-3 -0,48 [0,46; 0,55], $p < 0,001$), уменьшение относительного количества Т-хелперов (CD4) (КТ-2 -32 [27;35]%, КТ-3 - 32,0[30; 35]%, $p < 0,001$), спонтанного НСТ теста (КТ-2 - 2,5[1,8;2,8]%, 3,4 [2,65; 3,95]%, $p < 0,001$). У обследуемых с КТ-1 клеточного иммунитета находились в пределах нормальных значений. Увеличение содержания специфического к SARS-CoV-2 уровня IgG (КТ-1 - 12,43 [11,4;13,5] г/л, КТ-2 -16,1 [15,6;17,3] г/л, КТ-3 -18,15 [17,7; 18,35] г/л, $p_{к-у} < 0,05$), увеличение ЦИК (КТ-1 -105,5 [91;116] ЕД ОП, КТ-3 - 120,5 [110,5; 141] ЕД ОП, $p_{к-у} < 0,005$), уровень IL-8 увеличен во всех трех группах (КТ-1 -11,4 [3,6;15,8] пг/мл, КТ-2 - 17,3 [13,1;19,1] пг/мл, КТ-3 - 41,52 [21,75; 45,1] пг/мл, $p_{к-у} = 0,49$), уровень IL-6, TNF- α во всех группах достиг нормального уровня. Выраженный иммунодефицит, выражающийся в снижении меньше 1,0 соотношения CD4/CD8, выявлен у лиц со значительным объемом поражения легких.

Через 9 месяцев наибольший дисбаланс иммунитета сохранился лишь у лиц с поражением лёгких КТ-3: снижено относительное количество Т-хелперов (CD-4) (34% при норме 35-50%), повышено относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8) (35,5% при норме 20-30%), ФП - 35,29% при норме 40-80%, ФИ 2,85 при норме 3,0-6,0 достоверно снижены, IgG специфический к SARS-CoV-2 сохраняется на значимых титрах лишь у лиц с поражением лёгких КТ-3 (12,7 [11,15; 13,65] г/л, $p < 0,001$). Воспалительный ответ достиг нормальных значений у пациентов с КТ -1, IL-8 (КТ-2 - 12,9 [10,2; 15,2] пг/мл, КТ-3 - 41,55 [22,15; 44,1] пг/мл) и TGF- β (КТ-2 - 35165,04 [32000; 39088,9] пг/мл, КТ-3 - 41650 [12900; 45850] пг/мл) повышены. Уровень иммунитета, выражающийся в соотношении CD4/CD8 снижен только у лиц с КТ-3 (КТ-1 - 1,67 [1,45; 2,0], КТ-2 - 1,46 [1,12; 1,71], КТ-3 - 0,97 [0,91; 1,03], $p_{к-у} < 0,001$). У лиц молодого и зрелого возраста некоторые параметры клеточного иммунитета, цитокинового профиля (IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α) нормализовались в катмнезе через 6 месяцев, у лиц пожилого и старческого возраста - к ВЗИТУ 3.

В пятой главе представлена динамика изменения иммунитета в зависимости от выраженности остаточных изменений в легких после перенесенного COVID-19, а также оценки влияния некоторых параметров иммунитета на развитие пневмофиброза в разные периоды заболевания был проведен анализ некоторых параметров клеточного и гуморального иммунитета, маркеров воспалительного ответа. Для реализации данной цели все пациенты были стратифицированы на три подгруппы: 1 группа - Ф0 — отсутствие остаточных изменений, 2 группа – Ф1 — перибронховаскулярный тяжистый пневмофиброз (ПТФ), 3 группа – Ф2 — остаточные изменения по типу "сотового легкого". Встречаемость постковидных остаточных изменений в легких среди исследуемых групп указана в таблице 2.

Таблица 2. - Распределение больных с COVID-19 с учетом выраженности остаточных изменений легких в катмнезе.

	Ф0 (n=21)	Ф1 (n=20)	Ф2 (n=12)
1 группа (1-25%, КТ 1)	48% (10)	40% (8)	0%
2 группа (25-50%, КТ 2)	19% (4)	45% (9)	33% (4)
3 группа (50-75%, КТ 3)	33% (7)	15% (3)	67% (8)

Возраст и пол не оказали существенного влияния на развитие постковидных остаточных изменений в легких у участников исследования в острой фазе заболевания ($p > 0,05$).

Выявлены следующие изменения параметров клеточного и гуморального иммунитета в динамике болезни: у Ф0 - абсолютная лимфопения, антительный ответ Ig к SARS-CoV-2 недостаточный для сопротивления повторному заражению COVID-19, исследуемые цитокины (IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β) в пределах нормы все визиты.

В течение всего периода наблюдения у пациентов Ф1 достоверно значимо зарегистрированы следующие изменения: лейкопения ($p < 0,05$), относительная и абсолютная лимфопения, снижение спонтанного НСТ-теста, повышение содержания ЦИК, относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8) и В-лимфоцитов достоверно сохранялось в пределах нормального референса, уровень специфического антительного ответа IgG к SARS-CoV-2 достоверно снижается к 9 месяцу наблюдений.

У пациентов с Ф2 выявлено низкое относительное количество Т-хелперов (CD-4) и абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD-3) все три визита; повышение уровня CD-8 лимфоцитов,%; IgG к SARS-CoV-2 на визите 1 и 2 расценивается как высокий (В1 - 17,30 [16,9;17,65]г/л, В2 - 18,1 [17,6; 18,3]г/л, $p < 0,01$) к третьему визиту снижен (В3 - 10,9 [8,7; 12,5] г/л, $p < 0,01$); повышены уровни IL-8 (В1-43,5 [9,8; 97,3] пг/мл, В2 - 39,6 [19,3; 44,5] пг/мл, В3 - 39,5 [12,9; 43,9] пг/мл, $p < 0,004$) и TGF- β (В1 - 59200 [42500;65700]пг/мл, В2 - 43500 [39500;51200]пг/мл, В3 - 45400 [36400; 58700]пг/мл, $p < 0,01$).

Глава шестая «Прогнозирование риска развития постковидных остаточных изменений в легких у реконвалесцентов COVID-19». Для выявления предикторов риска все пациенты разделены на две группы по наличию постковидных остаточных изменений в легких по типу пневмофиброза: П1 – с наличием ПФ, П2 – без пневмофиброза. Проведен сравнительный анализ клинических и некоторых лабораторных данных у двух групп пациентов с COVID-19. статистически значимые параметры ($p < 0,05$), оказывающие влияние на развитие пневмофиброза представлены в виде ранговой шкалы (рисунок 2).



Рисунок 2. - Ранги предикторов, влияющих на риск развития постковидного пневмофиброза у реконвалесцентов COVID-19

Математическое моделирование на основании выявленных предикторов выполнено с использованием метода построения деревьев классификации. Программа предназначена для прогнозирования отдаленных последствий изменения легких у реконвалесцентов COVID-19 в ранний период заболевания на основе отобранных наиболее прогностических клинико-биохимических показателей крови, встречающихся у пациентов в остром периоде заболевания и степени поражения легких на компьютерной томографии.

В целях оптимизации применения в сфере практического здравоохранения, комплекс разработанных моделей был внедрен в формате специализированных программных приложений: «PFRS-calculator» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024612283 от 30.01.2024) и «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у пациентов» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024669809 от 21.08.2024). После ввода соответствующих данных, система осуществляет прогнозирование степени риска развития пневмофиброза, что позволяет медицинским специалистам принимать более обоснованные клинические решения (рисунок 3, 4).

PFRS-calculated

PFRS (Pulmonary Fibrosis Risk Score)

Заполните следующие данные:

1. С-реактивный белок, мг/л

2. Поражение легких по КТ, %

3. АСТ, Е/л

4. ЛДГ, Е/л

5. Фибриноген, г/л

6. Тромбоциты, $10^9/л$

7. Д-димер, нг/мл

результат очистить

Рисунок 3. – Стартовое окно программы «PFRS-calculator».

Immune Risk Score for pneumofibrosis

Лейкоциты

TGF- β , нг/мл

IL-8, пг/мл

CD4+/CD8+

КТ, %

Рассчитать риск

Рисунок 4. – Стартовое окно программы «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у пациентов».

Выводы

1. У пациентов со значительным объемом поражения легких (КТ-3) в клинической картине достоверно чаще выявлялся синдром одышки, интоксикационный, заложенности в грудной клетки, наличие сопутствующих заболеваний не оказало статистической значимости на степень поражения легких в остром периоде COVID-19; повышение уровня АСТ, ЛДГ, фибриногена, D-димера выражено у лиц с поражением легких КТ-3; эритроциты, гемоглобин, моноциты, базофилы, СОЭ существенно не отличаются между группами; в анамнезе клинико-биохимические показатели крови у реконвалесцентов достоверно не различались между группами.

2. В остром периоде заболевания выявлено снижение зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 во всех группах сравнения; выраженные изменения со стороны Т-клеточного иммунитета зафиксированы у лиц со значительной степенью поражения легких (КТ-3) в анамнезе на протяжении 9 месяцев наблюдения, проявляющиеся снижением CD-3, CD-4, повышением количества CD-8, снижением CD-4/CD-8 меньше 1; у лиц со средним поражением легких (КТ-2) Т-клеточная иммуносупрессия сохранилась через 6 месяцев после выписки из стационара; у пациентов с минимальной степенью поражения легких (КТ-1) большинство показателей нормализовалось уже через 3 месяца выписки.

3. У пациентов с минимальным объемом поражения легких (КТ-1) в 56% случаев после выписки из стационара через 3 месяца не выявлено остаточных изменений; у пациентов со значительным объемом поражения легких (КТ-3) - изменения по типу «сотового легкого» и перибронховаскулярного тяжистого пневмофиброза наблюдались в 61% случаев; у пациентов с постковидными остаточными изменениями в легких выявлено угнетение Т-клеточного иммунитета (CD-3,CD-4), низкий иммунорегуляторный индекс, высокие значения IL-6, TGF- β на протяжении периода наблюдения через 3, 6 и 9 месяцев, в отличие от больных без остаточных изменений в легких после перенесенной инфекции.

4. На основании выявленных показателей построена математическая модель, которая легла в основу разработки алгоритма и программного обеспечения PFRS-calculator и «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у реконвалесцентов с COVID-19», позволяет оценить риски развития постковидных остаточных изменений в легких у реконвалесцентов COVID-19.

Практические рекомендации

1. Наблюдение за пациентами с новой коронавирусной инфекцией при поражении легких больше 50% (КТ-3) целесообразно начать сразу после выписки и продолжать не менее 9 месяцев. При поражении легких КТ-1 и КТ-2 наблюдение продолжать не менее 6 месяцев.

2. У пациентов с COVID-19, поступивших в стационар, для прогнозирования риска развития постковидных остаточных изменений в легких в исходе заболевания целесообразно проведение комплекса мероприятий, включающего оценку лабораторных и рентгенологических параметров: АСТ, СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбоциты, ЛДГ, степень поражения легких по КТ. При АСТ > 45 Е/л, ЛДГ > 430 Е/л, СРБ > 29 мг/л, КТ > 47%, фибриноген > 5,1 г/л, Тромбоциты > $265 \cdot 10^9$ /л у пациента высокий риск развития остаточных изменений в легких в исходе COVID-19. Для удобства анализа использовать программное обеспечение PFRS-calculator, которое позволит спрогнозировать риск развития постковидного пневмофиброза: высокий, средний и низкий риск, соответственно.

3. В качестве дополнительных методов диагностики проводить исследования уровня TGF- β , IL-8, CD4/CD8 для оценки риска развития остаточных постковидных изменений в легких у пациентов после выписки из стационара.

4. В амбулаторной практике оценка риска развития постковидных остаточных изменений легких рекомендуется на основании анализа результатов крови с помощью программного обеспечения «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у реконвалесцентов с COVID-19».

5. При выявлении низкого риска развития пневмофиброза пациент не нуждается в повторном проведении КТ органов грудной клетки, при высоком и среднем риске - целесообразно проведение КТ органов грудной клетки через 3 и 6 месяцев.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Для дальнейшего совершенствования ранней диагностики остаточных постковидных изменений в легких необходимо оценить предикторы с учетом как мутаций вируса, так и особенностей иммунного гомеостаза пациентов с другими сопутствующими заболеваниями (хронические вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и т.д.). Изучить влияние коинфекций на развитие остаточных изменений в легких, а также оценить роль других острых вирусных инфекций на развитие пневмофиброза и разработать алгоритм ведения таких пациентов. Кроме того, перспективным может явиться изучение морфологической структуры легочной ткани у пациентов как при изолированном течении новой коронавирусной инфекции, так и при ко-инфекции и сопутствующей патологии, а также оценка изменения органов грудной клетки (лимфоузлов, плевры, сердца и т.д.).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Паньков А.С., Сафронова Я.А. Особенности параметров иммунитета у пожилых реконвалесцентов COVID-19 первые 6 месяцев // **Журнал инфектологии**. Приложение 1. – 2023 – Том 15. - №3 – с. 129-130, Q4, <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3>
2. Сафронова Я.А. и др. Научная работа сотрудников кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней оренбургского государственного медицинского университета в период пандемии COVID-19// **Дезинфекционное дело**. – 2023. - №3. - с.54-62.
3. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Характеристика показателей периферической крови и иммунного статуса у пациентов с коинфекцией грипп и COVID-19/ **Аспирантский вестник Поволжья**.- 2024.- Том 23(4).- с.1-5. <https://doi.org/10.35693/AVP602350>.
4. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Клинико-иммунологическая характеристика COVID-19 у пациентов в динамике заболевания/ **Наука и инновации в медицине**. – 2024. - Том №4.-с.1-6. <https://doi.org/10.35693/SIM634378>.
5. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Прогнозирование прижизненного исхода заболевания у реконвалесцентов COVID-19/ **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2024. – Том №19(4).- с.13-17.
6. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Оценка параметров иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 в Оренбургской области// **Материалы конгресса XV ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского**. – 2023. - с.193-194
7. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Параметры иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 в катмнезе // **Сборник материалов VII международного молодежного научно-практического форму «Медицина будущего: от разработки до внедрения»**. – 2023. - с. 348 -349
8. Сафронова Я.А. Отдаленные последствия поражения легких при COVID-19 у реконвалесцентов: информационно-методическое письмо/ Я.А.Сафронова, А.С.Паньков. – Оренбург, 2024. – 13 с. – Текст: непосредственный
9. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Клинико-иммунологические предикторы летального исхода COVID-19/ **Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского**. – 2024. – с. 174.
10. Тиглева Я.А., Паньков А.С. Оценка иммунологических параметров у больных и реконвалесцентов в динамике коронавирусной инфекции// **Оренбургский медицинский вестник**. - 2021. - том IX. - №4. - с.38-41

11. Тиглева Я.А., Паньков А.С. КТ легких в оценке тяжести течения новой коронавирусной инфекции у лиц зрелого возраста // Альманах молодой науки. – 2022. - №2.- с.20-21
12. Тиглева Я.А., Паньков А.С. Характерные особенности течения новой коронавирусной инфекции у лиц второго периода среднего возраста // Сборник материалов V Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения». – 2021. - с.338-339

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

1. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2024610226 от 09.01.2024 г. «PFRS-calculator».
2. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2024669063 от 12.08.2024 г. «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у пациентов с COVID-19».
3. Сафронова Я.А., Паньков А.С. Уведомление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение №2025120223 от 23.07.2025 г. «Способ определения степени риска развития прижизненного неблагоприятного исхода при COVID-19».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АСТ - аспаратаминотрансфераза
КТ – компьютерная томография
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПТФ – перибронховаскулярный тяжистый пневмофиброз
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СРБ – С-реактивный белок
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФИ – фагоцитарный индекс
ФП – фагоцитарный показатель
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
IL-6 – интерлейкин 6
IL-8 – интерлейкин 8
TGF- β – трансформирующий фактор роста β
TNF- α – фактор некроза опухоли α