

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВДОУШКИНА ЕЛИЗАВЕТА СЕРГЕЕВНА

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

3.1.29. Пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор
Бородулина Елена Александровна

Самара - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
ГЛАВА 1. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ	20
1.1 Анализ ситуации по респираторным инфекциям в период распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях пульмонологического отделения многопрофильного стационара.....	20
1.2 Особенности клинического течения и исходы на фоне COVID-19.....	26
1.3 Вопросы диагностики и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 при поражении легочной ткани.....	33
1.3.1 Паттерн «матового стекла» при компьютерной томографии как критерий диагноза COVID-19.....	33
1.3.2 Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее противоречия в определении SARS-CoV-2.....	34
1.3.3 Гематологические и метаболические сдвиги в крови пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 при поражении легких.....	36
1.4 Вопросы дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходные клинико-рентгенологические проявления в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	39
1.5 Развитие информационных технологий в период эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1 Материалы исследования.....	47
2.2 Методы исследования.....	54
2.3 Статистические методы обработки результатов исследования	58
ГЛАВА 3. ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ВЫДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЯМИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА	

ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ	66
3.1 Общеклиническая характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных с поражением легочной ткани в пульмонологическое отделение в зависимости от результата ПЦР-теста SARS-CoV-2.....	66
3.2 Особенности диагностики поражений легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии.....	82
ГЛАВА 4. СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ И ФОРМИРОВАНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ.....	90
4.1 Выявление факторов риска тяжелого течения вирусных пневмоний.....	90
4.2 Роль телемедицинских технологий в оказании помощи в условиях пандемического распространения вирусных респираторных инфекций.....	102
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ В ГОСПИТАЛЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19.....	114
5.1 Клинические характеристики пациентов на стационарном лечении в госпитале для пациентов с COVID-19 в зависимости от сроков обращения, тяжести состояния пациентов и полового признака	114
5.2 Гематологические показатели и особенности показателей обмена железа при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у мужчин и женщин.....	120
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ СИМПТОМЕ «МАТОВОГО СТЕКЛА» В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	123
ГЛАВА 7. ПРОГРАММА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РИСКА СМЕРТИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	129

ГЛАВА 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	156
ВЫВОДЫ.....	181
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	183
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	185
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	186
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	188

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Пандемия COVID-19 существенно изменила подходы к наблюдению и ведению пациентов с пневмониями различной этиологии [5, 21, 129, 130]. В условиях повышенной заболеваемости наблюдалась преобладающая настороженность в отношении вирусной пневмонии, однако у пациентов также могли диагностироваться пневмонии других этиологий, что подчеркивает важность поиска критериев дифференциальной диагностики. Возможности персонализированного подхода в тактике ведения пациентов и применение искусственного интеллекта (ИИ) являются трендами современной медицины и соответствуют стратегии развития медицины Российской Федерации [140, 143, 183, 215, 261]. Внедрение технологий ИИ помогают на новом уровне рассмотреть подходы к стратификации рисков и определению наиболее уязвимой по неблагоприятному исходу группы пациентов для снижения смертности и повышения качества жизни больных, перенесших тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [221, 257, 285].

Случаи появления новой коронавирусной инфекции в России зарегистрированы в начале апреля 2020 года, а уже к концу апреля с ней столкнулось большинство регионов РФ. Характер течения пандемии новой коронавирусной инфекции укладывался в категорию масштабной эпидемической катастрофы [2, 129, 130, 136]. Прошедшая пандемия стала основанием для проведения научных исследований по изучению коронавирусной инфекции во всем мире не только в период пандемии, но и анализа для вынесения уроков для будущего. Пульмонологические отделения стали первыми, кто столкнулся с больными с новой коронавирусной инфекцией (НКИ), еще до объявления пандемии, вирус характеризовался высокой контагиозностью и быстрым

развитием двусторонних поражений легких (пневмоний), высокой смертностью населения [43, 148, 172, 269].

На фоне чрезвычайной ситуации для системы здравоохранения необходимо было, помимо вопросов врачебной тактики, создание контакта с населением для снижения паники, быстрое реагирование на обращения граждан и достижение качества оказания помощи и снижения смертности [14, 20, 116].

Возникшая необходимость в обработке больших данных о неизвестной инфекции требовала внедрения технологий искусственного интеллекта и ускорения цифровизации в медицине [52, 54]. Проводимые мероприятия требовали совершенствования разрабатываемых клинических рекомендаций, всего их было создано 18 за 2 года, и при этом многие вопросы остались спорными и нерешенными, в том числе вопросы дифференциальной диагностики заболеваний со схожими клиническими и лучевыми проявлениями. Для предупреждения подобных катастроф в период большого информационного потока, где человеческого ресурса недостаточно, необходима разработка информационных продуктов, обладающих возможностью обработки больших баз данных для извлечения однородной информации, поступающей с нарастающей частотой, предупреждающей о появлении роста схожей патологии.

Формирование новых подходов в выборе тактики ведения пациентов с поражением легких различного генеза, в том числе на фоне COVID-19, является необходимым в современных условиях. Различия в степени тяжести пациентов при поражении вирусными агентами требуют обоснованного назначения видов и объемов медицинской помощи. В связи с эпидемиологической определенностью возникновения новых эпидемий и пандемий, необходима не только модификация существующих, но и формирование новых подходов для работы пульмонологической службы в будущем, невозможных без внедрения технологий искусственного интеллекта.

Степень разработанности темы

В настоящее время сформированы подходы в определении тактики ведения пациентов с вирусной пневмонией, в том числе обусловленной воздействием вируса SARS-CoV-2 [5, 22, 49, 56, 72, 89, 180, 217]. Благодаря междисциплинарному подходу, внедрению новых технологий в лабораторной практике, применению инструментальных методов и технологий искусственного интеллекта уже разработаны подходы к ведению пациентов с тяжелым течением вирусных пневмоний различной этиологии [15, 65, 93, 113, 122, 200, 235]. За последние годы накоплен большой опыт в изучении и понимании течения COVID-19. Однако применение методов вакцинопрофилактики, своевременном проведении тестирования методом полиимеразной цепной реакции (ПЦР), изоляции пациентов и широкому применению методов лучевой диагностики наряду с трансформацией вируса SARS-CoV-2 позволили снизить число тяжелых и неблагоприятных случаев исходов COVID-19.

С периода начала пандемии проведено множество клинических исследований по изучению особенностей клиники, оценке рентгенологических изменений, гемостаза, иммунологии. В настоящее время активно ведутся работы по изучению «постковидного синдрома». С определенной периодичностью создаются клинические рекомендации. Появились различные работы по созданию «калькуляторов» в помощь врачу для принятия решений в работе с пациентами. Несмотря на достигнутые успехи и накопленные знания за достаточно короткий период времени, ковидная инфекция потенцировала врачебное и научное сообщество к необходимости пересмотра подходов в тактике ведения пациентов с подозрением на вирусное поражение легких, а также в дифференциальной диагностике и персонализированной тактике ведения пациентов с применением методов искусственного интеллекта. В доступной литературе нет работ по системному подходу к возможным новым пандемиям вирусной этиологии.

Востребовано создание продуктов искусственного интеллекта и систем поддержки принятия врачебных решений на основе приобретенного опыта. В условиях развития современной медицины является актуальным формирование комплексного подхода к использованию в практике врача достижений цифровизации, применения телемедицины и внедрения технологий искусственного интеллекта. В условиях пандемии это становится актуальным для пульмонолога при оказании помощи пациентам с поражением легких вирусной этиологии.

Цель исследования

Разработка новой концепции диагностики при подозрении на вирусное поражение легких и внедрение персонализированного подхода в тактике ведения пациентов с применением методов искусственного интеллекта с целью стратификации рисков тяжелого течения заболевания, предотвращения развития неблагоприятных исходов.

Задачи исследования:

1. Выявить наиболее значимые факторы риска тяжелого течения с выделением предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с пневмониями вирусной этиологии на основании анализа данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования с формированием «виртуального» портрета пациента.

2. Изучить особенности клеточного звена иммунитета на различных этапах течения заболевания и определить корреляционную зависимость между выявленными изменениями, клинической симптоматикой и лучевыми признаками вирусного поражения легких.
3. Провести многофакторный анализ данных и стратификацию факторов риска развития тяжелого течения вирусной пневмонии для разработки прогностической модели неблагоприятного течения COVID-19 с применением методов машинного обучения для персонализированного подхода в выборе тактики ведения пациентов с различной степенью вирусного поражения легких.
4. Определить диагностическую значимость клинико-рентгенологических, лабораторных и иммунологических параметров для диагностики поражения легких различными вирусными агентами с разработкой программы дифференциальной диагностики в условиях стационара общего профиля на различных этапах
5. Разработать новую концепцию системы принятия решений у пациентов с подозрением на вирусное поражение легких на основании стратификации рисков тяжелого течения и последствий пневмоний с персонализированным подходом в выборе тактики ведения и их наблюдения с учетом различий клинического, иммунологического и лучевого комплекса данных, результатов машинного обучения и внедрения телемедицинских технологий.
6. Определить значимость применения сформированной концепции и представить пути реализации полученных подходов дифференциальной диагностики вирусных пневмоний от выявления до определения тактики ведения и дальнейшего наблюдения с учетом тяжести течения заболевания.

Научная новизна

1. Впервые проведен многофакторный анализ клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных данных с формированием «виртуального портрета пациента» с поражением легких вирусной этиологии и моделированием тяжелого течения вирусной инфекции с применением методов машинного обучения для прогнозирования и персонализированного подхода в тактике ведения пациентов. Определены факторы риска летального исхода при ковид-ассоциированной пневмонии: наличие двух и более сопутствующих заболеваний обменного характера и сердечно-сосудистой системы (ожирение (70,5%; $p<0,05$), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (67,9%; $p<0,05$), ишемическая болезнь сердца (57,7%; $p<0,05$), сахарный диабет 2-го типа (37,2%; $p<0,05$), хронические болезни почек (42,3%; $p<0,05$)).

2. Доказано наличие корреляционной зависимости между показателями клеточного иммунитета и степенью поражения легочной ткани вирусом SARS-CoV-2. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем лимфоцитов и тяжелым поражением легких по данным компьютерной томографии (КТ) ($r=-0,54$; $p<0,038$), а также прямая связь с уровнем нейтрофилов ($r=0,5$; $p=0,023$), что расширяет понимание патогенеза и способствует разработке более точных диагностических критериев.

3. Впервые выявлены ключевые параметры неблагоприятного течения COVID-19, а именно трехдневная гипертермия выше $38,0^{\circ}\text{C}$ (89,7%, $p<0,05$), двустороннее поражение легких ($>25\%$ по КТ), сатурация $<93\%$, дыхательная недостаточность выше второй степени, выраженная миалгия и одышка, наличие соотношения нейтрофилов к лимфоцитам $>5,1$, нулевой уровень эозинофилов, повышение СОЭ ($p=0,003$), снижение уровня гемоглобина ($p=0,029$), повышенные уровни глюкозы, АСТ, мочевины СРБ ($p=0,042$) с формированием прогностической модели тяжести течения ковид-ассоциированной пневмонии.

4. Впервые доказана значимость гепсидина при значениях $\leq 768,044$ пг/мл ($p < 0,001$) в качестве дополнительного маркера поражения легких, ассоциированного с нарушениями газообмена легочной ткани при наличии «матового стекла» более 30% по КТ легких при COVID-19 с высоким уровнем чувствительности (98,5%) и специфичности (97,6%, ROC AUC 0,977), что особенно важно в условиях эпидемических ограничений применения функциональных методов исследования легких.

5. Впервые выявлены основные критерии поражения легких с паттерном «матового стекла» на фоне ВИЧ – инфекции, где молодой возраст (медиана возраста 40 лет, $p < 0,001$), сатурация кислорода периферической крови (медиана 94%, $p = 0,001$), орофарингеальный кандидоз ($p = 0,003$), снижение в 1,3 раза уровня эритроцитов и гемоглобина ($p < 0,0001$) при снижении в 1,9 раз уровня ферритина ($p < 0,004$) являются диагностически значимыми при дифференциальной диагностике на этапе маршрутизации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные формируют новое направление оказания медицинской помощи и могут использоваться в практической деятельности поликлинических и стационарных медицинских организаций, первыми сталкивающимися с проявлениями пандемий.

Разработан комплексный подход к выявлению ключевых факторов риска тяжёлого течения вирусных пневмоний и предикторов неблагоприятного исхода на основе интеграции клинических, лабораторных и инструментальных данных с формированием «виртуального» портрета пациента, что позволяет повысить точность прогнозирования и обеспечивать персонализированный подход к оптимизации медицинской помощи и снижению осложнений.

Впервые разработана универсальная прогностическая модель тяжелого течения COVID-19 на базе многофакторного анализа с применением методов машинного обучения, обеспечивающая персонализированный подход к ведению пациентов с учетом выраженности симптомов интоксикации, изменения маркеров воспаления на фоне степени поражения легких вирусом SARS-CoV-2.

Впервые сформирован персонализированный подход к тактике ведения пациентов с вирус-ассоциированным пневмониями на основании учета наиболее значимых факторов риска (наличие метаболических нарушений (ожирение и сахарный диабет 2 типа), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, ишемическая болезнь сердца, хронические болезни почек), изменения иммунных нарушений с формированием модели неблагоприятного течения COVID-19 с применением машинного обучения и возможности подбора наиболее эффективной терапии.

Предложена новая концепция принятия клинических решений с учетом стратификации рисков, персонализированного подхода и интеграции телемедицинских технологий, направленная на повышение качества ведения пациентов с вирус-ассоциированной пневмонией с внедрением инновационных подходов в клиническую практику и формированием универсального подхода для оперативного внесения изменения в реальной клинической практике с возможностью быстрого реагирования на возникающие инфекционные вспышки и предотвращения пандемий.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа написана в классическом стиле, соответствует критериям ГОСТ Р 7.0.11-2011. Представлена оригинальная методология, обоснована актуальность темы, определены цели и задачи работы. Работа

соответствует Стратегии научно-технического развития РФ и заключается в повышении эффективности оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией и поражением легких. Работа выполнялась в пульмонологическом центре городской больницы, где в период начала пандемии сформирован госпиталь для лечения пациентов с COVID-19.

В исследовании поэтапно были охарактеризованы группа пациентов, первыми поступивших с пневмониями в начале пандемии с особенностями диагностики; группа пациентов для выявления особенностей течения ковид-ассоциированной пневмонии в сравнении с внебольничной и пневмоцистной пневмонией; группа пациентов для определения особенностей течения заболевания в зависимости от сроков поступления в стационар и по гендерному признаку; группа пациентов, обратившихся за медицинской помощью дистанционно с использованием телемедицинских технологий, амбулаторно или в приемное отделение.

В соответствии с дизайном исследования на основе полученных результатов выделены критерии для создания системы поддержки принятия врачебных решений при любых пандемиях. Разработан дневник пациента для амбулаторного лечения внебольничной пневмонии в период вспышек вирусных инфекций. Создан подход к стратификации оказания помощи при поражениях легких вирусной этиологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценку тяжести течения инфекционного процесса и подходов к тактике ведения необходимо проводить на основании комплексной оценки состояния пациента, паттерна «матового стекла», тяжести коморбидной патологии, характеристики маркеров системного воспалительного ответа в клиническом

анализе и биохимических показателей крови, определяющих тактику ведения и маршрутизацию пациентов с вирус-ассоциированной пневмонией независимо от результатов ПЦР-теста.

2. КТ-признаки поражения легких должны быть оценены в сочетании с гемостазиологическими показателями, уровнями лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, с параметрами клеточного иммунного ответа, значимых для оценки тяжести и прогноза заболевания для проведения мероприятий по предотвращению развития осложнений и неблагоприятного течения вирус-ассоциированной пневмонии.

3. При проведении дифференциальной диагностики поражений легких с паттерном «матового стекла» по данным КТ легких показатель снижения уровня гепсидина при отсутствии лейкоцитоза, и снижение числа эозинофилов являются значимым критерием снижения оксигенации ткани легкого ($p < 0,001$) и ассоциированы с неблагоприятным течением вирус-ассоциированной пневмонии.

4. «Виртуальный» портрет пациента и терминологический справочник, сформированный на основе опросника с включением статистически значимых отклонений в общеклинических лабораторных и инструментальных обследованиях, представленных в онтологии базы знаний при комплексной оценке состояния пациента, характерный для текущей инфекции, позволяют разработать систему поддержки принятия врачебных решений, оптимизировать работу колл-центров и телемедицинской помощи для сокращения времени диагностики, оптимизации амбулаторного сопровождения пациентов и регуляции связи пациента с врачом.

5. Прогностическая модель риска смерти с высокой прогностической точностью (площадь под ROC-кривой 96%), построенная методами машинного обучения на этапе первичного приема при получении клинико-лабораторных и инструментальных данных позволяет стратифицировать помощь с выбором тактики ведения, повышая доступность медицинской помощи и снижая нагрузку на первичное звено.

6. Системы поддержки принятия врачебных решений для маршрутизации и стратификации оказания помощи концептуальны для применения в условиях пульмонологической службы при начальных признаках роста заболеваний легких, связанных с периодами распространения вирусных инфекций.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объёмом исследований в период пандемии НКИ с применением современных методик статистического анализа. Результаты обработаны согласно принципам доказательной медицины и проанализированы с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного, системного многофакторного анализа.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Ежегодных Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (2021 – 2024 гг., г.Москва), Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием имени академика В.И.Покровского (2023-2025 гг., г.Москва), XII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (2023 г., г.Санкт-Петербург), Научно-технической конференции с международными участием «Информационные системы и технологии» (2023 г., г.Самара), Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина» (2023-2025 гг., г.Самара),

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2023: Молодые ученые – медицине» (2023 г., г.Самара); VIII Всероссийской научно-практической конференции по Искусственному интеллекту в здравоохранении и системам поддержки принятия врачебных решений ИТМ ИИ (2024 г., г.Москва); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы туберкулеза и ассоциированной патологии», посвященной 50-летию основания кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета (2024 г., г.Омск), Образовательных неделях ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (2021 - 2024 гг., г.Самара); конференции «Вероятностные методы в анализе и теория аппроксимации – 2024» (2024 г., Санкт –Петербург).

Проект по результатам диссертационного исследования стал победителем программы «Акселерация-ИИ», которая в 2022 году проводилась Фондом содействия инновациям в рамках федерального проекта «Искусственный интеллект» национальной программы «Цифровая экономика», прошел программу акселерации в Особой экономической зоне «Иннополис».

Апробация диссертации проведена 29 апреля 2025 года на совместном заседании кафедр фтизиатрии и пульмонологии; внутренних болезней; профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора В. В. Косарева; амбулаторно-поликлинической помощи с курсом телемедицины; кафедры хирургических болезней детей и взрослых; кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №10 от 29.04.2025).

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертационной работы включены в практические занятия и лекционный курс для студентов, ординаторов и врачей пульмонологов на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы исследования и рекомендации внедрены в работу ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4», ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 13 Железнодорожного района», ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им.В.Д.Середавина, многопрофильной клиники «Реавиз», ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5» в виде актов внедрения результатов научной работы, получен патент РФ на полезную модель, свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. Сформированный опросник выделяет ведущий симптомокомплекс работы колл-центров и регистратуры для определения маршрутизации пациентов с поражением легочной ткани при оказании медицинской помощи. В период пандемий применено ведение амбулаторного лечения с использованием электронного дневника пациента.

Личный вклад автора

Автором на основе анализа доступных научных публикаций в ведущих научных медицинских журналах и собственных наблюдений сформирована идеология диссертационного исследования, продуман дизайн исследования, цель и задачи работы. Диссертант как врач пульмонолог самостоятельно осуществил

поиск литературных источников, сбор, обработку, оформление и анализ собранных баз данных, разработал этапы исследования, отбор пациентов и их включение в исследование. Автор лично опубликованы основные результаты исследования. Автор принимал непосредственное участие в создании и разработке компьютерных программ, полезной модели, работе на платформе системы поддержки принятия врачебных решений. Написание текста диссертации и автореферата проведены самостоятельно автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021), НИОКТР № 121051700033-3.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальностей: 3.1.29. Пульмонология. Область науки: 3. Медицинские науки, и направлениям исследования: пунктам 2. Клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях. 4. Диагностика и

клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных. 7. Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней органов дыхания.

Публикации по теме диссертации

Диссертант имеет 109 печатных работ, из них по теме диссертации опубликована 31 работа, из них 27 в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий, из них 11 статей в журналах из перечня ВАК по специальности 3.1.29. Пульмонология, 8 статей в журналах Scopus. Получены патент РФ на полезную модель, 5 свидетельств о регистрации программ ЭВМ, 4 свидетельства о регистрации баз данных, 10 актов внедрения в практику результатов научной работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 222 страницах текста, содержит 32 таблицы, 40 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, пяти глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 296 наименований источников, из которых 158 отечественных и 138 зарубежных источников.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

1.1 Анализ ситуации по респираторным инфекциям в период распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях пульмонологического отделения многопрофильного стационара

В конце января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в Китае чрезвычайной ситуацией с международным значением в общественном здравоохранении. В Российской Федерации первые случаи были зарегистрированы в апреле 2020 года. В Самарской области число инфицированных увеличивалось в среднем на 17 человек в день. Изначально новый вирус назывался 2019-nCoV, однако впоследствии международный комитет по таксономии вирусов утвердил название возбудителя этой инфекции – SARS-CoV-2 [95,146, 172, 213].

ВОЗ официально объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, 11 марта 2020 года [165]. Это 11-я пандемия, зарегистрированная в XX и XXI веках. В своем заявлении ВОЗ подчеркнула, что распространение вируса можно остановить, если страны мира предпримут ряд действенных мер, включая раннюю диагностику коронавирусной инфекции, изоляцию инфицированных пациентов и тщательное отслеживание их контактов.

Несмотря на усилия, предпринятые как Китаем, так и ВОЗ для предотвращения масштабных вспышек заболевания, к февралю 2020 года эпидемия охватила, по меньшей мере, Южную Корею, Иран и Италию, а к началу

марта вирус уже распространился на многие другие страны, что привело к его признанию пандемией [238].

К маю 2020 года в мире вирусом SARS-CoV-2 было инфицировано более 4 млн человек, погибло более 300 000 пациентов [132].

Оценена динамика числа зараженных и умерших от COVID-19 с 2020 по 2024 гг. (рисунок 1).

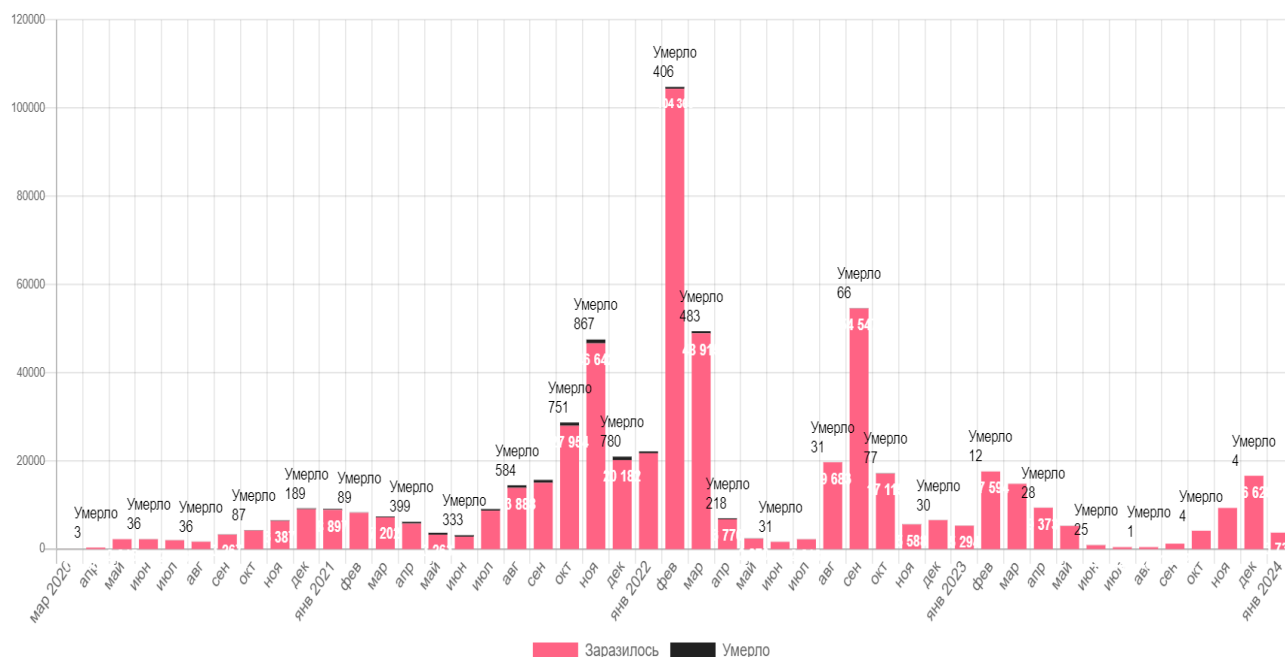


Рисунок 1 - Число зараженных и умерших от COVID-19 за период с марта 2020 года по январь 2024 года (ось абсцисс – месяцы, ось ординат – число людей, n)

В Самарской области перепрофилировали 5601 койку для пациентов с COVID-19, из них: 2 684— без кислорода, 2 019 —с кислородом без ИВЛ, 427 —с ИВЛ без реанимации, 471—реанимационные с ИВЛ. Первый случай «необычной» пневмонии был зафиксирован в пульмонологическом отделении городской больницы, оказывающей экстренную круглосуточную пульмонологическую помощь жителям города.

Пациенты из-за возникшей паники, часто прибегали к самолечению, следуя советам своих знакомых и близких из-за высокой загруженности врачей и опасения дополнительного заражения при посещении лечебных учреждений.

За 2020 год с мая по декабрь выбыло из пульмонологического стационара 2839 больных с диагнозами U07.1, U07.2. Умерло 186 пациентов, показатель общей летальности составил 6,6, летальность до суток – 0,6 (17 больных), средняя длительность пребывания на койке 12,7 суток. За 10 месяцев 2021 года выбыло 4735 пациентов, общая летальность была 13,7 (648 больных), досуточная летальность 0,74 (35 пациентов, средняя длительность пребывания на койке 13,08 суток. В 2020 году общее число поступивших на стационарное лечение составило 2080 человек, из них с новой коронавирусной инфекцией – 1850 человек. Число пациентов с идентификацией коронавируса COVID-19 (U07.1) составило 900 человек, с новой коронавирусной инфекцией без идентификации коронавируса COVID-19 (U07.2) – 950 человек.

В 2021 году показатель госпитализированных составил 5850 человек, при этом число пациентов с новой коронавирусной инфекцией достигло максимума (5580 человек), из них пациентов с идентификацией коронавируса COVID-19 – 3820 человек, с отрицательным анализом ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 – 1760 человек. С 2022 года наблюдался спад числа пациентов с коронавирусной инфекцией, общее число госпитализированных в пульмонологический стационар составило 6530 человек, из них пациентов с НКИ – 1760 человек (рисунок 2).

Пациентов, имеющих положительный тест на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – 1390 человек, с отрицательным результатом теста ПЦР – 370 человек. В 2023 году общее число госпитализированных составило 12120 человек, при этом пациентов с коронавирусной инфекцией – 30 человек, все они имели подтвержденную методом ПЦР идентификацию РНК вируса SARS-CoV-2. На 2024 год показатель числа госпитализированных составил 14060 человек, 71 пациент был госпитализирован с диагнозом коронавирусной инфекции с поражением легких, из них большинство (n=70) имели положительный анализ ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 (рисунок 3).

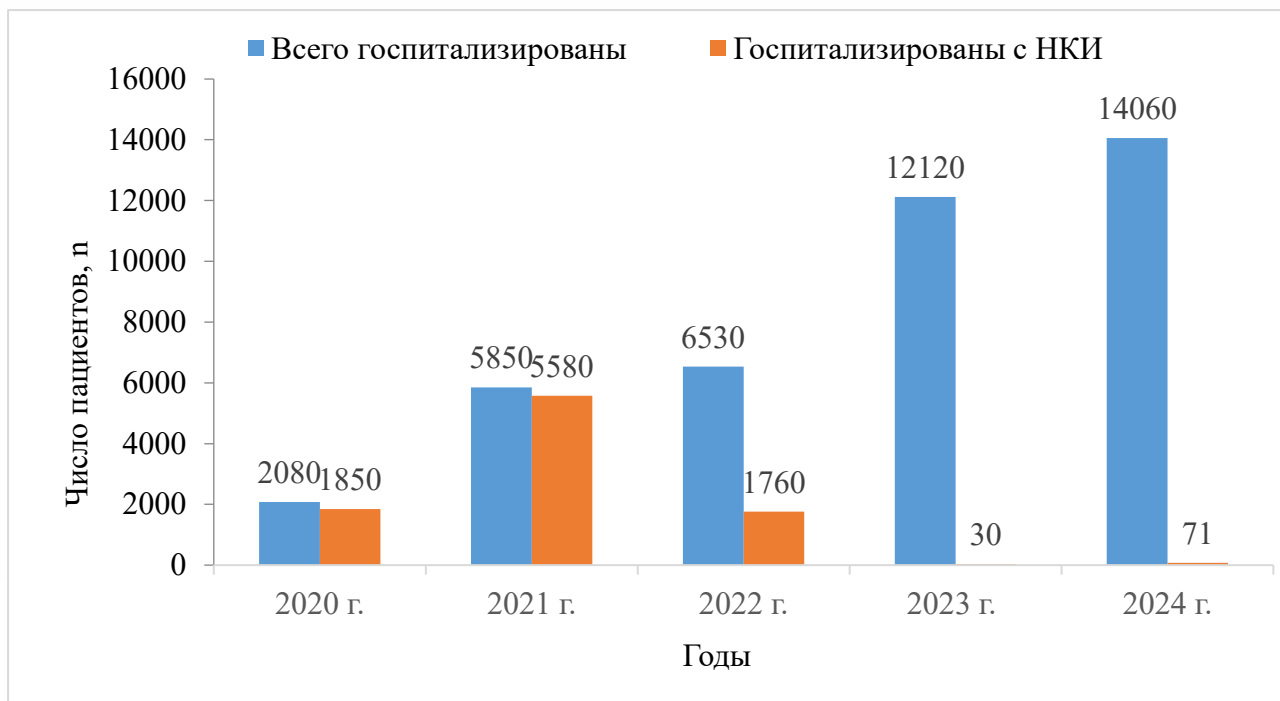


Рисунок 2 - Динамика общего числа госпитализированных в пульмонологический стационар пациентов ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4» (n)

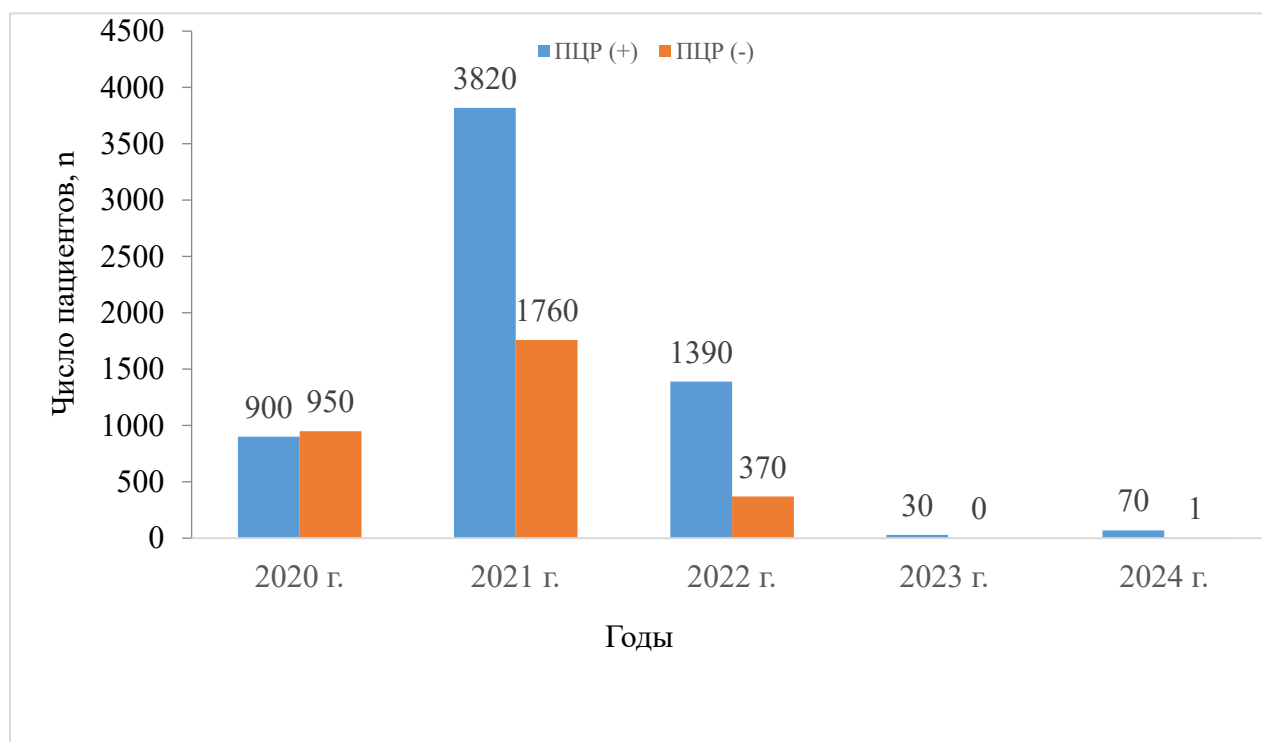


Рисунок 3 - Динамика числа госпитализированных пациентов в пульмонологический стационар в зависимости от результата ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 (n)

Число летальных исходов среди пациентов с диагнозом коронавирусной инфекции имело свою динамику по годам и составило в 2020 году 27 для больных с диагнозом U07.1 для пациентов без идентификации РНК вируса в назофарингеальном мазке методом ПЦР (U07.2). В 2021 году показатель летальности составил 400 и 70 для пациентов с диагнозами U07.1 и U07.2 соответственно. В 2022 году наблюдалась положительная динамика в отношении количества летальных исходов, для пациентов с идентификацией вируса SARS-CoV-2 оно составило 140, для пациентов с отрицательным результатом теста на обнаружение РНК SARS-CoV-2 – 30 (рисунок 4).

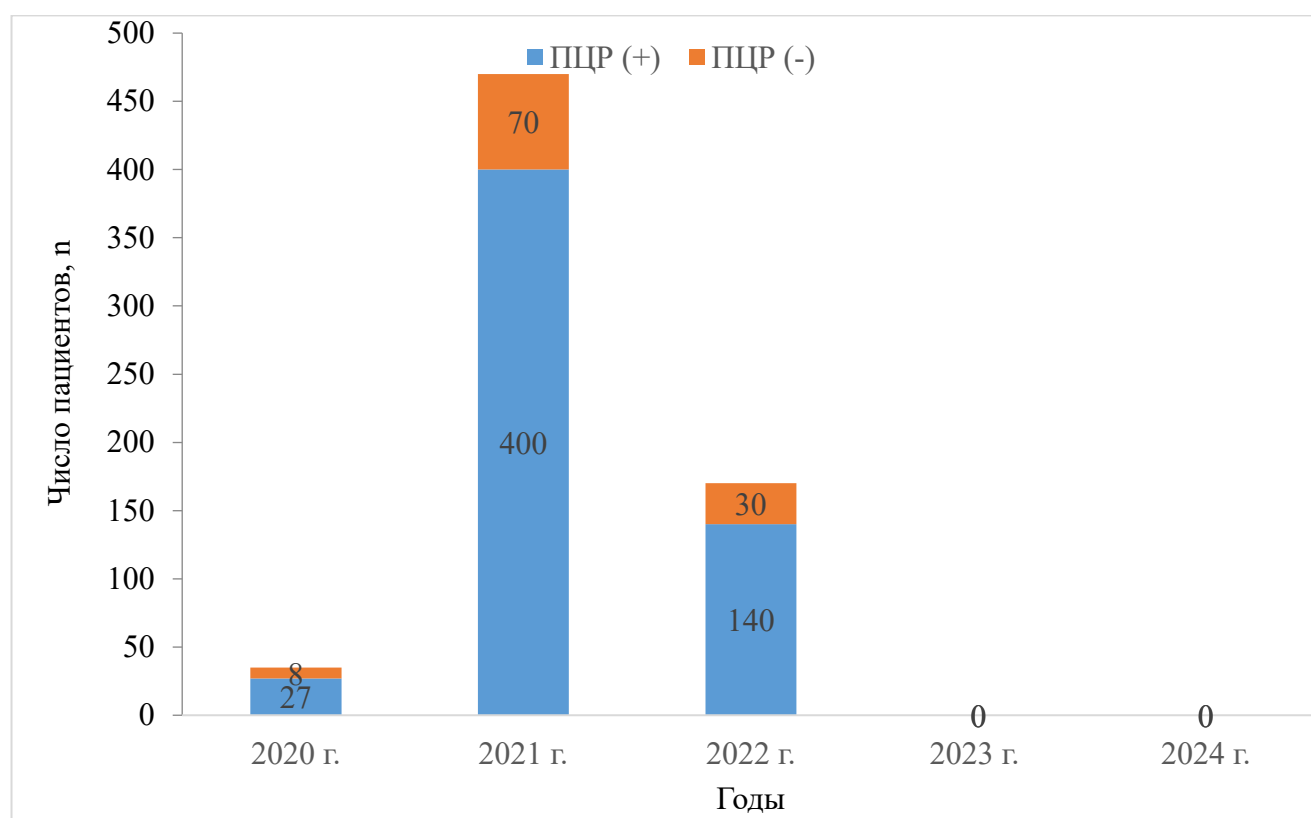


Рисунок 4 - Результаты ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 среди умерших пациентов по годам (n)

В пульмонологическое отделение, перепрофилированное в госпиталь для оказания помощи пациентам с инфекцией COVID-19 поступали пациенты с неспецифическими бактериальными пневмониями. Число умерших от таких

пневмоний составило в 2020 году 5 человек, в 2021 году – 8 человек, в 2022 году – 90 человек, в 2023 и 2024 годах 200 и 150 человек соответственно (рисунок 5)

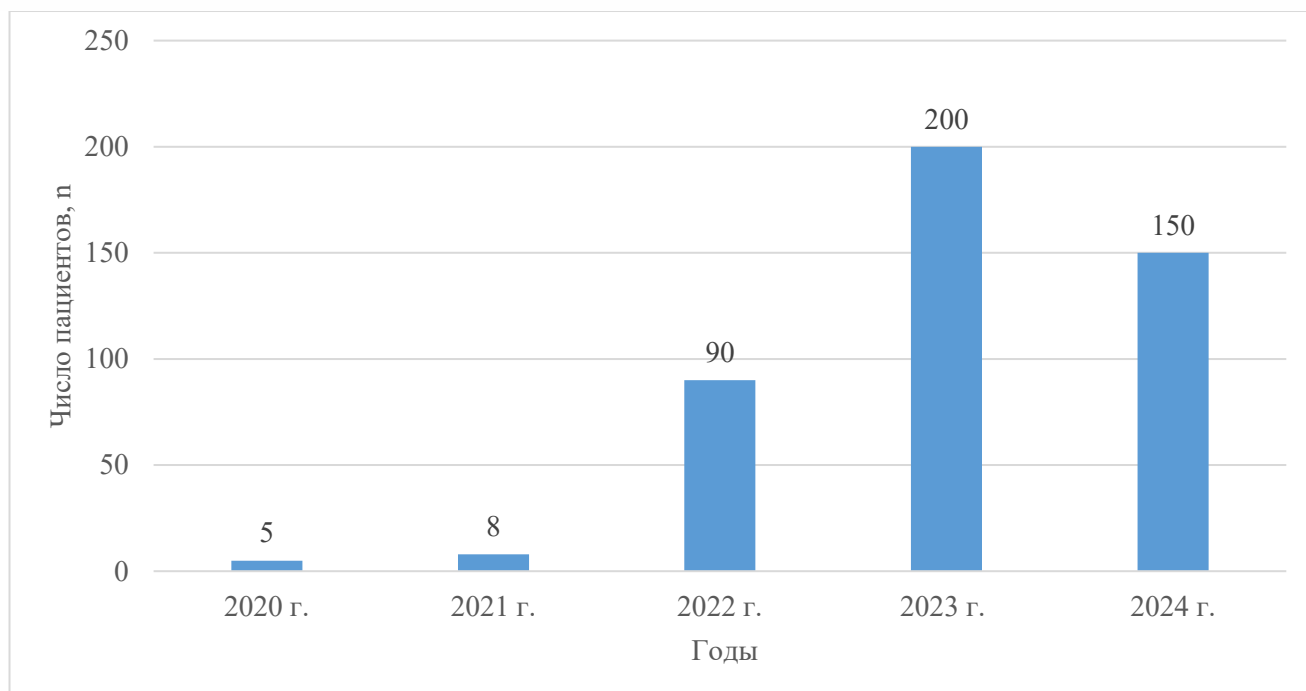


Рисунок 5 - Динамика числа пациентов с бактериальной внебольничной пневмонией с летальным исходом (n)

Основными проблемами и трудностями в период работы госпиталей для больных COVID-19 в пандемию были резкий рост числа заболевших, необходимость оперативного перепрофилирования коечного фонда, потребность в специальном оборудовании, вынужденная необходимость перестановки приоритета и снятие на неопределенные сроки плановых задач мероприятия по оказанию медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, общая стрессогенная обстановка в обществе. Разработка методов лечения требовала времени, было создано множество временных клинических рекомендаций, продолжался поиск способов лечения с высоко доказанной эффективностью. Для раннего распознавания начала и оценки прогноза эпидемии используются недельные эпидемические пороги, такие критерии как базовые линии и пороги интенсивности эпидемии. Все эти критерии используются, когда уже практически очевидно начало пандемии, что делает актуальным поиск новых подходов и

критериев к диагностике однократных случаев заболеваний с риском широкого распространения.

1.2 Особенности клинического течения и исходы на фоне COVID-19

Основным органом, который поражается при COVID-19, являются легкие. Механизмы, лежащие в основе патогенеза легочных поражений при НКИ продолжают исследоваться и мнения ученых по этому вопросу варьируются [43, 129, 130].

Проникновение коронавируса в клетки человека зависит от его способности связываться с определенными клеточными рецепторами и от активности протеаз, которые представляют S-белок вируса [109].

Предполагаемым рецептором для SARS-CoV-2 является экспрессируемый фермент ACE2 на альвеолярных клетках II типа [221]. Несмотря на то, что ACE2 имеет низкую экспрессию в легких, которые являются основным целевым органом для коронавирусов, возникает предположение о наличии дополнительных корецепторов, которые могут содействовать инфекции SARS-CoV-2 [209].

Часть исследователей считает, что ключевым моментом патогенеза COVID-19 является влияние вируса на процессы газообмена в легких через взаимодействие с порфирином. Транспорт кислорода к тканям и углекислого газа обратно в легкие осуществляется с помощью гемоглобина, который состоит из иона железа и белка порфирина. Одно из исследований показало, что белок, кодируемый геном ORF8, а также поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 могут связываться с порфирином, оказывая влияние на β -цепочку гемоглобина. В результате этого взаимодействия нарушается способность гемоглобина переносить кислород и углекислый газ, что приводит к изменению газообмена и развитию острого поражения легких [144, 229, 247].

Другая часть исследователей придерживается мнения, что в основе патогенеза COVID-19 лежит реакция иммунной системы на вирус. При заражении клеток вирусом SARS-CoV-2 происходит репликация вирусной РНК с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Вирусные частицы, производимые в зараженных клетках, выходят из них путем почкования, при этом они захватывают мембранные компоненты хозяина. Это означает, что SARS-CoV-2 может инфицировать клетки, но, в отличие от безоболочечных вирусов, он не вызывает их лизиса и не наносит прямого повреждения. Поражение легких, таким образом, связано с иммунным ответом организма, который «атакует» и уничтожает инфицированные клетки [37, 162].

Исследование влияния вируса на иммунную систему показало, что общее количество Т-клеток в организме снижается в период инфекции COVID-19. При этом Т-клетки у пациентов с COVID-19 демонстрируют значительно более высокие уровни экспрессии маркеров PD-1 и Tim-3 по сравнению с здоровыми людьми. PD-1 — это мембранный белок, который играет важную роль в дифференцировке иммунных клеток, тогда как Tim-3 является специфическим маркером для некоторых типов Т-лимфоцитов [109, 176].

Вирус SARS-CoV-2 использует различные механизмы для подавления интерфероногенеза и уклонения от иммунного ответа. В клетках существует сложная система передачи сигналов, которая позволяет секретировать разнообразные цитокины. В зависимости от вирулентности вируса и функционального состояния инфицированных клеток, эти цитокины могут выполнять как защитные функции, так и способствовать развитию неконтролируемого воспаления, что в свою очередь может привести к серьезным патологическим реакциям и даже гибели организма [171, 189, 193, 196, 211, 258, 271].

Патогенез COVID-19 также включает в себя явления цитокинового шторма и гипервоспаления, которые являются основными механизмами, способствующими развитию новой коронавирусной инфекции [109, 262]. Возможно, именно эти

факторы, в частности вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, приводят к фатальным исходам и мультиорганной патологии [231, 246, 259].

Об окончании пандемии COVID-19 было объявлено 5 мая 2023 года, но до сих пор ощущаются ее глубокие социальные и экономические последствия [143].

Огромные изменения произошли в системах здравоохранения, экономике, образовании и социальных отношениях, что потребовало от стран гибкости и адаптации к новым условиям. Важно отметить, что вызовы, с которыми столкнулось человечество в результате пандемии, продолжают оказывать влияние на глобальные процессы, формируя новые реалии и тенденции в обществе [45, 69]. Инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, с самого начала проявила разнообразие клинических симптомов и широкий спектр тяжести заболевания и может развиваться у людей вне зависимости от гендера, расы и возраста [71, 110, 127, 166, 275].

Коронавирусная инфекция могла протекать как в легкой, так и в тяжелой форме. Низковирулентные вирусы CoV чаще локализуются в верхних дыхательных путях и практически не опускаются на уровень альвеол. Как следствие, это сопровождается легким течением заболевания и минимальной симптоматикой, а нередко и полным отсутствием таковой [184, 222]. В большинстве случаев инфекция протекала в легкой форме, пациенты не испытывали никаких симптомов до диагностики. Наиболее распространенными жалобами были интоксикационные и респираторные в виде одышки, кашля, боли в горле, усталости, общего недомогания [109]. Недостаточная информированность привела высокому распространению самолечения среди пациентов, отказу от квалифицированной медицинской помощи, и обращению за советом к друзьям и родственникам [86, 160].

В более тяжелых случаях было повышение температуры тела, у пожилых людей и лиц с сопутствующими заболеваниями развивалась пневмония, ОРДС и полиорганная дисфункция [9, 86, 132, 137, 139]. В этом случае нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки совместно с секретированными цитокинами и

хемокинами могут способствовать повреждению легочной ткани, развитию местного отека и тяжелой пневмонии. Вероятность подобного исхода увеличивается с возрастом [244, 253].

Основным и наиболее опасным осложнением была признана вирусная пневмония с двусторонним поражением легких [115]. Развитие тяжелых повреждений в нижних дыхательных путях может сопровождаться неконтролируемой секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов, квалифицируемой как цитокиновый шторм [76, 77, 249, 256].

Значительное количество пациентов, госпитализированных в этот период с респираторными заболеваниями и подозрением на новую коронавирусную инфекцию, получали отрицательный результат по тесту ПЦР на SARS-CoV-2 [38, 266]. Однако, в соответствии с данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки устанавливался диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, высоковероятная по КТ» [158]. Тесты для выявления COVID-19 демонстрировали различные уровни надежности и точности.

Пациенты с COVID-19 не чувствовали одышки на начальных стадиях. Затем одышка была одной из ярко-выраженных жалоб при COVID-19 вследствие кислородного голодания. На КТ легких изменения проявлялись чаще после трех дней заболевания. [5]. Состояние часто соответствовало средней или тяжелой степени. [4].

Осложняли прогноз сопутствующие патологии [10, 57, 103, 283] Вирусная природа перикардита отмечается в 30%, однако в период пандемии, встречались случаи развития перикардита у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [104]. Сопутствующая патология по-разному влияла на иммунную систему, реактивность организма и течение заболевания [145]. Люди пожилого возраста имели больший риск тяжелого течения [4, 55, 58, 108].

Имеются данные о гендерных различиях в течении болезни. Более высокая смертность была у мужчин. Восприимчивость к вирусным инфекциям имела отличия у мужчин и женщин [38, 44, 102, 201, 215]. Во многих работах большую

заболеваемость мужчин связывают с большим наличием у них сопутствующих заболеваний [10-12, 112, 207, 267].

У женщин иммунный ответ на инфекцию лучше, чем у мужчин [13, 85, 88, 280]. Содержание иммуноглобулинов и антител у женщин выше, чем у мужчин [115, 170, 187, 208, 291].

Хотя респираторные симптомы преобладают в клинической картине коронавирусной инфекции 2019 года, существует множество сообщений о желудочно-кишечных симптомах у некоторых пациентов, что позволяет предположить, что кишечник может быть органом-мишенью для вируса [188]. Действительно, рецептор SARS-CoV-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) — в высокой степени экспрессируется в дифференцированных энтероцитах. В органоидах тонкой кишки человека энтероциты легко инфицировались SARS-CoV и SARS-CoV-2, что было продемонстрировано конфокальной и электронной микроскопией [220].

Вопросы оказания помощи населению в период пандемии имели сложный эволюционный путь [35, 40, 48, 68, 133]. За время пандемии было выпущено 18 версий Временных методических рекомендаций (ВМР). Данный факт подтверждает поисковый подход к постоянному стремлению их совершенствования. Анализ версий показывает изменение подходов к тактике лечения и выбору лекарственных препаратов. Наибольшие споры вызывало назначение антибиотиков. [Временные методические рекомендации. Версия 2 (03.02.2020)]. Практически через месяц они были включены в схемы лечения [Временные методические рекомендации. Версия 3 (03.03.2020).]

В четвёртой версии при «пневмонии тяжелого течения» в режиме упреждающей терапии рекомендовалась антимикробная терапия. Изменения или отмену такой терапии производили после микробиологического исследования в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ от 27 марта 2020 г.

Определена тактика лечения пневмонии, развившейся при переводе на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) во временных методических рекомендациях, 5 версия (08.04.2020) [106, 153, 154, 181, 185]

По данным предыдущих эпидемий гриппа в 2009-2010 гг. и вспышек коронавирусной инфекции (2004 г., 2012 г.) [72, 137] рекомендовано эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с азитромицином или респираторным фторхинолоном у отдельных категорий пациентов (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) [154]. В версиях VIII и IX была озвучена необходимость использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию с целью уменьшения нагрузки на медицинский персонал. Значительные изменения в X версии получила стратегия применения антибактериальной терапии на амбулаторном и стационарном лечении [18] у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 месяца антибиотики более 2 дней и не имеющих других факторов риска и пациенты с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП) с сопутствующими заболеваниями и/или принимавших за последние 3 месяца антибиотики более 2 дней и/или имеющих другие факторы риска. К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение более 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней [15, 126, 154]. В дальнейших версиях продолжались дополнения [154, 230]. Создание Временных методических рекомендаций на основе научно обоснованных подходов показывало перспективу совершенствования при динамичной эпидемиологической обстановке с возможностью адаптации к меняющимся условиям.

В международных регистрах и когортных исследованиях сообщалось о высоком уровне госпитальной летальности, но показатели резко отличаются по всему миру, диапазон значений широк - от 7,6 до 26% [242, 292, 294].

Эти колебания могут быть связаны с множеством факторов, в том числе со сроками и длительностью исследований, различиями в госпитализации, демографическими отличиями [38, 41, 272, 280, 292].

В работе Смирновой М.С. с соавторами ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов, умерших в январе-феврале 2021 г. Из пролеченных в 2021 г.- 9384 пациентов умерло 984 (летальность 10,49%). У 78 (92,85%) умерших было 2 и более сопутствующих заболеваний - по частоте лидировали кардиальная патология, хроническая болезнь почек и болезни эндокринной системы. У 92,85% умерших в январе-феврале пациентов имела место полиморбидность [128].

Практически во всех работах отмечено, что при летальных исходах пациенты имели хронические заболевания, среди которых преобладала кардиоваскулярная патология [9,13, 36], коморбидная патология [16, 22, 132, 282].

Пациенты, больные COVID-19, имеющие сердечно-сосудистые заболевания имеют повышенный риск тяжелого заболевания и смерти. Было доказано что течение COVID-19 сопряжено с многочисленными прямыми и непрямыми сердечно-сосудистыми осложнениями, включая острое повреждение миокарда, миокардит, аритмии и венозную тромбоэмболию. Исследуемые методы лечения COVID-19 могут иметь побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, а течение вирусной инфекции может поставить под угрозу быструю сортировку пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не связанных с COVID-19 [62, 97, 155, 191].

Ведущим патогенетическим синдромом при COVID-19, приводящим к смерти пациента, была дыхательная недостаточность (ДН) [164]. Причиной резкого ухудшения состояния является острый респираторный дистресс-синдромом (ОРДС), острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, септический шок, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность. В литературе не

удалось найти достоверных сведений о частоте и механизмах поражений и их морфологических проявлениях [284]. Высказываются предположения о возможном значении генерализации коронавирусной инфекции в виде «цитокинового шторма» и, как следствие, повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови. Важное значение при этом придается поражению эндотелия сосудов [250, 288]. В ряде работ на основании теоретических предпосылок постулируется ведущая патогенетическая роль аутоиммунных механизмов [204, 256].

1.3 Вопросы диагностики и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 при поражении легочной ткани

1.3.1 Паттерн «матового стекла» при компьютерной томографии как критерий диагноза COVID-19

Вирусное поражение легких, ассоциированное с COVID-19, чаще всего проявляется картиной «матового стекла» при проведении КТ [43, 150].

Ограниченные ресурсы и высокая заболеваемость COVID-19 требовали ускоренной диагностики и стратификации (разделения) пациентов по одному важному признаку «матового стекла» при компьютерной томографии. Для этого широко применялась компьютерная томография (КТ), позволяющая разделить группу больных: не-COVID-19, возможный COVID-19 и наиболее вероятный COVID-19 [64,192].

Симптом (или паттерн) «матового стекла» характерен для многих заболеваний лёгких. Выявление паттерна «матового стекла», утолщение бронховаскулярной и междольковой перегородок являются характерными признаками интерстициального отека легких [81,263].

По данным метаанализа Kim, в котором оценена диагностическая эффективность КТ грудной клетки в диагностике COVID-19, чувствительность КТ составила 94% (95% ДИ: 91%, 96%) и специфичность - 35% (95% ДИ: 26%, 50%) [217]. Эти результаты указывают на то, что использование КТ грудной клетки может привести к большому количеству ложноположительных результатов, увеличению медицинских расходов и рабочей нагрузки, увеличению тревожности пациентов [33].

Наиболее часто описываемыми с признаками, напоминающими COVID-19 были вирусные инфекции, включают грипп, цитомегаловирус и другие коронавирусы [211, 227, 287].

При дифференцировании отека легких на фоне подозрений на COVID-19 необходимо учитывать анамнез острого сердечного события или прогрессирования сердечной недостаточности, которые могут свидетельствовать о кардиогенной природе отека, но также важно помнить, что отек легких может быть маркером кардиальных заболеваний, связанных с COVID-19 [163].

Для решения проблемы распознавания патологий грудной клетки активно стали разрабатывать анализ КТ с использованием технологий искусственного интеллекта, учитывая большой объем данных стали применяться сверточные нейронные сети [61]. Данное направление продолжает развиваться и уже разработанные технологии применяются в рамках Московского эксперимента ИИ.

1.3.2 Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее противоречия в определении SARS-CoV-2

Основной методикой для детекции РНК SARS-CoV-2 является амплификация нуклеиновой кислоты с использованием ПЦР [86, 175, 241, 255, 264, 271].

Следует отметить, что уровень вирусной нагрузки может значительно варьировать в зависимости от типа диагностического материала. Исследования показали, что в течение первой недели после начала заболевания количество РНК SARS-CoV-2 в образцах может колебаться от 10^2 до 10^{11} копий на миллилитр [45, 123]. Максимальная концентрация вируса в дыхательных путях, как правило, наблюдается в период с 3-4-го до 5-6-го дня заболевания, при этом в мазках из носа обычно обнаруживается большее количество вирусной РНК по сравнению с мазками из зева. Эти данные подтверждают необходимость использования различных типов образцов для более полной оценки вирусной нагрузки и эффективного мониторинга течения заболевания [81, 270].

Результат обнаружения РНК SARS-CoV-2 в образцах часто не совпадает и может меняться по мере течения заболевания, а так же отличаться у разных пациентов. из образцов из верхних и нижних дыхательных путей [86, 241, 271].

Имеются разные данные по результатам тестирования. В исследовании Xiong Wang et al при проведении ПЦР мазков из носоглотки в 73,1% случаев был положительный результат, в то же время из ротоглотки - отрицательный, [275]. В мокроте значительно более высокий процент выявления, чем из мазков из горла ($p=0,001$) [86, 224].

Результаты анализа также зависят от сроков заболевания. В первые две недели SARS-CoV-2 чаще обнаруживается в мокроте, тогда как при анализе мазков из зева результаты чаще сомнительные даже через 8 дней после появления первых симптомов [86, 240, 270, 286].

Важно признать, что точность результата зависит от качества забора мазка, и поэтому крайне важно, чтобы мазок был получен надлежащим (и безопасным) образом [86, 241].

Есть множество нерешенных вопросов, проблем и противоречий, связанных с тестированием на вирусную РНК. Во-первых, РНК с течением времени разрушается, что негативно сказывается на результатах теста [31, 86, 202, 290, 293].

Проведение ПЦР при госпитализации в стационар приобретало особую важность, необходимую для диагностики и лечения пациентов [180, 183]. Corman et al предложили трехэтапный подход для диагностики SARS-CoV-2 [183].

Другая широкая категория тестов направлена на обнаружение IgM, IgA, IgG [228, 270, 293].

В мета-анализе, в котором была проведена оценка 16 тестов, процент ложноотрицательных результатов варьировался от 10 до 44% [86,174].

1.3.3 Гематологические и метаболические сдвиги в крови пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 при поражении легких

При обследовании пациентов в первую очередь оцениваются гематологические отклонения для понимания клинической картины заболевания [24, 25, 26, 66, 159, 194]. Наиболее распространенными гематологическими изменениями на этапе первичного обследования пациентов с COVID-19 отмечены лимфоцитопения [26, 205, 251], нейтрофилия [178, 234, 245], эозинопения [289, 226] и выраженная тромбоцитопения, наблюдаемая у 35% пациентов, либо менее выраженный тромбоцитоз [228]. В некоторых исследованиях также было отмечено наличие атипичных лимфоцитов и лейко-эритробластоза [24,195, 233, 239].

Данные многочисленных исследований показывают, что количественные параметры клеток крови у пациентов с COVID-19 крайне гетерогенны [24, 178, 205, 234, 245, 251, 276, 296]. Например, работа Zini G. et al. (2020 г.) продемонстрировала, что у 35% пациентов абсолютное количество нейтрофилов в первые дни госпитализации превышало 5×10^9 клеток/л. Однако, уже через неделю после начала лечения наблюдалась тенденция к снижению данного показателя до $1,48 - 3,23 \times 10^9$ клеток/л у половины этих пациентов [296].

Наличие плазмцитотидных лимфоцитов в периферической крови зафиксировано в исследовании Osman J. et al. (2020). Авторы утверждают, что эти клетки являются специфичными для COVID-19, так как их не наблюдают ни у здоровых людей, ни у пациентов, инфицированных другими вирусами, такими как вирус гриппа, вирус Эпштейна-Барра и парвовирус B19 [24, 239]

Изменения в иммунологическом состоянии соотносятся с различными метаболическими параметрами, указывающими на развивающееся воспаление. В частности, ряд авторов свидетельствует о появлении гипоальбуминемии, повышении уровня ферритина, С-реактивного белка, а также активности аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы, что коррелирует с тяжестью состояния пациентов [19, 66, 117, 269].

У пациентов с COVID-19 также фиксировались случаи лейкопении [195] и лимфопении [212]. Это указывает на то, что вирусное воздействие затрагивает как врожденные, так и специфические механизмы иммунного ответа [218]. Эндотелиит, вызванный COVID-19, может объяснять системное нарушение микроциркуляции в различных органах у пациентов с COVID-19 [243, 250].

Ключевым аспектом патогенеза COVID-19 является влияние на систему свертывания крови [96]. Известно, что нарушения в работе свертывающей системы являются значимым фактором, способствующим тяжелому течению заболевания и летальным исходам. Тяжелые формы связаны с изменениями в системе свертывания крови, в основном характеризующимися повышением уровня D-димера и фибриногена, что повышает риск тромбоза, в частности тромбоэмболии легочной артерии [265]. У пациентов при госпитализации наблюдались значительно более высокие уровни D-димера и продуктов распада фибрина, а также увеличенные протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время по сравнению с выжившими пациентами ($p < 0,05$). У 71,4% умерших и у 0,6% выживших пациентов изменения в системе гомеостаза соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [223].

В легких 8 из 10 пациентов, скончавшихся от COVID-19, были обнаружены фибриновые тромбы в мелких легочных артериолах, что свидетельствует о серьезной активации коагуляционного каскада [177].

Эндотелиальный отек и большое количество легочных мегакариоцитов в легочных капиллярах являлись также показателями активации коагуляционного каскада [177, 265].

Признаки гиперкоагуляции были выявлены у большинства инфицированных лиц, как с легким, так и с субклиническим течением заболевания, как на домашнем лечении, так и в стационаре. Крупный мета-анализ, проведенный на материалах Scopus, Medline и Web of Science, включавший данные о 1779 пациентах из 7 исследований, показал, что тромбоцитопения является независимым фактором риска тяжелого течения заболевания и требует обязательной госпитализации. Аналогичные выводы были сделаны в отношении лимфопении, а также прокальцитонина и уровня плазмينا, что также является важным для оценки риска для пациентов с сопутствующими заболеваниями [75, 212]. Системная воспалительная реакция после заражения SARS-CoV-2 увеличивает выработку провоспалительных цитокинов, приводит к поражению многих органов и повышает уровень смертности [74, 206, 219].

Продemonстрировано выраженное снижение абсолютного количества эритроцитов, зависящее от тяжести заболевания, а также их гипохромия, сохраняющаяся даже на 7–14-й день после клинической манифестации инфекции, сопровождающиеся уменьшением концентрации гемоглобина, более выраженными, чем при вспышках сезонного гриппа в совокупности с прогрессивным нарастанием скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [173, 277, 279].

При мониторинге различных лабораторных показателей, увеличение уровня С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и лактатдегидрогеназы связано с тяжестью пневмонии, выявленной на КТ легких [268]. Отмечено существенное повышение провоспалительных цитокинов при заболевании и снижение этих цитокинов на фоне восстановления Т-клеток [167, 273, 276].

1.4 Вопросы дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходные клинико-рентгенологические проявления в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19

В период пандемии отмечены трудности в дифференциальной диагностике заболеваний, имеющих сходные клинико-рентгенологические проявления [1, 80, 152, 295]. В условиях пандемии часто пациенты расцениваются с вероятным COVID-19 при характерной клинико-рентгенологической картине [182, 248, 252, 254].

Это может привести к накоплению ошибок [186, 210] и постановке диагноза COVID-19 у пациентов с иными заболеваниями. В период пандемии необходимо настроить процесс клинического мышления врачей, для дифференциальной диагностики COVID-19 [63].

В статье исследователей из Японии представлены заболевания у госпитализированных с подозрением на COVID-19. COVID-19, подтвержденный методом ПЦР, имели 54% пациентов, остальные заболевания имели широкий спектр: 14,3% - бактериальные пневмонии, 4,8% - фарингит, 3,6% - туберкулез легких, 3,6% - острая сердечная недостаточность, 2,4% - пневмоцистная пневмония (ПП), 2,4% - злокачественные новообразования легких, 2,4% - бронхит, 2,4% - септический шок, 10,7% - иные причины [32, 46, 60, 135, 161, 197].

Эпидемия ВИЧ/СПИДа, начавшаяся почти полвека назад, продолжается и в настоящее время. Основная причина заболеваемости и смертности людей, живущих с ВИЧ – это инфекции дыхательных путей. В период пандемии появились значительные трудности в дифференциальной диагностике заболеваний, имеющих сходные клинико-рентгенологические проявления [1, 4, 5]. При поступлении в инфекционный госпиталь анамнез ВИЧ-инфекции или другого иммунодефицитного состояния часто отсутствует, или пациенты скрывают этот факт [23, 161].

В условиях высокого потока пациентов приоритетным диагнозом являлся COVID-19 [4, 5, 13].

Необходимость проведения дифференциальной диагностики возникает у лиц с ВИЧ в первую очередь с ПП, вызванной дрожжеподобным грибом *Pneumocystis jirovecii*.

Несмотря на различную этиологию и патогенез, поражение легочной ткани при COVID-19 и ПП имеет много схожих характеристик: жалоб, рентгенологических особенностей и лабораторных данных. Диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией сложна из-за отсутствия патогномоничных клинических признаков, сочетания нескольких оппортунистических заболеваний одновременно на фоне глубокого поражения системы иммунного ответа при продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, а также из-за трудностей лабораторного анализа ввиду отсутствия точных специфических критериев [27].

В отечественной и зарубежной литературе уже описаны такие случаи. Среди них немалый удельный вес занимает ПП, для которой характерно «матовое стекло» на КТ [94].

В условиях пандемии необходимо уделить особое внимание диагностике поражений легких, вызванных вирусами SARS-CoV-2 и ВИЧ, поскольку оба вируса могут существенно ухудшать функциональное состояние органов дыхания и нередко приводят к серьезным осложнениям. [91, 182]. Двусторонние затемнения по типу «матового стекла» часто по данным КТ выявляются как при ПП, так и при COVID-19 [27, 186, 252, 253]. ПП чаще развивается при количестве CD4+Т-лимфоцитов менее 200кл/мкл, лимфопения характерна как для ПП, так и для многих случаев COVID [33, 114, 169, 179, 199, 216, 260].

Подавление иммунитета, вызванное вирусом SARS-CoV-2, может привести к определённым трудностям в диагностике и лечении туберкулёза. Кроме того, длительная лимфопения, гипervоспаление, повреждение лёгочной ткани и дисбаланс в подгруппах CD4+ Т-клеток, связанные с COVID-19, могут

способствовать распространению *M. tuberculosis* и прогрессированию заболевания [188, 261].

Инфекция COVID-19 оказала глубокое влияние на туберкулезную инфекцию и иммунный ответ больных туберкулезом, инфицированных SARS-CoV-2 [86, 274]. Такие изменения могут оказывать основное влияние на развитие и дальнейшее течение туберкулеза [237, 262].

1.5 Развитие информационных технологий в период эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19

Необходимой помощью населению в период пандемии было оказание информационной и психологической поддержки [82, 90]. Система здравоохранения была вынуждена перепрофилировать лечебные учреждения, обучать врачей разных специальностей, организовывать волонтерское движение [6, 17, 94, 98].

В период начала пандемии было необходимо оказание информационной и психологической помощи населению [17, 82, 93, 105].

Накопительный эффект стресса формировался от ощущения неизвестности, введенных бытовых ограничений, нехватки лекарственных препаратов и средств индивидуальной защиты [6, 7, 8, 168, 232, 236].

Одним из первых направлений в оказании помощи населению была организация колл-центров. Колл-центр (центр обслуживания вызовов) — направление телекоммуникационной отрасли, предназначенное для организации информационно-справочных служб телефонной связи.

Количество пациентов, которые могут принять регистраторы в колл-центре поликлиники за день, очень сильно варьируется и зависит от некоторых факторов. Один звонок может длиться от нескольких секунд (простое подтверждение записи)

до нескольких минут. Средняя продолжительность разговора — 3 минуты. В часах пик (утро, обед) количество звонков значительно увеличивается, что уменьшает количество обрабатываемых заявок одним оператором, время ожидания увеличивается до 15 минут. В условиях низкой нагрузки и высокой автоматизации один регистратор может принять от 50 до 75 звонков в день. В часах пик это число может снизиться до 20-30 звонков [70].

Колл-центры имеют потенциал для интеграции в совершенно новых технологиях цифровой медицины [59, 67, 70, 118, 141, 156].

Цифровая медицина направлена на улучшение медицинской деятельности путем создания новых способов обработки больших объемов данных, добавления специальных сервисов для пациентов, докторов и экспертов в сфере здравоохранения. Цифровое здравоохранение включает электронное здравоохранение, мобильное здравоохранение и телемедицину [29, 79].

Возникшая внезапно и быстро распространившаяся пандемия показала важность и значимость развития телемедицины [3, 101, 124, 125]. В России пандемия COVID-19 ускорила внедрение телемедицины в качестве инструмента борьбы против пандемии [20, 45, 53].

Внедрение дистанционных технологий оказания медицинской помощи требует соответствующего технического оборудования, подготовку и обучение персонала и пациентов, а также решения определенных юридических и этических вопросов. Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности дистанционные технологии не могут заменить традиционного подхода к лечению, контакта врача и пациента [2, 14, 83].

В настоящее время телемедицинские технологии — это информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и/или их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента.

Развитие медицинского обслуживания непрерывно связано с развитием технологий [77, 257]. Пандемия COVID-19 стала мощным стимулом для развития телемедицины как в мире, так и в России [53, 190]. Прежде всего это было связано с колоссальной нагрузкой на здравоохранение, нехватку ресурсов, средств индивидуальной защиты, а главное отсутствие опыта и убедительных клинических рекомендаций на начало пандемии [5-7, 131].

Внедрение телемедицинских технологий стало способом решения некоторых этих проблем [113, 203]. В практике впервые применение телемедицины было отмечено в Европе. Сейчас технологии электронного здравоохранения насчитывает более 30% Европы, большая часть в США.

О роли телемедицины в борьбе с COVID-19 опубликована в качестве комментария одной из первых в Медицинском журнале «Virtually Perfect? Telemedicine for COVID-19». В то время телемедицина может решить многие проблемы в различных ситуациях, но, ее потенциал еще не описан и не принят во внимание с точки зрения пациентов. Значимость телемедицины состоит в том, что она позволяет живущим как в сельской, так и в городской местности, получать доступ к медицинской помощи [200]. Также обеспечивается доступ пациентам, не имеющим надежного транспорта, путешествовать на большие расстояния. В условиях пандемии COVID-19 использование виртуального кабинета более безопасно [73, 113].

Телемедицинская наука обеспечивает разработку и реализацию технологий оказания медицинской помощи с применением дистанционных методов работы ИТ-средствами. Применение телемедицины позволяет выполнить, поставленные перед ней задачи, в двух направлениях: оказании консультационной помощи врачам-коллегам и консультирование больного или его законного представителя [47, 157, 198].

Телемедицина предоставляет медицинские услуги в условиях, когда расстояние является критическим фактором, с помощью информационно-коммуникационных технологии для обмена необходимой информацией [73].

В телемедицине может быть выделен карантинный мониторинг для поддержки соблюдения порядка изоляции, онлайн отслеживания симптомов и запроса пациентом текущих рекомендаций. Направление персонификации при помощи телемедицины, контакт «пациент –врач» оказалась менее эффективным чем «врач – врач» [42, 73, 78, 122, 142]

Следует разделять дистанционные медицинские консультации в целом и телемедицину как один из их вариантов. В числе значимых причин, препятствующих использованию телемедицины, является отсутствие возможности осмотра и личного контакта с пациентом. Удаленное общение с врачом предпочли люди с наличием проблем со здоровьем, привычкой контролировать врачебные назначения и имеющие высокий уровень дохода. [20].

Существенные изменения произошли в области телемедицины в связи с пандемией COVID-19, которые привели к быстрому развитию регулирования, в частности, за счет облегчения условий для практики с помощью телемедицины и ускорения принятия мер по внедрению телемедицинского обслуживания, обеспечения контакта медицинских работников между собой или с пациентом и, при необходимости, с другими специалистами, оказывающими помощь больному [286]. Развитие телемедицины в России начало активно развиваться с 2017 года, после принятия национального проекта "Цифровая экономика". Одной из его главных целей стало развитие телемедицины и создание электронных медицинских записей для всех граждан страны. Опыт внедрения цифровых технологий в медицину показал свою эффективность. Созданы и успешно функционируют государственные информационно-аналитические медицинские системы, такие как “Электронное здравоохранение” и “Личный кабинет пациента”. Это позволило существенно сократить время ожидания пациентов перед посещением специалиста, улучшить доступность медицинской помощи для удаленных и малонаселенных районов, а также повысить качество диагностики и консультаций благодаря применению передовых систем телекоммуникаций и высокоскоростного интернета [65, 107,111].

Применение технологий искусственного интеллекта в Российском здравоохранении является одним из приоритетных направлений реализации национальной стратегии развития искусственного интеллекта в нашей стране. Технологии ИИ перспективны, с их использованием действительно можно решить широкий спектр медицинских задач, повысить качество решений, снизить число медицинских ошибок [28, 29, 52, 92, 119].

Среди программных продуктов для применения в медицине важную долю занимают системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) [29, 87, 120, 140, 149]. Используют два подхода – на основе методов машинного обучения и на основе знаний. Каждый из методов имеет как преимущества, так и недостатки [39, 100, 147].

Методы машинного обучения построены на анализе большого количества данных, и быстрого получения результата. Результат при этом не имеет объяснения и зависит от качества подаваемой информации [29, 30, 54, 58, 68, 99].

Преимуществом систем на основе знаний являются знания лучших экспертов в предметной области, их масштабирование через использование систем ИИ, хорошая объяснимость получаемых результатов, «тонкая» настройка и детализированное описание для решения какой-либо проблемы. Недостатком систем на основе знаний является трудоемкость разработки таких систем [29, 54, 59]. Очень хорошо решаются задачи распознавания изображений и звуков [29, 83, 138, 151].

В электронной форме истории болезни представляется комплексный набор данных (жалобы, анамнез заболевания и жизни, результаты лабораторных и инструментальных исследований, лечения). Диагноз ставится и обосновывается на основе всестороннего анализа всех этих данных, после чего назначается адекватное лечение [52].

Существует множество препятствий как на пути создания, так и на пути широкого внедрения методологий искусственного интеллекта в практическое здравоохранение [29]. Существует определенная сложность вследствие

ограничений наборов данных, на которых производится машинное обучение, недостаточная для реальной клинической практики точность работы моделей, проблемы конфиденциальности и этичности ИИ. В этой связи остро возникают вопросы обеспечения безопасности и предоставления достоверных данных о клинической эффективности в проектах внедрения ИИ в повседневной клинической практике [29, 51, 52, 87, 121].

Таким образом, применение цифровых технологий в медицинских учреждениях должно способствовать прогнозированию возникновения и развития заболеваний, сокращению угроз пандемий и повышению уровня жизни населения и медицинской помощи.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Исследование являлось одноцентровым когортным, данные получены методом сплошного наблюдения. Дизайн исследования комбинированный, смешанный, многоэтапный, включающий элементы ретроспективного анализа (анализ имеющихся данных), кросс-секционного исследования (сравнение групп), проспективного наблюдения (внедрение опросника, применение машинного обучения) и разработки прогностической модели с применением методов искусственного интеллекта (машинного обучения). Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 211 от 07.02.2020).

Объектом исследования явились пациенты с поражением легких, госпитализированные в пульмонологическое отделение в период пандемии COVID-19 с 2020 по 2023 годы с диагнозами коронавирусной инфекции COVID-19 (вирус идентифицирован, U07.1) и коронавирусной инфекции COVID-19 (вирус не идентифицирован, U07.2) и поражением легких.

Пациенты отбирались в соответствии с поставленными целями и задачами. Критериями включения были возраст старше 18 лет, лучевой паттерн «матового стекла» по результатам КТ легких, наличие ПЦР теста на определение РНК SARS-CoV-2, информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: возраст до 18 лет, отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании, беременность, туберкулез легких. Информация о пациентах собиралась с внедрением стандартизированной

формы сбора данных. Демографические показатели включали пол пациента и возраст. Оценивались данные на момент поступления в стационар.

Исследование проводилось в пять этапов (таблица 1).

Таблица 1 – Формирование этапов исследования и характеристика включенных на каждом этапе пациентов

1 этап. Анализ ситуации по респираторным инфекциям в период распространения НКИ в условиях пульмонологического отделения многопрофильного стационара	Общеклиническая характеристика пациентов с НКИ, госпитализированных с поражением легочной ткани в зависимости от результата ПЦР-теста SARS-CoV-2	92 пациента, госпитализированных в пульмонологическое отделение
	Выявление особенностей гематологических и гемостазиологических показателей и клеточного звена иммунитета при коронавирусной инфекции COVID-19 в сравнении с группой пациентов с неспецифической внебольничной пневмонией	40 пациентов с диагнозом при поступлении «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней тяжести»
2 этап. Изучение клинико-лабораторных особенностей поражений легких у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение на этапе начала пандемии	Клинические характеристики пациентов на стационарном лечении в госпитале для пациентов с COVID-19 в зависимости от сроков обращения и тяжести состояния пациентов.	143 пациента (первая группа (обращение <7 дней) - 94 пациента, вторая (> 7 дней от появления первых признаков) - 49 пациентов.
	Определение гендерных особенностей COVID-19	225 пациентов, распределенных на группы: первая - 85 мужчин, вторая группа - 140 женщин.

3 этап. Формирование системного подхода для комплексной оценки пациента в клинической практике с применением цифровых технологий и методологий искусственного интеллекта	Формирование опросника по жалобам и клиническим проявлениям на основании полученных данных о НКИ Выделение ведущего симптомокомплекса у больных с вирус-ассоциированным поражением легких Работа сервиса IASaaS с данными о пациентах с вирус-ассоциированным поражением легких Оценка состояния пациента с новой коронавирусной инфекций с использованием телемедицинских технологий	992 пациентов, обратившихся за медицинской помощью дистанционно, амбулаторно или в приемное отделение
4 этап. Сравнительный анализ особенностей поражения легких с синдромом «матового стекла» при COVID-19	Дифференциальная диагностика поражений легочной ткани в сравнении с пневмоцистной пневмонией в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции Изучение потенциала диагностического маркера COVID-19 - гепсидина сыворотки крови	68 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (группа 1) и 44 пациента с пневмоцистной пневмонией (ПП) и ВИЧ-инфекцией (группа 2).
5 этап. Разработка системного подхода к стратификации помощи при подозрении на развитие эпидемий респираторных вирусных инфекций	Определение предикторов летальных исходов Создание прогностической модели на основе системного анализа факторов, влияющих на течение инфекционного поражения легких алгоритмами машинного обучения	295 пациентов, госпитализированных в стационар с поражением легочной ткани COVID-19-этиологии

На 1 этапе проведен ретроспективный анализ с формированием общеклинической характеристики пациентов с НКИ, госпитализированных с поражением легочной ткани зависимости от результата ПЦР-теста SARS-CoV-2.

Были изучены особенности клинических проявлений, поражений легких, лабораторных особенностей у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение. В исследование включены 92 пациента, из них было 38,04% (n=35) мужчин, 61,96%, (n=57) женщин, средний возраст обследуемых составил $58,99 \pm 1,49$ лет (ДИ95% 56,03-61,95). При распределении по возрасту до 40 лет было 11,96% (n=11), от 41 до 60 – 38,04% (n=35), от 61 до 80 лет – 43,48% (n=40), старше 81 года – 6,52% (n=6) пациентов. Большинство пациентов было в возрасте от 61 до 80 лет (рисунок 6).

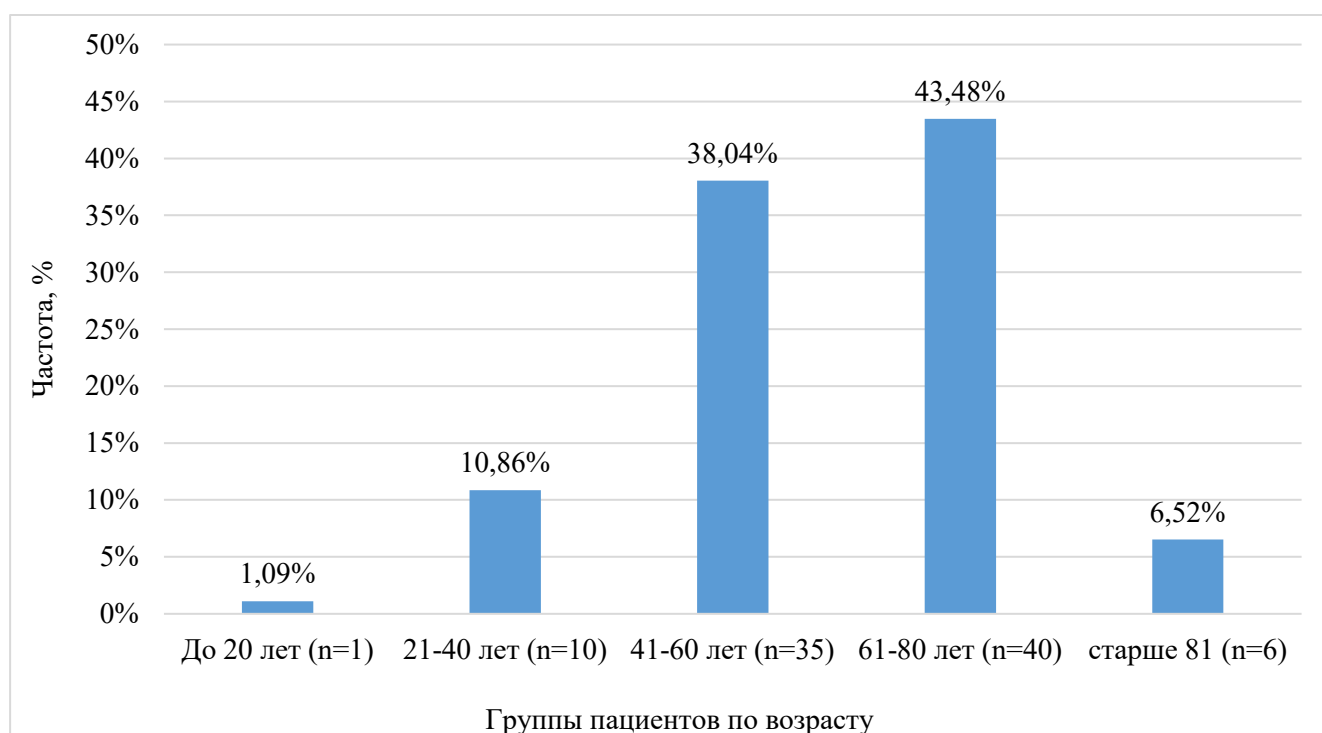


Рисунок 6 - Гистограмма обследованных пациентов по возрасту

Сформированы группы по результатам ПЦР-теста, 1-я группа – отрицательный результат (n=65), 2-я группа – положительный (n=27). При сравнительном анализе групп по возрасту статистически значимых отличий не выявлено, $p > 0,05$ (таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение групп с результатами ПЦР-теста на SARS-CoV-2 по возрастам

Возраст	ПЦР-0 n/%	ПЦР-1 n/%	Точный критерий Фишера (p) Критерий Пирсона (χ^2, p)
18- 20 лет	0	1/3,7	p=0,294
21 - 40 лет	8/12,31	2/7,41	p=0,39
41 - 60 лет	24/36,92	11/40,74	$\chi^2=0,12$ p=0,731
61 - 80 лет	29/44,62	11/40,74	$\chi^2=0,12$ p=0,733
> 80д лет	4/6,15	2/7,41	p=0,571
Итого	65 (100%)	27 (100%)	

Температура тела при поступлении была в среднем 37,5С° (36,6–39,7), до 37°С - у 30,43% (n=28), 37,1-38°С –53,3% (n=49), 38,1-39°С –14,1% (n=13), >39,1°С –2,17% (n=2).

Сатурация кислорода периферической крови при поступлении была менее 89% в 5,43% (n=5), 90-94% - 31,5% (n=29), 95-99% - 63,04% (n=58).

По данным КТ двустороннее поражение легких было в 94,57% (n=87). Объем поражения легких до 25% был в 20,7% (n=19), от 25 до 50% - в 60,9% (n=56), от 50 до 75% - в 11,9% (n=11), от 75 до 90% - в 6,5% (n=6) случаев.

Предшествующее лечение (самостоятельное или по назначению участкового терапевта поликлиники при появлении первых симптомов заболевания) отмечалось у 72,8% больных (n=67). Из них в 74,6% (n=50) пациентами

применялись жаропонижающие, в 58,2% (n=39) - антибиотики и в 38,8% (n=26) неспецифические противовирусные препараты.

На 1 этапе были также определены особенности коронавирусной инфекции с поражением легочной ткани в сравнении с неспецифической внебольничной пневмонией. Сформированы две группы: 1 группа - 92 пациента с диагнозом «новая коронавирусная инфекция (подтвержденная обнаружением ПЦР-РНК SARS CoV 2 или высоковероятная)», 2 группа 40 пациентов с диагнозом при поступлении «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней тяжести».

В первой группе возраст больных составил $69 \pm 1,2$ лет, из них 35,9% (n=33) составили женщины, 64,1% (n=59) – мужчины. В группе сравнения средний возраст обследуемых составил $39,3 \pm 8,4$ лет, среди которых 32,5% (n=13) составили женщины, 67,5% (n=27) – мужчины (различия по возрасту были статистически значимыми, $p < 0,05$). При поступлении температура тела в среднем по группе 1 была $37,5^{\circ}\text{C}$ (выше 38°C в 37% (n=34)), в группе сравнения – $38,5^{\circ}\text{C}$ (выше 38°C в 42,5% (n=17)).

По данным КТ двустороннее поражение легочной ткани в 1 группе было обнаружено в 94,57% (n=87), во 2 группе – в 90% случаев (n=36). Выраженных отличий по объему поражения не отмечено.

На 2 этапе были выделены клинические характеристики пациентов на стационарном лечении в госпитале для больных COVID-19 в зависимости от сроков обращения и тяжести состояния. Для решения этой задачи была набрана группа из 143 пациентов, разделенных на 2 группы. Сформированы группы: первая группа (обращение < 7 дней) включала 94 пациента, вторая (> 7 дней от появления первых признаков) 49 пациентов. На этом же этапе были определены гендерные особенности пациентов с поражением легочной ткани новой коронавирусной инфекцией, были отобраны 225 пациентов, распределенных на группы: первая - 85 мужчин, вторая группа - 140 женщин. Средний возраст пациентов составлял

58,58±13,72 года. В возрасте 60-69 лет было 27,56% (n=62), из них 33,9% (n=21) мужчин и 66,1% (n=41) женщин (p=0,278).

На 3 этапе был сформирован системный подход для комплексной оценки пациента в клинической практике с применением цифровых технологий и методологий искусственного интеллекта. Для анализа жалоб с целью формирования терминологического справочника и выявления единого симптомокомплекса, характерного для коронавирусной инфекции, была сформирована группа из 992 пациентов, при оценке их жалоб использовались разные формулировки, имеющие синонимическое сходство, так как в клинической практике имеет место разное определение жалобы пациентом при одинаковых проявлениях заболевания. Для внесения их на платформу IASPaas были приняты наиболее часто встречаемые, а остальные, имеющие смысловое сходство, вносились дополнительно как синонимы. Таким образом, был сформирован терминологический словарь, включающий в данной работе 95 жалоб. Для определения возможностей телемедицинских технологий в периоды эпидемий вирусной инфекции с поражением легочной ткани был проведен анализ 272 телемедицинских консультации в период с сентября 2020 года по ноябрь 2021 года. Среди пациентов, получивших консультацию врача с использованием ТМК, было женщин 71% (n=192), мужчин 29% (n=80), возраст большинства обратившихся – 18 – 44 лет.

На 4 этапе решались задачи по дифференциальной диагностике в связи с продолжающимся поступлением в госпиталь пациентов не только с коронавирусной инфекцией, но и с другими патологиями, требующими проведения дифференциально-диагностического поиска, был определен потенциал диагностического маркера COVID-19 - гепсидина сыворотки крови пациентов с поражением легких при COVID-19 и пациентов с ВИЧ-инфекцией и пневмоцистной пневмонией, имеющей схожие клинико-рентгенологические проявления по синдрому «матового стекла» [34]. Было проведено сравнительное наблюдательное исследование по типу случай-контроль с пациентами с

пневмоцистной пневмонией, куда вошли 68 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (группа 1) и 44 пациента с пневмоцистной пневмонией (ПП) и ВИЧ-инфекцией. Период исследования – с 01.05.2020 по 01.11.2020 [26].

На 5 этапе были определены факторы риска и прогнозирование исхода с помощью методов искусственного интеллекта, алгоритмов машинного обучения. На этом этапе проанализированы данные 295 пациентов, разделенных на группы выживших ($n=217$) и умерших ($n=78$). Средний возраст в 1 группе составил $58,1 \pm 13,5$, мужчин было 37,7%; в группе 2 средний возраст составил $56,7 \pm 10,9$ лет, мужчин 43,5%. Выделены значимые факторы риска летальных исходов, которые легли в основу создания прогностической модели. Был разработан системный подход при подозрении на развитие эпидемии вирусных инфекций для стратификации помощи.

2.2 Методы исследования

Исследование выполнялось на базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии СамГМУ (ректор – профессор РАН, доктор медицинских наук Колсанов А.В., заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии – доктор медицинских наук, профессор Бородулина Е.А.); ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4» (главный врач Виктор Н.Н.)

В работе использовались традиционные клинические, лабораторные и инструментальные, статистические методы исследования. Клинические методы включали анализ интоксикационной, респираторной симптоматики и оценку состояния других органов и систем.

Методы лабораторной диагностики. Общий анализ крови (ОАК) выполнялся с использованием гематологического анализатора Medonic 20. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Солли. Высчитывали индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) и коэффициент (К), характеризующий отношение

процентного содержания нейтрофилов к процентному содержанию лимфоцитов. Интегральный показатель – индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) – определяли по отношению суммы нейтрофилов, эозинофилов и базофилов к сумме мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов). В качестве референс-значения брали $1,96 \pm 0,04$. Уровень субпопуляций лимфоцитов определяли с использованием цитометра FACS Calibur (BD, США) и меченных ФИТЦ и фикоэритрином моноклональных антител (Сорбент, Россия). Лабораторные показатели системы гемостаза (фибриноген по Клауссу, уровень протромбина по Квику (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО)) определяли с использованием коагулометра AutoClot (RAL, Испания) [24]. Определение ферритина проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «CobasIntegra 400+» фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) с применением коммерческих наборов реактивов фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария, Германия). Референтные значения ферритина – 30-400 мкг/л для мужчин и 15-150 мкг/л для женщин. Определение гепсидина проводили методом ИФА набором «ELISA Kit for Hepsidin (Heps)» (Китай) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» производства «Вектор-Бест» (Россия). Референтные значения по инструкции производителя 600-23300 пг/мл [27].

Молекулярно-генетические и бактериологические методы. Для выявления РНК SARS-CoV-2 всем при поступлении проводился тест из назальных и/или назофарингеальных мазков с использованием тест-системы «РеалБест РНК SARS-CoV-2» методом ПЦР в обратной транскрипции. Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции проводилась с подтверждением результата методом иммуноблоттинга. В течение первых двух суток проводилась микроскопия мокроты по Цилю-Нильсену.

Методы инструментальной и лучевой диагностики. Сатурация кислорода измерялась в приемном покое с помощью портативного пульсоксиметра. При поступлении в приемном покое проводилось КТ органов грудной клетки.

Был осуществлен поиск симптомокомплекса, характерного для текущей инфекции у пациентов на этапе их обращения в лечебное учреждение. Обнаружение таких симптомокомплексов, а так же анализ трендов их развития становится принципиальной проблемой в условиях сохраняющихся рисков эпидемий инфекционных заболеваний. В настоящее время стандартные методы анализа и реагирования на изменение эпидемической ситуации основаны на статистической обработке диагнозов. Для принятия решений требуется время на определение диагноза, накопление данных, их анализ, теряется скорость по своевременному принятию противоэпидемических мер. Значение выделения ведущего симптомокомплекса заболевания заключается в возможности через 3-5 суток уже на этапе обращения ежедневно анализировать жалобы пациентов на основе базы знаний и терминологического справочника с использованием методов интеллектуального анализа данных и онтологических моделей медицинских знаний. Но обнаруженные симптомокомплексы могут относиться к новому, неизвестному ранее заболеванию, либо новому штамму (пример – штаммы COVID-19), поэтому на этапе обращения пациента ежедневно, анализировались жалобы и выделялись одинаковые симптомокомплексы, производился анализ трендов, выдавалась гипотеза о начале эпидемии заболевания. При этом, симптомокомплекс был представлен явно, в терминах предметных специалистов, на основе базы знаний медицинских наблюдений. Гипотезы о заболеваниях на основе выявленных симптомокомплексов производились на основе разработанных баз знаний о заболеваниях и при использовании методов машинного обучения.

Принципиальные отличия предлагаемого решения:

1. Декларативное семантическое представление базы знаний, включая причинно-следственные связи (во всех остальных решениях часть знаний встраивается в машину вывода, что требует изменения решателя при изменении базы знаний);
2. Формирование базы знаний с помощью редакторов, управляемых онтологией с поддержкой нескольких типов пользовательских интерфейсов;

наряду с семантическим представлением обеспечивает возможность экспертам без инженеров знаний самим формировать и редактировать базы знаний на протяжении всего жизненного цикла интеллектуального сервиса;

3. Разработка решателя на основе онтологии, в котором база знаний является фактическим параметром, обеспечивает сопровождение базы знаний без модифицирования решателя; решатель реализован с использованием агентного подхода, обеспечивающего возможность его распараллеливания

4. Детализированное объяснение не в форме трассировки вывода, а в форме обоснования, на основе онтологии обеспечивает понятное пользователям объяснение с разной степенью детализации.

В структуру интеллектуальной платформы входит база знаний, созданная на основе специальных онтологий. Онтология содержит определения всех необходимых классов объектов структуры, позволяющих формировать актуальные медицинские знания для мониторинга вирусных заболеваний. Программными компонентами системы сбора и анализа информации, поступающей от пациентов являются подсистема ввода данных от пациентов, представляющая собой адаптивный онтолого-ориентированный веб-интерфейс для наполнения базы данных о первичных наборах жалоб; подсистема анализа наборов жалоб и выделения единого симптомокомплекса.

Разработка информационных ресурсов интеллектуальной системы (баз знаний и баз данных) выполнялась на основе созданных ранее моделей онтологий на базу платформы IASPaas.

На этапе построения прогностической модели после предварительной обработки данных были удалены переменные, значения которых отсутствовали более чем в 50% случаев. Аномальные значения дополнительно проверялись. Для определения или подтверждения значимости факторов для исхода на этапе статистического анализа вводились дополнительные переменные. Были проанализированы 84 показателя клинико-функционального статуса больных при сборе жалоб, анамнеза, физикальных, лабораторных, инструментальных данных в

день поступления. Конечная точка исследования представлена бинарным признаком: фатальным событием или его отсутствием.

По результатам анализа потенциальных предикторов неблагоприятного исхода была разработана прогностическая модель с использованием таких алгоритмов машинного обучения как логистическая регрессия (ЛР), случайный лес (СЛ) и градиентный бустинг (ГБ).

Диссертационное исследование проведено в рамках комплексной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021) НИОКТР № 121051700033-3.

2.3 Статистические методы обработки результатов исследования

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистической программы IBM SPSS Statistics 22.0 при одновременном контроле полученных результатов с использованием библиотек языка программирования Python 3.1 (Pandas, NumPy, Matplotlib, Scily, Seaborn, Statsmodels) с заданной надежностью $P = 95\%$ или уровнем значимости $p = 0,05$.

При построении прогностической модели алгоритмами машинного обучения при оценке эффективности разработанных классификаторов был использован метод 5-кратной перекрестной проверки (KFold). При расчете 95%-й доверительного интервала для AUC использовалось процентильное распределение результатов бутстрэппинга с сохранением пропорций классов в каждой бутстрэп-выборке такими же, как в исходной (74/26%) при размере выборки $n=236$. Отбор гиперпараметров проводился методом перебора с помощью GridSearchCV. Эти модели прогнозирования смертности были реализованы с помощью среды Google

Colaboratory для работы с Python. Качество моделей оценивали по следующим метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC) и матрицы неточностей (confusion matrix), позволяющей определить точность (Precision), полноту (Recall) или чувствительность (Sensitivity) – истинный положительный показатель, специфичность (Specificity) – истинный отрицательный показатель. Использовались статистические критерии: критерий Шапиро-Уилка для проверки на нормальность распределения, t-критерий Стьюдента – для нормально распределенных переменных, или критерий Манна-Уитни – для ненормально распределенных, критерии хи-квадрат и Фишера – для категориальных (номинальных) переменных и отношение шансов (ОШ) – для оценки связи между определенным исходом и фактором риска. Результаты оценены как статистически значимые при значениях уровня значимости $p < 0,05$. Реализация анализа и обработка данных осуществлялись с помощью IDE R Studio (Version 4.3.1).

Для статистического анализа показателей, распределение которых соответствует нормальному закону распределение, описательные статистики, такие как М (средняя величина), SD (стандартное отклонение) и границы 95% доверительного интервала.

Для показателей, имеющих распределение отличное от нормального закона распределения, использовались описательные статистики: M_e (медиана ранжированного ряда), мода (M_o), величины первого и третьего квартилей (Q_1 и Q_3), величина межквартильного размаха (d).

Для проверки статистических гипотез о наличии различий между качественными (категориальными показателями) используется непараметрический критерий Пирсона (χ^2) или критерий Пирсона с поправкой Йетса (χ^{2*}), или точный критерий Фишера при $n < 5$.

Для таких данных строятся таблицы взаимной сопряженности, где строки представлены группами, а столбцы - возможными вариантами значений (таблица 3).

Таблица 3 - Таблица взаимной сопряженности

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Фактор риска есть (1 группа)	A	B	A + B
Фактора риска нет (2 группа – контрольная)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	(A+B) + (C+D)

Сначала рассчитывается ожидаемое количество наблюдений для каждой из ячеек таблицы взаимной сопряженности (при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи) путем перемножения сумм рядов и столбцов с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений.

Для оценки таблицы взаимной сопряженности используется Критерий Пирсона χ^2 , позволяющий судить о случайности (неслучайности) распределения в таблицах взаимной сопряженности.

Но-нулевая гипотеза – гипотеза о том, что распределение внутри группы случайно и нет зависимости между признаками сравниваемых групп пациентов.

Критерий Пирсона определяется на основании эмпирических и теоретических частот:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где i – номер строки (от 1 до r),

j – номер столбца (от 1 до c),

O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ,

E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Если число ожидаемого явления меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитываться критерий χ^2 позволяет с поправкой Йетса.

Данная поправка позволяет уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йетса заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}$$

Расчетное значение χ^2 сравнивается с его критическим (табличным) значением при числе степеней свободы:

$$f = (r - 1) \times (c - 1).$$

Различия считаются статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для проверки гипотезы о соответствии нормальному закону распределения используется критерий Шапиро-Уилка .

При использовании критерия результаты испытаний располагают в вариационный ряд и рассчитывают значения

$$nm_2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

$$b = \sum_{i=1}^k a_{n-i+1} (x_{n-i+1} - x_i)$$

Статистику критерия рассчитывают по формуле:

$$W = b^2 / nm_2.$$

Рассчитанное значение W сравнивают с табличным $W_{табл}$.

Если $W \geq W_{табл}$, нулевую гипотезу не исключают, распределение считают соответствующим нормальному закону распределения.

Для проверки статистических гипотез о наличии различий между средними величинами для выборок, имеющих распределение, соответствующее нормальному закону распределения, используется параметрический критерий Стьюдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Если рассчитанное значение t-критерия Стьюдента равно или больше критического, найденного по таблице, делается вывод о статистической значимости различий между сравниваемыми величинами.

Если значение рассчитанного t-критерия Стьюдента меньше табличного, значит различия сравниваемых величин статистически не значимы.

Для проверки статистических гипотез о наличии различий между данными выборок, имеющих распределение, несоответствующее нормальному закону распределения, использовался непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни.

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках статистически значимы.

Если полученное значение U меньше табличного или равно ему, то признается статистическая значимость различий между уровнями признака в рассматриваемых выборках (принимается альтернативная гипотеза). Достоверность различий тем выше, чем меньше значение U.

При значении U больше табличного, принимается нулевая гипотеза.

Для установления зависимостей между анализируемыми признаками проводился корреляционный анализ. Коэффициенты корреляции. определяли «полезность» факторов при построении уравнений множественной регрессии. Для оценки тесноты связи между показателями, использовали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Линейный коэффициент корреляции (r) оценивается по выборке объема n связанных пар наблюдений (x_i , y_j) из генеральной совокупности X и Y и рассчитывается по формуле:

$$r = \frac{\sum_{i=0}^n (xi - \bar{x}) \times (yj - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=0}^n (xi - \bar{x})^2 \times \sum_{i=0}^n (yj - \bar{y})^2}}$$

Величина коэффициента корреляции изменяется в интервале $-1 \leq r \leq 1$.

При $r = -1$ – между переменными существует функциональная связь, при $r =$
- прямая функциональная связь.

Если $r = 0$, то значение X и Y в выборке некоррелированы. Если коэффициент корреляции находится в интервале $-1 \leq r \leq 0$, то между величинами X и Y существует обратная корреляционная связь, если в интервале $0 \leq r \leq 1$ - между величинами существует прямая корреляционная связь. Для оценки степени взаимосвязи величин X и Y , измеренных в количественных шкалах используется коэффициент линейной корреляции (коэффициент Пирсона), предполагающий, выборки X и Y распределены по нормальному закону.

Количественная оценка тесноты связи между изучаемыми признаками установлена по величине эмпирического корреляционного отношения по шкале Чеддока (таблица 4).

Таблица 4 - Шкала Чеддока

Количественная мера тесноты связи	Характеристика связи	Количественная мера тесноты связи	Характеристика связи
0-0,1	отсутствует	0,71-0,9	тесная
0,11-0,3	слабая	0,91-0,99	сильная
0,31-0,5	умеренная	0,991-1	функциональная
0,51-0,7	заметная		

Для подтверждения достоверности наличия связи между признаками, значение коэффициента корреляции должен превышать табличное значение, которое определяется в зависимости от количества пар (n) в изучаемой совокупности.

Оценка существенности основана на сопоставимости значения r с его средней квадратической ошибкой:

$$\frac{|r|}{\sigma_r}$$

Значимость r проверяется на основе t -критерия Стьюдента, для чего определяется расчетное значение критерия по формуле и сопоставляется с $t_{\text{табл.}}$.

$$t_{\text{расч.}} = \frac{|r|}{\sigma_r} = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

На практике часто встречается необходимость изучения связи между качественными проявлениями признака, которые можно оценить лишь качественно (лучше, хуже) или в экспертных баллах.

В таких случаях проблема оценки тесноты связи разрешалась при упорядочивании (ранжировании) объектов анализа по степени выраженности измеряемых признаков. При этом каждому объекту присваивается определенный номер, называемый *рангом*.

В качестве меры связи использовались коэффициенты ранговой корреляции. Если у каждой пары x и y ранги совпадают – максимально тесная прямая связь. Если наблюдается полная противоположность рангов (в одном ряду ранги возрастают от 1 до n , а в другом ряду убывают) – максимально возможная обратная связь.

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена ρ

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n^3 - n} \text{ или } \rho = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

где:

d – разность рангов x и y ;

n – число наемых пар значений x и y

Коэффициент корреляции Спирмена может принимать значения от 0 до ± 1 .

Если $\rho = 1$ – максимально тесная прямая связь

$\rho = -1$ – максимально тесная обратная связь

$\rho = 0$ – отсутствие между x и y

Коэффициенты ранговой корреляции Кендалла τ :

Ранги x (N_x) располагаются строго в порядке возрастания и параллельно записываются соответствующие N_x значения N_y .

Т.к. N_x записаны строго по возрастанию, то ставится задача – определить меру соответствия последовательности N_y «правильному» следованию N_x .

Для каждого N_y последовательно определяют число следующих за ним рангов, превышающих его значение («правильное» следование), которые учитываются со знаком «+»

И число следующих за ним рангов, меньших по значению («неправильное» следование), которые учитываются со знаком «-».

Сумма баллов при «правильном» следовании обозначается – P

$$P_{max} = \frac{n(n-1)}{2}$$

Сумма баллов при «неправильном» следовании обозначается - Q

$$|Q_{max}| = \frac{n(n-1)}{2}$$

Коэффициент Кендалла рассчитывается по формуле:

$$\tau = \frac{S}{\frac{n(n-1)}{2}} \quad \text{или} \quad \tau = \frac{2S}{n(n-1)}$$

$$S = P + Q$$

ГЛАВА 3

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ВЫДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЯМИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ

3.1. Общеклиническая характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных с поражением легочной ткани в пульмонологическое отделение в зависимости от результата ПЦР-теста SARS-CoV-2

На первом этапе госпитализации в пульмонологическое отделение госпитализировались все пациенты независимо от результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2. ПЦР тест на обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 был положительным в 29,3% случаев (n=27). Проведен сравнительный анализ по данным анамнеза и клиническим проявлениям, занесенным в базу данных обследования пациента.

При анализе по большинству признаков отличий не выявлено. Статистически значимыми оказались степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии КТ-1 и КТ 2 (до 25% и 25-50% соответственно), потеря обоняния ($p=0,045$), слабость при поступлении, нулевая и третья степень дыхательной недостаточности (ДН) (таблица 5).

Таблица 5 - Сравнение групп с результатами ПЦР-теста на SARS-CoV-2 по данным обследования

Показатели	ПЦР-0 (n=65) (n/%)		ПЦР-1 (n=27) (n/%)		Точный критерий Фишера (p) Критерий Пирсона (χ^2 , p)
	есть признак (абс/%)	нет признака (абс/%)	есть признак (абс/%)	нет признака (абс/%)	
Контакт с COVID-19	18 /27,69	47/72,31	8/29,63	19/7,37	$\chi^2=0,04$ p=0,851
Одностороннее поражение	3 / 4,62	62 /95,38	2/7,41	25/92,59	p=0,686
Верхнедолевая пневмония	3 /4,62	62 / 95,38	1/3,7	26/96,3	p=0,664
Нижнедолевая пневмония	3/4,62	62/95,38	1/3,7	26/96,3	p=0,664
Двухстороннее поражение	62/95,38	3/4,62	25/92,6	2/7,4	p=0,460
Полисегментарная пневмония	57/87,69	8/12,31	25/92,6	2/7,4	p=0,390
КТ до 25%	9 /13,85	56/86,15	10/37,04	17/62,96	$\chi^2=6,26$ p=0,012
КТ 25-50%	44/67,69	20/30,77	12/44,44	15\55,56	$\chi^2=4,74$ p=0,029
КТ 50-75%	7 / 10,77	58/89,23	4/14,81	23/85,19	p=0,410

КТ 75-90%	2 / 3,08	63/96,92	1/3,7	26/96,3	p=0,652
Предшествующее лечение НПВП	37 / 56,92	28 /43,08	13/48,15	14/51,85	$\chi^2=0,59$ p=0,442
Предшествующее лечение антибактериальными препаратами	28 / 43,08	37 / 56,92	11/40,74	16/59,26	$\chi^2=0,04$ p=0,836
Предшествующее лечение противовирусными	19/29,23	46 /70,77	7/25,93	20/74,07	$\chi^2=0,10$ p=0,746
Предшествующее лечение было / не было	46 /70,77	19 / 29,23	19/70,37	8/29,63	$\chi^2=0,00$ p=0,969
ИБС, стенокардия	7/19,77	58/89,23	3/11,11	24/88,89	p=0,609
ОНМК в анамнезе	2/3,08	63/96,92	0	27/100	p=0,497
ГБ	20/30,77	45/69,23	9/33,33	18/66,67	$\chi^2=0,06$ p=0,809
Анемия	1/1,54	64/98,46	1/3,7	26/96,3	p=0,707
СД 1 типа	1/1,54	64/98,46	0	27/100	p=0,707
СД 2 типа	10/15,39	53/81,54	2/7,41	25/92,59	p=0,234
ХОБЛ	2/3,08	62/96,39	0	27/100	p=0,492
Бронхиальная астма	1/1,54	63/96,92	2/7,41	25/92,59	p=0,209
Инфаркт миокарда	0	64/98,46	0	27/100	p=0,707
Ожирение	2/3,08	62/95,39	0	27/100	p=0,492
Гипотиреоз	0	64/98,46	1/3,7	26/92,3	p=0,507
Операции в анамнезе	1/1,54	63/96,92	1/3,7	26/92,3	p=0,507

Хр. болезни ЖКТ	3/4,62	61/93,85	3/11,11	24/88,89	p=0,244
Хр. болезни почек	4/6,15	60/92,31	1/3,7	26/92,3	p=0,533
Онкозаболевания	2/3,08	62/95,39	1/3,7	26/92,3	p=0,657
Сопутствующая патология	37/56,92	28/43,08	18/66,67	9/33,33	$\chi^2=0,75$ p=0,386
Давность симптомов до 7 дней	50/76,92	15/23,08	18/66,67	9/33,33	$\chi^2=1,04$ p=0,308
Симптомы 7-14 дней	10/15,38	55/84,62	6/22,22	21/77,78	$\chi^2=0,62$ p=0,431
Более 14 дней	4/6,15	61/93,85	2/7,41	25/92,59	p=0,571
Одышка при поступлении	33/50,76	32/46,23	19/70,37	8/26,63	$\chi^2=2,98$ p=0,0420,
Одышка через 7 дней	29/44,62	31/47,69	16/59,26	11/40,74	$\chi^2=0,91$ p=0,341
Сухой кашель при поступлении	47/70,31	15/23,08	18/66,67	9/33,33	$\chi^2=0,8$ p=0,3712
Сухой кашель через 7 дней	25/38,46	40/61,64	9/33,33	17/62,96	$\chi^2=1,93$ p=0,165
Влажный кашель при поступлении	9/13,85	56/86,15	5/18,52	22/81,48	p=0,391
Влажный кашель через 7 дней	30/46,15	35/53,852	11/40,74	16/59,26	$\chi^2=0,23$ p=0,634
Наличие кашля	56/85,15	9/13,85	22/81,48	5/18,52	p=0,391
Потеря обоняния	3/4,62	62 95,38	5/18,52	22/81,48	p=0,045
Боли в мышцах при поступлении	0	65/100	2/7,41	25/92,59	p=0,201

Слабость при поступлении	64/98,46	1/1,54	0	27/100	p<0,001
Насморк при поступлении	2/3,08	63/96,92	2/7,41	25/92,59	p=0,336
Заложенность в груд клетке при поступлении	11/16,92	54/93,08	2/7,41	25/92,59	p=0,197
Кровохарканье при поступлении	0	65/100	1/3,7	26/92,3	p=0,294
Спутанность сознания при поступлении	0	65/100	2/7,41	25/92,59	p=0,294
ДН0	23/35,38	42/64,62	4/14,81	23/85,19	p=0,014
ДН1	33/50,77	32/49,23	16/59,26	11/40,84	$\chi^2=0,55$ p=0,457
ДН2	8/12,31	57/87,69	4/14,81	23/85,19	p=0,491
ДН3	0	65/100	3/11,11	24/88,89	p=0,023
Состояние средней тяжести	61/93,85	4/6,15	25/92,59	2/7,41	p=0,571
Тяжелое состояние	4/6,15	61/93,85	2/7,41	25/92,59	p=0,571

Изучена корреляционная связь между показателями в группах с положительным и отрицательным ПЦР-теста на SARS-CoV-2 (таблица 6)

Таблица 6 - Корреляционная связь между группами по показателям

Показатели	Ранговые корреляции Спирмена	p-значение
Контакт с больным SARS-CoV-2	0,02	0,853
Одностороннее поражение	0,056	0,595
Верхнедолевая пневмония	-0,02	0,847
Нижнедолевая пневмония	-0,02	0,847
Двустороннее поражение	-0,056	0,595

Полисегментарная пневмония	0,071	0,497
Объем поражения по КТ до 25%	0,26	0,012
Объем поражения по КТ 25-50%	-0,228	0,029
Объем поражения по КТ 50-75%	0,057	0,59
Объем поражения по КТ 75-90%	0,016	0,879
Наличие предшествующего лечения	-0,004	0,97
• НПВП	-0,08	0,447
• Антибактериальные препараты	-0,022	0,839
• противовирусные препараты	-0,033	0,752
Сопутствующая патология	0,09	0,391
ИБС, стенокардия	0,005	0,962
ОНМК в анамнезе	-0,096	0,362
Гипертоническая болезнь	0,025	0,812
Анемия	0,068	0,522
Сахарный диабет 1 тип	-0,068	0,522
Сахарный диабет 2 тип	-0,129	0,223
ХОБЛ	-0,118	0,261
Бронхиальная астма	0,094	0,372
Инфаркт миокарда	-0,068	0,522
Ожирение	-0,118	0,261
Гипотиреоз	0,066	0,533
Операции в анамнезе	0,015	0,89
Хронические болезни ЖКТ	0,082	0,436
Хронические болезни почек	-0,074	0,48
Онкология	-0,117	0,27

Появление симптомов за 7 дней до поступления	-0,106	0,313
Симптомы 7-14 дней	0,082	0,436
Симптомы более 14 дней	0,023	0,827
Температура-поступление	0,216	0,039
Температура через 7 дней	0,227	0,03
Одышка при поступлении	0,18	0,086
Одышка через 7 дней	0,101	0,351
Наличие кашля	-0,059	0,575
Сухой кашель при поступлении	-0,108	0,310
Сухой кашель через 7 дней	-0,036	0,735
Влажный кашель при поступлении	0,059	0,575
Влажный кашель через 7 дней	-0,049	0,639
Потеря обоняния при поступлении	0,225	0,031
Боли в мышцах	0,231	0,027
Общая слабость при поступлении	0,068	0,522
Насморк при поступлении	0,097	0,359
Заложенность в грудной клетке при поступлении	-0,124	0,237
Кровохарканье	0,163	0,121
Спутанность сознания	0,231	0,027
Сатурация при поступлении	-0,293	0,004
Сатурация через 7 дней	-0,081	0,447
ДНО	-0,206	0,049
ДН 1	0,077	0,463
ДН 2	0,034	0,748
ДН 3	0,285	0,006
Общее состояние средней тяжести	-0,023	0,827
Тяжелое общее состояние	0,023	0,827

Нахождение в ОРиТ	0,189	0,07
ИВЛ	0,163	0,121
НИВЛ	0,119	0,255

При корреляционном анализе статистически значимыми были: объем поражения легких, температура при поступлении, потеря обоняния, боль в мышцах, спутанность сознания, наличие дыхательной недостаточности 3 степени ($p < 0,05$).

Проведен сравнительный анализ показателей общего анализа крови при разных результатах ПЦР–теста. Использование критерия Колмогорова – Смирнова показало в группе здоровых доноров нормальный характер распределения всех исследованных показателей ($p > 0,05$), в группе с COVID-19 нормальный характер распределения, за исключением содержания лейкоцитов ($p = 0,001$), при этом в группе с COVID-19 и положительными результатами ПЦР–теста не соответствовало нормальному только распределение значений эозинофилов ($p = 0,04$), в группе COVID-19 с отрицательными результатами ПЦР–теста не нормальный характер распределения наблюдался среди показателей уровня лейкоцитов ($p = 0,003$) и эозинофилов ($p = 0,003$). В связи с этим в ряде случаев при сравнении средних использовали критерий Манна – Уитни.

Средние значения показателей ОАК, за исключением СОЭ и ИСЛ, не выходили за рамки референсных значений. При сравнении с группой здоровых доноров было выявлено статистически значимое снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, тромбоцитов и повышение процентного содержания нейтрофилов, $p < 0,05$ (таблица 7).

Таблица 7 - Показатели ОАК здоровых доноров и пациентов с НКИ

	Здоровые доноры n = 20		Пациенты с НКИ n = 92		p
	Хср.± SD / [min– max]	Me / (Q1;Q3)	Хср.± SD / [min–max]	Me / (Q1-Q3)	
Лейкоциты, х10 ⁹ кл/л [4 – 9]	5,5 ± 1,7 [2,9 – 10]	5,5 (4;6,3)	6,13 ± 3,46 [1,2 – 16,7]	5 (3,9;6,8)	0,87
Лимфоциты, % [20 – 50]	36,2 ± 8,3 [21,2 – 50]	36,6 (29,35;44, 17)	24,3± 10,3 [3 - 55]	24 (17,25; 30)	<0,001
Лимфоциты, х10 ⁹ кл/л [1,1 – 3,2]	1,95 ± 0,5 [1,3 – 3,4]	1,8 (1,5;2,27)	1,34 ± 0,72 [0,2 – 4,16]	1,25 (0,8;1,8)	<0,001
Эритроциты, х10 ¹² кл/л [3,8 – 5,6]	4,3 ± 0,75 [2,6 - 6]	4,2 (3,8;4,55)	4,4 ± 0,58 [2,2 – 5,68]	4,5 (4;4,9)	0,15
Тромбоциты, х10 ⁹ кл/л [180 – 320]	219 ± 61,6 [129 - 390]	228,5 (172;240, 5)	190,1 ± 82 [35,4 – 418]	176,5 (122,75; 233)	0,03
СОЭ, мм/ч [2 – 15]	-	-	16,4 ± 11,76 [2 - 65]	14 (7,5; 21,75)	
Гемоглобин, г/л [120 – 170]	133,1 ± 25,2 [86 - 190]	126,5 (121,2;14 0,2)	134 ± 22,6 [67 - 247]	134 (123;147,2)	0,37
Нейтрофилы, %	56,5 ± 9 [42 – 72,8]	55,4 (2,4;4,1)	68,2 ± 10,1 [37 - 87]	68,5 (62; 75,75)	0,001
Нейтрофилы палочкоядерные, % [1 – 6]	-	-	4 ± 2,3 [0 - 17]	4(3;5,75)	
Нейтрофилы сегментоядерные, % [45 – 80]	-	-	64,3 ± 10,56 [32 - 86]	64 (57,25;72,7 5)	

Эозинофилы, % [0,5 – 5]	5,35 ± 1,09 [3 – 7]	5 (5;6)	1,6 ± 1,1 [0 – 4]	1 (1;2)	<0,001
Моноциты,% [3 – 11]	7,9 ± 1,76 [5 – 12,3]	7,65 (6,6;9)	5,7 ± 1,9 [2 – 11]	6 (4;7)	<0,001
ИСЛ, ед. [1,96 ± 0,4]	-	-	2,96 ± 2,3 [0,61 – 19]	2,26 (1,8;3,2)	

Примечание: min – минимальное значение, max – максимальное значение, Q1 – 1-й квартиль, Q3 – 3-й квартиль, p – значение по критерию Манна - Уитни.

При анализе показателей абсолютного содержания лейкоцитов у пациентов выявлено, что в 56,5% случаев значения находились в пределах референсных (рисунок 7).

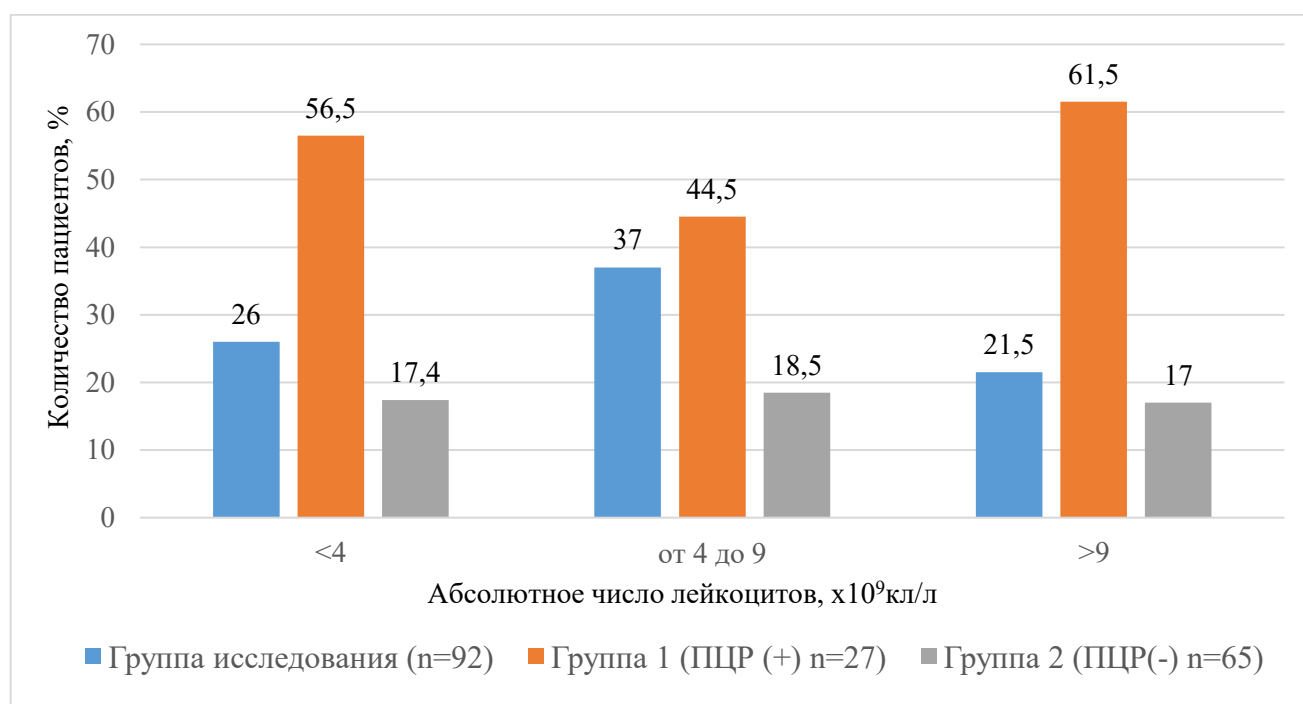


Рисунок 7 - Распределение показателей количества лейкоцитов ($\times 10^9/\text{кл/л}$) у пациентов совокупной группы, пациентов с положительными (ПЦР+ - пациенты) и отрицательными (ПЦР - пациенты) результатами ПЦР, %

Лейкопения отмечалась в 26,0% случаев ($<4,0 \times 10^9/\text{кл/л}$), при этом минимальный показатель уровня лейкоцитов не был ниже $1,2 \times 10^9/\text{кл/л}$, лейкоцитоз ($> 9,0 \times 10^9/\text{кл/л}$) был в 17,4% случаев (рис.8, табл.8).

Отмечено снижение процентного на 32,9% и абсолютного на 31,3% содержание лимфоцитов у пациентов с короновиральной инфекцией ($p=0,0001$). В пределах референсных значений лимфоциты находились в 59,7% случаев, лимфопения отмечалась в 38% ($n=35$), лимфоцитоз только в 3,2% ($n=3$) (рисунок 8).

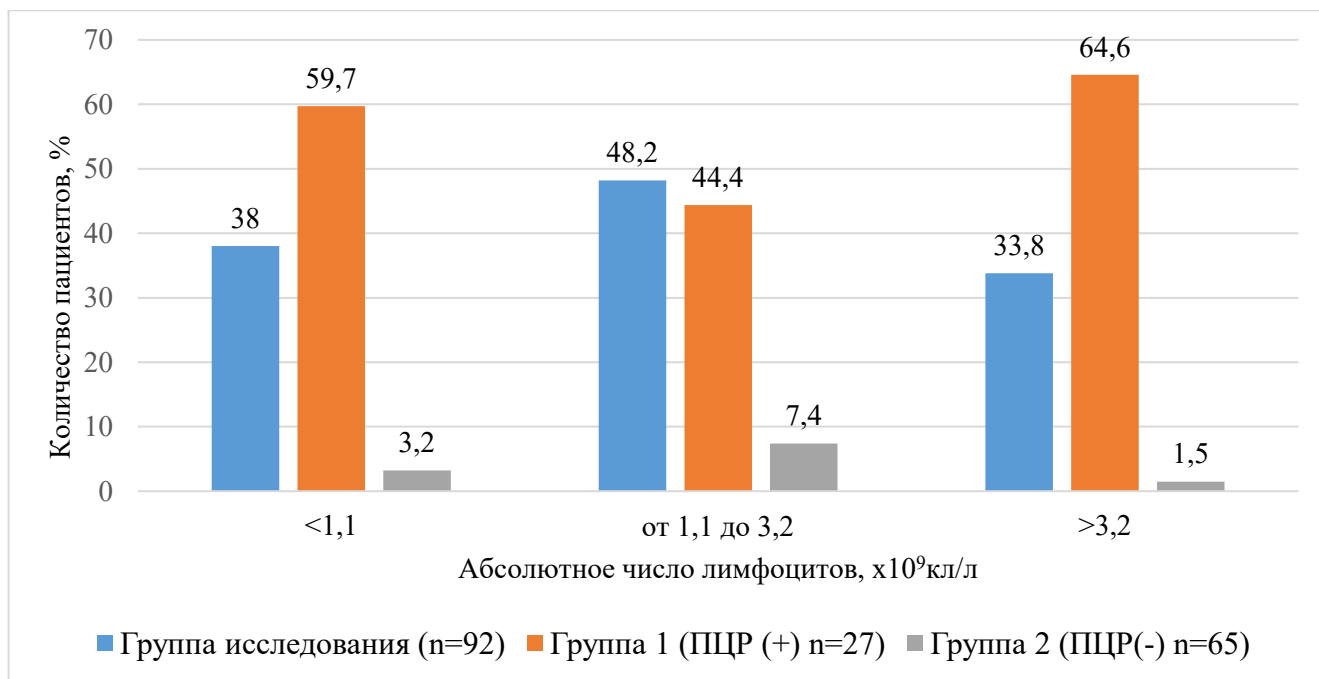


Рисунок 8 - Распределение показателей количества лимфоцитов ($\times 10^9$ кл/л) у пациентов совокупной группы, пациентов с положительными (ПЦР+ - пациенты) и отрицательными (ПЦР- пациенты) результатами ПЦР, %

В 40% ($n=37$) по абсолютному содержанию и лейкоциты и лимфоциты находились в пределах референсных значений. В 20,6% ($n=19$) отмечалась одновременно как лейкоцито-, так и лимфоцитопения. Лимфоцитопения на фоне нормального содержания лейкоцитов была в 16,3% ($n=15$), в 3,2% человек ($n=3$) наблюдалась лимфоцитопения ($< 1,1 \times 10^9$ кл/л) на фоне лейкоцитоза ($> 9,0 \times 10^9$ кл/л), ИСЛ достигал 8,0, лимфоцитоз ($n=3/3,2\%$) и во всех случаях сопровождался лейкоцитозом (рисунок 9).

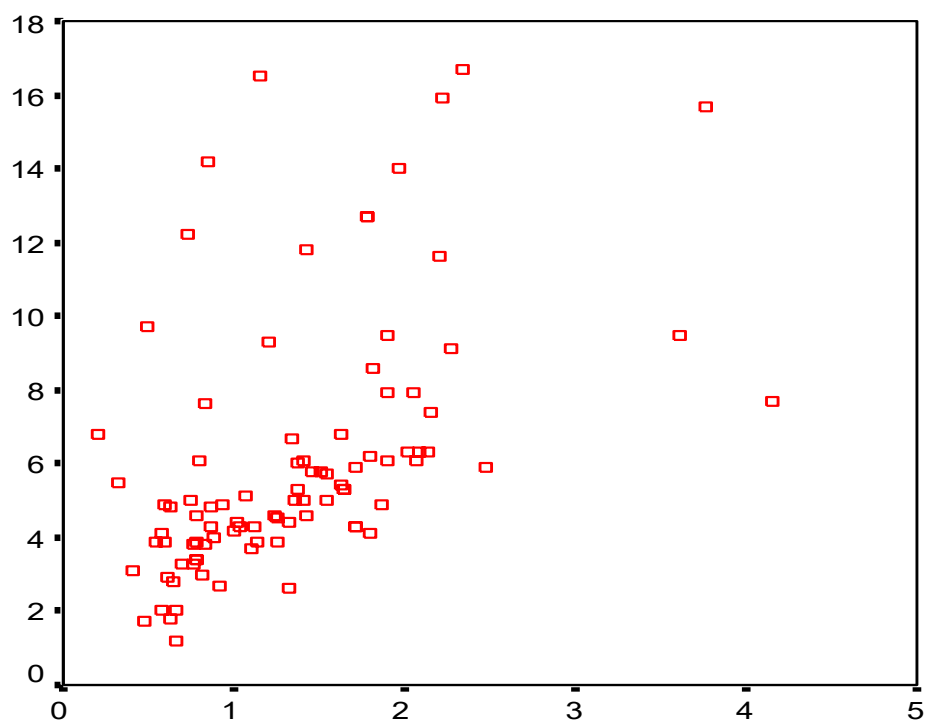


Рисунок 9 - Зависимость абсолютного числа лейкоцитов $\times 10^9$ кл/л (ось ординат) от абсолютного числа лимфоцитов $\times 10^9$ кл/л (ось абсцисс)

Проведен анализ средних значений ОАК в группе пациентов с положительным и отрицательным результатом ПЦР-теста пациентов в сравнении со здоровыми (группа контроля). В группе пациентов с положительным результатом ПЦР-теста и в группе с отрицательным результатом ПЦР отмечалось статистически значимое снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов, повышение нейтрофилов относительно таковых у здоровых доноров, $p < 0,05$ (таблица 8, таблица 9).

Таблица 8 - Показатели ОАК пациентов с НКИ и положительными результатами ПЦР тестов на SARS-CoV-2

Показатель	Здоровые доноры n = 20		ПЦР(+) пациенты n= 27		p
	Хср.± SD / [min–max]	Me / (Q1;Q3)	Хср. ± SD/ [min – max]	Me/ (Q1;Q3)	
Лейкоциты, х10 ⁹ кл/л	5,51 ± 1,7 [2,9 – 10]	5,5 (4;6,3)	5,66 ± 3,6 [1,7-15,7]	4,3 (3,3;7,9)	0,3
Лимфоциты, %	36,21 ± 8,3 [21,2 – 50]	36,6 (29,35;44,17)	25 ± 10,9 [5-51]	24 (19;31)	<0,001
Лимфоциты, х10 ⁹ кл/л	1,95 ± 0,5 [1,3 – 3,4]	1,82 (1,5;2,27)	1,31 ± 0,87 [0,33-3,77]	1 (0,6;1,8)	0,001
Эритроциты, х10 ¹² кл/л	4,32 ± 0,75 [2,6 - 6]	4,22 (3,8;4,55)	4,36 ± 0,55 [3,1-5,1]	4,5 (4;4,9)	0,33
Тромбоциты, х10 ⁹ кл/л	219 ± 61,6 [129 - 390]	228,52 (172;240,5]	177,21 ± 82,2 [35,4- 357,0]	148 (118;210)	0,021
СОЭ, мм/ч	5,35 ± 1,09 [3 - 7]	5 (5;6)	18,37 ± 13 [3-55]	17 (9;23)	<0,001
Гемоглобин, г/л	133,12 ± 25,2 [86 - 190]	126,51 (121,2;140,2)	132,42 ± 21,4 [68-170]	134 (125;146)	0,35
Нейтрофилы, %	56,53 ± 9 [42 – 72,8]	55,42 (2,4;4,1)	68 ±10 [46 - 87]	69 (60;76)	0,001
Эозинофилы, %	-	-	1,42 ± 1,1 [0-4]	1 (1;2)	-
Моноциты,%	7,91 ± 1,76 [5 – 12,3]	7,65 (6,6;9)	5,82 ± 1,75 [3-11]	6 (4;8)	0,001
ИСЛ, ед.	-	-	2,74 ± 1,75 [0,85-9]	2,26 (1,56;3)	-

Примечание: p – значение по критерию Манна – Уитни

Таблица 9 - Показатели ОАК пациентов с коронавирусной инфекцией и отрицательными результатами ПЦР тестов

Показатель	Здоровые доноры n = 20		ПЦР(-) пациенты n=65		P
	Хср.± SD / [min–max]	Me / (Q1;Q3)	Хср. ± SD [min – max]	Me/ (Q1;Q3)	
Лейкоциты, х10 ⁹ кл/л	5,51 ± 1,7 [2,9 – 10]	5,5 (4;6,3)	6,33 ± 3,4 [1,2-16,7]	5,32 (4,3;6,8)	0,8
Лимфоциты, %	36,21 ± 8,3 [21,2 – 50]	36,6 (29,35;44,17)	24 ± 10,1 [3-55]	24 (16;30)	<0,001
Лимфоциты, х10 ⁹ кл/л	1,95 ± 0,5 [1,3 – 3,4]	1,82 (1,5;2,27)	1,36 ± 0,65 [0,2-4,16]	1,34 (0,8;1,8)	<0,001
Эритроциты, х10 ¹² кл/л	4,32 ± 0,75 [2,6 - 6]	4,22 (3,8;4,55)	4,46 ± 0,6 [2,2-5,68]	4,51 (4,1;4,9)	0,13
Тромбоциты, х10 ⁹ кл/л	219 ± 61,6 [129 - 390]	228,5 (172;240,5)	195,71 ± 82 [76-418]	180 (125;236)	0,07
СОЭ, мм/ч	5,35 ± 1,09 [3 - 7]	5 (5;6)	15,62 ± 11,2 [2-65]	14 (6,5;20)	<0,001
Гемоглобин, г/л	133,12 ± 25,2 [86 - 190]	126,51 (121,2;140,2)	134,61±23,2 [67-247]	134 (123;148)	0,44
Нейтрофилы, %	56,53 ± 9 [42 – 72,8]	55,42 (2,4;4,1)	68,62±10,7 [37 - 94]	69 (62;76)	<0,001
Эозинофилы, %	-	-	1,67 ± 1,1* [0-4]	2 (1;2)	
Моноциты,%	7,91 ± 1,76 [5 – 12,3]	7,65 (6,6;9)	5,66 ± 1,87 [2-11]	6 (4;7)	<0,001
ИСЛ, ед.	-	-	3 ± 2,56 [0,6-19]	2,32 (1,9;3,35)	

Примечание: p – значение по критерию Манна - Уитни.

Однако, сравнительный анализ средних значений показателей ОАК не выявил статистически значимых различий таковых в группах ПЦР(+) и ПЦР(-) пациентов, p>0,05 (таблица 10).

Таблица 10 - Показатели ОАК при различающихся ПЦР тестах на РНК SARS-CoV-2

Показатель	ПЦР(+) пациенты n= 27		ПЦР(-) пациенты n=65		P
	Хср. $\pm$ SD [min – max]	Me/ (Q1;Q3)	Хср. $\pm$ SD [min – max]	Me/ (Q1;Q3)	
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,66 $\pm$ 3,6 [1,7-15,7]	4,3 (3,3;7,9)	6,33 $\pm$ 3,4 [1,2-16,7]	5,3 (4,3;6,8)	0,09
Лимфоциты, %	25 $\pm$ 10,9 [5-51]	24 (19;31)	24 $\pm$ 10,1 [3-55]	24 (16;30)	0,74
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,32 $\pm$ 0,87 [0,33-3,77]	1 (0,6;1,8)	1,36 $\pm$ 0,65 [0,2-4,16]	1,34 (0,8;1,8)	0,2
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,36 $\pm$ 0,55 [3,1-5,1]	4,5 (4;4,9)	4,46 $\pm$ 0,6 [2,2-5,68]	4,5 (4,1;4,9)	0,6
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	177,21 $\pm$ 82,2 [35,4-357,0]	148 (118;210)	195,71 $\pm$ 82 [76-418]	180 (125;236)	0,3
СОЭ, мм/ч	18,37 $\pm$ 13 [3-55]	17 (9;23)	15,62 $\pm$ 11,2 [2-65]	14 (6,5;20)	0,3
Гемоглобин, г/л	132,4 $\pm$ 21,4 [68-170]	134 (125;146)	134,61 $\pm$ 23,2 [67-247]	134 (123;148)	0,95
Нейтрофилы, %	68 $\pm$ 10 [46 - 87]	69 (60;76)	68,62 $\pm$ 10,7 [37 - 94]	69 (62;76)	0,68
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,15 $\pm$ 1,7 [1-6]	4 (3;6)	4,11 $\pm$ 2,4 [1-17]	4 (3;5)	0,5
Нейтрофилы сегментоядерные, %	63,72 $\pm$ 9,9 [45-83]	63 (54;71)	64,52 $\pm$ 10,9 [32-86]	64 (58,5;73,5)	0,6
Эозинофилы, %	1,42 $\pm$ 1,1 [0-4]	1 (1;2)	1,67 $\pm$ 1,1 [0-4]	2 (1;2)	0,23
Моноциты, %	5,8 $\pm$ 1,75 [3-11]	6 (4;8)	5,66 $\pm$ 1,87 [2-11]	6 (4;7)	0,8
ИСЛ, ед.	2,74 $\pm$ 1,75 [0,85-9]	2,26 (1,56;3)	3 $\pm$ 2,56 [0,6-19]	2,3 (1,9;3,35)	0,66

Примечание: p – значение по критерию Манна - Уитни.

Анализ распределения средних значений интегрального показателя ИСЛ в 59,8% случаев превышал 2,0. Данное наблюдение отмечено и другими авторами [251, 282, 294].

У пациентов с числом лейкоцитов в пределах референсных значений (среднем $4,5 \times 10^9$ кл/л), положительные результаты ПЦР-теста были в 27,45% случаев. Отмечено, что на фоне нормального среднего показателя относительного уровня лимфоцитов (22,46%) отмечалась выраженная лимфопения ($1,1 \times 10^9$ кл/л) с повышенным значением ИСЛ (2,64).

Корреляционный анализ выявил при положительных результатах ПЦР-теста статистически значимые прямые корреляционные связи показателей уровня лимфоцитов и моноцитов результатах ($p < 0,05$), обратную между показателями СОЭ и процентным содержанием эозинофилов (таблица 11).

Таблица 11 - Корреляционные связи данных пациентов с показателями ОАК

Показатель	r/p		
	ПЦР(+)	Возраст	Пол
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	-0,07/0,47	0,001/0,99	-0,25/0,02
Лимфоциты, %	0,42/0,0001	-0,13/0,17	0,1/0,36
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,32/0,001	-0,2/0,1	-0,15/0,15
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	-0,09/0,35	-0,14/0,15	-0,08/0,46
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,14/0,14	-0,11/0,23	0,02/0,8
СОЭ, мм/ч	- 0,37/0,0001	0,11/0,24	0,04/0,68
Гемоглобин, г/л	-0,14/0,84	0,006/0,1	-0,2/0,048
Нейтрофилы, %	-0,4/0,0001	0,13/0,16	-0,13/0,2
Эозинофилы, %	-0,1/0,3	0,08/0,44	0,12/0,25
Моноциты, %	0,4/0,0001	-0,12/0,9	-0,003/0,98
ИСЛ, ед.	0,03/0,76	-0,06/0,56	0,2/0,038

Примечание: r – коэффициент корреляции по Спирману, p – уровень значимости

Не выявлено значимых корреляционных связей показателей ОАК и возрастом ($p>0,05$). Лейкоцитопения, пониженный уровень гемоглобина и повышение ИСЛ в слабой степени коррелировали с женским полом (таблица 11).

По результатам исследования пациентов первой волны, можно сделать вывод что новая коронавирусная инфекция имела характерные проявления. При поступлении в стационар РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР обнаружены в 29,3% случаев. Учитывая одинаковые клинико- рентгенологические проявления, в общем анализе крови в группе пациентов с положительным и отрицательным результатом ПЦР-теста отмечено статистически значимое снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов и повышение уровня нейтрофилов ($p<0,05$). При этом, в группе пациентов с положительным результатом ПЦР-теста лейкопения и лимфоцитопения отмечалась в 1,7 и 1,4 раз чаще чем в группе пациентов с отрицательным результатом ПЦР-теста. Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи уровня лимфоцитов и моноцитов и обратная связь между показателями СОЭ и процентным содержанием эозинофилов у пациентов с положительным результатом ПЦР-теста ($p<0,05$). Лейкоцитопения, пониженный уровень гемоглобина и повышение ИСЛ в слабой степени коррелировали с женским полом пациентов.

Поражение легких при новой коронавирусной инфекции не отражало пневмонию в «классическом» понимании использовался ввести термин «ковид-пневмония».

3.2. Особенности диагностики поражений легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии

На начальном этапе пандемии пациенты поступали в пульмонологическое отделение как с НКИ, так и с внебольничной пневмонией. Дифференциальная

диагностика новой коронавирусной инфекции с поражением легких и внебольничной пневмонии в некоторых случаях была затруднительна.

При поступлении сатурация кислорода периферической крови в 1 группе была <89% в 5,4% (n=5), от 90 до 94% - в 31,6% (n=29), 95-99% - в 63% (n=58) случаев. во 2 группе <89% - 10% (n=4), от 90 до 94% - 32,5% (n=13), 95-99% в 57,5% (n=23). В течение первых суток госпитализации до начала антибактериальной терапии проведен бактериологический анализ мокроты на выявление возбудителей в 87,5% (n=35/40): в 45,7% (n=16/35) была грамположительная, в 34,3% случаев (n=12/35) грамотрицательная флора.

В ОАК у пациентов с COVID-19 при сравнении с неспецифической внебольничной пневмонией уровни лейкоцитов и лимфоцитов имели статистически значимо низкие средние значения (в 2,5 раза каждый, $p < 0,001$) Снижение лейкоцитов ниже 4×10^9 кл/л) было в первой группе у 26%, во второй – 12,2%. Снижение лимфоцитов ниже $1,1 \times 10^9$ кл/л в 38% в первой группе и 26,8% во второй, лейкоцитоз (более 9×10^9 кл/л) в 17,4% и 75,6% случаев, соответственно Уровень СОЭ был в 2,13 раз ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с внебольничной пневмонией. По сравнению с внебольничной пневмонией у пациентов с COVID-19 были изменения в соотношениях популяций белых клеток крови, более высокие значениями ИСЛ (на 34,5%, $p = 0,008$) и К (в 1,46 раз, $p = 0,017$) выявлены выраженные отклонения средних значений показателей МНО и ПТИ, что может свидетельствовать о наличии нарушений в системе свертывания крови в сторону гиперкоагуляционных процессов при COVID-19 (таблица 12). Данные результаты были опубликованы [25].

Таблица 12 - Показатели ОАК и системы гемостаза пациентов с COVID-19 и группы с ВП

	Пациенты с COVID-19 n = 92		Пациенты с ВП n = 40		pСтьюдент	pМанн-Уитни
	Хср.±SD / [min – max]	Me / (Q1;Q3)	Хср.±SD / [min – max]	Me/ (Q1;Q3)		
Лейкоциты x10 ⁹ кл/л [4 – 9]	6,13 ± 3,46 [1,2 – 16,7]	5 (3,9;6,8)	15,4 ± 4 [8 – 25]	14,2 (12,8;18)	<0,001	<0,001
Лимфоциты x10 ⁹ кл/л [1,1 – 3,2]	1,34 ± 0,72 [0,2 – 4,16]	1,25 (0,8;1,8)	3,4 ± 1,8 [0,5 – 8,7]	3,65 (2,4;3,65)	<0,001	<0,001
ИСЛ, ед [1,92 – 2]	2,96 ± 2,3 [0,61 - 19]	2,26 (1,8;3,2)	2,2 ± 1,7 [0,3 – 11,4]	1,95 (1,35;2,4)	0,06	0,008
К, ед [1,4 – 1,8]	4,1 ± 4,2 [0,7 – 31,3]	2,91 (2,14; 4,29)	2,8 ± 2,4 [0,3 – 15,2]	2,45 (1,55;3,3)	0,07	0,017
СОЭ, мм/ч [2 - 15]	16,4 ± 11,76 [2 - 65]	14 (7,5; 21,75)	35 ± 15,7 [10 - 65]	32,5 (22,75; 49,5)	<0,001	<0,001
Эритроциты x10 ¹² кл/л [3,8 – 5,6]	4,4 ± 0,58 [2,2 – 5,68]	4,5 (4;4,9)	4,4 ± 0,7 [1,7 – 6,1]	4,5 (4,1;4,9)	0,84	0,59
Тромбоциты x10 ⁹ кл/л [180 - 320]	190,13 ± 82,0 [34,5 – 418]	176,5 (122,7;233)	186,3 ± 78,5 [76 – 340]	173 (122;220,5)	0,63	0,47
Фибриноген г/л [2 - 4]	4,45 ± 1,1 [1,8 – 7,1]	4,6 (3,7;4,6)	3,07 ± 0,48 [0,45 - 4]	3,05 (2,8;3,4)	<0,001	<0,001
ПТИ, % [70 - 130]	75,7 ± 10,4 [38 – 99]	75 (71;82,5)	91,7 ± 17,7 [8,9 – 194,6]	91,7 (86,1;99,2)	<0,001	<0,001
МНО [0,8 – 1,2]	1,15 ± 0,25 [0,9 – 3,1]	1,14 (1,08;1,16)	1,08 ± 0,13 [0,1 – 1,3]	1,09 (1;1,15)	0,008	0,005

Примечание: min – минимальное значение; max – максимальное значение, Q1 – первый квартиль, Q3 - третий квартиль.

У пациентов с COVID-19 уровень фибриногена составил в среднем, 4,45 г/л, что превышает на 45% при внебольничной пневмонии ($p < 0,001$) (таблица 12). В 3,2% случаев уровень фибриногена был ниже 2 г/л (рисунок 10).

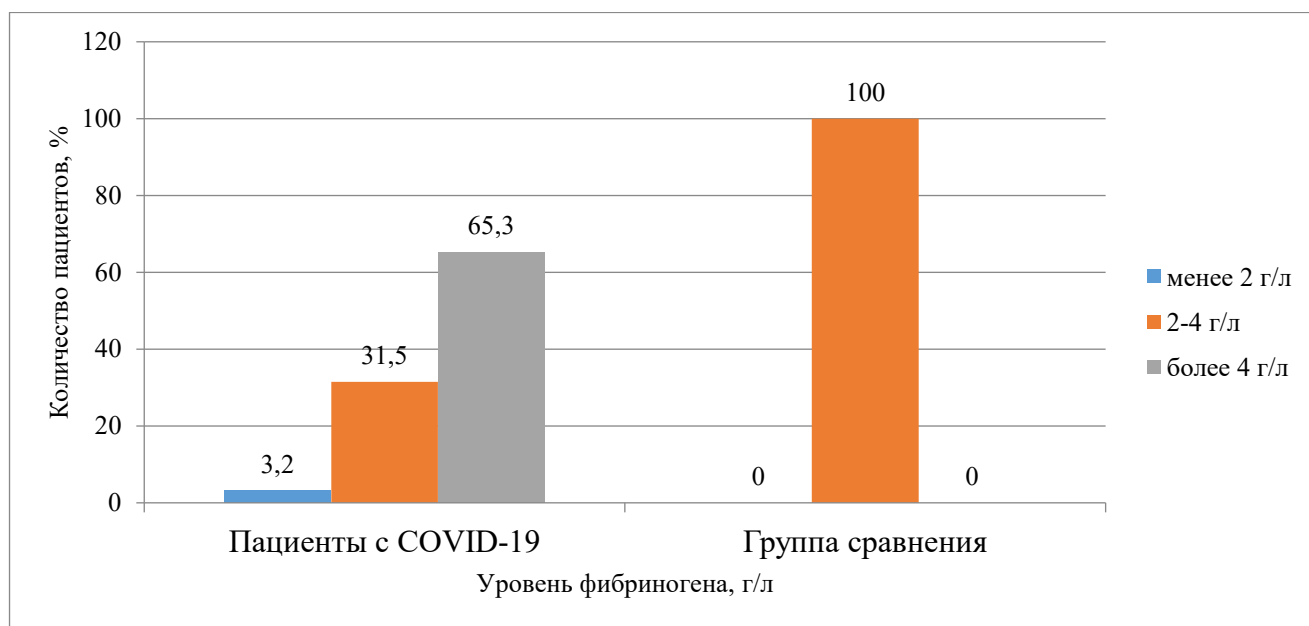


Рисунок 10 - Распределение показателей уровня фибриногена в изучаемых группах

Тромбоцитопения (менее 100×10^9 кл/л) наблюдалась в 12,2% и 11,4% в группах пациентов с COVID-19 и внебольничной пневмонией соответственно (рисунок 11). Анализ распределения уровня тромбоцитов в группах не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Средние значения количества тромбоцитов при COVID-19 составили $190,13 \times 10^9$ кл/л (min $34,5 \times 10^9$ кл/л, max 418×10^9 кл/л), внебольничной неспецифической пневмонией - $186,3$ (min 76×10^9 кл/л, max 340×10^9 кл/л) находилось в пределах референсных значений: ($p = 0,63$) (табл.13). У пациентов с тромбоцитопенией (менее 100×10^9 кл/л) уровень лейкоцитов составил в среднем, 4×10^9 кл/л (vs $6,4 \times 10^9$ кл/л), лимфоцитов – $1,0 \times 10^9$ кл/л (vs $1,4 \times 10^9$ кл/л).

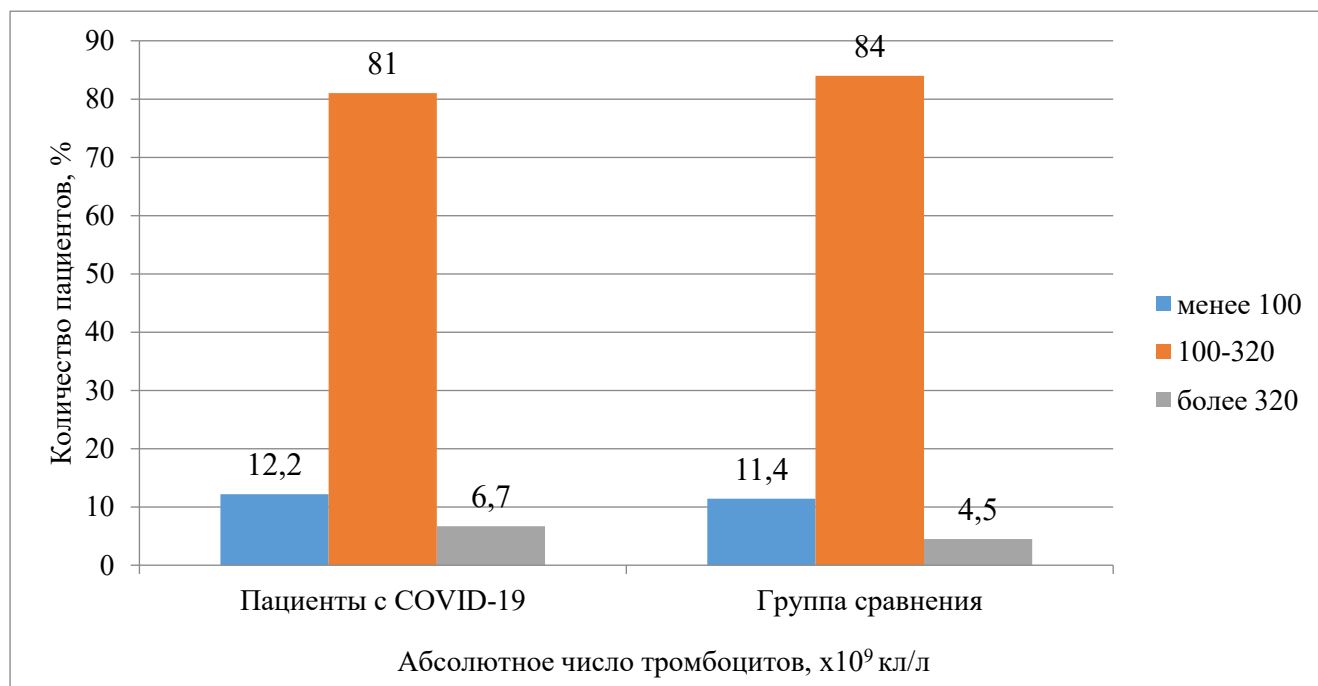


Рисунок 11 - Распределение показателей количества тромбоцитов ($\times 10^9$ кл/л) в изучаемых группах

Отмечена прямая корреляционная связь между численностью тромбоцитов и лейкоцитов ($r=0,53$, $p<0,001$). Так, при уровне тромбоцитов более 100×10^9 кл/л численность лейкоцитов и лимфоцитов – $6,4 \times 10^9$ кл/л (min $1,7 \times 10^9$ кл/л, max $16,7 \times 10^9$ кл/л) и $1,4 \times 10^9$ кл/л (min $0,2$, max $3,8 \times 10^9$ кл/л), соответственно.

Уровень фибриногена в группе COVID-19, составил в среднем, $4,45$ г/л, с внебольничной пневмонией - $3,07$ ($0,45 - 4$ г/л). Гипофибриногенемия (ниже 2 г/л) была в $3,2\%$ в группе COVID-19.

При проведении корреляционного анализа связи гемостазиологических (ПТИ, МНО, фибриноген) и гематологических (тромбоциты, лимфоциты, лейкоциты) показателей в группе пациентов с COVID-19 выявлена слабая прямая корреляционная связь уровня фибриногена с уровнем лейкоцитов, женским полом и обратная - с возрастом, отсутствие связи уровня тромбоцитов и гемостазиологических показателей (ПТИ, МНО) на фоне сильной обратной корреляционной связи ПТИ и МНО ($r=-0,7$, $p<0,001$). Выявлена прямая

корреляционная связь уровней тромбоцитов с лейкоцитами ($r=0,53$, $p<0,001$) и лимфоцитами ($r=0,29$, $p=0,06$) (таблица 13).

Таблица 13 - Корреляционные зависимости показателей в группе пациентов с коронавирусной инфекцией

Показатель	r/p			
	Тромбоциты, х10 ⁹ кл/л	Фибриноген, г/л	ПТИ, %	МНО, ед
Возраст	-0,1/0,3	-0,22*/0,04	0,03/0,8	0,16/0,1
Пол	0,02/0,8	-0,24*/0,02	0,2/0,055	-0,09/0,4
Лейкоциты, х10 ⁹ кл/л	0,53*/<0,001	0,25*/0,02	0,2/0,06	0,13/0,2
Лимфоциты, х10 ⁹ кл/л	0,29* /0,006	-0,003/1,0	0,17/0,1	0,03/0,8
Тромбоциты, х10 ⁹ кл/л		-0,12/0,2	0,01/0,9	-0,07/0,5
ПТИ, %	0,01/0,9	0,01/0,9		0,7*/<0,001
МНО, ед.	-0,07/0,5	-0,08/0,4	0,7*/<0,001	

Примечание: r - коэффициент корреляции Спирмана, p – уровень статистической значимости, * - $p<0,05$

При внебольничной пневмонии наблюдалась аналогичная картина – прямые корреляционные связи численности тромбоцитов с лейко- и лимфоцитами ($r=0,43$, $p<0,001$ и $r=0,26$, $p=0,01$ соответственно).

Выявленные корреляционные зависимости между показателями показывают, что продукция медиаторов иммунновоспалительной реакции запускает гиперкоагуляционные процессы в организме.

С целью выявления особенностей показателей клеточного звена иммунитета у пациентов на начальном этапе заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 были проанализированы результаты обследования 73 пациентов в период пандемии 2020–2021 гг., из них 31 человек – в начальном периоде заболевания COVID-19 (группа изучения), 42 человека – не инфицированных

SARSCoV-2 (группа сравнения). Группа изучения на момент поступления в стационар имела положительные результаты ПЦР теста на SARS-CoV-2, изменения на компьютерной томограмме (КТ) $\leq 30\%$, сатурацию крови кислородом $>95\%$, не принимавшие в процессе лечения антибактериальные и гормональные препараты. Группа сравнения была соответствующей половозрастной структуры, практически здоровой, с отрицательными уровнями антител к вирусу SARS-CoV-2 на момент обследования. Определено, что перестройка в соотношении субпопуляций лимфоцитов отмечается до начала лечения при поражении легких по КТ до $\leq 30\%$ в 67,7%. Лимфопения ($<1,1 \cdot 10^9$ кл/л) у 34,4% пациентов: снижение абсолютного содержания CD3+- лимфоцитов – на 30,8%, CD3+CD4+ – на 35%, CD3+CD8+ – на 6,7% ($p < 0,05$), CD16+CD56+-НК-клеток - на 29,4% ($p = 0,009$). Среднегрупповой уровень CD95+-лимфоцитов при COVID-19 в 3,2 раза выше, чем у здоровых лиц. Повышенные уровни HLA-DR+/- ($>20\%$) и CD3++HLA-DR+-лимфоцитов+/- ($>6\%$) регистрируются у 60% и 86,7% пациентов, соответственно. Повышенный уровень CD19+- В-лимфоцитов ($>17\%$) при COVID-19 бывает в 2,6 раз чаще, чем у здоровых.

Портрет пациента с поражением легких при госпитализации включал предшествующую трехдневную гипертермию выше $38,0^\circ\text{C}$ (89,7%, $p < 0,05$), двустороннее поражение легких ($>25\%$ по КТ), сатурацию $<93\%$, дыхательную недостаточность выше 2 степени, выраженную миалгию и одышку, прогрессирующее течение на фоне лечения в 26,9%. Гематологические параметры показывали соотношение нейтрофилов к лимфоцитам >5.1 , нулевой уровень эозинофилов, повышение СОЭ ($p = 0,003$), снижение уровня гемоглобина ($p = 0,029$), повышенные уровни глюкозы, АСАТ, мочевины и СРБ ($p = 0,042$). На фоне нормального среднего показателя относительного уровня лимфоцитов (22,46%) отмечалась выраженная лимфопения ($1,1 \times 10^9$ кл/л) с повышенным значением ИСЛ (2,64). При числе лейкоцитов в пределах референсных значений (в среднем $4,5 \times 10^9$ кл/л), положительный ПЦР тест был в 27,45% случаев. Корреляционные зависимости численности тромбоцитов с лейко- и лимфоцитами, продукция

медиаторов иммуновоспалительной реакции запускают гиперкоагуляционные процессы. Были выявлены корреляционные связи процентного содержания лимфоцитов и нейтрофилов с процентом поражения легких по КТ ($r=-0,54$ и $r=0,5$; $p<0,05$, соответственно); процентного уровня CD16+CD56+-лимфоцитов с уровнями CD3+- и CD3-CD8+-лимфоцитов ($R=-0,7$; $R=0,8$; $p<0,05$, соответственно). Показатели клеточного иммунитета на начальном этапе заболевания COVID-19 имеют ряд характерных особенностей, которые могут служить предикторами прогрессирования тяжести заболевания.

ГЛАВА 4

СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ И ФОРМИРОВАНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

4.1. Выявление факторов риска тяжелого течения вирусных пневмоний

Для повышения доступности информации и оказания медицинской и психологической помощи населению в период пандемической нервозности была необходима трансформация системы здравоохранения, в течение первой недели работы госпиталя для больных COVID-19 для оперативной связи и изучения состояния населения и информационной помощи были созданы колл-центры.

Использовалась многоканальная телефонная связь, позволяющая выполнять несколько звонков одновременно. После дозвона пациента запускалось автоматическое голосовое меню (IVR), где пациент выбирал тип запроса и нажимал соответствующую кнопку «Для записи о приеме 1», «Для отмены записи 2», «Для получения справочной информации 3», «Для связи с оператором 0», «Для вызова врача на дом 4», «При наличии симптомов ОРВИ 5». После выбора запроса IVR либо передавал звонок на следующий этап, либо предоставлял нужную информацию, после чего завершал свое взаимодействие. IVR предоставлял справочную информацию и обрабатывал простые запросы без участия оператора, например, вызов врача на дом с катаральными явлениями и т.д.

По времени суток обращения в колл-центры: утром с 6⁰⁰ до 12⁰⁰ часов 18,9% (n=188), днем с 12⁰⁰ до 18⁰⁰ часов- 19,9% (n=198); в вечерние часы с 18⁰⁰ до 23⁰⁰ –

42,1% (n=418); ночью 18,9% (n=188). Обращались сначала в колл-центр в большинстве случаев из-за боязни вызова «скорой помощи» и госпитализации.

Более половины обращений (51,9%, n=515) приходилось на выходные дни, чаще в воскресенье (28,9%, n=287%). В будние дни недели – 48,1% (n=477), чаще понедельник – 17,8% (n=85) и пятница 16,8% (n=80). Увеличенное количество обращений в начале недели было для получения больничного листа и невозможности выхода на работу.

Распределение по возрасту: 46-60 лет – 64,9% (n=644) и старше 60 лет – 31,1% (n=309), в возрасте от 18-45 лет 3,93% (n=39) случаев. Получали предшествующее лечение (самолечение) 75,9% (n= 753).

По изучению частоты контактных с больными новой коронавирусной инфекцией, указали 1-3 случая 65,9% (n=654), 4-7 случаев – 26,9% (n=267), более 7 случаев контакта – 7,2% (n=71).

Колл-центры сыграли важную роль в стратификации оказания медицинской помощи на этапе первичного обращения и помогли снизить нагрузку на первичное звено амбулаторной службы [17].

Для скрининга пациентов с симптомами, потенциально указывающими на острое респираторное заболевание, данные тех, кто обращался на горячую линию или напрямую взаимодействовал с оператором, или обращался в приемный покой, включались в анкету, содержащую вопросы, отобранные для поиска симптомокомплекса данной эпидемии.

Для поиска единого комплекса клинических признаков, характеризующих коронавирусную инфекцию и перспективы его внедрения в структуру платформы системы поддержки принятия врачебных решений (IACPaas), опрос и осмотр пациентов проводился на основании впервые созданного терминологического справочника и электронной истории болезни (ЭИБ). Структура ЭИБ содержала разделы, идентичные классической истории болезни. Основным ее отличием был стандартизированный подход к оценке состояния пациента для выделения

наиболее значимых факторов с помощью машинного обучения. Данные по полу и возрасту имели стандартный, идентичный подход в заполнении ЭИБ.

При сборе жалоб в базу знаний внесено 98 показателей, распределенных на жалобы, определяющие общее состояние, жалобы со стороны органов дыхания, системы кровообращения, пищеварения, мочеполовой системы, мочеполовой, костно-мышечной, эндокринной, нервной и системы органов чувств. Данные анамнеза включали 19 разделов по давности появления симптомов, наличию предшествующего лечения, наличия сопутствующих заболеваний (таблица 14).

Таблица 14 - Результаты опроса пациентов, обращающихся за медицинской помощью в период пандемии НКИ

№	Название признака	
1.	Присвоенный порядковый номер	
2.	Возраст	
3.	Пол	
Жалобы		%/ n
Жалобы, определяющие общее состояние		
1.	Общая слабость	100/992
2.	Недомогание	96,3/955
3.	Разбитость	88,7/880
4.	Снижение работоспособности	88,7/880
5.	Снижение физической активности	69,2/686
6.	Зябкость	19,7/195
7.	Усталость	97,6/968
8.	Утомляемость	94,6/938
9.	Холодный липкий пот	60,3/598
10.	Озноб	78,9/782
11.	Дрожь	65,7/651
12.	Чувство жара	88,7/880
13.	Ломота в теле	35,3/350
14.	Температура тела	88,7/880
15.	Тяжесть во всем теле	26,4/261
16.	Жалобы отсутствуют	2,4/23
17.	Жалоб предъявить не может	1,61/16

№	Название признака	
Система органов дыхания		
18.	Кашель продуктивный	12,9/128
19.	Кашель непродуктивный	61,9/614
20.	Наличие мокроты	12,9/128
21.	Одышка	78,3/776
22.	Кровохарканье	0,3/3
23.	Боль в грудной клетке	7,8/77
24.	Тяжесть в грудной клетке	26,4/262
25.	Свистящие хрипы	4,3/43
26.	Затрудненное дыхание	74,9/743
27.	Выделение из полости носа	4,74/47
28.	Кровотечение из носа	2,3/23
29.	Чихание	6,05/60
30.	Сухость в носу	5,7/57
31.	Жжение в носу	1,01/10
32.	Зуд в носу	1,3/13
33.	Заложенность носа	1,2/12
34.	Боли при глотании	8,2/81
35.	Боли в горле	8,3/83
36.	Сухость в горле	2,4/24
37.	Першение в горле	4,13/41
38.	Нарушение голоса	3,13/31
39.	Стекание слизи по задней стенке глотки	1,01/10
Система кровообращения		
40.	Перебои в работе сердца	14,4/143
41.	Сердцебиение	26,6/264
42.	Боли в области сердца	3,22/32
43.	Отеки	17,5/174
44.	Пастозность	6,1/61
Система пищеварения		
45.	Нарушение вкуса	16,1/160
46.	Нарушение аппетита	19,2/190
47.	Нарушение глотания	0
48.	Боль в животе	4,1/41
49.	Вздутие живота	9,4/93
50.	Горечь во рту	19,3/191

№	Название признака	
51.	Тошнота	7,1/71
52.	Изжога	5,1/51
53.	Запор	22/218
54.	Рвота	1,4/14
55.	Диарея	3,13/31
Мочеполовая система		
56.	Боли при мочеиспускании	0
57.	Дискомфорт при мочеиспускании	2,4/24
58.	Затруднение мочеиспускания	1,7/17
59.	Учащенное мочеиспускание в дневное время	0
60.	Учащенное мочеиспускание в ночное время	0
61.	Ощущение неполного опорожнения после мочеиспускания	1,7/17
62.	Нарушение менструального цикла	5,7/57
63.	Наличие выделений из половых путей	0
64.	Боли в области таза	2,4/24
Костно-мышечная система		
65.	Боли в суставах	4,7/47
66.	Боли в мышцах	3,1/31
67.	Скованность суставов	3,3/33
68.	Ограничение движения в суставах	2,7/27
69.	Судороги	0,7/7
70.	Мышечная слабость	1,1/11
Система желез внутренней секреции и обмена веществ (эндокринная)		
71.	Потливость	31,7/315
72.	Дрожание рук	0
73.	Повышение аппетита	0,7/7
74.	Снижение аппетита	10,9/108
Нервная система		
75.	Снижение внимания	14,7/146
76.	Снижение памяти	5,1/51
77.	Нарушение сна	17,7/176
78.	Бессонница	10,6/105
79.	Сонливость	6,1/61
80.	Головная боль	67,3/668

№	Название признака	
81.	Головокружение	21,6/214
82.	Скованность мышц	9,9/98
Система органов чувств		
	Органы зрения	
83.	Быстрая утомляемость глаза при нагрузке	24,9/247
84.	Пелена перед глазами	0,7/7
85.	Слезотечение	4,4/44
86.	Покраснение глаз	10,9/108
87.	Выделения из глаза	5,1/51
	Органы слуха	
88.	Заложенность уха	0,7/7
89.	Снижение слуха	7,5/74
90.	Выделения из слуховых проходов	2,4/24
91.	Боль в ухе	0,7/7
92.	Шум в ухе	3,1/31
	Система органов вкуса	
93.	Нарушение вкуса	16,3/162
	Система органов обоняния	
94.	Искажение обоняния	15,0/149
95.	Отсутствие обоняния	20,2/200
	Данные анамнеза	
99	Давность симптомов до поступления в стационар (дни)	
Предшествующее лечение		
	противовирусными препаратами	31,8/315
	жаропонижающими ЛС	56,0/556
	антибактериальными препаратами	60,2/597
Наличие в анамнезе сопутствующего заболевания		
1.	ишемической болезни сердца	27,4/272
2.	инфаркта миокарда	4,7/47
3.	острого нарушение мозгового кровообращения	5,7/57
4.	гипертонической болезни	56,3/559
5.	сахарного диабета 1 типа	1,4/14
6.	сахарного диабета 2 типа	19,9/197
7.	хронической обструктивной болезни легких	2,7/27
8.	бронхиальной астмы	3,4/34

№	Название признака	
9.	ожирения 1-4 степени	24,7/245
10.	гипотиреоза	3,1/31
11.	хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта	28,3/281
12.	хронических заболеваний почек	17,4/173
13.	онкологических заболеваний	4,6/46
14.	оперативного вмешательства	25,3/251

При обращении пациента очно в приемный покой проводился объективный осмотр, включающий комплексную оценку физикальных данных последовательно по всем системам. Оценивались общее состояние при поступлении и его динамика, уровень сознания, положение больного, ортопноэ, телосложение, состояние кожных покровов, окраска кожи, наличие холодного липкого пота, тремора. Измерялся рост пациента, вес и индекс массы тела. Проводился осмотр на предмет наличия геморрагий, менингеальной симптоматики, оценивались окраска конъюнктивы век, нарушения вкуса, глотания, обоняния, голоса. При пальпации грудной клетки оценивали ее форму, наличие вариантов – воронкообразная, килевидная, наличие кифосколиоза, состояние межреберных промежутков, болезненность, асимметрию, деформации грудной клетки, резистентность и участие грудной клетки и вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. При осмотре так же оценивали ритм и тип дыхания, его частоту, наличие шума трения плевры, хрипов – влажных или сухих, изменение голосового дрожания, глубины дыхания, наличия бронхиального дыхания, наличие крепитации, бронхофонии. Оценивались видимые слизистые оболочки, обложенность языка, состояние небных дужек и небных миндалин, окраска задней и передней стенки глотки, слизистых оболочек носа. Пальпировались периферические лимфоузлы. Измерялась частота сердечных сокращений, ритмичность тонов сердца, частота пульса на лучевой артерии, выслушивались шумы на верхушке сердца. Проводился осмотр живота, костно-мышечной системы, оценка наличия отеков. Проводилась пальце-носовая проба, проба Ромберга.

Была создана система, способная учитывать корреляционные связи между клиническими явлениями у пациентов, результатами диагностики и осуществлять поддержку принятия решений специалистом в сложных условиях клинического анализа данных с генерацией объяснений предлагаемых решений. Реализация системы была выполнена на платформе IACPaaS (рисунки 12-18).

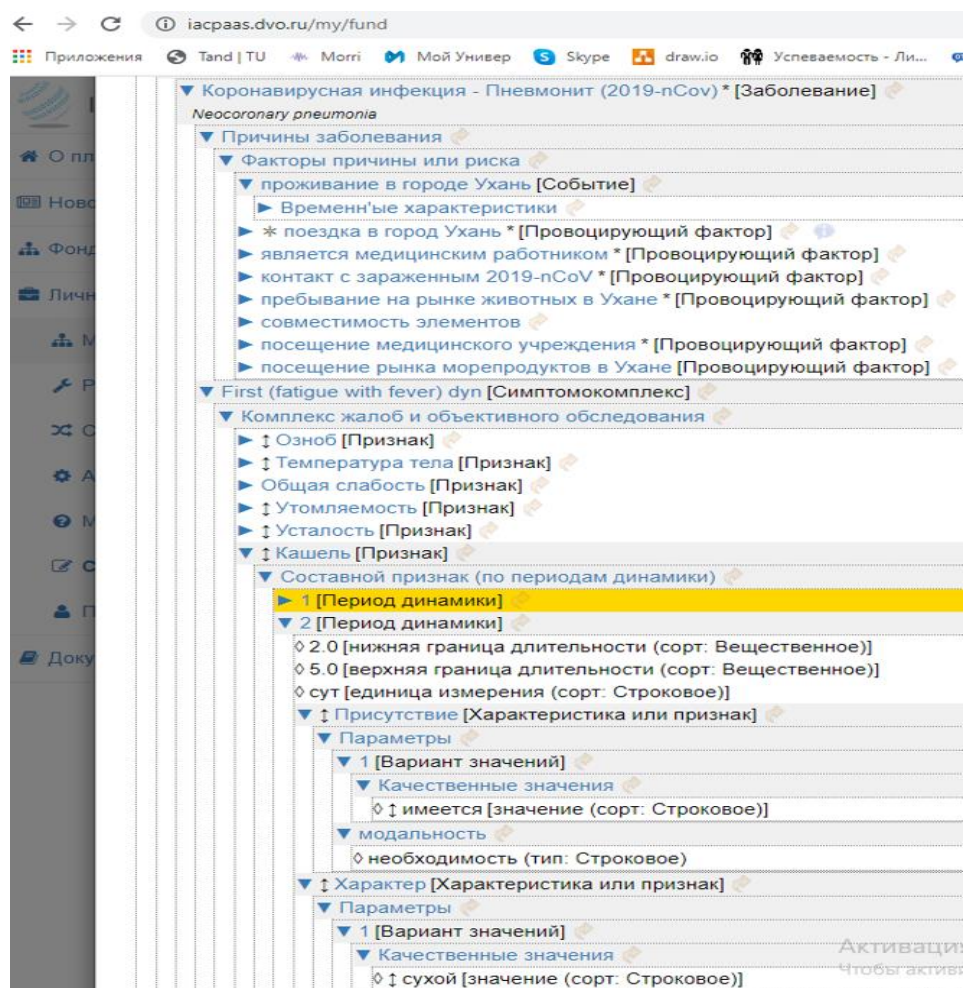


Рисунок 12 - Интерфейс облачного сервиса на платформе IACPaaS. Фрагмент раздела данных анамнеза и жалоб

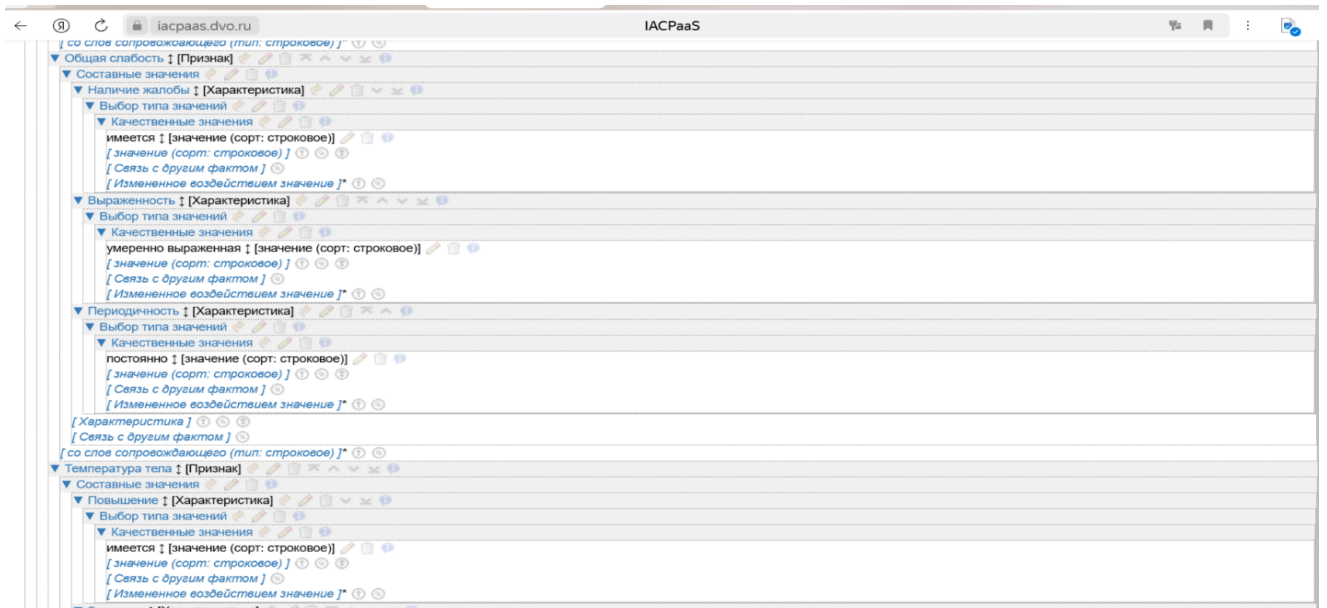


Рисунок 13 - Интерфейс облачного сервиса на платформе IACPaaS. Фрагмент раздела характеристик жалобы (общая слабость)

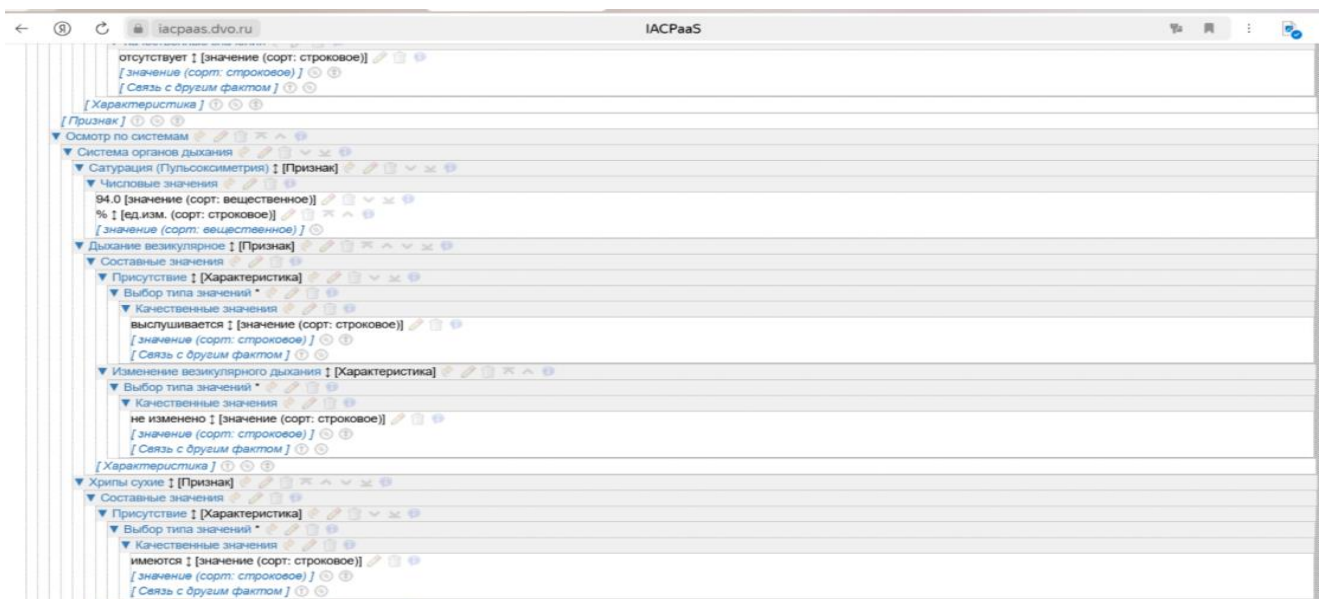


Рисунок 14 - Интерфейс облачного сервиса на платформе IACPaaS. Фрагмент раздела объективного обследования

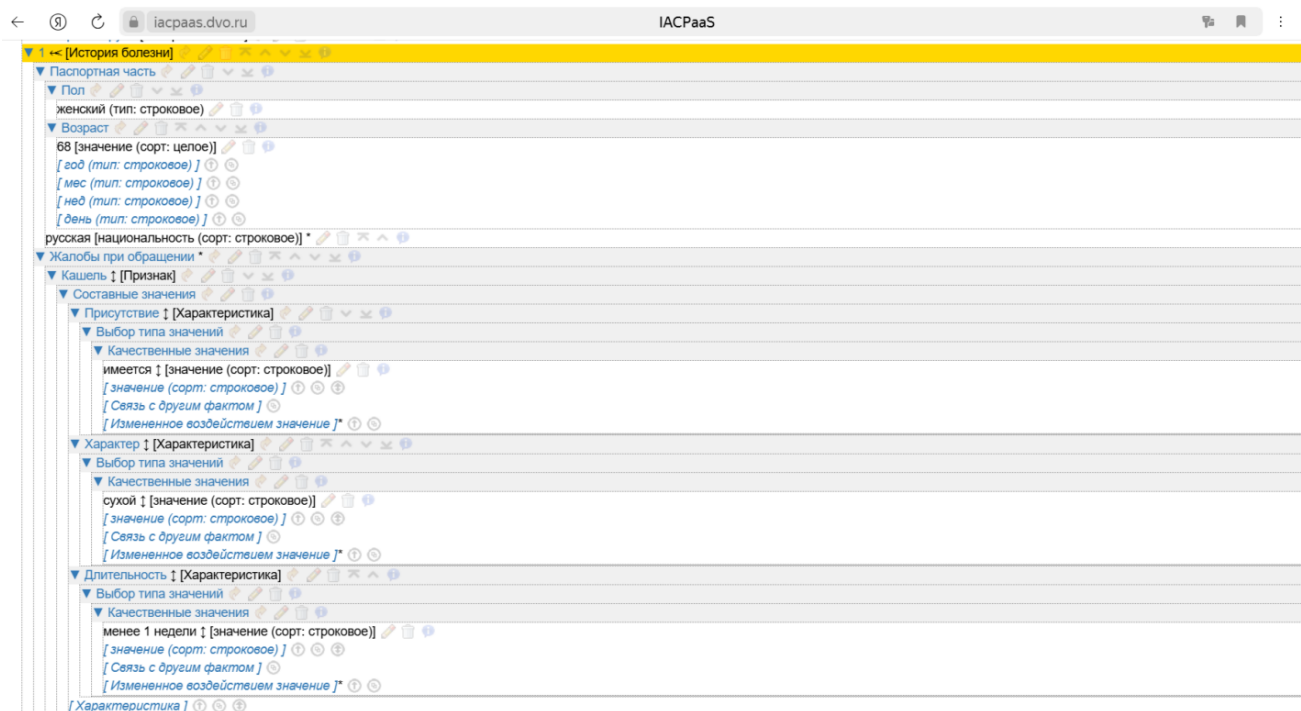


Рисунок 15 - Интерфейс облачного сервиса на платформе IACPaaS. Фрагмент раздела демографических данных и жалоб при обращении

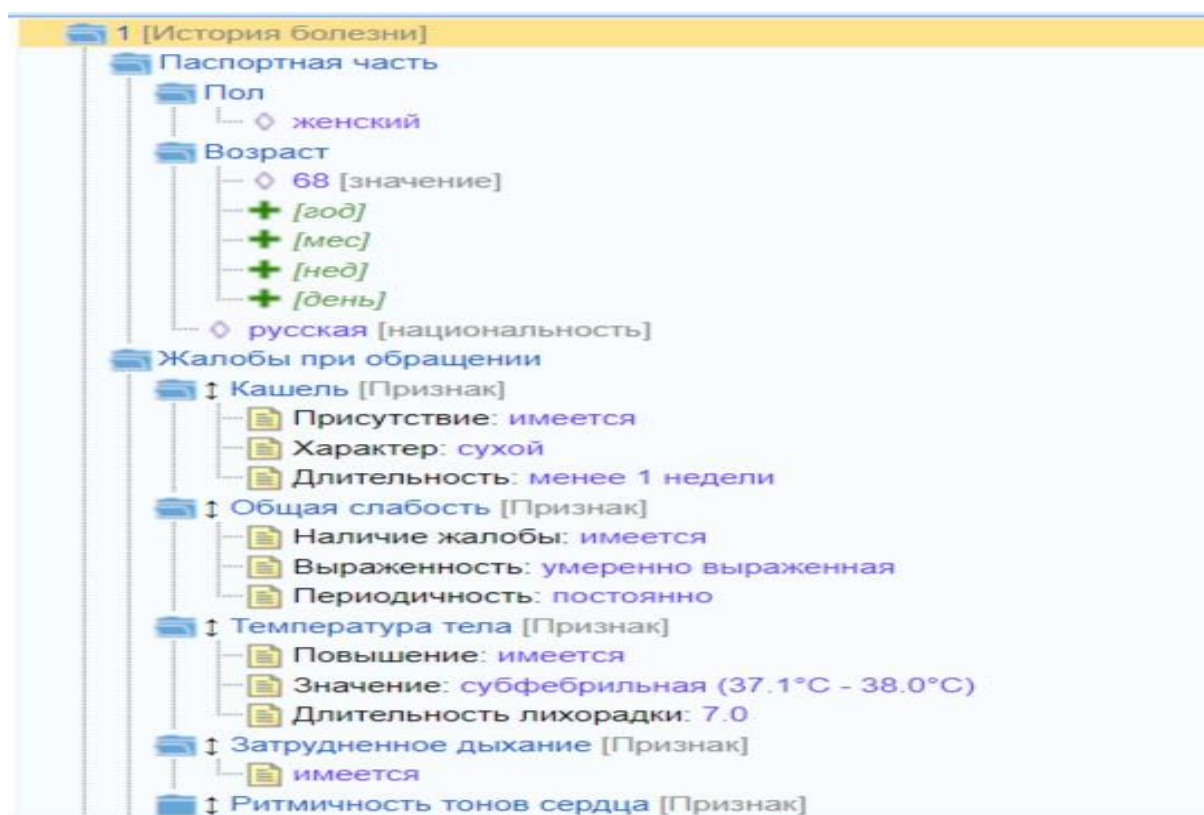


Рисунок 16 - Интерфейс облачного сервиса на платформе IACPaaS. Фрагмент раздела по выделению единого симптомокомплекса

Заполнение данных на платформе позволяло системе анализировать корреляционные связи между клиническими явлениями и выдавать гипотезу об этиологии заболевания (рисунок 17, рисунок 18).

The screenshot shows a web interface with a top navigation bar containing four buttons: "На сайт", "Посмотреть истории болезней", "Запустить диагностику" (highlighted with a black border), and "Рекомендуемое лечение". Below the navigation bar is a toolbar with icons and labels: "Ред-ть", "Комм-ть", "Вверх", "Вниз", and "Удалить". The main content area displays the number "1" followed by the heading "Гипотезы о предварительном диагнозе:". Below this heading are two checkboxes, each followed by a hypothesis:

- ☐ Коронавирусная инфекция COVID-19
- ☐ COVID-19, осложненная COVID-19 ассоциированной пневмонией

 At the bottom of this section is a button labeled "Внести предварительные диагнозы в Историю болезни".

Рисунок 17 - Гипотезы о предварительном диагнозе на основе заполненных данных о пациенте на платформе IACPaaS

The screenshot shows a detailed diagnostic result page. At the top, it says "Результат диагностики Вир [Онтология результата диагностики PP]". Below this is a breadcrumb trail: "История болезни" > "Итог процесса проверки гипотез". The main content is divided into two sections:

- Не опровергнутые [Итог]:** This section contains two hypotheses:
 - Коронавирусная инфекция COVID-19 (32 19 2 : 24 6) [Итог (сорт: строковое)]
 - COVID-19, осложненная COVID-19 ассоциированной пневмонией (30 17 0 : 21 12) [Итог (сорт: строковое)]
- Отвергнутые [Итог]:** This section contains several rejected hypotheses:
 - Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован [Итог (сорт: строковое)]
 - Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) [Итог (сорт: строковое)]
 - Парагрипп [Итог (сорт: строковое)]
 - Риновирусная инфекция [Итог (сорт: строковое)]
 - Аденовирусная инфекция [Итог (сорт: строковое)]
 - Сезонный грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа [Итог (сорт: строковое)]
 - Сезонный грипп, вирус не идентифицирован [Итог (сорт: строковое)]

 Below these sections is a section titled "Нет ни одного подтверждения [Итог]" containing:

- Очаговый туберкулёз лёгких [Итог (сорт: строковое)]

 At the bottom, there is a summary section "Подтвержденных нет" with the date "2024.2.01 15:22:02" and the user "Chumanovaliza@mail.ru". It also includes a list of actions: "Подтвержден", "Не опровергнутые", "Отвергнуты", "Нет подтверждений", "Инфо", "Запросить признаки", and "Рекомендации".

Рисунок 18 - Гипотезы о предварительном диагнозе и варианты дифференциального диагноза на основе заполненных данных о пациенте на платформе IACPaaS

По завершении опроса и осмотра принимались определенные решения по ведению пациента. После внесения данных выдавалась гипотеза о предварительном диагнозе COVID-19, и запускался процесс стратификации оказания медицинской помощи. В зависимости от результата пациенту предоставлялась подробная информация по тактике персонально к каждому обращению с оказанием дополнительно психологической поддержки.

Поиск особенностей проявлений вирусных инфекций с поражением легочной ткани позволил выделить единый симптомокомплекс у пациентов на этапе их первичного обращения в лечебные учреждения - одышку (89,7%, $p < 0,05$), повышение температуры тела (89,7, $p < 0,05$), боли в мышцах (32,1%, $p < 0,05$), непродуктивный кашель (57,6%, $p = 0,43$), общую слабость (100%, $p = 0,52$). В 26,9% случаев пациенты поступали в стационар с явлениями дыхательной недостаточности 3 степени ($p < 0,05$).

После выделения симптомокомплекса определены основные вопросы пациенту, далее следовал список вопросов, на которые пациент давал односложные ответы да/нет, в зависимости от их наличия. В результате работы была сформирована база данных «Формализованные данные для обработки клинико-анамнестических данных пациентов в период эпидемических вспышек респираторных инфекций для формирования электронной медицинской карты».

Теоретическое значение формализованных клинических проявлений поражения легочной ткани при вирусных инфекциях позволяет унифицировать диагностический процесс и внедрить симптомокомплекс, как нормализованный терминологический словарь для онтологии базы знаний. В периоды эпидемий методика формирования виртуального портрета пациента служит инструментом дифференциальной диагностики поражений легких и интегрированная в СППВР и телемедицину, осуществляет персонализированный подход к маршрутизации в условиях массового поступления пациентов в лечебные учреждения и стратификацию помощи пациентам на этапе первичного обращения.

4.2 Роль телемедицинских технологий в оказании помощи в условиях пандемического распространения вирусных респираторных инфекций

Проведен анализ работы телемедицинских консультаций в период пандемии COVID-19. Представлен опыт использования телекоммуникационных технологий (телемедицины) в городской больнице, на базе которой открыт госпиталь для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией на период распространения НКИ с сентября 2020 по сентябрь 2021 года. Пациенты обращались за телемедицинской консультацией (ТМК) посредством колл-центров или регистратуры поликлиники.

Сформированы принципы работы телемедицины, определены возможности амбулаторного ведения пациента в дистанционном формате, минимальный перечень обследований на дому, правила маршрутизации и показания для стационарного лечения. На основании выделения ключевых жалоб и диагностических критериев сформирован опросник, сокращающий время консультации. Приобретенный опыт позволяет шире использовать технологии дистанционного ведения, ТМК, врачебных консилиумов, разрабатывать и внедрять технологии мониторинга для наблюдения пациентов на дому для оптимизации работы первичного звена здравоохранения.

В специально отведенном кабинете медицинской организации размещен стационарный компьютер с системой ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система Самарской области), за которым работал дежурный врач. Связь с телемедицинским центром для пациента проходила через колл-центр или регистратуру, куда пациент обращался за помощью. Изначально он осуществлял обращение по горячей линии в единый колл-центр, откуда его переадресовывали на колл-центр лечебного учреждения.

Для участия в ТМК пациент должен был подключиться через любое устройство - ноутбук, планшет, телефон, стационарный компьютер, на котором, по рекомендации сотрудников колл-центра, заранее должна быть установлена платформа для видеоконференции.

Была оценена «востребованность в ТМК» - готовность населения к данной услуге. Проведен анализ обращений, количество консультаций, удовлетворенность как врачами, так и пациентами. Определены направления работы ТМК в перспективе.

В этот период началось создание телемедицинских консультативных центров. При обращении в колл-центры пациентам предлагалась ТМК. В первый месяц на ТМК направлены 68 (5,6%) человек из 1210 обратившихся в колл-центр.

Основными жалобами при обращении были высокая температура, слабость, головная боль, кашель (сухой/ влажный), заложенность за грудиной, одышка, аносмия, чувство ломоты в мышцах и суставах, ринорея. В редких случаях рвота, тошнота, диарея, конъюнктивит.

На этом этапе также применялся разработанный опросник для сбора жалоб. Большое внимание на первом этапе уделялось выяснению срока давности появления признаков, наличия контакта с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 в течение 14 дней до начала клинических проявлений. На его основе выделены основные жалобы и построен алгоритм опроса с выделением значимых симптомов и диагностических критерием конкретизировали сбор анамнеза у пациента. В рамках ТМК реализован опыт открытия и закрытия больничных листов дистанционно.

Основной целью ТМК была разработка маршрутизации пациента. На первой консультации оценивалась степень тяжести состояния. При наличии обратившегося пациента молодого возраста с невыраженными клиническими проявлениями, поражениями легких по данным КТ до 10% и сатурации кислорода в периферической крови более 97%, состояние пациентов оценивалось как удовлетворительное и рекомендовано амбулаторное наблюдение и повторная ТМК врача-терапевта первичного звена здравоохранения через 5 дней. Всем пациентам проводилось амбулаторное лечение в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями с необходимыми дополнениями по ситуации.

Определен перечень обследований. В обязательные обследования входили общий и биохимический анализ крови, ПЦР анализ на РНК вируса SARS-CoV-2, пульсоксиметрия. Забор крови, измерение сатурации кислорода в периферической крови и ПЦР анализ часто проводилась на дому. В перечень рекомендуемых обследований входило КТ-исследование легких, коагулограмма, общий анализ мочи, определение прокальцитонина, ферритина в крови.

Госпитализация пациента в специализированное инфекционное отделение проводилась согласно разработанным критериям. Количество обратившихся за медицинской помощью ТМК во второй месяц увеличилось до 94 человек. В основном это были лица молодого возраста, адаптированные к дистанционным услугам в повседневной жизни.

Более половины пациентов на момент ТМК имели КТ исследование легких, которое сделали самостоятельно в различных доступных медицинских центрах, чаще на платной основе.

В течение двух месяцев работа ТМК была отлажена, наметилась четкая тенденция к увеличению количества консультаций. Мероприятия по оптимизации были направлены на выявление недостатков и их устранение, разработке четких рекомендаций для пациента в соответствии с учетом тяжести состояния.

На третий месяц консультации носили уже более пациентоориентированный характер. Сформирован укороченный опросник для колл-центра из 5 вопросов по оценке клинической картины. В зависимости от набора полученных данных, пациентам были рекомендованы конкретные обследования, которые можно было провести при вызове врача на дом или при явке в поликлинику лично. Повысилась доступность ТМК в момент обращения, пациенту не приходилось записываться на консультацию. Он мог сразу переключиться на врача после разговора с сотрудником колл-центра. Также в этот период сформированы консилиумы врачей для разрешения сложных клинических случаев.

Впоследствии был разработан чат-бот для телеграм-канала, который снизил нагрузку на персонал колл-центра. В этот период заметно повысилась частота

обращений лиц старшего возраста. Некоторым помощь в подключении оказывали родственники использующие гаджеты в повседневной жизни, многие обучились этому самостоятельно.

К этому времени четко отработаны критерии вызова скорой помощи через колл-центр, с последующей госпитализацией в госпиталь для больных COVID-19.

Проведен анализ 272 телемедицинских консультации в период с сентября 2020 года по ноябрь 2021 года. В сентябре было проведено 68 ТМК, октябре 94, в ноябре 110 соответственно.

Среди пациентов, получивших консультацию врача с использованием ТМК, большинство было женщин – 192 (71%), мужчин – 80 (29%), чаще молодые, возраст большинства обратившихся – 18 – 44 лет (таблица 15).

При анализе сроков обращения от начала заболевания в первые сутки обратились - 29% (n=80), до 7 дней – 56% (n=152), 7–14 дней – 10% (n=28), больше 14 дней – 5% (n=12). Сроки обращения от момента заболевания за изучаемый период сократились до 3 дней.

Таблица 15 - Распределение пациентов, обратившихся за телемедицинской консультацией, по возрасту и полу

Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
18-44	52 (65)	116 (60,42)	168 (61,76)
45-59	20 (25)	60 (31,25)	80 (29,42)
60-74	8 (10)	16 (8,33)	24 (8,82)
Всего	80 (100)	192 (100)	272 (100)

В структуре жалоб основными были слабость - 272 (100%), сухой кашель – 156 (57%), влажный кашель - 100 (37%), одышка – 192 (71%), аносмия – 132 (49%), ломота в теле – 121 (52%) (рисунок 19).

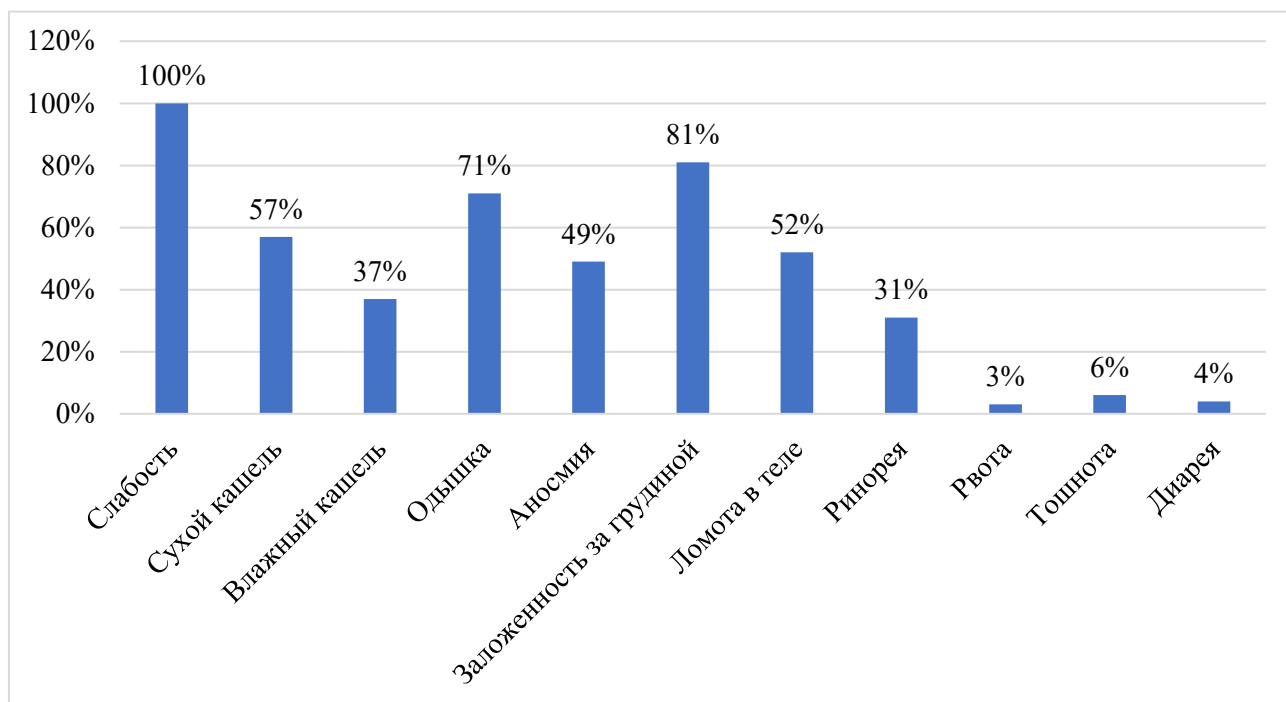


Рисунок 19 - Структура жалоб пациентов, обратившихся за ТМК, %

Повышения температуры тела (рис. 20): субфебрильная температура - 13% (n=36), фебрильная в 76% (n=208), пиретическая в 11% (n=28). Среди обратившихся чаще были лица с выраженной гипертермией (рисунок 20).

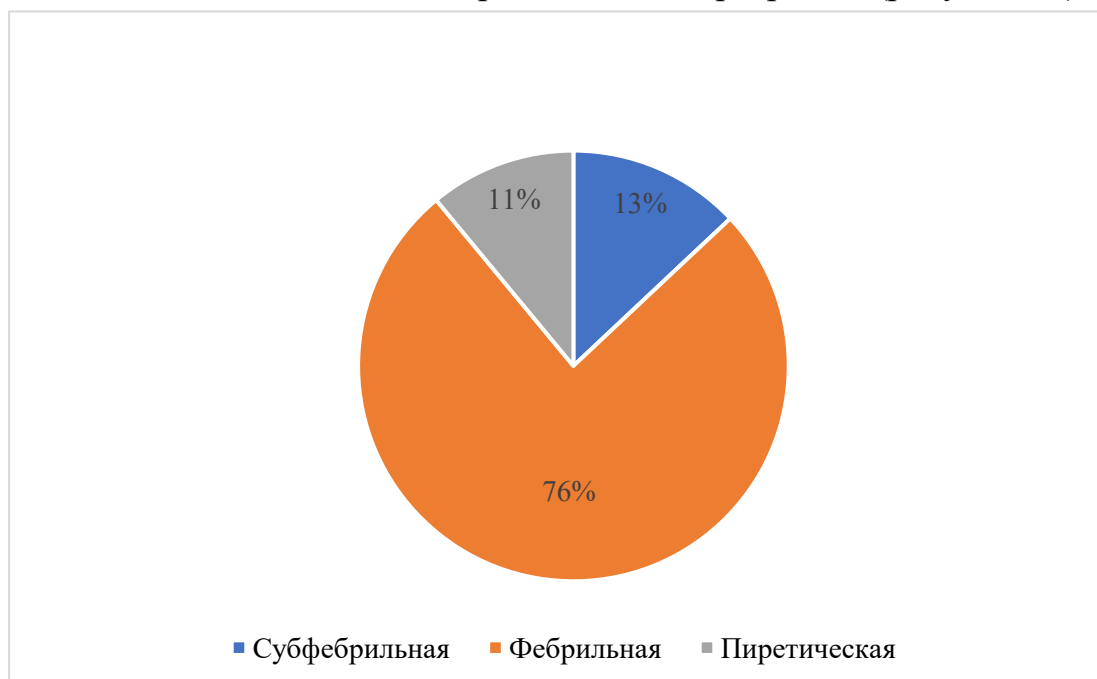


Рисунок 20 - Температура тела у пациентов, обратившихся за ТМК

Большое внимание уделялось предшествующему лечению. Большинство (62%; n=168) пациентов лечились до обращения самостоятельно. В основном это были жаропонижающие препараты (парацетамол, ибупрофен) – 67% (n=112)? при отсутствии эффекта от которых в течение трех суток пациенты обращались через колл-центр в ЛПУ. Принимали самостоятельно антибактериальные препараты – 26% (n=45), гормональную терапию – 7% (n=11).

Сопутствующие заболевания имели более половины пациентов 54% (n=148) (таблица 16). Чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. Наличие одной сопутствующей патологии встречается в 44% (n=65), двух и более в 56% (n=83).

Таблица 16 - Распределение сопутствующих патологий при обращении за ТМК

Нозология	Частота случаев, n (%)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Ишемическая болезнь сердца	125 (50)	66 (53)	59 (47)
Гипертоническая болезнь	144 (53)	74 (52)	70 (48)
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	85 (31)	51 (60)	34 (40)
Бронхиальная астма	21 (8)	5 (24)	16 (76)
Заболевания щитовидной железы	33 (12)	12 (36)	21 (64)
Сахарный диабет 2 типа	58 (21)	28 (48)	30 (52)
Сахарный диабет 1 типа	14 (5)	5 (36)	9 (64)
Онкологические заболевания	26 (10)	17 (65)	9 (35)
Ожирение	98 (36)	34 (35)	64 (65)

При первичной ТМК представили данные лучевых методов исследований 22% (n=60) пациентов. Из них КТ была в 73% (n=44/60) случаев, а рентгенография в 27% (n=16/60). После первичной ТМК КТ исследование легких было рекомендовано лечащим врачом в 77% (n=164) случаев, с учетом клинической картины и наличия сопутствующих заболеваний. На повторной консультации, после предоставления заключений исследований, при учете клинических проявлений, госпитализация была рекомендована в 48% (n=80) случаев.

Результаты анализа выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР были положительные у 41% (n=112) пациентов. Лица с отрицательными результатами анализа, но с выраженными клиническими проявлениями с поражением легких более 20% госпитализировались в госпиталь для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в 48% случаев.

Повторную ТМК проводили в 68% (n=111) случаев от количества рекомендованных повторных консультаций. Посещение участковым врачом пациента на дому после ТМК составило 31% (n=51). Все пациенты, обратившиеся в телемедицинский центр, анализы сдавали самостоятельно в частных лабораториях. В 65% (n=176) пациенты вызывали врача-терапевта на дом из частных клиник.

В течение трех месяцев работа ТМК была оптимизирована, население было информировано о данной услуге. ТМК превратилась в рутинную практику лечебной организации.

При анализе работы ТМК отмечен рост числа целенаправленно обратившихся за консультацией, так как это уменьшает время ожидания приема врача, увеличивает количество оказанных медицинских услуг (рисунок 21).

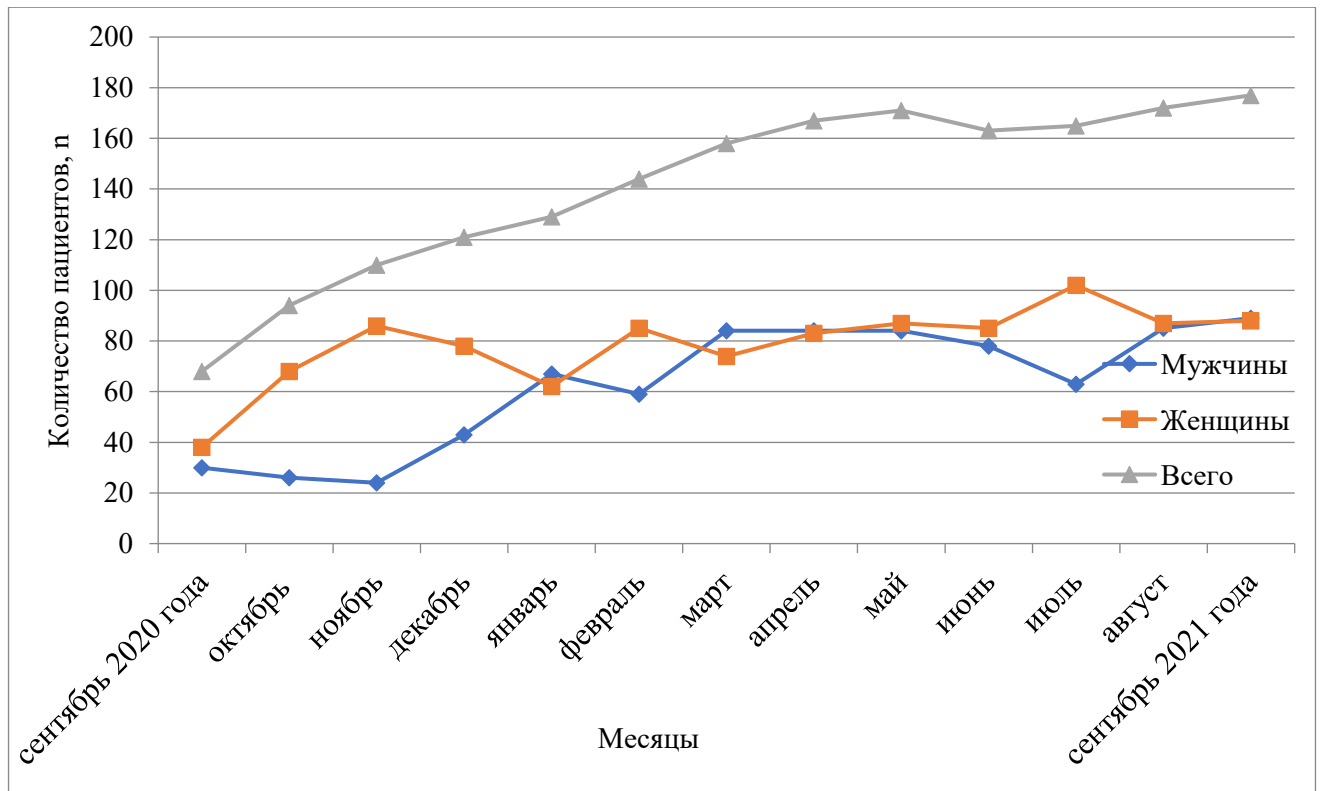


Рисунок 21 - Динамика распределения пациентов, которым проведены ТМК, по полу (n)

В результате первичного обращения и консультации в ТМК, госпитализация была в 41% (n=112); амбулаторное лечение - в 59% (n=160), из которых отказались от стационарного лечения 4% (n = 12). Переведены с амбулаторного лечения в стационар после повторной ТМК через 5 дней 16% (n=44). Лист нетрудоспособности был открыт после ТМК в 79% (n=216) случаев.

После выписки из стационара находились под наблюдением с применением ТМК 38% (n=104) пациентов. Лечащий врач оценивал общее состояние пациента и корректировал проводимое лечение. В процессе работы помимо взаимодействия ТМК «врач-пациент» развивались направления «врач-врач».

Составленный опросник с минимальным выделением значимых фактов значительно сократил время взаимодействия с пациентом, обеспечивая при этом максимальную эффективность консультации. Установленные критерии для госпитализации пациентов позволили наладить маршрутизацию на всех этапах оказания медицинской помощи в соответствии с клиническими рекомендациями.

Применение виртуального обучения, видеоконференции оперативно вносили коррективы в работу и позволяли находить решения в любой ситуации.

Сценарии вариантов оказания помощи определялись в зависимости от совокупной оценки состояния пациента:

- лечение амбулаторно с применением дистанционного мониторинга и телемедицины,
- выезд врачебной бригады на дом с забором анализов,
- вызов скорой помощи
- обращение в приемный покой для госпитализации в стационар

Для обеспечения мониторинга состояния пациента была разработана программа ЭВМ - дневник дистанционного наблюдения в формате чат-бота. Пациент два раза в день отмечал симптомы заболевания в Telegram-мессенджере под своим индивидуальным кодом без необходимости ввода персональных данных. Программа дает возможность врачу отслеживать динамику симптомов и при необходимости связываться с пациентом для коррекции тактики наблюдения. Пользоваться чат-ботом могут и врач, и пациент. Врач при запуске бота необходимо ввести код пациента, чтобы просмотреть данные о его симптомах за последние 12 часов. Со стороны пациента при запуске бота появляются последовательные вопросы о самочувствии и симптомах за последние 12 часов с односложными ответами (да/нет) или с возможностью качественного определения признака (например, характере кашля или мокроты). Опрос построен по принципу оценки комплексного клинико-функционального состояния на понятном для пациента языке (рисунки 22-27).

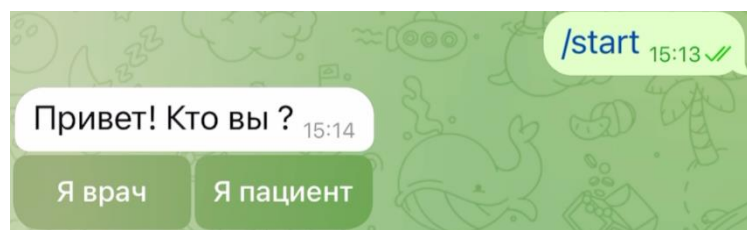


Рисунок 22 - Интерфейс программы дистанционного дневника пациента.

Стартовый раздел

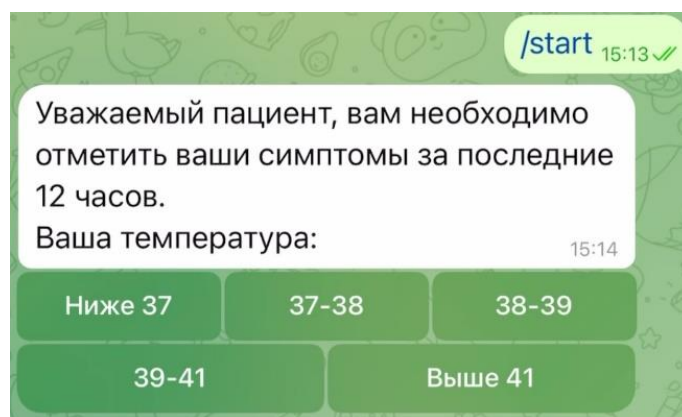


Рисунок 23 - Интерфейс программы дистанционного дневника пациента. Раздел для пациента



Рисунок 24 - Интерфейс программы дистанционного дневника пациента. Раздел заполнения жалоб пациента о наличии одышки

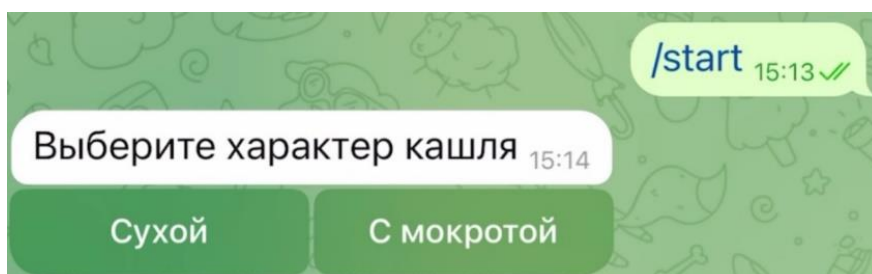


Рисунок 25 - Интерфейс программы дистанционного дневника пациента. Раздел заполнения жалоб пациента о характере кашля

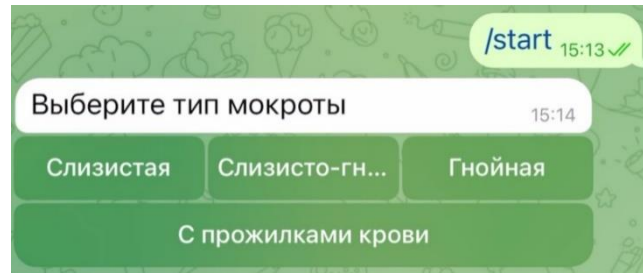


Рисунок 26 - Интерфейс программы дистанционного дневника пациента. Раздел заполнения жалоб пациента о характере мокроты

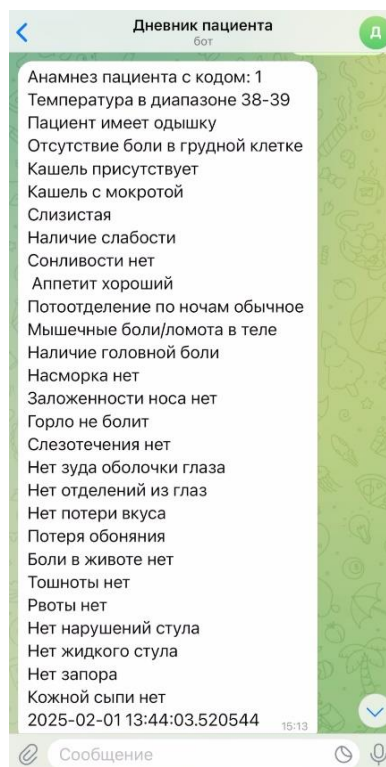


Рисунок 27 - Интерфейс программы дистанционного дневника пациента. Раздел информации о симптомах пациента для врача

Программа выполняла дистанционное динамическое наблюдение с целью контроля состояния пациента и своевременного анализа рисков неблагоприятного течения, для решения вопроса о переводе пациента на стационарное лечение или применения других врачебных тактик (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615239 «Дистанционный дневник наблюдения за пациентом с внебольничной пневмонией», 03.03.2025). Внедрение

цифровых технологий позволяет обеспечить непрерывный мониторинг симптомов, повысить уровень информированности пациентов о своем состоянии, что улучшает доступность медицинской помощи, особенно в условиях ограниченного доступа к медицинским услугам в условиях эпидемий.

ГЛАВА 5

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ В ГОСПИТАЛЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

5.1 Клинические характеристики пациентов на стационарном лечении в госпитале для пациентов с COVID-19 в зависимости от сроков обращения, тяжести состояния пациентов и полового признака

В исследование включены 143 пациента. При анализе сроков поступления от появления первых признаков, большая часть поступала в течение недели, из них 30% (n=29/94) до 3-х суток. после 2-х недель 20,4% (n=10/49). Сформированы группы: первая группа (обращение <7 дней) включала 94 пациента, вторая (> 7 дней от появления первых признаков) 49 пациентов

Анализ проводился по основным критериям для госпитализации: температура тела, показатели сатурации, данные КТ, количество сопутствующих патологий (таблица 17).

Таблица 17 – Распределение пациентов в зависимости от сроков обращения в ЛПУ и величины температуры тела при поступлении

Температура	1 группа (<7 дней) n (%)	2 группа (>7 дней) n (%)	Точный критерий Фишера (p) / Критерий Пирсона (χ^2 , p)
Нормальная	22 (23,4)	19 (38,7)	$\chi^2=3,72$ p= 0,054

(36.0-37,0°C)			
Субфебрильная (37,1-38,0°C)	50 (53,2)	21 (42,9)	$\chi^2=1,38$ p= 0,24
Фебрильная (38,1 -39,1°C)	22 (23,4)	9 (18,4)	$\chi^2=0,48$ p= 0,488
Всего	94 (100)	49 (100)	

При измерении сатурации периферической крови показатели более 95% были чаще в первой группе, приближаясь к статистически значимым ($\chi^2=3,84$ p=0,053) (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение показателей сатурации в зависимости от сроков обращения в ЛПУ

Сатурация	1 группа (<7 дней) n (%)	2 группа (>7 дней) n (%)	Точный критерий Фишера (p) / Критерий Пирсона (χ^2, p)
95% и более	67 (71,3)	27 (55,1)	$\chi^2=3,84$ p=0,053
90-94%	22 (23,4)	17 (34,7)	$\chi^2=2,07$ p=0,15
менее 90%	5 (5,3)	5 (10,2)	p= 0,225
Всего	94 (100)	49 (100)	

Объем поражения легочной ткани у пациентов первой группы в 59% был в пределах 25-50%, ($\chi^2=8,61$ p=0,0033), во второй группе 17% имели более 50% поражения, что превысило показатель первой группы, но статистической значимости не выявлено, p=0,13. (таблица 19). Выяснялось наличие сопутствующих заболеваний, при этом зависимости от сроков обращения и тяжести состояния не выявлено (таблица 20).

Таблица 19 – Распределение пациентов по результатам КТ в зависимости от сроков поступления в ЛПУ

Данные исследования КТ	По сроку обращения в ЛПО за медицинской помощью		Точный критерий Фишера (p) / Критерий Пирсона (χ^2 , p)
	(<7 дней) n (%)	(>7 дней) n (%)	
Объем поражения до 25%	30 (31,9)	23 (46,9)	$\chi^2=3,12$ p=0,078
Объем поражения 25-50%	55 (58,5)	16 (32,7)	$\chi^2=8,61$ p=0,003
Объем поражения 50-75%	8 (8,5)	8 (16,3)	p= 0,13
Объем поражения 75-90%	1 (1,1)	2 (4,1)	p= 0,27
Всего	94 (100)	49 (100)	

Таблица 20 – Распределение пациентов по количеству сопутствующих патологий в зависимости от сроков поступления в ЛПУ

Количество сопутствующих патологий	Срок обращения за медицинской помощью		Точный критерий Фишера (p) / Критерий Пирсона (χ^2 , p)
	(<7 дней) n (%)	(>7 дней) n (%)	
0	33 (35,1)	17 (34,7)	$\chi^2=0,00$ p=0,961
1	34 (36,2)	18 (36,7)	$\chi^2=0,00$ p= 0,947
2	16 (17)	9 (18,4)	p= 0,506
3 и более	11 (11,7)	5 (10,2)	p= 0,421
Всего	94 (100)	49 (100)	

В первой группе НИВЛ применялась у семи пациентов ($p=0,049$), во второй группе в одном случае ($p=0,342$).

ПЦР тест на РНК SARS-CoV-2 был положительным в 32,2% (46/143), зависимости тяжести состояния и особенностей клинических проявлений от результата теста не выявлено.

За 3-месячный период работы госпиталя для лечения пациентов с НКИ анализ показал нарастание эпидемии, количество больных нарастало. В условиях роста пандемии и высокой смертности был проведен клинический анализ различий по половому признаку. Сформированы группы: первая - 85 мужчин, вторая группа - 140 женщин. Средний возраст пациентов составлял $58,58 \pm 13,72$ года. В возрасте 60-69 лет было 27,56% ($n=62$), из них 33,9% ($n=21$) мужчин и 66,1% ($n=41$) женщин ($p=0,278$).

Значимых различий между женщинами и мужчинами по факту контакта с больным COVID-19 в анамнезе выявлено не было, контакт отмечался в 22,7% ($n=51$) (95% ДИ 17,8-28,2): у 32 (22,9%) из 140 женщин (95% ДИ 16,8-29,9) и 19 (22,4%) из 85 мужчин (95% ДИ 15-31,4), $p=0,533$. Положительный результат обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР был получен у 85 (37,8%) пациентов (95% ДИ 31,8-44,0): у 50 (35,7%) женщин (95% ДИ 28,5-43,5) и 35 (41,2%) мужчин (95% ДИ 31,7-51,2), $p=0,249$. Отрицательный результат ПЦР-теста имели 62,2% больных ($n=140/225$), из них женщин 64,29% ($n=90/140$), $p=0,249$.

Среди госпитализированных был 21 (9,3%) медработник (95% ДИ 6,2-13,4), в том числе 17 (12,1%) женщин (95% ДИ 7,8-17,9), $p=0,048$. Отрицательный ПЦР имели 62,2% больных ($n=140/225$), из них женщин 64,29% ($n=90/140$), $p=0,249$.

Жалобы на кашель были в 84,44%, ($n=190/225$, ДИ: 79,53% - 88,54%), из них женщин 61,1% ($n=116/190$), 38,9% мужчин ($n=74/190$). Жалобы были одинаково часто у женщин 82,9% ($n=116/140$, ДИ: 76,4% - 88,1%) и мужчин 87,1% ($n=74/85$, ДИ: 79,4% - 92,5%); $p=0,259$. Одышка при поступлении была у 75,1% ($n=169$, ДИ: 69,4% - 80,2%), из них у женщин 60,3% ($n=102/169$) и 39,6% мужчин ($n=67/169$). При сравнении в группах проявлялась одинаково часто как у женщин 72,9%

($n=102/140$, ДИ: 65,5%-79,4%), так и мужчин 78,8% ($n=67/80$, ДИ: 69,9%-86%), $p=0,232$, и сохранялась в течении недели у 57,7%, $p=0,205$. Общую слабость отмечали большинство больных (98,22%, $n=221/225$, ДИ: 96,2% - 99,3%), из них женщин 136 из 140 (97,1%, ДИ: 93,9% - 98,8%) и все мужчины; $p=0,185$. Потеря обоняния была в 19,11% ($n=43$, ДИ: 14,58% - 24,38%), чаще среди женщин в 23,6% ($n=33/140$, ДИ: 17,4% - 30,7%), среди мужчин – в 11,76% ($n=10/85$, ДИ: 6,64% - 19,15%); $p=0,020$. Пациенты с потерей обоняния были в среднем моложе ($54,88 \pm 1,96$ vs $59,46 \pm 1,02$, $p=0,049$), чаще женщины (23,6%, $n=33/140$), чем мужчины (11,76%, $n=10/85$), $p=0,02$. Боли в мышцах отмечали в 7,17% ($n=16$, ДИ: 4,46% - 10,76%), у женщин 6,42% ($n=9/140$, ДИ: 3,48% - 10,95%), мужчин – 8,24% ($n=7/85$, ДИ: 4,15% - 14,73%); $p=0,397$. Ринорея была в 4,89% ($n=11$, ДИ: 2,79% - 8,02%), у женщин в 5,71% ($n=8/140$, ДИ: 2,98% - 10,03%), мужчин в 3,53% ($n=3/85$, ДИ: 1,30% - 8,24%); $p=0,347$. Спутанность сознания была у 3 пациентов, все – женщины (1,33% ДИ: 0,5% - 3,2%), $p=0,239$.

Тяжелое состояние при поступлении в стационар было у 10,7% пациентов, из них 7 мужчин и 17 женщин ($n=24$, ДИ: 7,3% - 14,9%), $p=0,245$. положительный результат ПЦР теста был у 18,8% ($n=16$, большинство женщин (68,75%, $n=11/16$), мужчин – 31,25% ($n=5/16$), $p=0,038$.

Самолечение было в 81,8% ($n=184/225$, ДИ: 76,6% - 86,2%), среди женщин 85,7% ($n=120/140$, ДИ: 79,6% - 90,5%), мужчин 75,3% ($n=64/85$, ДИ: 66% - 83%), $p=0,038$.

До госпитализации симптомы до 7 дней были в 68,9% ($n=155/225$, ДИ: 62,9% - 74,5%), у женщин – 72,9% ($n=102/140$, ДИ: 65,5% - 79,4%), мужчин – 62,4% ($n=53/85$, ДИ: 52,4% - 71,6%), $p=0,067$; более 7 до 14 дней у 24,4% ($n=55$, ДИ: 19,4% - 30,1%), женщины – 22,1% ($n=31/140$, ДИ: 16,2% - 29,2%), мужчины – 28,2% ($n=24/85$, ДИ: 20% - 37,8%), $p=0,221$; более 14 дней в 4,9% случаев ($n=11$, ДИ: 2,8% - 8%), среди женщин в 4,3% случаев ($n=6/140$, ДИ: 2% - 8,1%), мужчин в 5,8 ($n=5/85$, ДИ: 2,8% - 8%), $p=0,404$. К статистической значимости несколько приближались появление симптомов до 7 дней, самолечением чаще занимались женщины.

Жаропонижающие принимали 45,8% госпитализированных (n=103, ДИ: 39,6% - 52,1%), женщины – 45,7% (n= 64/140, ДИ: 38% - 53,6%), мужчины – 45,9% (n=39/85, ДИ: 36,1% - 55,9%), p=0,545. Антибиотики 58,2% больных (n=131, ДИ: 51,9% - 64,3%), среди женщин 60% (n=84/140, ДИ: 52,1% - 67,5%), мужчин 55,3% (n=47/85, ДИ: 45,3% - 65%), p=0,289. Противовирусные 29,3% (n=66, ДИ: 23,9% - 35,3%), среди женщин 27,1% (n= 38/140, ДИ: 20,6% - 34,5%), мужчин – 32,9% (n=28/85, ДИ: 24,2% - 42,8%), p=0,22.

При изучении сопутствующей патологии выявлено её разнообразие. Из 225 пациентов сопутствующие заболевания были отмечены у 78,7% (n=177, ДИ: 73,2% - 83,4%). Женщины имели анамнез по сопутствующим заболеваниям в 80,7% (n=113/140, ДИ: 74% - 86,3%), мужчины – в 75,3% случаев (n=64/85, ДИ: 66% - 83%), p=0,21. Сатурация кислорода периферической крови (SatO₂) у пациентов в тяжелом состоянии составила в среднем 86,54±2,60%, p=0,309.

Двустороннее поражение по данным компьютерной томографии (КТ) имели 97,3% (n=219). Отличий между мужчинами и женщинами не выявлено (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение пациентов по объему поражения легочной ткани по данным КТ в зависимости от пола

КТ	Всего, % (n)	Мужчин % (n)	Женщин % (n)	p
до 25%	39,1 (88)	36,47 (31)	40,7 (57)	0,312
25-50%	47,56 (107)	49,41 (42)	46,43 (65)	0,383
50-75	10,2 (23)	10,6 (9)	10 (14)	0,538
75-90%	3,11 (7)	3,53 (3)	2,86 (4)	0,533

5.2 Гематологические показатели и особенности показателей обмена железа при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у мужчин и женщин

При оценке общего клинического анализа крови у женщин чаще встречалось выше нормы повышение СОЭ (69,7%, $p=0,003$).

Эритроцитоз (более $5,6 \times 10^{12}/л$ у мужчин и более $4,8 \times 10^{12}/л$ у женщин) чаще был у женщин – в 19,29% ($n=27$) против 3,61% ($n=3$) у мужчин, $p<0,001$. Уровень гемоглобина в среднем ниже у женщин ($128,35 \pm 21,75$ г/л), у мужчин ($142,53 \pm 17,09$ г/л), $p=0,029$. В 67% уровень гемоглобина был в пределах нормы, анемии легкой степени были у мужчин в 18,8%, у женщин в 22,2% случаев, по полу статистически значимых отличий не выявлено, $p=0,289$. Показатель тромбоцитов в среднем составил $199,9 \times 10^9/л$ (min 76 – max 582), тромбоцитопения была практически в половине случаев. Отличий по половому признаку не выявлено, $p=0,333$ (таблица 22).

Таблица 22 - Распределение показателей крови у мужчин и женщин при поступлении в стационар

Мужчины (n=85)		Женщины (n=140)		p
Значение показателя	% (n)	Значение показателя	% (n)	
ЛЕЙКОЦИТЫ (на $10^9/л$)				
более 20,0	2,35 (2)	более 20,0	0	0,142
10-20×	18,8 (16)	10-20×	12,1 (17)	0,120
5-10	14,1 (12)	5-10	10 (14)	0,233
менее 5,0	28,2 (24)	менее 5,0	37,1 (52)	0,110
СОЭ (мм/ч)				
До 10	29,6 (24)	До 15	28,8 (38)	0,508
Выше 10	70,4 (57)	Выше 15	71,2 (94)	

ЭРИТРОЦИТЫ (на 10¹²/л)				
3,99 и менее	10,84% (9)	3,59 и менее	8,57 (12)	0,378
4,0-5,5	85,88% (73)	3,6-4,79	72,14 (101)	0,007
5,6 и более	3,61% (3)	4,8 и более	19,29 (27)	<0,001
ГЕМОГЛОБИН (г/л)				
161 и выше	10,84 (9)	156 и выше	3,7 (6)	0,037
130-160	69,94 (59)	120-155	69,63 (96)	0,547
91-129	18,82 (16)	91-119	22,22 (31)	0,289
71-90	0	71-90	2,96 (5)	0,139
70 и менее	1,2 (1)	70 и менее	1,48 (2)	0,672
ТРОМБОЦИТЫ (на 10⁹/л)				
Менее 180х10 ⁹ /л	51,76 (44)	Менее 180х10 ⁹ /л	47,88 (67)	0,333
180-360х10 ⁹ /л	44,71 (38)	180-360х10 ⁹ /л	47,14 (66)	0,414
Более 360х10 ⁹ /л	3,53 (3)	Более 360х10 ⁹ /л	5 (7)	0,437

Повышение уровня СРБ было разным у мужчин и женщин и значительно варьировал в зависимости от тяжести заболевания. Повышение СРБ выше 10 мг/л было чаще у женщин (61,8%, n=86), мужчин (38,1%, n=53). Отмечена высокая вариабельность показателя, высокой степени статистической значимости при сравнении по гендерному признаку не выявлено, p=0,042.

Уровень креатинина был ниже у женщин, медиана составила 72,8 ммоль/л (70,86; 74,74), у мужчин медиана составила 90,8 ммоль/л (88,88; 92,72), p<0,001 (критерий Манна-Уитни).

Длительность госпитализации до 7 дней была у 3 мужчин (3,53% ДИ: 1,3% - 8,2%), p=0,053. от 7-14 дней 133 человека из 225, (59,1% ДИ: 52,5% - 65,8%), женщины 62,8% (88/140, ДИ: 54,1% - 70,9%), мужчины – 52,9% (45/ 85, ДИ: 44,1% - 64,3%), p=0,149. Более 14 дней госпитализация длилась в 39,1% (n=88, ДИ: 32,8% - 45,9%), среди женщин – 37,1% (n=52/140, ДИ: 29,1% - 45,9%), мужчин 42,4%

($n=36$, ДИ: 32,2% - 52,2%), $p=0,299$. Статистически значимых отличий по срокам госпитализации между мужчинами и женщинами не отмечено ($p>0,05$) [26]

Процент летальных исходов был практически равным среди женщин и мужчин и составил 3,57% (ДИ: 1,59% - 7,15%) ($n=5/140$) у женщин и 3,53% (ДИ: 1,30% - 8,24%) у мужчин ($n=3/85$), $p=0,647$.

Таким образом, на стационарное лечение чаще поступали женщины. Отличия в проявлениях заболевания незначительные, при этом можно отметить, что у женщин чаще выявляется наличие амбулаторного лечения до поступления в стационар и жалобы на потерю обоняния. При тяжелом состоянии у женщин чаще был положительный результат теста ПЦР на обнаружение ДНК SARS-CoV-2 ($p=0,038$), при отрицательном ПЦР-тесте тяжелое состояние отмечалось редко. По данным лабораторных исследований у женщин в среднем чаще повышен уровень эритроцитов, СОЭ, СРБ и снижен уровень гемоглобина. У мужчин в среднем отмечался более высокий уровень креатинина.

ГЛАВА 6

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ СИМПТОМЕ «МАТОВОГО СТЕКЛА» В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Был проведен сравнительный анализ пациентов с ковидной (1 группа, n=68) и пневмоцистной (2 группа, n=44) пневмонией. В 1 группу включены пациенты положительным результатом ПЦР теста РНК SARS-CoV-2 методом обратной транскриптазы. По результатам КТ поражение легких КТ-1 – у 60,3% (n=41); КТ-2 – у 33,8% (n=23); КТ-3 – у 5,9% (n=4).

Во 2 группе ВИЧ-инфекция подтверждена, все пациенты знали о заболевании (таблица 23). Пациенты 2 группы статистически значимо чаще имеют более молодой возраст, $p < 0,001$.

Таблица 23 - Характеристика обследуемых групп по полу и возрасту

Группа		Медиана возраста, лет	Количество обследованных пациентов		
			Всего (n)	Мужчины % (n)	Женщины % (n)
1	COVID-19	58 (49; 66,5)	68	16,2 (11)	83,8 (57)
2	ВИЧ/ПП	40 (39; 41)	44	63,6 (28)	36,3 (16)
Всего			112	39	73

ВИЧ-инфекция была на 4В-стадии у 72,7% (n=32), 5 стадии у 27,3% (n=12). Медианное значение количества CD4+ Т-лимфоцитов составило 34,5 (13; 57) кл/мл; по уровню CD4+ Т-лимфоцитов более половины пациентов имеют значения менее 50 кл/мкл (69,05%; n=29).

Жалобы при поступлении в обеих группах совпадали. Потеря обоняния была в 23,5% (n=16) у пациентов только 1-й группы, $p=0,001$. Пациенты 2-й группы чаще предъявляли жалобу на чувство жжения и дискомфорта в ротовой полости, появление белого налета на языке и щеках – у 72,7% (n=32) из них был диагностирован орофарингеальный кандидоз ($p=0,003$) (рисунок 28).

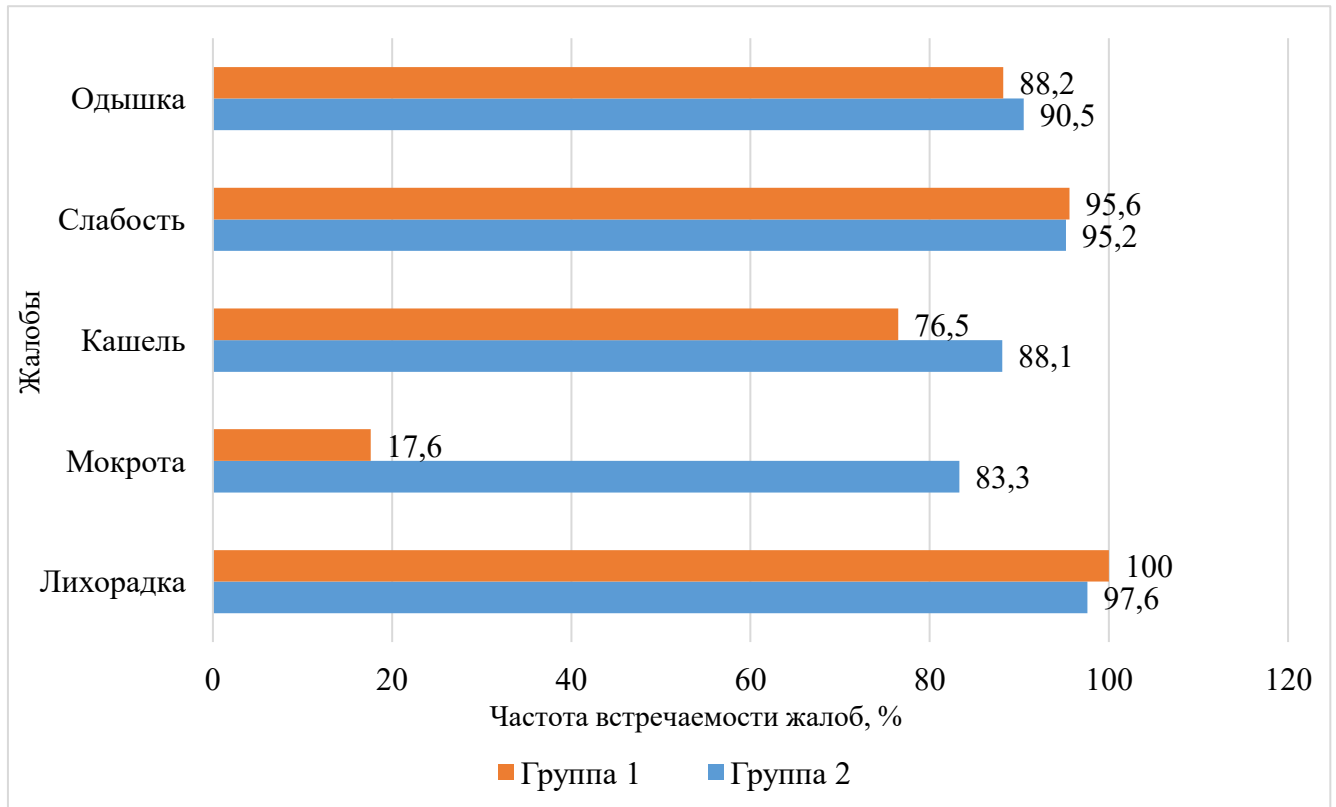


Рисунок 28 - Основные жалобы пациентов при поступлении

Статистически значимое отличие между группами было по уровню сатурации кислорода, медиана 95 (94; 97) % в 1 группе и 90,5 (88; 94)% во 2 группе, $p<0,001$.

В анализе крови значимых отличий по показателям воспаления (СОЭ и уровень лейкоцитов) по группам не выявлено: медиана СОЭ 27 (18; 39) мм/ч в 1 группе и 28 (23,5; 41) мм/ч во 2 группе, $p=0,19$; медиана лейкоцитов 6,7 (4,9; 8,4) $\times 10^9/\text{л}$ в 1 группе и 6,8 (4,65; 9,1) $\times 10^9/\text{л}$ во 2 группе, $p=0,756$; по уровню тромбоцитов: 199 (156,5; 239,5) $\times 10^9/\text{л}$ в 1 группе и 221,5 (180; 242) $\times 10^9/\text{л}$ во 2 группе, $p=0,064$.

Выявлены отличия по показателям красной крови: эритроцитов медианные значения (4,49 (4,1;4,87) и 3,34 (3,0;3,89) $\times 10^{12}/л$) и гемоглобина (137,5 (122,5;147,5) и 109 (89;177) г/л) в 1,3 раза больше при COVID-19, чем при ПП, $p < 0,0001$ (рисунок 29).

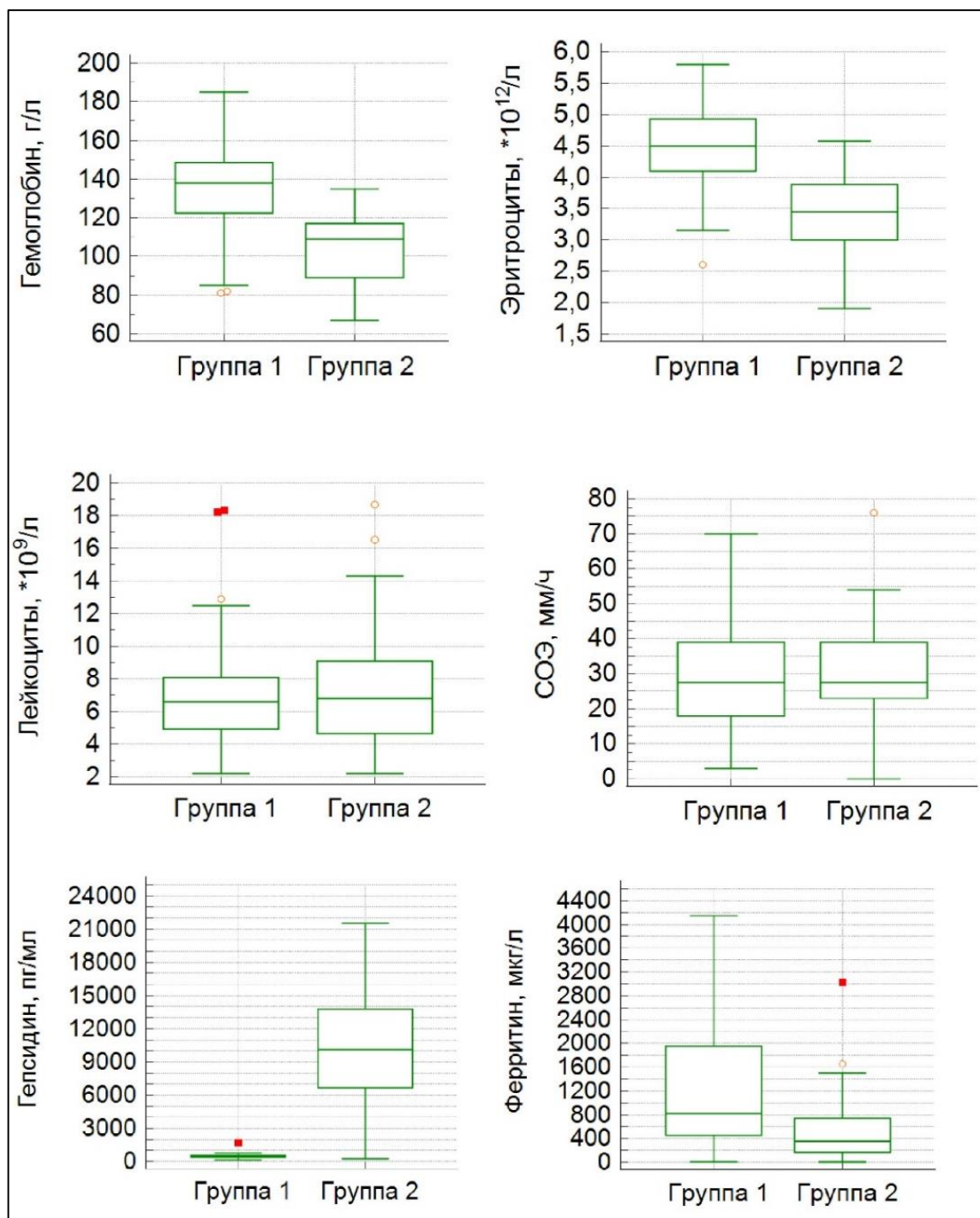


Рисунок 29 - Диаграммы размаха основных показателей клинического анализа крови, гепсидина и ферритина сыворотки пациентов 1 и 2 групп

Статистически значимые отличия показателей крови использовали в дифференциально-диагностическом поиске.

Для гемоглобина: ROC AUC 0,855; $p < 0,001$; чувствительность 75%; специфичность 84%; порог отсечения >122 г/л. Для эритроцитов: ROC AUC 0,887; $p < 0,001$; чувствительность 85,3%; специфичность 77,3%; порог отсечения $>3,9 \times 10^9$ /л.

Между изученными показателями воспаления и параметрами клинического анализа крови внутри групп корреляционных связей не выявлено, применен метод корреляции рангов Спирмена (таблица 24).

Таблица 24 - Ранговая корреляция показателей внутри групп

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	Коэффициент корреляции Спирмена / р-значение		Коэффициент корреляции Спирмена / р-значение	
	Гепсидин	Ферритин	Гепсидин	Ферритин
СОЭ	-0,048 / 0,699	-0,2 / 0,101	-0,00454 / 0,977	-0,038 / 0,81
Лейкоциты	-0,162 / 0,19	-0,102 / 0,41	0,165 / 0,3	-0,164 / 0,3
Гемоглобин	0,077 / 0,53	-0,019 / 0,88	0,127 / 0,42	0,019 / 0,9
Эритроциты	0,136 / 0,27	-0,064 / 0,61	0,276 / 0,08	-0,049 / 0,76
Тромбоциты	0,003 / 0,98	-0,085 / 0,49	0,102 / 0,52	-0,094 / 0,55

В сыворотке крови обследуемых пациентов были определены гепсидин и ферритин – вещества, обладающие двойственной ролью показателей воспаления и метаболизма железа. В период новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с поражением легких в числе обследований ранее продемонстрирована

роль ферритина как маркера прогнозирования тяжелого течения коронавирусной инфекции [16]. В исследовании проанализирована потенциальная роль ферритина в дифференциально-диагностическом поиске при подозрении на поражение легких при COVID-19. Медиана ферритина была ниже при ПП (440,2 мкг/л (175,6; 763,6), чем при ковидной пневмонии (821,9 мкг/л (610,4; 2199,0). Дифференциально-диагностический потенциал ферритина в контексте изучаемых заболеваний неудовлетворительный: ROC AUC 0,745; чувствительность 50%; специфичность 90,5%.

Впервые был изучен основной регулятор метаболизма железа гепсидин, и установлено, что данный биомаркер обладает высоким диагностическим потенциалом и указывает на большую вероятность COVID-19, чем ПП/ВИЧ при значениях $\leq 768,044$ пг/мл (ROC AUC 0,977; $p < 0,001$; чувствительность 98,5%; специфичность 97,6%). Выявлено статистически значимое отличие уровня гепсидина при COVID-19 и ПП (медиана в 22 раза больше при ПП). Медиана гепсидина 474,8 (381,7; 565,1) пг/мл в 1 группе и 10442,5 (7505,0; 14175,0) пг/мл во 2 группе, $p < 0,001$. Для оценки дифференциально-диагностических возможностей данных показателей также применен метод ROC-анализа. Для гепсидина: ROC AUC 0,977; $p < 0,001$; чувствительность 98,5%; специфичность 97,6%; порог отсечения $\leq 768,044$ пг/л. Для ферритина: ROC AUC 0,745; $p < 0,001$; чувствительность 50%; специфичность 90,5%; порог отсечения $> 928,7$ мкг/л (рисунок 30).

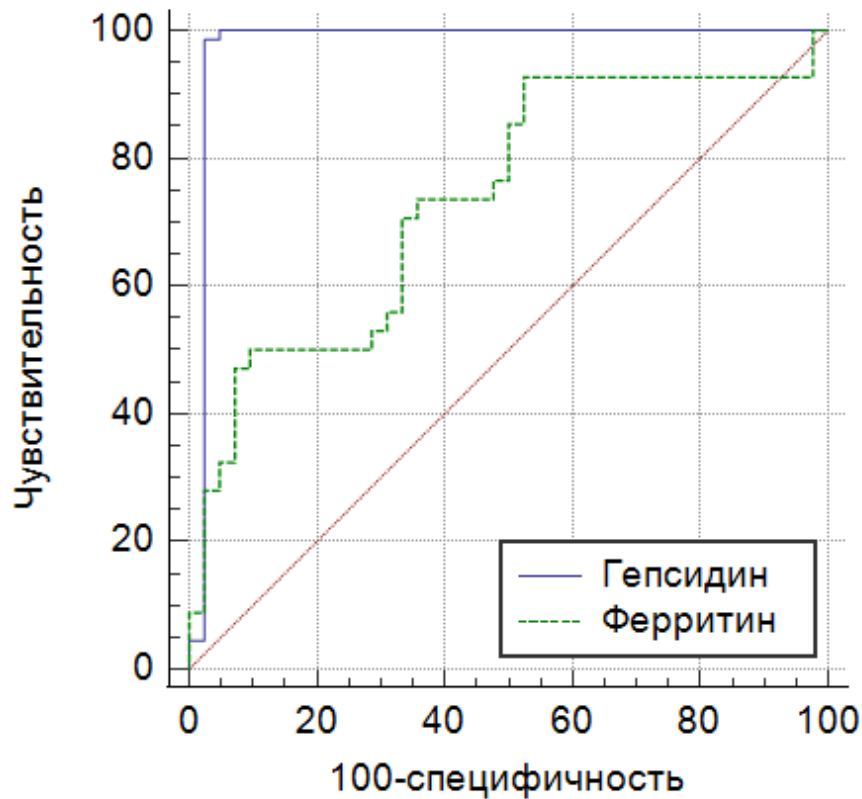


Рисунок 30 - ROC-кривые показателей гепсидин и ферритин

Ось абсцисс – 100-специфичность, ординат – чувствительность

Таким образом, поражение легких при COVID-19 и при пневмоцистной пневмонии на поздних стадиях ВИЧ-инфекции имеют много схожих черт. Определено, что поражение легких при COVID-19 и ПП на поздних стадиях ВИЧ-инфекции может иметь рентгенологическое сходство по признаку «матового стекла». В сравнительном аспекте сложности до сих пор представляет этиологическая диагностика ПП ввиду ограниченных возможностей обнаружения пневмоцист в биоматериале. Введение обязательного тестирования на ВИЧ-инфекцию у пациентов, госпитализированных с поражением легких, может стать определяющим в дифференциальной диагностике с подозрением на пневмонию как осложнение коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [27].

ГЛАВА 7

ПРОГРАММА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РИСКА СМЕРТИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Была построена прогностическая модель исхода на основе системного анализа факторов, влияющих на течение инфекционного заболевания. Конечная точка была представлена бинарным признаком: фатальным событием или его отсутствием. На этапе предварительной обработки данных были удалены переменные, значения которых отсутствовали более чем в 50% случаев. Аномальные значения дополнительно проверялись. Для определения или подтверждения значимости факторов для исхода на этапе статистического анализа вводились дополнительные переменные. Была разработана прогностическая модель с использованием таких алгоритмов машинного обучения как логистическая регрессия (ЛР), случайный лес (СЛ) и градиентный бустинг (ГБ). При оценке эффективности разработанных классификаторов был использован метод 5-кратной перекрестной проверки (KFold). При расчете 95%-й доверительного интервала для AUC использовалось процентильное распределение результатов бутстрэпинга с сохранением пропорций классов в каждой бутстрэп-выборке такими же, как в исходной (74/26%) при размере выборки $n=236$. Отбор гиперпараметров проводился методом перебора с помощью GridSearchCV. Эти модели прогнозирования смертности были реализованы с помощью среды Google Colaboratory для работы с Python. Качество моделей оценивали по следующим метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC) и матрицы неточностей (confusion matrix), позволяющей определить точность (Precision), полноту (Recall) или

чувствительность (Sensitivity) – истинный положительный показатель, специфичность (Specificity) – истинный отрицательный показатель, F1-score.

Возраст больных, госпитализированных с COVID-19, находился в пределах от 20 до 92 лет, при этом срединное значение (median) составило 58 лет, 55,5 лет – среди мужчин, 59 лет - среди женщин). Доля пациентов старше 65 лет составила 28% (рисунок 31).

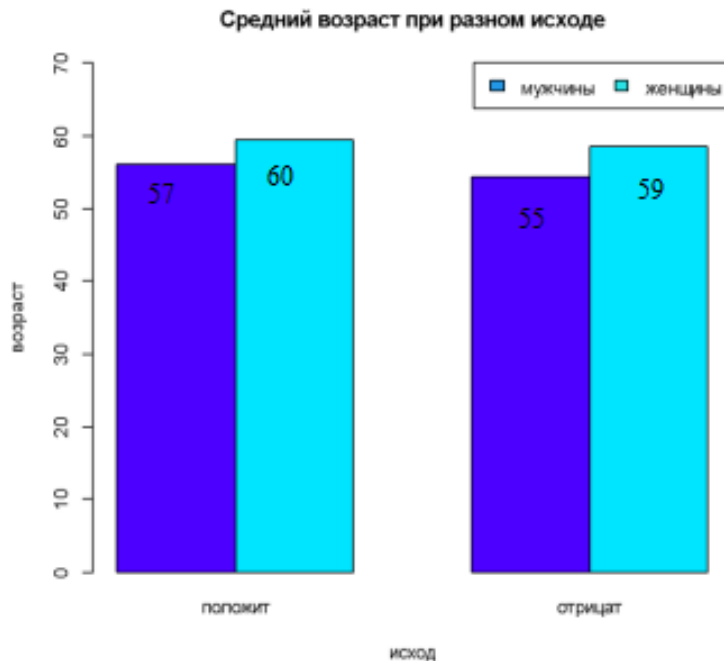


Рисунок 31 - Возрастные различия у мужчин и женщин при разных исходах

В результате комплексного обследования сформировались 84 показателя, при этом максимальный уровень статистической значимости ($p < 0,001$) отмечен по 24 показателям (таблица 25, таблица 26). Дополнительные переменные подтвердили высокую значимость таких предикторов как уровень сатурации периферической крови, наличие сахарного диабета 2 типа, повышенная температура тела (значимым предиктором для неблагоприятного исхода установлена температура выше 38°C (фебрильная: $p < 0,001$, пиретическая: $p = 0,02$)).

Из всех зафиксированных при поступлении клинических симптомов в 50,8% случаев отмечалось наличие симптомокомплекса из 5 ведущих симптомов. Наиболее частыми клиническими сочетаниями были общая слабость (98,6%), одышка (78,3%), кашель (74,9%), а наиболее частыми сопутствующими

заболеваниями были – гипертоническая болезнь (55,9%), хронические заболевания ЖКТ (28,1%) и ИБС (стенокардия) (27,1%). Летальность от COVID-19 при различных сопутствующих патологиях изолированно составила от 36,4% у больных с гипертонической болезнью (n=165), до 75,3% у больных с ожирением (n=73).

Таблица 25 - Показатели клинико-функционального статуса больных, госпитализированных с COVID-19

Показатели	Выжившие n=217	Умершие n=78	ОШ (95%) ДИ	p-value
Возраст, лет, Me, Q1-Q3	58,1±13,5	56,7±10,9		0,4
ПОЛ мужской, абс. (%)	82 (37,8)	34 (43,6)	1,3 [0,7; 2,2]	0,4
Наличие контакта, абс. (%)	49 (22,6)	23 (29,5)	1,4 [0,8; 2,7]	0,3
Давность появления симптомов:				
до 7 дней, абс. (%)	153 (70,5)	48 (61,5)	0,7 [0,4; 1,2]	0,2
7-14 дней, абс. (%)	54 (24,9)	28 (35,9)	1,7 [0,9; 3,04]	0,09
более 14 дней, абс. (%)	10 (4,6)	2 (2,6)	0,5 [0,06; 2,6]	0,7
Предшествующее лечение, абс. (%)	177 (81,6)	75 (96,2)	5,6 [1,7; 29,3]	0,003
• Жаропонижающие	102 (47)	65 (83,3)	5,6 [2,9; 11,8]	<0,001
• Антибиотики	127 (58,5)	49 (62,8)	1,2 [0,7; 2,1]	0,6
• Противовирусные	64 (29,5)	29 (37,2)	1,4 [0,8; 2,5]	0,3

• Антикоагулянты	0 (0)	1 (1,3)		0,6
• Глюкокортикостероиды	0 (0)	10 (12,8)		<0,001
Тяжелое состояния, абс. (%)	18 (8,3)	43 (55,1)	13,4[6,7; 27,8]	<0,001
Количество симптомов, Ме, Q1-Q3	4 (3; 5)	5 (4; 6)		<0,001
Жалобы:				
Наличие повышенной температуры, абс. (%)	132 (60,8)	70 (89,7)	5,6 [2,5; 14,2]	<0,001
• Субфебрильная, абс. (%)	107 (49,3)	31 (39,7)	0,7 [0,4; 1,2]	0,2
• Фебрильная, абс. (%)	24 (11,1)	33 (42,3)	5,9 [3,03; 11,4]	<0,001
• Пиретическая, абс. (%)	3 (1,4)	6 (7,7)	5,9 [1,2; 37,4]	<0,001
Пониженная температура, абс. (%)	4 (1,8)	0 (0)		0,5
Наличие одышки, абс. (%)	161 (74,2)	70 (89,7)	3,03 [1,3; 7,8]	<0,001
Наличие кашля, абс. (%)	166 (76,5)	55 (70,5)	0,7 [0,4; 1,4]	0,4
Сухой кашель, абс. (%)	138 (63,6)	45 (57,7)	0,8 [0,48; 1,4]	0,4
Продуктивный кашель, абс. (%)	28 (12,9)	10 (12,8)	0,99 [0,4; 2,2]	1

Аносмия, абс. (%)	41 (18,9)	18 (23,1)	1,3 [0,6; 2,5]	0,5
Риноррея, абс. (%)	11 (5,1)	3 (3,9)	0,7 [0,1; 2,9]	0,9
Слабость, абс. (%)	213 (98,2)	78 (100)		0,5
Заложенность в грудной клетке, абс. (%)	56 (25,8)	22 (28,2)	1,1 [0,6; 2,1]	0,8
Спутанность сознания, абс. (%)	2 (0,9)	3 (3,9)	4,3 [0,5; 52,1]	0,2
Боли в мышцах, абс. (%)	16 (7,4)	25 (32,1)	5,9 [2,8; 12,7]	<0,001
Кровохарканье, абс. (%)	1 (0,5)	0 (0)		1
Наличие сопутствующей патологии, абс. (%)	168 (77,4)	75 (96,2)	7,3[2,2;37,6]	<0,001
Количество сопутствующих патологий, (Me, Q1-Q3)	1 (1; 2)	5 (3; 6)		<0,001
Бронхиальная астма, абс. (%)	8 (3,7)	2 (2,6)	0,7[0,07;3,6]	0,9
Инфаркт миокарда, абс. (%)	4 (1,8)	10 (12,8)	7,8[2,2;35,0]	<0,001
Сахарный диабет, абс. (%)	33 (15,2)	29 (37,2)	3,3 [1,7; 6,2]	<0,001
• 1 типа, абс. (%)	2 (0,9)	2 (2,6)	2,8 [0,2; 39,5]	0,6
• 2 типа, абс. (%)	31 (14,3)	27 (34,6)	3,2 [1,7; 6,04]	<0,001
Анемия, абс. (%)	8 (3,7)	4 (5,1)	1,4 [0,3; 5,4]	0,8

ХОБЛ, абс. (%)	2 (0,9)	6 (7,7)	8,9 [1,5; 91,9]	0,006
Ожирение, абс. (%)	18 (8,3)	55 (70,5)	25,9 [12,7; 5,8]	<0,001
Гипотиреоз, абс. (%)	3 (1,4)	6 (7,7)	5,9 [1,2; 37,4]	0,02
Операция в анамнезе, абс. (%)	42 (19,4)	32 (41)	2,9 [1,6; 5,3]	<0,001
ИБС, стенокардия, абс. (%)	35 (16,1)	45 (57,7)	7,03 [3,8; 13,1]	<0,001
ГБ, абс. (%)	105 (48,4)	60 (76,9)	3,5 [1,9; 6,8]	<0,001
ОНМК абс. (%)	8 (3,7)	9 (11,5)	3,4 [1,1 10,5]	0,02
ХБП, абс. (%)	18 (8,3)	33 (42,3)	8,03 [4,0; 16,6]	<0,001
Заболевания ЖКТ, абс. (%)	30 (13,8)	53 (67,95)	13,04 [6,9; 5,5]	<0,001
Онкология, абс. (%)	7 (3,2)	8 (10,3)	3,4 [1,04; 11,5]	0,03
Гепатит В, С, абс. (%)	0 (0)	2 (2,6)		0,1
ВИЧ, абс. (%)	0 (0)	2 (2,6)		0,1
Сатурация, %, Ме, Q1-Q3	95 (94; 97)	92,5(86; 94)		<0,001
Сатурация меньше нормы, абс. (%)	84 (38,7)	59 (75,6)	4,9 [2,7; 9,3]	<0,001
Наличие дыхательной недостаточности (ДН степень), абс. (%)	213 (98,2)	78 (100)		0,4

• ДН 0	45 (20,7)	2 (2,6)	0,1[0,01;0,4]	<0,001
• ДН 1	103 (47,5)	28 (35,9)	0,6[0,3;1,09]	0,1
• ДН 2	60 (27,7)	27 (34,6)	1,4 [0,8; 2,5]	0,3
• ДН 3	5 (2,3)	21 (26,9)	15,4 [5,4;54,7]	<0,001
Поражение легких на КТ абс. (%)				
Двустороннее	211 (97,2)	76 (97,4)	1,1[0,2;11,2]	1
• 1 степень (КТ-1)	92 (42,4)	18 (23,1)	0,4 [0,2; 0,8]	0,004
• 2 степень (КТ-2)	98 (45,2)	34 (48,7)	1,2[0,7;2,02]	0,7
• 3 степень (КТ-3)	23 (10,6)	10 (12,8)	1.2 [0,5; 2,9]	0,7
• 4 степень (КТ-4)	4 (1,8)	10 (12,8)	7,8 [2,2; 35]	<0,001

Таблица 26 - Показатели общего и биохимического анализов крови больных, госпитализированных с COVID-19

Показатели	Выжившие, n=217	Умершие, n=78	p-value
Общий анализ крови			
Лейкоциты, $(4,0-8,8) \times 10^9/\text{л}$, Ме, Q1-Q3	7 (4,3; 8,1)	7,5(4,9;11,3)	0,02
Эритроциты, $(3,7-5,5) \times 10^{12}/\text{л}$, Ме, Q1-Q3	4,5 (4,1; 4,9)	4,5 (4; 4,9)	0,8
СОЭ, (1-15) мм/ч, Ме, Q1-Q3	20 (12; 32)	25,5 (12,8; 37,8)	0,05

Гемоглобин, (120–165) г/л	134 (123;146)	132 (115; 146)	0,6
Тромбоциты, (180–320) $\times 10^9$ л, Ме, Q1-Q3	189(141; 236)	169(132.8; 225)	0,1
Палочкоядерные нейтрофилы, (2–4) %, (Ме, Q1-Q3)	4 (3; 6)	5 (3; 7)	0,1
Сегментоядерные нейтрофилы, (47–67) %, (Ме, Q1-Q3)	67 (60; 74)	75 (65,5; 79)	<0,001
Эозинофилы, (0–1) %, (Ме, Q1-Q3)	1 (0; 2)	0 (0; 0)	<0,001
Лимфоциты, (25–35) %, (Ме, Q1-Q3)	22 (14–29)	14,5 (11-21)	<0,001
Моноциты, (2–6) %, (Ме, Q1-Q3)	5 (4; 7)	5 (3; 6)	0,01
Соотношение нейтрофилы лимфоциты, (Ме, Q1-Q3)	2,96 (2,1; 5,3)	5,1 (3,2; 6,8)	<0,001
Биохимический анализ крови			
Креатинин, (2–115) мкмоль/л, (Ме, Q1-Q3)	79,6 (66,4; 94,5)	82,4 (72,6; 103,7)	0,054
Глюкоза, (3,3–6,0) мкмоль/л, (Ме, Q1-Q3)	6,2 (5,2; 7,9)	8,8 (6,9; 12,1)	<0,001
Общий белок, (64–84) г/л, (Ме, Q1-Q3)	67 (62; 72)	63,9 (60,2; 67,6)	0,001
АлАТ, (до 45) ед/л, (Ме, Q1-Q3)	32,7(23,2; 51,3)	38,4 (24,8; 61,7)	0,09

АсАТ, (до 45) ед/л, (Ме, Q1-Q3)	37,8 (23,2; 47,5)	45,6 (31,5; 68,6)	<0,001
Билирубин, (5–20) мкмоль/л, (Ме, Q1-Q3)	11,8 (10,2;13)	12,75 (11;14,6)	0,002
СРБ, (менее 5) мг/л, (Ме, Q1-Q3)	51,8 (18,1; 118)	121(40,4; 178,2)	<0,001
Мочевина, (2,5–8,3) ммоль/л, (Ме, Q1-Q3)	5,5 (4,3; 7)	7. ,1(5,2; 9,3)	<0,001
МНО, (0,8–1,2) отн.ед., (Ме, Q1-Q3)	1,1 (1,1; 1,2)	1,1(1,01;1,2)	0,5
Фибриноген, (2–4) г/л, (Ме, Q1-Q3)	4,5 (4,2; 4,9)	4,9 (4,4; 5,3)	0,004

При моделировании в качестве потенциальных предикторов использовались те, у которых отмечены значимые различия в группах исхода ($p < 0,05$): предшествующее лечение жаропонижающими и наличие повышенной температуры при поступлении - фебрильная и пиретическая температура. В качестве предиктора для модели выбирался наиболее значимый. Во избежание затруднений при интерпретации влияния нейтрофилов и лимфоцитов ($r = -0,9$) на летальность, использовался показатель, характеризующий соотношение нейтрофилы / лимфоциты и имеющий значимые различия в группах исхода.

При разработке моделей все данные случайным образом были разделены на два класса в соотношении 80/20 %: данные для обучения (234 пациентов, из них с летальным исходом – 61) и данные для тестирования (59 пациентов, из них с летальным исходом – 16). Для алгоритмов СЛ и ГБ использовались предикторы, которые в изолированном виде ассоциировались с летальностью с максимальным уровнем значимости. Для ЛР использовались показатели с наибольшими весовыми коэффициентами, полученные после нормирования в однофакторной ЛР (таблица 27).

Таблица 27 - Весовые коэффициенты логистической регрессии

№	Потенциальные предикторы	Весовые коэффициенты	p-value
1.	Повышение температуры тела	1,04	<0,001
2.	Наличие одышки	0,57	0,007
3.	Наличие повышенной температуры	0,9	<0,001
4.	Наличие болей в мышцах	1,2	<0,001
5.	Количество симптомов	1,06	<0,001
6.	Наличие предшествующего лечения	0,7	0,003
7.	Предшествующее лечение жаропонижающими	0,9	<0,001
8.	Количество сопутствующих патологий	1,8	<0,001
9.	Наличие ожирения	1,8	<0,001
10.	Наличие ишемической болезни сердца, стенокардии	1,31	<0,001
11.	Наличие инфаркта миокарда в анамнезе	0,6	<0,001
12.	Наличие гипертонической болезни	0,74	<0,001
13.	Наличие хронических заболеваний ЖКТ	1,5	<0,001
14.	Наличие хронических заболеваний почек	1,008	<0,001
15.	Наличие сахарного диабета 2 типа	0,5	<0,001
16.	Наличие ОНМК в анамнезе	0,34	0,02
17.	Наличие оперативных вмешательств в анамнезе	0,5	<0,001
18.	Наличие ХОБЛ	0,4	0,006

19.	Наличие гипотериоза	0,04	0,02
20.	Наличие онкологического заболевания в анамнезе	0,24	0,03
21.	Тяжесть состояния	1,4	<0,001
22.	Дыхательная недостаточность 3 степени	1,34	<0,001
23.	Сатурация периферической крови	-1,2	<0,001
24.	4 степень поражения на КТ	0,7	<0,001
25.	СОЭ	0,5	0,05
26.	Число лейкоцитов	0,25	0,02
27.	Число эозинофилов	-0,9	<0,001
28.	Число моноцитов	-0,4	0,01
29.	Число сегментоядерных нейтрофилов	0,74	<0,001
30.	Число лимфоцитов	-0,7	<0,001
31.	Соотношение сегментоядерные нейтрофилы/лимфоциты	0,4	<0,001
32.	Уровень глюкозы крови	0,71	<0,001
33.	Уровень мочевины крови	0,52	<0,001
34.	Уровень креатинина	0,32	0,054
35.	Уровень фибриногена	0,28	0,004
36.	Уровень билирубина	0,27	0,002
37.	Уровень АсАТ	0,29	<0,001
38.	Уровень общего белка	-0,22	0,001

Параметры выбранных алгоритмов машинного обучения для прогнозирования смертности от COVID-19 описаны в таблице (таблица 28).

Таблица 28 - Параметры выбранных алгоритмов для прогнозирования смертности от COVID-19

Алгоритмы	Параметры	Гиперпараметры
Логистическая регрессия	ожирение, ЖКБ, ИБС, 3 степень ДН, сатурация, боли в мышцах, температура, ХБ почек	solver = 'lbfgs', max_iter = 500
Случайный лес	ожирение, ЖКБ, температура, ИБС, ХБ почек, сатурация, 3 степень ДН, эозинофилы, глюкоза, боли в мышцах, нейтрофилы /лимфоциты, АСАТ, СРБ, ГБ, мочевины, инфаркт, СД 2	max_depth=6, max_features='log2', max_leaf_nodes=21, n_estimators=80
Градиентный бустинг	ожирение, ЖКБ, температура, ИБС, ХБ почек, сатурация, 3 степень ДН, эозинофилы, глюкоза, боли в мышцах, нейтрофилы / лимфоциты, АСАТ, СРБ, ГБ, мочевины, инфаркт	learning_rate=0,2, n_estimators=200, max_depth=3

Параметрами для прогнозирования смертности от COVID-19 для логистической регрессии были ожирение, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, ИБС, 3 степень дыхательной недостаточности, сатурация периферической крови, боли в мышцах, температура тела, хронические болезни почек; для алгоритма случайного леса и градиентного бустинга - ожирение, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, боли в мышцах, температура, ИБС, хронические болезни почек, сатурация, 3 степень дыхательной недостаточности, число эозинофилов крови, уровень глюкозы крови, отношение

нейтрофилов/лимфоцитов, АСАТ, СРБ, гипертоническая болезнь, мочевины, инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа.

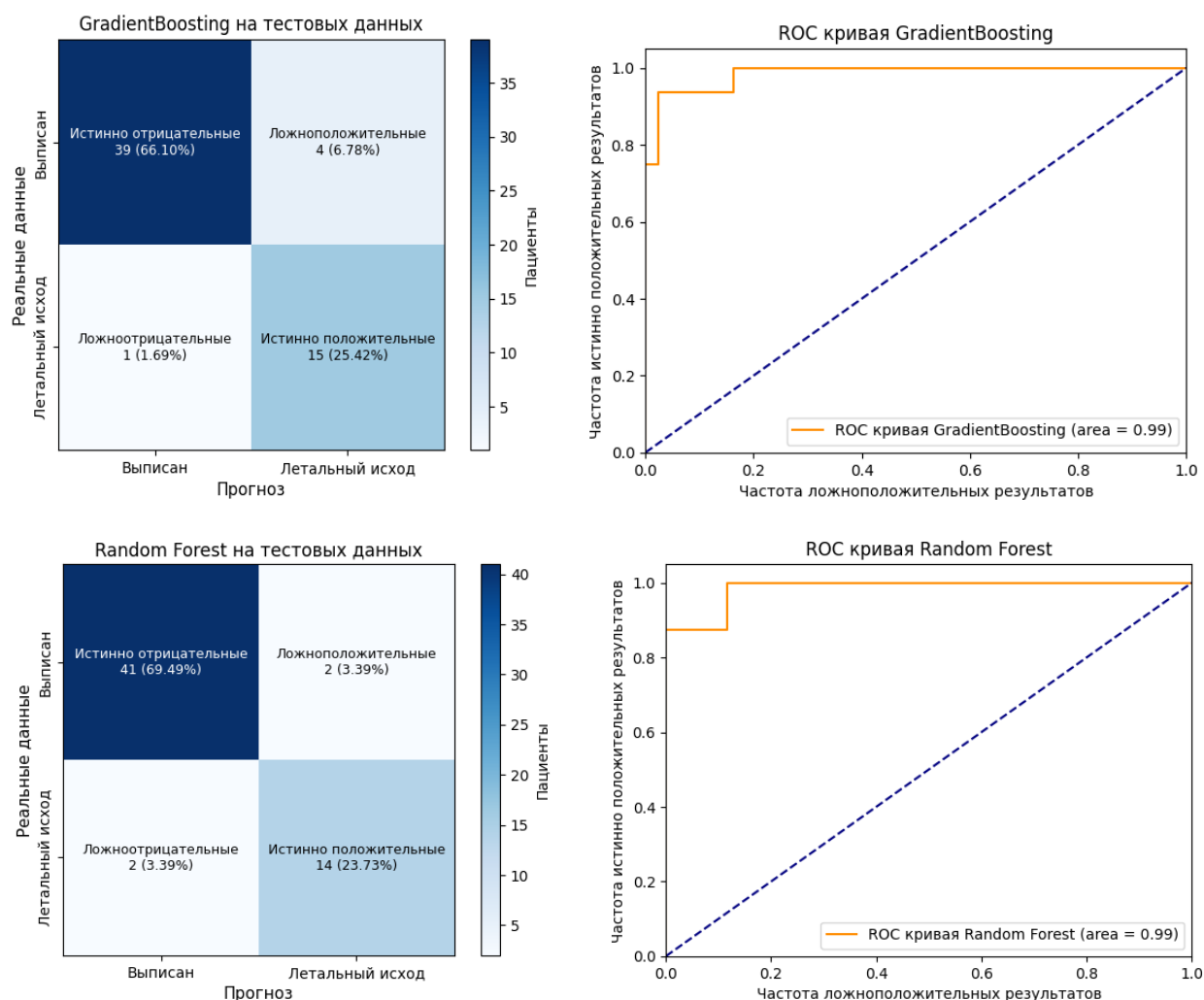
Сравнение результатов обучения моделей показало, что у исследуемых моделей наблюдается небольшой разброс значений метрик при KFold валидации (таблица 29).

Таблица 29 - Результаты обучения модели

Алгоритм (кол-во предиктор ов)	Кросс-валидация				
	AUC	Precision	Recall, Sensitivity	Specificity	F1-score
ЛР	0,95 ±0,03	0,87 ±0,1	0,76 ± 0,15	0,95 ± 0,05	0,8 ± 0,1
СЛ	0,96±0,0 3	0,95±0,06	0,75±0,12	0,98±0,02	0,83±0,06
ГБ	0,95±0,0 3	0,84±0,13	0,74±0,14	0,94±0,05	0,77±0,08
	Итоговое тестирование				
ЛР	0,97	0,78	0,88	0,91	0,82
СЛ	0,99	0,88	0,88	0,95	0,88
ГБ	0,99	0,79	0,94	0,91	0,86

Значения AUC разработанных моделей прогнозирования, согласно экспертной шкале для значений AUC, по которым можно судить о качестве моделей, соответствуют очень хорошему или отличному уровню. Наилучшую производительность показала модель СЛ. Для обучающей выборки эта модель получила AUC = 0,98, чувствительность = 0,75, специфичность = 0,98, F1-score=0,8; для тестового набора модель получила AUC 0,99, чувствительность = 0,88, специфичность = 0,95, F1-score=0,88 95% ДИ для AUC [0,96, 0,99]. Другие алгоритмы также показали хорошие результаты прогнозирования смертности от

COVID-19. Для обучающей выборки модель ЛГ получила $AUC=0,95$, чувствительность $0,76$, специфичность $0,95$, $F1\text{-score}=0,8$. Для тестового набора модель получила $AUC=0,97$, чувствительность $= 0,88$, специфичность $= 0,91$, $F1\text{-score}=0,82$ 95% ДИ для AUC $[0,94, 0,98]$. Для обучающей выборки модель ГБ получила $AUC = 0,95$, чувствительность $= 0,74$, специфичность $= 0,94$; для тестовой выборки $AUC = 0,99$, чувствительность $= 0,94$, специфичность $= 0,91$. ДИ для AUC $[0,93, 0,99]$ (рисунок 32, рисунок 34).



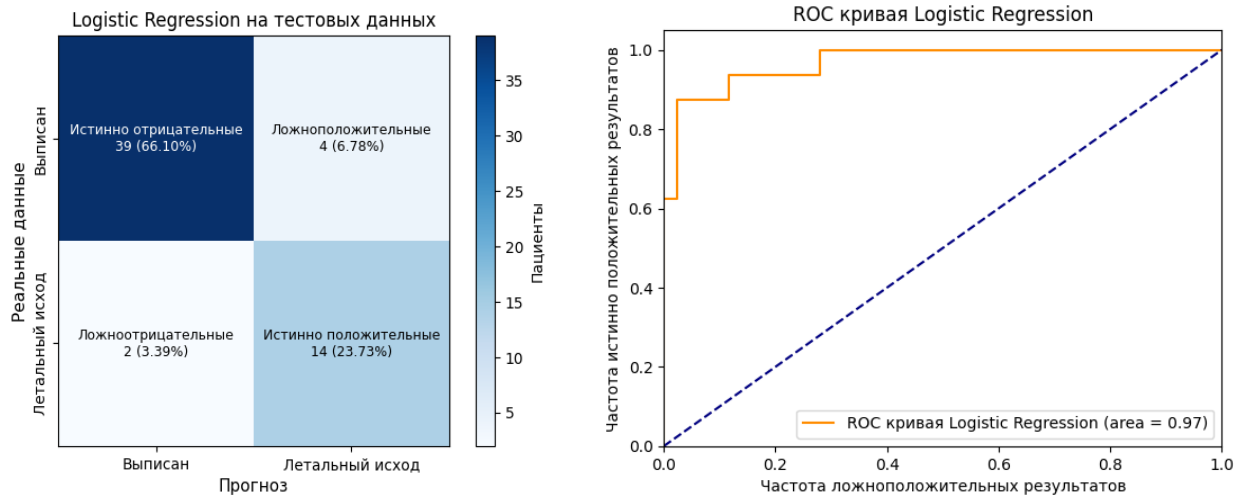


Рисунок 32 - Графики ROC-кривой и матриц неточностей

Один из подходов для понимания работы модели – прогноз для конкретного пациента (рисунок 33).

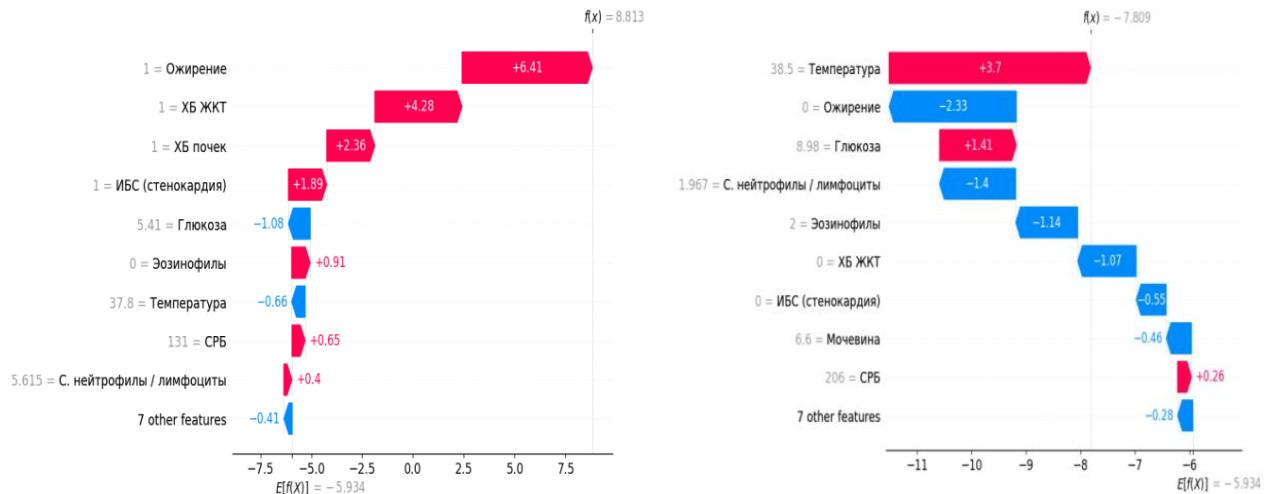


Рисунок 33 - Графики «Waterfall plot» (SHAP) для пациентов №235 и №46

Приведены данные пациентов №235 и №46, демонстрирующие вклад клинических и лабораторных признаков в риск развития летального исхода. Признаки упорядочены по возрастанию их SHAP-значения снизу вверх. SHAP значение +6,41 для признака «Ожирение», например, в первом случае говорит о том, что наличие ожирения у данного пациента увеличивает величину предсказания модели, по сравнению с его отсутствием при произвольном наличии

других признаков. Красный цвет свидетельствует об увеличении риска летального исхода при конкретных значениях показателей. Значения большинства признаков во втором случае обозначены синим цветом, то есть, ассоциированы со снижением риска. Размерности значений признаков представлены в таблице 27.

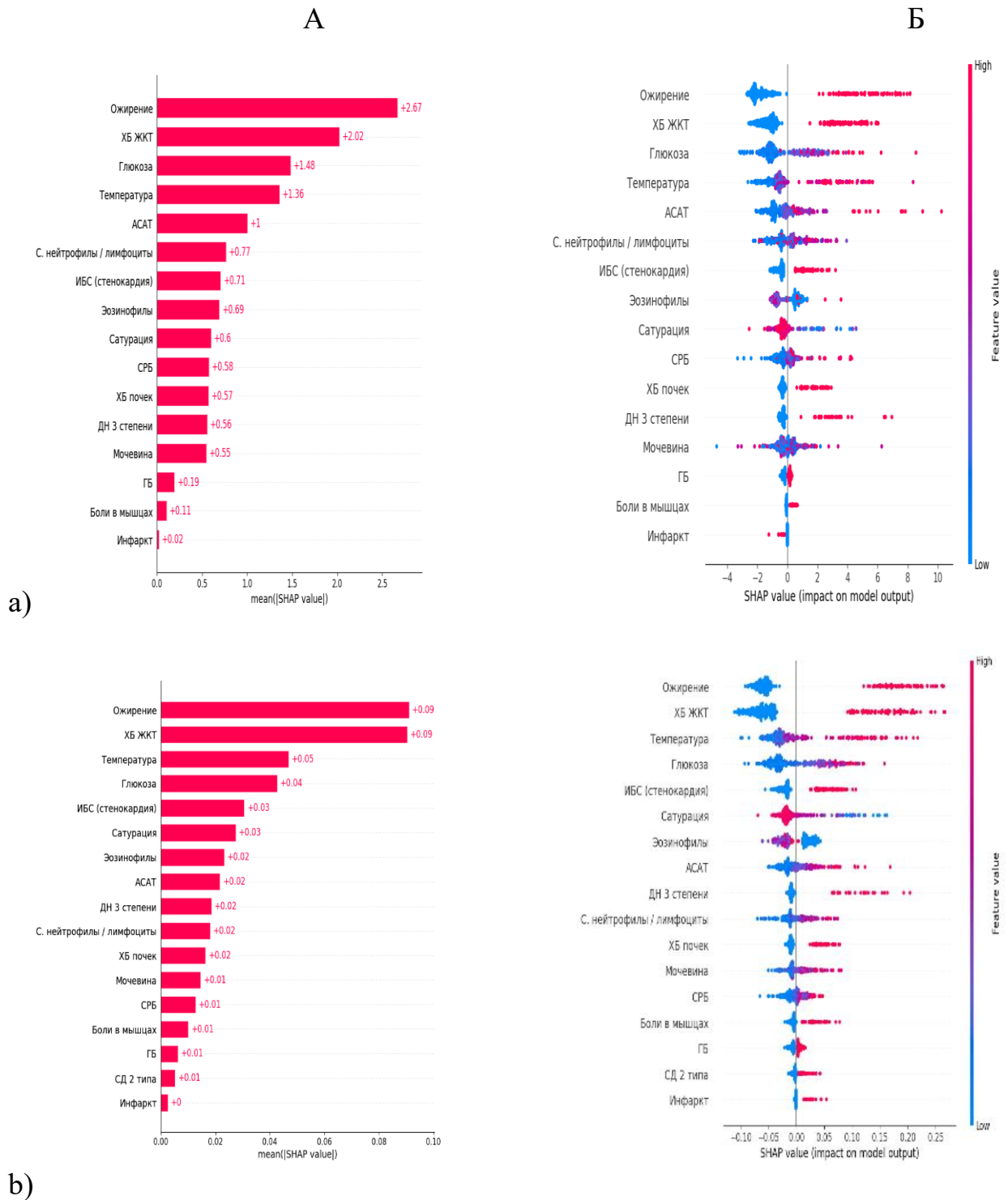


Рисунок 34 - Важность признаков (А), библиотека SHAP: влияние признаков на результат модели (В). Градиентный бустинг (а). Случайный лес (б)

Разработанная прогностическая модель показала соответствие оценки факторов риска возможностям любого учреждения, оказывающего медицинскую помощь пациентам с поражениями легочной ткани, основываясь на тех значимых предикторах летальности, которые практический врач может оценить уже при первой встрече с пациентом при сборе жалоб, данных анамнеза и физикального обследования. Из лабораторных показателей в качестве важных предикторов для прогностической модели отмечены показатели, входящие в стандарты обследования и не требующие дополнительных расходов при оказании медицинской помощи, при этом имеющие высокий уровень статистической значимости при прогнозировании исхода заболевания (число эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, уровень глюкозы крови, АСАТ, СРБ, мочевины)

В результате проведенного логистического регрессионного моделирования определены восемь наиболее значимых факторов высокого риска смерти пациентов ($p < 0,05$) (таблица 30).

Таблица 30 - Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования летального исхода

Переменная	Коэффициент	Станд. ошибка	Вальд	p
X ₁ Температура	1,29940	0,38756	11,2410	<0,001
X ₂ Глюкоза крови	0,10621	0,052517	4,0901	0,0431
X ₃ АСАТ	0,024491	0,011932	4,2130	0,0401
X ₄ Ожирение	2,51896	0,59769	17,7619	<0,001
X ₅ ХБ_ЖКТ	2,72670	0,61159	19,8772	<0,001
X ₆ ДН_3	2,89869	0,93551	9,6007	0,002
X ₇ ИБС	1,36565	0,63889	4,5691	0,033
X ₈ Миалгия	1,35886	0,70853	3,6781	0,05
Постоянная	-55,23569	14,87783	13,7835	<0,001

Для оценки практической значимости полученной прогностической модели были рассчитаны значения прогноза для имеющихся переменных, сравнение их с исходом и построение ROC-кривой (рисунок 35, рисунок 36, таблица 31).

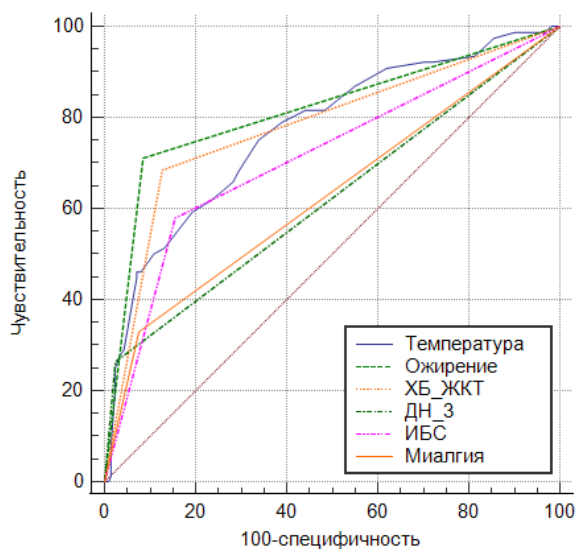


Рисунок 35 - ROC-кривые температуры тела, наличия ожирения, хронических заболеваний ЖКТ, дыхательной недостаточности 3 степени, ИБС, наличия миалгии. Ось абсцисс – 100-специфичность, ординат – чувствительность

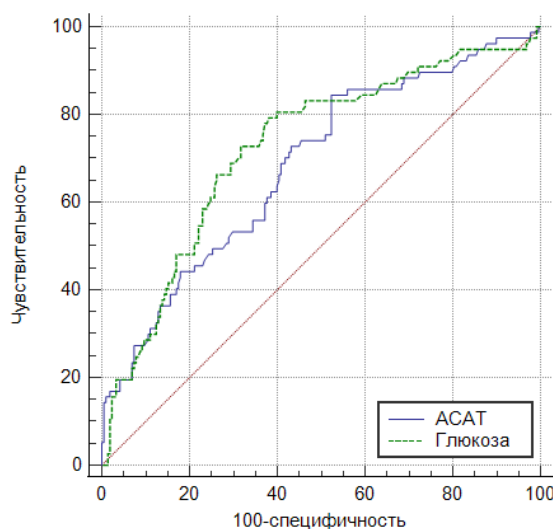


Рисунок 36 - ROC-кривые уровня АСАТ, глюкозы. Ось абсцисс – 100-специфичность, ординат – чувствительность

Таблица 31 - Анализ кривой ROC полученной модели прогнозирования летального исхода

Площадь под кривой ROC (AUC)	0,960
Среднеквадратическая ошибка	0,0140
Интервал доверия 95%	от 0,929 до 0,980

На основании полученных данных выведена формула прогноза неблагоприятного исхода с использованием клинико-анамнестических и лабораторных предикторов. Конечная модель для расчета вероятности летального исхода имела следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + 2,7182^y} * 100\%$$

y=-

$$55,2357 + 1,299 * X_1 + 0,1062 * X_2 + 0,024 * X_3 + 2,519 * X_4 + 2,727 * X_5 + 2,899 * X_6 + 1,366 * X_7 + 1,359 * X_8$$

Переменные в модели могут принимать значения 0 или 1 (т.е. бинарные переменные): 1 – если данный фактор риска присутствует у пациента и 0 – если отсутствует, температура тела и результаты лабораторных исследований представлены в числовом количественном виде:

-55,2357 – постоянная;

X_1 – температура тела (°C)

X_2 – глюкоза крови при поступлении (ммоль/л)

X_3 – АСАТ при поступлении (Ед/л)

X_4 – ожирение (ИМТ больше 30 кг/м² (1- наличие, 0- отсутствие)

X_5 – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (1- наличие, 0- отсутствие)

X_6 – дыхательная недостаточность III степени (1- наличие, 0- отсутствие)

X_7 – ишемическая болезнь сердца (1- наличие, 0- отсутствие)

X_8 - миалгия (боли в мышцах) (1- наличие, 0- отсутствие)

Для практического выполнения прогнозирования вероятности летального исхода у больных с вирус-ассоциированными поражениями легких была создана компьютерная программа «Стратификация помощи больным с поражением легких с учетом рисков неблагоприятного исхода в периоды пандемий» (рис.37,38) с использованием технологий HTML и JavaScript.

Реализация работы полученной модели представлена на клинических примерах расчета вероятности летального исхода у пациентов.

Клинический пример 1

Женщина 54 лет поступила в пульмонологический стационар с жалобами на одышку, сухой кашель, общую слабость, «заложенность» в грудной клетке. До поступления симптомы появились в течение недели. Тест на обнаружение РНК SARS-CoV-2 – положительный. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружена инфильтрация по типу «матового стекла» с обеих сторон полисегментарно объемом 30%. Сопутствующая патология: бронхиальная астма атопическая, ремиссия. Данные объективного обследования: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, кожные покровы чистые, слизистые оболочки бледно-розовые. Температура тела 38.5°C. Дыхание везикулярное, хрипы не определяются. Частота дыхательных движений 20 в 1 минуту. Сатурация кислорода периферической крови 89%. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 88 в 1 минуту. Артериальное давление 130 и 80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не пальпируются. Отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных исследований: лейкоциты $6.9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,53 \times 10^{12}/\text{л}$, СОЭ 24 мм/ч, гемоглобин 145 г/л, тромбоциты $113 \times 10^9/\text{л}$,

палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 62%, эозинофилы 2%, лимфоциты 27%, моноциты 5%; общий белок 60,2 г/л, АЛАТ 22,7 Ед/л, АСАТ 32,4 Ед/л, глюкоза крови 9.1 ммоль/л, мочевины 8,7 ммоль/л, креатинин 61,5 ммоль/л, билирубин общий 12,0 ммоль/л, фибриноген 4,4 г/л, С-реактивный белок 29,7 мг/л. Расчет вероятности летального исхода у пациентки: 2,988% (рисунок 37).

Пациентке назначено лечение в соответствии с временными клиническими рекомендациями. Отмечена положительная динамика с 3-го дня госпитализации. Пациентка после проведенного лечения на 7 сутки отметила улучшение состояния, сатурация крови на 7 сутки 96%. Была выписана из стационара на 13 сутки.

Вероятность летального исхода пациента

Выберите подходящие варианты

Температура тела (°C) 38.5

Уровень глюкозы крови (ммоль/л) 9.1

АСАТ (Ед/л) 32.4

☐ Ожирение (ИМТ больше 30 кг/м²)

☐ Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

☐ Дыхательная недостаточность 3 степени

☐ Ишемическая болезнь сердца

☐ Миалгия

Рассчитать Посчитать еще раз

2.988%

Рисунок 37 - Интерфейс программы ЭВМ (Стратификация помощи больным с поражением легких с учетом рисков неблагоприятного исхода в периоды пандемий) для клинического примера 1

Клинический пример 2

Мужчина 54 лет поступил в пульмонологический стационар с жалобами на одышку, сухой кашель, общую слабость, потерю обоняния, боли в мышцах. До поступления симптомы появились в течение 9 дней. Тест на обнаружение РНК SARS-CoV-2 – положительный. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружена инфильтрация по типу «матового стекла» с обеих сторон полисегментарно объемом 35%. Сопутствующая патология: ожирение 2 степени; гипертоническая болезнь 2 стадии, хронический гастрит. Данные объективного обследования: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, кожные покровы чистые, слизистые оболочки бледно-розовые. Температура тела 38,0°C. Дыхание везикулярное, хрипы влажные мелкопузырчатые в нижних отделах с обеих сторон. Частота дыхательных движений 21 в 1 минуту. Сатурация кислорода периферической крови 94%. Тоны сердца тихие, ритмичные, частота сердечных сокращений 86 в 1 минуту. Артериальное давление 145 и 90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не пальпируются. Отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных исследований: лейкоциты $15,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,51 \times 10^{12}/\text{л}$, СОЭ 27 мм/ч, гемоглобин 159 г/л, тромбоциты $231 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 5%, сегментоядерные нейтрофилы 81%, эозинофилы 0%, лимфоциты 11%, моноциты 3%; общий белок 71,7 г/л, АЛАТ 30,8 Ед/л, АСАТ 33,9 Ед/л, глюкоза крови 6,73 ммоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л, креатинин 95 ммоль/л, билирубин общий 11,8 ммоль/л, фибриноген 5,4 г/л, С-реактивный белок 227,94 мг/л. Расчет вероятности летального исхода у пациента составил 90,54% (рисунок 38).

На фоне лечения отмечено ухудшение. На третий день при проведении КТ отмечена отрицательная динамика на КТ, объем поражения легочной ткани

увеличился справа до 50%, слева до 45%. Сатурация кислорода периферической крови снизилась до 89%, применение масочной подачи кислорода в палате положительного эффекта не дало, усилилась одышка. Пациент был переведен в ОРИТ, где несмотря на проводимое лечение скончался через 10 дней

Вероятность летального исхода пациента

Выберите подходящие варианты

Температура тела (С)

Уровень глюкозы крови (ммоль/л)

АСАТ (Ед/л)

☒ Ожирение(ИМТ больше 30 кг/м²)

☒ Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

☐ Дыхательная недостаточность 3 степени

☐ Ишемическая болезнь сердца

☒ Миалгия

90.54%

Рисунок 38 - Интерфейс программы ЭВМ (Стратификация помощи больным с поражением легких с учетом рисков неблагоприятного исхода в периоды пандемий) для клинического примера 2

Для обеспечения эффективного сбора данных в период спада пандемии COVID-19 в период с октября по ноябрь 2024 года было проведено исследование с использованием анкеты на основе чат-бота. Данные собирались в городской больнице, выбранной за ее широкий спектр услуг, включая поликлинику, дневной стационар, телемедицинские консультации (ТМК) и колл-центр. Типичная работа колл-центра поликлиники начинается с приема входящих звонков от пациентов. Как правило, используется многоканальная телефонная связь, позволяющая

выполнять несколько звонков одновременно. После дозвона пациент может запустить автоматическое голосовое меню (IVR), где ему необходимо выбрать тип запроса (например, «Для записи о приеме нажмите 1», «Для отмены записи нажмите 2», «Для получения справочной информации нажмите 3», «Для связи с оператором нажмите 0», «Для вызова врача на дом нажмите 4», «При наличии симптомов ОРВИ нажмите 5»). После выбора запроса IVR либо переведет звонок на следующий этап, либо предоставит нужную информацию, после чего завершит свое взаимодействие. IVR может предоставлять справочную информацию и обрабатывать простые запросы без участия оператора, например вызов врача на дом с катаральными явлениями и т.д. Для скрининга пациентов с симптомами, потенциально указывающими на острое респираторное заболевание, тем, кто обращался на горячую линию или напрямую взаимодействовал с оператором, была предоставлена возможность заполнить стандартизированную анкету через чат-бот. Чтобы гарантировать, что все данные анкеты будут доступны медицинскому персоналу, по завершении чат-бот автоматически записывал и передавал ответы пациента медицинской бригаде для проверки и принятия дальнейших мер.

Количество пациентов, которые могут принять регистраторы в колл-центре поликлиники за день, очень сильно варьируется и зависит от некоторых факторов. Один звонок может длиться от нескольких секунд (простое подтверждение записи) до нескольких минут. Средняя продолжительность разговора — 3 минуты. В часах пик (утро, обед) количество звонков значительно увеличивается, что уменьшает количество обрабатываемых заявок одним оператором, время ожидания увеличивается до 30 минут. В условиях низкой нагрузки и высокой автоматизации один регистратор может принять от 50 до 75 звонков в день. В часах пик это число может снизиться до 20–30 звонков. Чат-бот принимает звонки круглосуточно, в среднем в сутки обращается около 100 человек.

Подавляющее большинство обращений в колл-центры поликлиники (60%) связано с записью на прием к терапевту или узким специалистам. В 10% - отмена или перенос приема. Из них 20% (n) приходится на чат-бот. Оставшаяся часть

приходится на вызов врача на дом, уточнение графика работы поликлиники и информацию о диспансеризации.

Проведен анализ 325 записей чат-бота в период с 01.10.2024–03.10.2024г. Среди пациентов, заполнивших анкету чат-бота, большинство было женщин – 69% (n=225), чаще молодого возраста (таблица 32).

Таблица 32 – Распределение пациентов, заполнивших анкету чат-бота, по возрасту и полу

Возраст, годы	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)	Всего, % (n)
18-44	52,00 (52)	63,56 (143)	60,00 (195)
45-59	37,00 (37)	31,11 (70)	32,92 (107)
60-74	11,00 (11)	5,33 (12)	7,08 (23)
Всего	100 (100)	100 (225)	100 (325)

В структуре жалоб лидирующие позиции занимали неспецифические жалобы, характерные для всех инфекционных заболеваний, слабость – 100% (n=325), повышение температуры тела – 100% (n=325), «заложенность» за грудиной – 10,7% (n=35), сухой кашель – 76,3% (n=248), влажный кашель -12,3% (n=40), одышка – 8,9% (n=29), аносмия – 3,1% (n=10), ломота в теле – 37,2% (n=121).

Однако в течение первых трех дней были выявлены дополнительные жалобы, характерные для большинства пациентов: сухой, изнуряющий, надрывающий кашель – 76,3% (n=248), выраженные катаральные явления из носовых пазух – 92,3% (n=300), жидкий стул – 39,7% (n=129).

При анализе ряда синонимичных формулировок жалоб был определен основной комплекс симптомов, состоящий из пяти основных жалоб на основе клинических проявлений, наблюдаемых в течение трехдневного периода (одышка, повышение температуры тела выше 38°C, общая слабость, непродуктивный

кашель, боли в мышцах. Затем стандартизированный комплекс симптомов был включен в опросник чат-бота для использования в поликлинике, что оптимизировало диагностический процесс.

Используя технологии ИИ на этапе сбора данных, чат-бот анализировал жалобы пациентов, уделяя особое внимание выявлению закономерностей и отклонений от типичных проявлений. Используя predetermined пороговые значения тяжести симптомов, полученные из клинических медицинских рекомендаций, ИИ автоматически сортировал пациентов на основе сообщенных ими симптомов. Если симптомы пациента были отмечены как превышающие приемлемые уровни, чат-бот немедленно рекомендовал вызвать скорую медицинскую помощь или способствовал своевременной телемедицинской консультации с врачом.

Вывод чат-бота, включающий отчеты о симптомах, оценки рисков и рекомендации на основе ИИ, был полностью интегрирован в электронную медицинскую карту пациента с использованием возможности обмена сообщениями, предоставляя врачам полный и легкодоступный обзор симптомов, факторов риска и взаимодействий с чат-ботом.

Благодаря усовершенствованной системе раннего оповещения, предоставляемой новым интегрированным опросником чат-бота, начальные признаки надвигающейся эпидемии были распознаны в течение первых 72 часов. Быстрое обнаружение потребовало немедленного и многогранного реагирования, включающего введение обязательного масочного режима, стратегическое разделение потоков пациентов в медицинских учреждениях, резкое увеличение количества больничных коек для размещения ожидаемого количества пациентов и быстрое развертывание дополнительного медицинского персонала для предоставления своевременных телемедицинских консультаций, для сдерживания распространения инфекций.

Новая концепция помощи с использованием цифровых технологий представляется в нескольких ключевых аспектах. Благодаря интеграции

расширенных функций чат-боты могут быть преобразованы из статичного инструмента опроса в динамичную интеллектуальную платформу с адаптацией к изменениям в состоянии пациента в реальном времени, что позволит быстро собирать информацию о текущих симптомах для управления инфекциями и снижения нагрузки на ресурсы здравоохранения. Усовершенствованную систему чат-ботов можно легко масштабировать для обработки больших объемов обращений пациентов и данных, что делает ее пригодной для использования как при оказании плановой помощи, так и при чрезвычайных ситуациях в здравоохранении. Также возможны интеграции с другими системами здравоохранения, такими как платформы телемедицины, служба скорой помощи для создания бесперебойного и скоординированного процесса оказания медицинской помощи.

ГЛАВА 8

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт прошедшей пандемии COVID-19 показал серьезные неблагоприятные последствия, с самого начала пандемии было отмечено, что инфекция проявлялась у людей по-разному: от инфицирования без клинических проявлений до тяжелого состояния с поражением различных органов, и в первую очередь легочной ткани. Прогрессирующее поражение легких являлось чаще всего причиной смерти пациентов. до летального исхода. Пульмонологи первыми отметили необычный характер течения заболевания у лиц, поступающих с диагнозом «внебольничная пневмония». Нарастающая паника требовала принятия быстрых врачебных решений, требовались мероприятия различного характера, направленные как на стабилизацию ситуации в обществе, так и реорганизацию медицинской помощи, связанную с быстрым развертыванием больничных коек, организацией госпиталей для пациентов с COVID-19 и определение тактик лечения.

Для раннего распознавания начала и оценки прогноза эпидемии используются такие критерии как недельные эпидемические пороги, базовые линии и пороги интенсивности эпидемии. Все эти критерии используются, когда уже практически очевидно начало пандемии. Для предупреждения подобных катастроф в период цифровизации медицины, развития IT-технологий, большого информационного потока, где человеческого ресурса недостаточно, необходима разработка информационных продуктов, обладающих возможностью обработки больших баз данных для извлечения однородной информации, поступающей с нарастающей частотой, предупреждающей о появлении роста схожей патологии.

Так как основным проявлением НКИ было поражение легких, чаще всего приводящее к летальному исходу, было актуальным провести разработку новых подходов, направленных на стратификацию помощи в пульмонологическом отделении, выделение ведущего симптомокомплекса при пандемических

вспышках НКИ с перспективой широкого применения в практике для сокращения сроков принятия врачебных решений с использованием цифровых технологий. Было необходимо создать базу знаний и терминологический словарь на основе опросника для использования в СППВР. Стояли вопросы по изучению особенностей клинических проявлений и поражений легких у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение в зависимости от сроков поступления, тяжести состояния и гендерного признака в первые два месяца начала пандемии в период формирования госпиталя для оказания помощи больным с НКИ, определению особенностей поражений легких при COVID-19 и ВИЧ-ассоциированном поражении легких. Задачей была разработка программы прогнозирования динамики течения заболевания с оценкой риска смерти и алгоритма системного подхода при подозрении на развитие эпидемии вирусных инфекций для стратификации помощи.

Этапы исследования последовательно решали поставленные задачи. Был проведен анализ статистических форм отчетности работы пульмонологического стационара в период распространения НКИ, выделены проблемы и сложности в период начала пандемии до открытия госпиталя по оказанию помощи пациентам с коронавирусной инфекцией. Определена характеристика пациентов в разные периоды работы, особенности клиники и лабораторных изменений. Определена эффективность, чувствительность и специфичность методов лабораторной диагностики, лучевых методов, общеклиническая характеристика пациентов в зависимости от результата ПЦР-теста SARS-CoV-2, определены особенности поражений легких при коронавирусной инфекции в сравнении с неспецифической внебольничной пневмонией.

Выделен единый симптомокомплекс для стратификации рисков и оптимизации маршрутизации пациентов в условиях работы медицинского учреждения, внедренный в работу облачной платформы IACPaas. Был сформирован опросник по жалобам, анамнезу и клиническим проявлениям для электронной истории болезни, работы колл-центра и телемедицинских

консультаций; при этом использовались разные формулировки жалоб, имеющих синонимическое сходство, так как в клинической практике имеет место разное определение жалобы пациентом при одинаковых проявлениях. Для внесения их на платформу IASPaas были приняты наиболее часто встречаемые, а остальные, имеющие смысловое сходство, вносились дополнительно как синонимы.

Изучены особенности клинических проявлений и поражений легких у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение в зависимости от сроков поступления, тяжести состояния и гендерного признака в первые два месяца начала пандемии в период формирования госпиталя для пациентов с НКИ. Были определены гендерные особенности COVID-19 с поражением легочной ткани, клиническая картина в зависимости от возраста и сопутствующей патологии.

Важным направлением было решение вопросов дифференциальной диагностики других патологий по паттерну «матового стекла», в качестве перспективного дополнительного маркера дифференциальной диагностики был выбран показатель гепсидина. Были определены факторы риска и прогнозирование исхода с помощью методов искусственного интеллекта, алгоритмов машинного обучения. Выделены значимые факторы риска летальных исходов, которые легли в основу создания прогностической модели. Был разработан системный подход при подозрении на развитие эпидемии вирусных инфекций для стратификации помощи.

Для сбора данных в процессе набора материала использовалась стандартизированная база (свидетельство о государственной регистрации № 2020622119). Тяжесть состояния пациентов при госпитализации определялась по шкале CURB/CRB-65, также использовался индекс тяжести пневмонии/шкала PORT. Госпитализация больных основывалась на рекомендации IDSA/ATS и шкале SMART-COP.

В период пандемии COVID-19, начиная с 2020 года, в Самарской области, как и во многих других регионах России и мира, наблюдалась сложная

эпидемиологическая ситуация. Поражение легких у пациентов с COVID-19 стало одной из основных причин госпитализаций. Фиксировались волны заболеваемости, которые совпадали с общероссийскими и мировыми тенденциями. В условиях пандемии медицинское сообщество столкнулось с необходимостью быстрой диагностики COVID-19 и дифференциации его от других респираторных инфекций с поражением легочной ткани со схожими клинико-лучевыми проявлениями. Больницы региона ощущали повышенную нагрузку на медицинский персонал и ресурсы, что требовало поиска подходов по оптимизации работы медицинских учреждений.

В отличие от данных зарубежных авторов и научных публикаций, по регионам Поволжья чаще госпитализировались женщины (61,9%). При поступлении характер жалоб был разнообразен, температура тела выше 38°C была только в 15% случаев, предшествующее лечение (самостоятельное или по назначению участкового терапевта поликлиники) было в 72,8% (n=50), применялись жаропонижающие в 74,6%, - антибиотики в 58,2%, неспецифические противовирусные препараты в 38,8%. У женщин чаще выявлялось предшествующее амбулаторное лечение до поступления в стационар и жалобы на потерю обоняния. Тяжелое течение при поступлении отмечалось от 14,1% до 45,3%. Сатурация кислорода периферической крови при поступлении в 63,04% была 95-99%. При сравнительном анализе проявлений заболевания у мужчин и женщин отличия были незначимыми ($p > 0,05$).

При обследовании пациентов положительные ПЦР-тесты среди госпитализированных в условиях стационарного лечения были в 29,3%, в дальнейшем показатели увеличивались, к началу 2021 среди госпитализированных положительные ПЦР-тесты были у 70%. По данным Osman J. et al (2020) при использовании ПЦР-анализатора APPLIED BIOSYSTEMS® (USA), положительные результаты ПЦР-тестов среди госпитализированных пациентов с короновиральной инфекцией составили 76% случаев [239]. Эти данные показывают, что ПЦР-тест не мог использоваться как отдельный критерий для

постановки диагноза COVID-19. Ведущим диагностическим критерием COVID-19 стали выявляемые изменения при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки, паттерн «матового стекла» [33].

В работах китайских ученых наиболее важное значение отдано как гематологическим (тромбоциты, лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы), так и гемостазиологическим (протромбиновое время, фибриноген, уровень Д-димера и другие) параметрам. Отмечено, что эпидемиологические и гематологические характеристики при коронавирусной инфекции связаны с региональными характеристиками [8, 23, 24, 25]. По данным многих исследователей, количественные параметры клеток крови очень гетерогенны [33, 205, 206, 296].

В данном исследовании при анализе стандартного общего анализа крови отмечалась лейкопения ($<4,0 \times 10^9$ кл/л) в 26,0% случаев, минимальный показатель уровня лейкоцитов был $1,2 \times 10^9$ кл/л. в 17,4% случаев наблюдался лейкоцитоз ($>9,0 \times 10^9$ кл/л). Средний показатель уровня лейкоцитов составил 1,19 (min 0,08 – max $4,9 \times 10^9$ кл/л). В исследованиях зарубежных авторов уровень лейкоцитов был ниже $1,1 \times 10^9$ кл/л. в 49% случаев, в 33,7% [205, 239]. Превалирование пациентов с лейкопенией в общем анализе крови отмечалось чаще во всех исследованиях. Отмечалось значительное снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов на 32,9% и 31,3%, соответственно ($p=0,0001$), в 59,7% случаев лимфоциты находились в пределах референсных значений, в 38% отмечалась лимфопения и только в 3,2% ($n=3$) – лимфоцитоз. На фоне нормального среднего показателя относительного уровня лимфоцитов (22,46%) отмечалась выраженная лимфопения ($1,1 \times 10^9$ кл/л), что сопровождалось и повышенным значением индекса сдвигов лейкоцитов (ИСЛ) (2,64). По данным зарубежных авторов, у пациентов с ковидной пневмонией лимфопения наблюдалась от 26% до 84% случаев [276, 294]. Причем, рядом авторов было отмечено, что в острую фазу заболевания уровень лимфоцитов был на 19,6% ниже, чем при выздоровлении [165, 198]. Прямая корреляция клинической картины со степенью выраженности лимфопении была подтверждена и в результате многофакторного регрессионного анализа,

проведенного Sun D-W. et al. (2020). Аналогичные выводы встречаются и в других исследованиях. Так, в 76% случаев пациентов с летальным исходом отмечалась стойкая лимфопения ($\min 0,42$ – $\max 0,67 \times 10^9$ кл/л), тогда как у выздоровевших пациентов – только в 26%, уровень лимфоцитов в процессе выздоровления повышался до $1,08 - 1,43 \times 10^9$ кл/л [294].

Численность и роль тромбоцитов рассматривалась во многих работах. Результаты зарубежных исследователей показывают, что, в среднем, у пациентов с коронавирусной инфекцией тромбоцитопения наблюдается от 5 до 41,7% случаев [27, 28], По исследованиям китайских авторов, средний уровень тромбоцитов у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией колеблется от 159 до 206×10^9 кл/л [27,28], у мужчин и лиц старше по возрасту достигает более низких значений - 105 ($\min 92 - \max 116 \times 10^9$ кл/л) [9]. В проведенном нами исследовании у 380 человек с НКИ уровень тромбоцитов, в среднем, составил 189,5 ($\min 121,5 - \max 271 \times 10^9$ кл/л): при средней тяжести заболевания - 198 ($\min 145,5 - \max 249,5 \times 10^9$ кл/л), при тяжелом течении повышался до 227 ($\min 142,5 - \max 328 \times 10^9$ кл/л), а при критическом состоянии наоборот резко снижался и достигал 105 ($\min 55,75 - \max 200,75 \times 10^9$ кл/л).

Тромбоцитопения при средней тяжести заболевания отмечалась в 36,2% случаев, при тяжелой форме достигала 57,7% случаев. Тромбоцитопения ниже 100×10^9 кл/л у 6% пациентов со средней тяжестью заболевания, при более тяжелом течении заболевания от 14% до 19%. У пациентов в критическом состоянии удельная доля тромбоцитопении может достигать 49%. Принимая во внимание, что с возрастом уровень тромбоцитов у 35% мужчин и 25% женщин снижается, среди пациентов была большая удельная доля пожилых и мужчин с тромбоцитопенией. Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между показателями ОАК пациентов с возрастом ($p > 0,05$).

Тромбоциты пожилых людей, как мужчин, так и женщин обладают большей склонностью к агрегации относительно молодых, что еще более усиливается при патологических состояниях [14]. В нашем исследовании отличий по половому

признаку в отношении тромбоцитопении не выявлено, тромбоцитопения встречалась в 51,76% случаев у мужчин и в 47,88% случаев у женщин ($p=0,333$). В большинстве работ у пациентов с COVID-19 и с тромбоцитопенией была отмечена более высокая смертность [10,28].

В процессе антигенного распознавания тромбоциты активируются и взаимодействуют с лейкоцитами с целью элиминации патогена путем активации лейкоцитов и формирования сгустка [22]. По результатам зарубежных исследователей, у пациентов с тромбоцитопенией (менее 100×10^9 кл/л) наблюдаются и статистически значимо более низкие показатели лейкоцитов (в среднем - $3,9 \times 10^9$ кл/л vs 5×10^9 кл/л), лимфоцитов (в среднем - $0,8 \times 10^9$ кл/л vs $1,1 \times 10^9$ кл/л), $p < 0,05$ [10]. В настоящем исследовании на изучаемой выборке определена обратная корреляция снижения уровней тромбоцитов и лейкоцитов, не имеющая статистической значимости ($p > 0,05$). Вирусная инфекция вызывает системный воспалительный ответ и нарушает баланс между прокоагуляционными и антикоагуляционными механизмами гемостаза.

Среди гематологических изменений в литературе отмечена нейтрофилия [178, 234, 245], эозинопения [226, 289], выраженная тромбоцитопения (35%) или менее выраженный тромбоцитоз [225]. Так, отдельные исследования показали, что абсолютное число нейтрофилов у 35% пациентов повышалось в первые дни госпитализации более, чем 5×10^9 кл/л [296]. До или после начала лечения в течение недели отмечалась тенденция к снижению такового до $1,48 - 3,23 \times 10^9$ кл/л у половины из этих пациентов. В настоящем исследовании при сравнении показателей ОАК пациентов с таковыми группы здоровых было выявлено статистически значимое снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, тромбоцитов и повышение процентного содержания нейтрофилов ($p < 0,001$).

Наличие как гипер-, так и гипофибриногенемии у пациентов с COVID-19 отмечается в работах многих авторов. Так, по данным исследования китайских авторов уровень фибриногена в среднем по группе пациентов с коронавирусной

инфекцией составлял 4,37 (3,39 – 5,46 г/л): для пациентов средней тяжести - 4,29 (3,42 – 5,23 г/л), для тяжелых пациентов – 4,8 (3,62 – 5,96 г/л). В нашем исследовании для пациентов, находящихся в критическом состоянии, было выявлено статистически значимое снижение уровня фибриногена, который, в среднем, составлял 3,96 (2,6 – 5,14 г/л, $p < 0,05$). Кроме того, в этой группе пациентов в 20% случаев уровень фибриногена был ниже 2 г/л. [28]

Проведен сравнительный анализ групп с отрицательным и положительным результатами ПЦР-теста. Отрицательный результат ПЦР-теста чаще был при отсутствии контакта, при предшествующем лечении антибактериальными препаратами. Положительный ПЦР-тест был чаще при потере обоняния, независимо от других признаков и малой степени поражения легких. Зависимости от наличия сопутствующих заболеваний не выявлено.

При анализе данных ОАК распределение не соответствовало нормальному среди показателей в группе с положительными результатами только у значений эозинофилов ($p = 0,04$), с отрицательными результатами - уровня лейкоцитов ($p = 0,003$) и эозинофилов ($p = 0,003$). У пациентов с положительным результатом ПЦР-теста лейкопения и лимфоцитопения отмечалась в 1,7 и 1,4 раз чаще (37% случаев против 21,5% и 48,15% против 33,8% случаев, соответственно), чем в группе пациентов с отрицательными результатами ПЦР. Лимфопения у пациентов с положительным результатом ПЦР-теста наблюдается в 54,8% случаев. В группе пациентов с положительным результатом ПЦР-теста уровень лимфопении был статистически значимо ниже и составлял $1,03$ (min $0,08$ – max $4,22 \times 10^9$ кл/л) против $1,7$ (min $0,14$ – max $4,9 \times 10^9$ кл/л) при отрицательных результатах ПЦР-тестов ($p < 0,05$).

При оценке рентгенологической картины у пациентов с с положительным и отрицательным результатом ПЦР-теста статистически значимыми в различиях оказались степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ определил статистически значимыми объем поражения легких, температуру при поступлении, потерю обоняния, боль в мышцах, спутанность сознания, боль в мышцах, наличие дыхательной недостаточности ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи показателей уровня лимфоцитов и моноцитов у пациентов с положительными результатами ПЦР-теста ($p < 0,05$). Обратная корреляционная связь отмечалась между показателями СОЭ и процентным содержанием эозинофилов.

Особенностью НКИ было то, что в случаях с положительным результатом ПЦР-теста инфекция чаще прогрессировала, минуя промежуточные стадии, от локальной в верхних дыхательных путях поражения легких с ярко выраженными воспалительными реакциями, что приводило к острой респираторной недостаточности и мультиорганной патологии.

При тяжелом состоянии у женщин чаще был положительный результат теста ПЦР на обнаружение ДНК SARS-CoV-2 ($p = 0,038$), при отрицательном ПЦР-тесте тяжелое состояние отмечалось реже.

Особенности изменений показателей клеточного иммунитета у пациентов с поражением легких при COVID-19 включали несколько ключевых изменений, которые могут служить предикторами тяжести заболевания. В настоящем исследовании определено, что в 67,7% случаев перестройка в соотношении субпопуляций лимфоцитов отмечалась до начала лечения при поражением легких по КТ до $\leq 30\%$. Явление лимфопении с уровнем менее $1,1 \times 10^9$ кл/л отмечалось в 34,4% случаев. Субпопуляции лимфоцитов в абсолютном содержании статистически значимо снижались: CD3⁺-лимфоциты – на 30,8%, CD3⁺CD4⁺ – на 35%, CD3⁺CD8⁺ – на 6,7% ($p < 0,05$), CD16⁺CD56⁺-НК-клеток - на 29,4% ($p = 0,009$). Среднегрупповой уровень CD95⁺-лимфоцитов при COVID-19 в 3,2 раза выше, чем у здоровых лиц. У 60% и 86,7% пациентов отмечались повышенные уровни HLA-DR⁺- (>20%) и CD3⁺⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов+-(>6%) соответственно. Повышенный уровень CD19⁺- В-лимфоцитов (>17%) при COVID-19 бывает в 2,6

раз чаще. Анализ корреляционных зависимостей уровней лимфоцитов и нейтрофилов при COVID-19 со степенью поражения легочной ткани по КТ показал прямые и обратные корреляции ($r=-0,54$ и $r=0,5$; $p<0,05$, соответственно); обратную и прямую корреляцию процентного уровня CD16+CD56+-лимфоцитов с уровнями CD3+- и CD3-CD8+-лимфоцитов ($r=-0,7$; $r=0,8$; $p<0,05$, соответственно). Таким образом, анализ изменений в показателях клеточного иммунитета может помочь в оценке прогноза заболевания и выборе стратегии лечения для пациентов с вирус-ассоциированными поражениями легких.

Применение информационных технологий в период пандемии реализовалось в виде создания колл-центра, в процессе работы которого определены возможности и ограничения нового типа коммуникации между врачом и пациентом, опосредованной цифровыми технологиями. В период начала формирования колл-центра большинство человек звонили в панике (37%) и в подавленном состоянии (36%), в раздражении - 23%. В спокойном состоянии обращались за помощью всего в 4%. Данное наблюдение показывает не меньшую, а может и основную важность в работе колл-центров по оказанию психологической поддержки. Наиболее часто (42% обратившихся). звонили в вечерние часы. Наибольший удельный вес обращений приходился на выходные – более половины обращений (52%) Чаще обращались лица среднего возраста 46-60 лет – 65%; старше 60 лет – 31%, в возрасте от 18-45 лет обращались всего в 4% случаев. Обращения связаны с отсутствием эффекта от лечения у получавших предшествующее лечение в 76% случаев. Семейные и работающие люди составили по 40%, одинокие и неработающие по 10%. Обратившиеся в колл-центр проживали совместно с одним человеком 8%, с двумя (37%) и тремя (53%) людьми, 4 и более – всего 2%. В колл-центр чаще всего обращались сами пациенты 71%, родственники 25%, соседи заболевшего в 4% случаях. Накопленные данные применили для создания датасетов и создания СППВР.

Особенностью работы в период пандемии остается необходимость проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями, имеющими сходные

проявления. Основными заболеваниями на этапе приемного отделения были заболевания, имеющие сходную рентгенологическую картину двусторонние затемнения на КТ по типу «матового стекла». В настоящем исследовании это были внебольничная пневмония и пневмоцистная пневмония. Основные жалобы при них схожи и включают одышку, слабость, кашель, лихорадку. При комплексной оценке выделены дифференциально-диагностические критерии для быстрого использования в приемном покое при наличии затемнения по типу «матового стекла». В первую очередь приоритетными для дифференциальной диагностики была пневмоцистная пневмония, учитывая, что исследование проводилось в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции. Для COVID-19 более характерны были аносмия, поражение периферических отделов легких, отсутствие мокроты. При пневмоцистной пневмонии обычно в меньшей степени затрагиваются периферические отделы легких, нередкой находкой являются тонкостенные кисты чаще отмечается наличие мокроты, более низкое значение сатурации периферической крови, частое выявление орофарингеального кандидоза. Наиболее часто при пневмоцистной пневмонии развивается при снижении CD4+T-лимфоцитов менее 200кл/мкл при ВИЧ-инфекции. В общем анализе крови ожидаема лимфопения, также характерная для многих случаев COVID-19 [9-12].

Впервые в нашем исследовании в сыворотке крови определены гепсидин и ферритин – вещества, обладающие двойственной ролью показателей воспаления и метаболизма железа. Медиана гепсидина составила 474,8 (381,7; 565,1) пг/мл в группе пациентов с COVID-19 и 10442,5 (7505,0; 14175,0) пг/мл в группе с ПП ($p < 0,001$). Медиана ферритина составила при пневмоцистной пневмонии (40,2 мкг/л (175,6; 763,6), при ковидной пневмонии 821,9 мкг/л (610,4; 2199,0), $p < 0,05$.

В период новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с поражением легких в числе обследований ранее продемонстрирована роль ферритина как дополнительного маркера прогнозирования тяжелого течения коронавирусной инфекции [16]. В настоящем исследовании проанализирована

потенциальная роль ферритина в дифференциально-диагностическом поиске при подозрении на поражение легких при COVID-19. Выявлено статистически значимое отличие уровня ферритина при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии (медиана в 22 раза больше при пневмоцистной пневмонии, $p < 0,001$), но при этом дифференциально-диагностический потенциал ферритина в контексте изучаемых заболеваний неудовлетворительный: ROC AUC 0,745; чувствительность 50%; специфичность 90,5%. В нашем сравнительном исследовании установлено, что данный биомаркер гепсидин обладает высоким диагностическим потенциалом и указывает на большую вероятность COVID-19, чем ПП/ВИЧ при значениях $\leq 768,044$ пг/мл (ROC AUC 0,977; $p < 0,001$; чувствительность 98,5%; специфичность 97,6%).

Для оценки дифференциально-диагностических возможностей применен метод ROC-анализа. Для гепсидина: ROC AUC 0,977; $p < 0,001$; чувствительность 98,5%; специфичность 97,6%; порог отсечения $\leq 768,044$ пг/л. Для ферритина: ROC AUC 0,745; $p < 0,001$; чувствительность 50%; специфичность 90,5%; порог отсечения $> 928,7$ мкг/л.

Введение обязательного тестирования на ВИЧ-инфекцию у пациентов, госпитализированных с поражением легких, может стать определяющим в дифференциальной диагностике с подозрением на пневмонию как осложнение коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Проведенное исследование по поиску дифференциальных критериев с внебольничной пневмонией выявил, что уровни лейкоцитов и лимфоцитов у пациентов с COVID-19 относительно пациентов с неспецифической внебольничной пневмонией имели статистически значимые более низкие средние значения (в 2,5 раза каждый, $p < 0,001$). При этом у пациентов с внебольничной пневмонией лимфоцитопения наблюдалась значительно реже - в 16,7% случаев. При оценке состояния системы свертывания у пациентов с COVID-19 было получено, что уровень фибриногена в среднем составил 4,45 г/л, что превышает показатели группы сравнения на 45% ($p < 0,001$). В 3,2% случаев уровень

фибриногена был ниже 2 г/л. Тромбоцитопения (менее 100×10^9 кл/л) наблюдалась в 12,2% случаев у пациентов с COVID-19, в группе пациентов с внебольничной пневмонией – в 11,4%. В группе пациентов с внебольничной пневмонией выявлены корреляционные зависимости численности тромбоцитов с лейко- и лимфоцитами ($r=0,43$, $p<0,001$ и $r=0,26$, $p=0,01$, соответственно) Выявленные в нашем исследовании корреляционные зависимости между количественным содержанием тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, уровня фибриногена с количеством лейкоцитов могут служить доказательством существующего мнения, что продукция медиаторов иммунновоспалительной реакции при вирусной инфекции являются одним из внешних факторов, запускающих гиперкоагуляционные процессы в организме.

При сравнительном анализе гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции и внебольничной пневмонии выявленные отличия позволяют отметить отсутствие изменений, характерных для внебольничной пневмонии (повышение СОЭ, лейкоцитоз), что возможно исключает понятие «пневмония» в привычном смысле, но вирусная пневмония может осложняться реактивацией бактериальной флоры, что можно считать осложненным течением НКИ.

Для повышения качества диагностики и исключения ложноположительных результатов необходим тщательный сбор анамнеза с акцентом на возможные заболевания и выделение симптомокомплекса первичной диагностики.

На основании предъявляемых жалоб и данных анамнеза создан терминологический словарь для возможности использования в интеллектуальных продуктах и электронной истории болезни. При сборе жалоб в базу знаний внесено 98 показателей, распределенных на жалобы, определяющие общее состояние, жалобы со стороны органов дыхания, системы кровообращения, пищеварения, мочеполовой системы, костно-мышечной, эндокринной, нервной и системы органов чувств Данные анамнеза включали 19 разделов по давности

появления симптомов, наличие предшествующего лечения, наличия сопутствующих заболеваний.

В результате работы была сформирована база данных «Формализованные данные для обработки клинико-анамнестических данных пациентов в период эпидемических вспышек респираторных инфекций для формирования электронной медицинской карты». Была поставлена цель определения ведущего симптомокомплекса, характерного для данной инфекции. Значение его выделения заключается в возможности через 3-5 суток уже на этапе обращения ежедневно анализировать жалобы пациентов на основе базы знаний и терминологического справочника с использованием методов интеллектуального анализа данных и онтологических моделей медицинских знаний. Изучение трендов развития симптомокомплекса было реализовано на облачной платформе для разработки, управления и удаленного использования интеллектуальных облачных сервисов IASPaas для единого понимания ситуации и формирования обоснованной гипотезы о риске эпидемии.

В этот период началось создание телемедицинских консультативных центров с оказанием телемедицинских консультаций (ТМК). При обращении в колл-центры пациентам по показаниям предлагалась ТМК. В первый месяц на ТМК направлены 68 (5,6%) человек из 1210 обратившихся в колл -центр. На этом этапе применялся разработанный опросник для сбора жалоб, анамнеза при обращении. Большое внимание уделялось выяснению срока давности появления признаков, наличия контакта с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 в течение 14 дней до начала клинических проявлений. В рамках ТМК реализован опыт открытия и закрытия больничных листов дистанционно. Основной целью ТМК была разработка маршрутизации пациента. На первой консультации оценивалась степень тяжести состояния. При наличии обратившегося пациента молодого возраста с невыраженными клиническими проявлениями, поражениями легких по данным КТ до 10% и сатурации кислорода в периферической крови более 97% состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, рекомендовалось

амбулаторное наблюдение и повторная ТМК врача-терапевта первичного звена здравоохранения через 5 дней. Всем пациентам проводилось амбулаторное лечение в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями с необходимыми индивидуальными корректировками по ситуации. Определен перечень обследований – обязательных и рекомендуемых. В обязательные обследования входили общий и биохимический анализ крови, ПЦР анализ на РНК вируса SARS-CoV-2, пульсоксиметрия. Забор крови, измерение сатурации кислорода в периферической крови и ПЦР анализ часто проводилась на дому. В перечень рекомендуемых обследований входило КТ-исследование легких, коагулограмма, общий анализ мочи, определение прокальцитонина, ферритина в крови.

Количество обратившихся за медицинской помощью ТМК во второй месяц увеличилось до 94 человек. В основном это были лица молодого возраста, адаптированные к дистанционным услугам в повседневной жизни.

Более половины пациентов на момент ТМК имели результат КТ исследования легких, которое сделали самостоятельно в различных доступных медицинских центрах, чаще на платной основе.

В течение двух месяцев работа ТМК была отлажена, наметилась четкая тенденция к увеличению количества консультаций. Мероприятия по оптимизации были направлены на выявление недостатков и их устранение, разработке четких рекомендаций для пациента в соответствии с учетом тяжести состояния.

На третий месяц консультации носили уже более пациентоориентированный характер. Сформирован укороченный опросник для колл-центра из 5 вопросов по оценке клинической картины. В зависимости от набора полученных данных пациентам были рекомендованы конкретные обследования, которые можно было провести при вызове врача на дом или при явке в поликлинику лично. Повысилась доступность ТМК в момент обращения (online), пациенту не приходилось записываться на консультацию. Он мог сразу переключиться на врача после

разговора с сотрудником колл-центра. Также в этот период сформированы консилиумы врачей для разрешения сложных клинических случаев.

Построенный алгоритм опроса с выделением значимых симптомов и диагностических критериев использован в создании чат-бота, который впоследствии снизил нагрузку на персонал колл-центра. Его функционал включал в себя возможность записи к врачу-терапевту поликлинической сети, мониторинг состояния пациента, а также оценку качества работы медицинского персонала.

К этому времени четко отработаны критерии вызова скорой помощи через колл-центр с последующей госпитализацией в госпиталь для больных COVID-19. Среди пациентов, получивших консультацию врача с использованием ТМК, большинство было женщин – 192 (71%), мужчин – 80 (29%), чаще молодые, возраст большинства обратившихся – 18 – 44 лет. Посещение участковым врачом пациента на дому после ТМК снизилось до 31%. После выписки из стационара находились под наблюдением с применением ТМК 38% (n=104) пациентов.

По имеющимся данным и полученным результатам разработана программа стратификации, прогнозирования отрицательной динамики течения заболевания и риска смерти при новой коронавирусной инфекции. Вспышка COVID-19 сопровождалась всплеском научных публикаций с результатами разработки и прогностических и диагностических моделей [214]. В большинстве случаев прогностические модели создавались для выявления людей в общей популяции с повышенным риском заражения COVID-19, госпитализации или смерти от этого [283]. Прогностическую эффективность показали лишь некоторые модели, результативность которых при применении на наших данных ухудшалась, а значения метрик разработанных нами моделей оказались выше. В условиях появления новых инфекций важность изучения подходов в задачах прогнозирования течения и возможных рисков при инфекционных заболеваниях остается актуальной и требует дальнейшего совершенствования в связи различными возможностями лечебных учреждений и изменчивости клинического течения вирусных инфекций

Нами разработана прогностическая модель на основе системного анализа факторов, влияющих на течение инфекционного заболевания. Проведению системного анализа факторов, влияющих на течение коронавирусной инфекции посвящено множество исследований. Неблагоприятному клиническому исходу способствуют множество факторов [41, 97], и в ранних публикациях одними из ключевых были определены возраст старше 65 лет [55, 139], сроки обращения за медицинской помощью, наличие контакта с больным COVID-19 [38]. Особое внимание обращено на сопутствующие заболевания, особенно сахарный диабет. Максимальный риск неблагоприятного прогноза отмечен у лиц старше 80 лет, где он в 6 раз выше, чем в подгруппе до 65 лет [16]. По итогам нашего исследования не имели линейных взаимосвязей с летальностью гендерная принадлежность, наличие контакта с больными COVID-19, давность появления симптомов, предшествующее лечение антибактериальными и противовирусными препаратами. Значимых различий в группах с разным исходом по возрасту больных нами не отмечено ($p > 0,05$), пациенты с неблагоприятным исходом были среднего возраста (медиана $56.7 \pm 10,9$ лет), однако имела высокую распространенность коморбидность, где одним из самых значимых сопутствующих состояний оказалось ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2 $p < 0,05$). Данный фактор имеет общность в патогенезе неблагоприятного течения как инфекционных так и неинфекционных заболеваний, ранее в литературе доказана способность дисфункциональных гипертрофированных жировых клеток (адипоцитов) продуцировать чрезмерное количество провоспалительных цитокинов, что способствует нарастанию воспалительного ответа и ухудшает прогноз [204, 218]. Ожирение механически затрудняет экскурсии диафрагмы, снижает функциональные способности легких, связано с риском гиперкоагуляции, развитием инсулинорезистентности, дисфункции иммунных клеток, что негативно влияет на динамику поражения легочной ткани. С первых дней важная роль в патогенезе COVID-19 отведена феномену цитокинового шторма при прогрессирующем системном воспалении [66, 76, 84, 117, 288], характерное для

COVID-19 повышение риска тромботических и тромбоэмболических осложнений может приводить к полиорганным поражениям [18]. Высокие уровни интерлейкинов в плазме отражаются клиническими симптомами и данными обследования, в частности, выраженностью лихорадки, повышенным уровнем С-реактивного белка и другими [204], поэтому степень цитокинового шторма у больного можно понять по анализу клинической картины и показателей анализа крови

Большинство авторов считают ключевым показателем, негативно влияющим на прогноз, степень поражения легочной ткани по данным КТ [97, 267]. Выявленные в нашем исследовании значимые предикторы неблагоприятного исхода коррелируют с данными, полученными другими авторами (наличие одышки, дыхательной недостаточности 3 степени, низкой сатурации, степени поражения легких КТ-4, выраженность лихорадки, уровень СРБ, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, фибриноген), $p < 0,05$. Для повышения эффективности лечения и воздействия на основные патогенетические звенья заболевания важно систематизированное изучение клинических данных, лабораторных показателей и данных рентгенологической картины, что позволит выработать терапевтические стратегии для лечения коронавирусной инфекции [35]. Трансформация службы оказания медицинской помощи согласно стратегии научно-технического развития Российской Федерации происходит с неотъемлемым внедрением методов искусственного интеллекта, в частности машинного обучения и создания в периоды пандемий прогностических моделей для практического применения [56, 89]. Данная модель показала соответствие оценки факторов риска возможностям любого учреждения, оказывающего медицинскую помощь пациентам с поражениями легочной ткани. В настоящем исследовании прогностическая модель основывалась на тех значимых предикторах летальности, которые практический врач может оценить уже при первой встрече с пациентом при сборе жалоб, данных анамнеза и физикального обследования. Из лабораторных показателей в качестве важных предикторов для прогностической модели отмечены показатели, входящие

в стандарты обследования и не требующие дополнительных расходов при оказании медицинской помощи, при этом имеющие высокий уровень статистической значимости при прогнозировании исхода заболевания (число эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, уровень глюкозы крови, АСАТ, СРБ, мочевины, $p < 0,05$)

Важность выделения факторов риска, оказывающих влияние на течение заболевания и на его исход, позволяет на начальном этапе определить потенциально сложных пациентов и высокие риски неблагоприятного течения. Результаты исследования на изучаемой выборке позволяют стратифицировать пациентов на этапе поступления в стационары лечебных учреждений, сформировать оптимальный комплекс исследований для выявленных групп пациентов, тем самым предупреждая или значительно уменьшая возможность неблагоприятного исхода. Это дает возможность медицинским учреждениям эффективно управлять имеющимися ресурсами и планировать свои потребности в оснащении оборудованием и лекарственными препаратами.

Был сформирован системный подход для стратификации оказания медицинской помощи пациенту с поражением легких при вирусных инфекциях. В работе регистратуры лечебного учреждения отмечается увеличение числа звонков с похожими однотипными жалобами респираторной симптоматики, количество таких звонков увеличивается в течение нескольких дней, достигая уровня 20% от всех обращений. При повышенной загруженности регистратуры дополнительно разворачивается чат-бот, обученный на выделенном симптомокомплексе в периоды повышенной обращаемости пациентов с респираторными симптомами.

При обращении пациента в регистратуру и наличии жалоб респираторного характера, пациент подключается к чат-боту. В изучаемый период были выделены жалобы, которые пациент мог озвучить при опросе чат-ботом (наличие лихорадки с указанием значения цифр, и все жалобы. Подтверждается диагноз текущей вирусной инфекции и пациент переводится на колл-центр, где оператор отмечает типичный набор жалоб, вносит информацию о пациенте в интеллектуальную платформу IASPaas с выведением гипотезы о предварительном диагнозе и

вариантов стратификации ведения пациента в зависимости от прогнозирования развития заболевания. Возможны различные сценарии стратификации: телемедицинская консультация с решением о месте последующего наблюдения и лечения - амбулаторное наблюдение, посещение пациента на дому, в том числе с забором необходимых анализов, рекомендация самостоятельного обращения в приемный покой профильного стационара для госпитализации, вызов бригады скорой медицинской помощи. За период сентябрь-ноябрь 2024 г было проведено 1210 ТМК консультаций, амбулаторных консультаций с применением дистанционного мониторинга (дневник пациента), где в случае появления отрицательной динамики состояния пациента предлагалась маршрутизация в профильный пульмонологический стационар.

Для направления в пульмонологическое отделение предлагались критерии вероятного поражения легких и дополнительного обследования: повышение СОЭ, наличие лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом более 10%, сатурация кислорода в периферической крови менее 95%, пневмония с поражением более 20% легочной ткани, подтвержденным данными КТ, возраст старше 65 лет, температура выше 38,0°C более 3 дней, наличие хронических заболеваний.

Характерными признаками пневмоний в период осени 2024 года была ограниченная инфильтрация легочной ткани, нередко в верхних отделах, наличие длительного мучительного сухого кашля, часто усиливающегося в положении лежа, осиплость голоса, невыраженность сдвигов в лабораторных анализах (СОЭ, лейкоцитоз, отсутствие палочкоядерного сдвига влево). Для выбора маршрутизации оказания помощи пациентам амбулаторном этапе применялась компьютерная программа, позволяющая стратифицировать пациентов в зависимости от рисков течения у них поражения легких и для выбора места лечения. Программа включала клинические и анамнестические признаки (температура тела, наличие дыхательной недостаточности, расчета индекса массы тела для оценки наличия ожирения на основе информации о пациенте о его росте и весе, наличии у него таких сопутствующих заболеваний как ишемическая болезнь

сердца и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта), которые показали высокую значимость в оценке прогноза течения заболевания при изучении факторов риска неблагоприятного течения ($p < 0,05$). Площадь под ROC-кривой составила 96%, что подтверждает точность прогнозирования, имеющую практическую значимость. В зависимости от рассчитанной вероятности неблагоприятного течения при показателе $< 15\%$ рекомендовано амбулаторное лечение с ведением дневника дистанционного наблюдения, применением телемедицины, чат-бота; от 16% до 30% - амбулаторное лечение с очным визитом медицинского работника на дому; 31– 70% стационарное лечение; $> 71\%$ - лечение в палатах интенсивной терапии с выбором вида респираторной поддержки (рисунок 39).

Вариант	Температура тела (C)	Дыхательная недостаточность 3 степени	Боли в мышцах (миалгия)	Ишемическая болезнь сердца	Ожирение (ИМТ больше 30 кг/м²)	Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	Результат (%)
А)	37.2	☐	☒	☐	☐	☒	18.51%
Б)	38.2	☐	☐	☐	☒	☐	47.70%
В)	37.2	☒	☒	☐	☒	☐	96.79%

Рисунок 39 - Расчет рисков неблагоприятного течения поражения легочной ткани;
 А – амбулаторное наблюдение с очным визитом медицинского работника на дому; Б – стационарное лечение; В) госпитализация в палату интенсивной терапии

Прошедшая пандемия новой коронавирусной инфекции определила важность выделения предикторов течения заболевания для определения потенциально сложных пациентов с прогнозированием летальности. Построенная с помощью методов машинного обучения, модель показала соответствие оценки факторов риска возможностям любого учреждения, оказывающего медицинскую

помощь пациентам с поражениями легочной ткани, основывалась на тех значимых предикторах летальности, которые практический врач может оценить уже при первой встрече с пациентом. Из лабораторных показателей в качестве важных предикторов для прогностической модели отмечены показатели, входящие в стандарты обследования и не требующие дополнительных расходов при оказании медицинской помощи, при этом имеющие высокий уровень статистической значимости при прогнозировании исхода заболевания ($p < 0,05$).

Стратификация помощи при вирус-ассоциированном поражении легочной ткани строилась в зависимости от степени риска неблагоприятного течения (рисунок 40). Риски летального исхода варьировались в зависимости от показавших наиболее высокую значимость факторов, полученных при построении прогностической модели алгоритмами машинного обучения и разделенных на три группы: соматических, клинических и лабораторных ($p < 0,05$). К соматическим факторам риска были отнесены ожирение 2-3 степени, наличие хронических болезней желудочно-кишечного тракта, почек, ишемическая болезнь сердца, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа. Клинические факторы включали оценку сатурации кислорода периферической крови, наличие такого симптома как боли в мышцах или миалгия, фебрильная температура тела и третья степень дыхательной недостаточности, обусловленная степенью поражения легких по КТ 25% и более. К лабораторным факторам риска относились уровень эозинофилов, глюкозы периферической крови, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам, уровень АЛАТ, мочевины и С-реактивного белка. Оценка рисков неблагоприятного течения поражения легочной ткани реализовалась в построении прогностической модели и требовала комплексного подхода, учитывающего все вышеперечисленные факторы и их соотношение у конкретного пациента для прогноза заболевания. Высокий риск неблагоприятного течения с поражением легких был обусловлен наличием трех и более факторов из каждой группы, взаимно отягощающе влияющих на прогноз. Средний уровень риска летального исхода определялся при наличии двух факторов

из каждой группы. Пациенты с низким риском неблагоприятного течения при поражении легочной ткани имели до одного предиктора из каждого модуля.

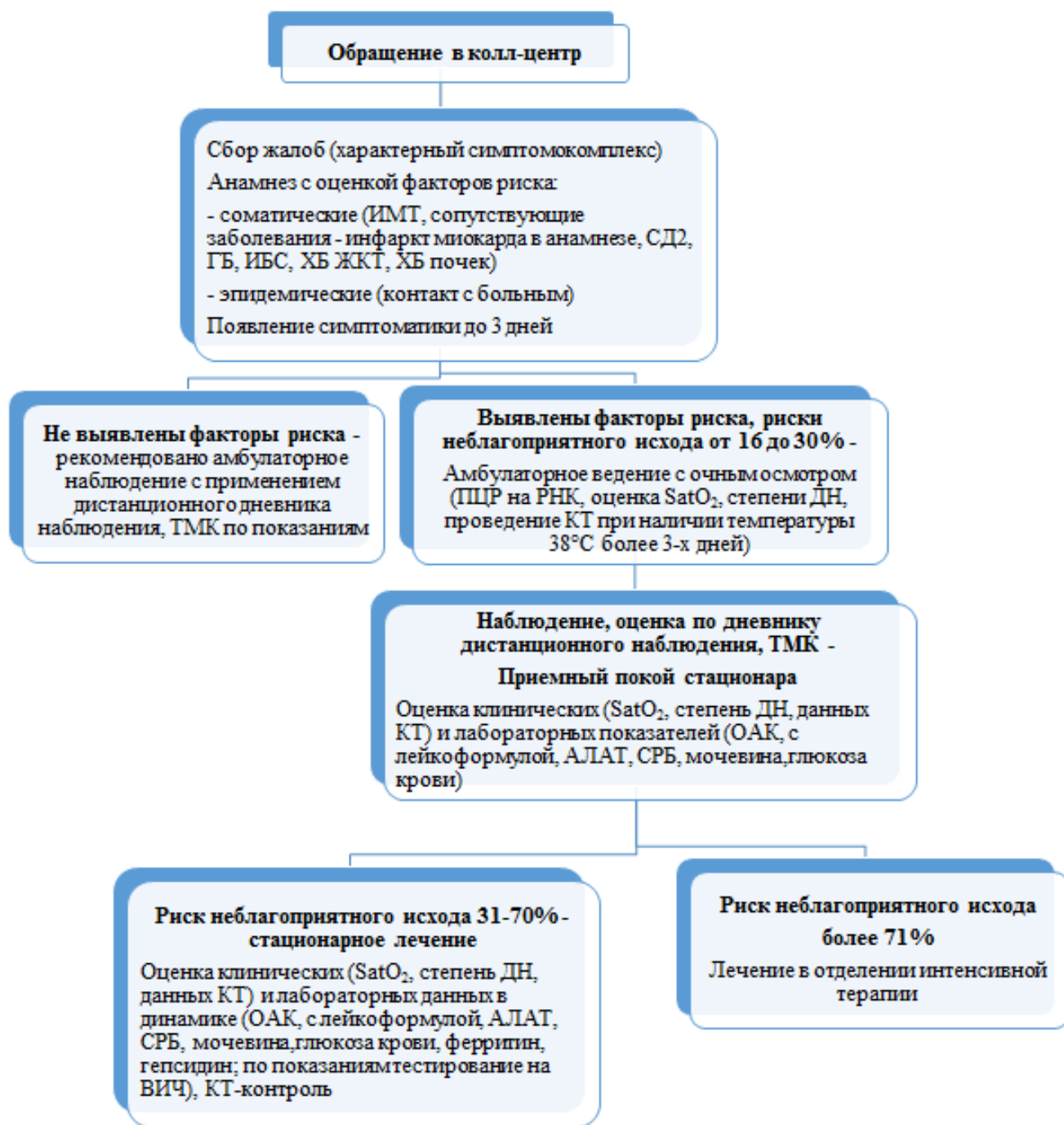


Рисунок 40 - Стратификация медицинской помощи при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани

Результаты работы были применены в период с июля по декабрь 2024 года, был проведен анализ работы регистратуры по приему звонков. В конце ноября отмечен рост обращений пациентов с жалобами на высокую температуру, не купирующуюся нестероидными противовоспалительными средствами. В течение трех дней был выделен симптомокомплекс: температура тела не выше 38°C, длительно не поддающаяся снижению, повышающаяся до 40°C через неделю, мучительный стойкий сухой кашель, першение в горле, насморк, боли в грудной клетке.

При лабораторном обследовании отмечалось повышение уровня С—реактивного белка, лейкоцитоз. Остальные показатели находились в пределах референсных значений. В мокроте отмечалось отсутствие неспецифической бактериальной флоры. При проведении рентгенологического обследования при данной симптоматике в течение недели определялись верхнедолевые поражения. Данный симптомокомплекс был внесен в СППВР и при его наличии предлагалась стратификация оказания помощи (в зависимости от рассчитанной вероятности неблагоприятного течения рекомендовалось амбулаторное (<15%) наблюдение, очное посещение врача (16-30%) или стационарное лечение (от 31 до 70%) с оценкой необходимости госпитализации пациента в ОРИТ или возможности ведения пациента в палате пульмонологического отделения при риске более 70%).

По результатам работы были сделаны выводы и рекомендации для практического здравоохранения. Распознать начало эпидемий вирусной инфекции можно по ряду признаков и методов выявления, таких как увеличение числа обращений пациентов в медицинские учреждения с похожими симптомами, необычная география вспышки – появление новых случаев в регионах или группах населения, где раньше инфекция не фиксировалась.

Важным является лабораторное выявление возбудителя в пробах от пациентов для верификации этиологического агента, а так же обнаружение ранее неизвестного вируса или его мутаций. Сигнализируют о рисках эпидемий нарастающие показатели эпидемических порогов, которые фиксируются и

сравниваются со средними историческими значениями для данного региона. Необходимо оперативно анализировать клинические особенности вирусных заболеваний, а так же оценивать число госпитализаций или летальных исходов от текущего заболевания, появление нетипичных симптомов заболевания для прогнозирования эпидемических рисков. Методы математического моделирования позволяют в короткие сроки объективно проводить анализ динамики числа случаев за необходимый период. Результаты диссертационной работы показали, что использование алгоритмов искусственного интеллекта в прогнозировании вспышек на основе медицинских данных являются необходимыми и позволяют создавать системы раннего предупреждения о начинающихся эпидемиях для их эффективного сдерживания.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методология формирования «виртуального» портрета пациента с поражением легких вирусной этиологии на основании комплексной оценки клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных данных как основы для моделирования течения заболевания с применением методов машинного обучения.

2. Отличительными особенностями ковид-ассоциированной пневмонии от неспецифической внебольничной пневмонии, независимо от результата ПЦР-теста, на этапе госпитализации были поражение легких с паттерном «матового стекла» на КТ при отсутствии выраженных воспалительных изменений в периферической крови (лейкопения в 26% случаев, отсутствие корреляции уровня лейкоцитов с объемом поражения легких).

3. Доказано, что наибольшую прогностическую значимость в неблагоприятном течении вирусного процесса у пациентов с поражением легких имеет наличие двух и более сопутствующих заболеваний, а именно, сахарный диабет 2-го типа (37,2%; $p<0,05$), заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца (57,7%; $p<0,05$), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (67,9%; $p<0,05$), хронические болезни почек (42,3%; $p<0,05$).

4. Доказано, что оценка неблагоприятного течения ковид-ассоциированной пневмонии характеризуется дыхательной недостаточностью выше второй степени, сопровождается выраженной миалгией и одышкой, изменением отношения нейтрофилов к лимфоцитам $>5,1$, критическим снижением уровня эозинофилов, снижением уровня гемоглобина на фоне повышенного уровня СОЭ, глюкозы, АСАТ, СРБ, мочевины ($p<0,05$).

5. Впервые доказана значимость регулятора метаболизма железа - гепсидина в качестве дополнительного маркера поражения легких, ассоциированного с

нарушениями газообмена легочной ткани при наличии «матового стекла» по КТ легких показавшего высокий диагностический потенциал при значениях $\leq 768,044$ пг/мл ($p < 0,001$, ROC AUC 0,977).

6. Дифференциальными критериями пневмоний с паттерном «матового стекла» для ВИЧ-ассоциированных поражений легких являются молодой возраст (медиана возраста 40 лет, $p = 0,001$), сатурация кислорода периферической крови (медиана 94%, $p = 0,001$), орофарингеальный кандидоз ($p = 0,003$), снижение в 1,3 раза уровня эритроцитов и гемоглобина ($p < 0,0001$) при снижении в 1,9 раз уровня ферритина ($p < 0,004$).

7. Прогностическая модель риска смерти, построенная такими методами машинного обучения как случайный лес, логистическая регрессия, градиентный бустинг с наилучшей производительностью у алгоритма случайного леса (AUC=0,99) с высокой точностью позволяет на этапе поступления в стационар стратифицировать пациентов по риску летального исхода, оптимизировать распределение ресурсов и выбор тактики ведения.

8. Сформирована новая концепция стратификации помощи пациентам с вирус-ассоциированными поражениями легких с оценкой рисков неблагоприятного течения, включающая амбулаторное лечение с дистанционным мониторингом и сокращением нагрузки на колл-центры и первичный приём ($< 15\%$ риска), амбулаторное лечение с очным визитом и динамическим контролем состояния пациентов (16–30%), стационарное лечение (31–70%) и интенсивную терапию с респираторной поддержкой ($> 71\%$), что повышает доступность медицинской помощи, снижает нагрузку на первичное звено, оптимизирует работу колл-центров, чат-ботов, сокращая время консультации и автоматизируя опрос при первичном обращении за счет внедрения опросника и терминологического словаря с перспективой масштабирования и широкого использования для маршрутизации и мониторинга пациентов в периоды эпидемий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При нарастании однотипных жалоб в общем потоке в учреждениях оказания первичной медицинской помощи в течение нескольких дней выделить их как симптомокомплекс начинающейся эпидемии для формирования «виртуального портрета пациента»

2. При выделении ключевых жалоб и диагностических критериев в начале эпидемических вспышек формировать скрипты для систем поддержки принятия решений.

3. При разворачивании колл-центра и чат-ботов использовать в работе сформированные скрипты для сбора информации и дистанционного мониторинга состояния пациентов для оптимизации идеологии первичного приема пациента, телемедицинского ведения, сокращения времени консультации и рекомендациями по маршрутизации. (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615692, 06.03.2025).

4. При рассчитанном риске неблагоприятного течения заболевания до 15% рекомендовано амбулаторное лечение с использованием дистанционного дневника пациента для сокращения активных выходов врачей на дом при риске от 16 до 30% и амбулаторном введении дополнительно рекомендован очный осмотр врача для принятия решения о маршрутизации («Дистанционный дневник наблюдения за пациентом с внебольничной пневмонией». Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615239, 03.03.2025).

5. При прогнозе неблагоприятного течения заболевания выше 31% рекомендовано стационарное лечение, где на этапе поступления и в первые дни госпитализации оценивать вероятность неблагоприятного исхода на основании предикторов для стратификации лечения по снижению рисков («Стратификация помощи больным с поражениями легких с учетом рисков неблагоприятного исхода

в периоды пандемий». Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615692, 06.03.2025).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты имеют большой потенциал практического применения, работа соответствует Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 н. №642 (в редакции от 15.03.2021 № 143) - переходу к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и внедрению технологий искусственного интеллекта в практическое здравоохранение. Перспективным представляется дальнейшее совершенствование противоэпидемических мероприятий и предупреждение развития пандемий за счет создания датасетов для анализа методологиями искусственного интеллекта с описанием патогенеза, в том числе заболеваний не только респираторного профиля, а также неизвестных ранее для оптимальной диагностики и лечения в кратчайшие сроки. Выявление общих симптомокомплексов, анализ тренда их развития и локализации для раннего обнаружения зарождающейся эпидемии позволит стратифицировать противоэпидемические мероприятия, оптимально использовать материальные и людские ресурсы, применять дистанционные технологии, электронные истории болезни, дневники наблюдения. Перспективой представляется широкое внедрение продуктов искусственного интеллекта в клиническую практику, формирование доверия врачей к продуктам цифровой медицины, разгрузка звеньев здравоохранения в рутинной практике и широкого использования телемедицинских технологий для сосредоточения человеческих и материальных ресурсов для формирования групп риска и стратификации оказания медицинской помощи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 - инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS- SARS-CoV-2

ROC - receiver operating characteristic - рабочая характеристика приемника

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 - оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМР – временные методические рекомендации

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения ВОЗ

ВП – внебольничная пневмония

ГБ – градиентный бустинг

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИИ – искусственный интеллект

ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитов

КТ – компьютерная томография

ЛР – логистическая регрессия

МНО - международное нормализованное отношение

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НКИ – новая коронавирусная инфекция

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК – общий анализ крови

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

ОШ – отношение шансов

ПП – пневмоцистная пневмония

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СИЗ – средства индивидуальной защиты

СЛ – случайный лес

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СППВР – системы поддержки принятия врачебных решений

СРБ – С-реактивный белок

ТМК – телемедицинская консультация

ХБП – хронические заболевания почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭИБ – электронная история болезни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, А.В. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19 [Текст] / А.В. Аверьянов, А.Г. Сотникова, В.Н. Лесняк // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, №.2. – С. 87-92.
2. Азимова, Н.Н. Статистическая оценка биогенного риска для человеческой популяции со стороны новых вирусных инфекций на примере COVID-19 [Текст] / Н.Н. Азимова, М.В. Бедоидзе, С.Н. Холодова [и др.] // Безопасность техногенных и природных систем. – 2023. – № 1. – С. 4-15.
3. Аимбетова, Г.Е. Телемедицина в период пандемии COVID-19 [Текст] / Г.Е. Аимбетова, В.Ю. Байсугурова, М.А. Канушина [и др.] // Наука и здравоохранение. 2022. – Т. 24, № 4. – С. 19-26.
4. Акимкин В. Г. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве [Текст] / В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Т.А. Семененко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №.3. – С. 27-35.
5. Аккалаева, И.А. Основные подходы к диагностике и тактике ведения пациентов с легкой формой COVID-19 на амбулаторном этапе [Текст] / И.А. Аккалаева, Д.Э. Нигколова // Научный Лидер. – 2023. – № 3 (101). – С. 85-87.
6. Акпышаров, Н.Т. Особенности образа жизни, психическое здоровье и COVID-19 [Текст] / Н.Т. Акпышаров // Бюллетень науки и практики. 2023. – Т. 9, №.7. – С. 209-215
7. Акпышаров, Н.Т. Оценка влияния ковид-19 на психическое здоровье (по данным анкетирования) [Текст] / Н.Т. Акпышаров // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2023. – №.4. – С. 69-72.
8. Александровский, Ю.А. Психогении в экстремальных условиях [Текст] / Ю.А., Александровский, О.С. Лобастов, Л.И. Спивак [и др.] – М.: Медицина, 1991. – С. 96.
9. Антипова, Е.П. Артериальная гипертензия у пациентов с COVID-19.

- Особенности течения, факторы риска развития осложнений [Текст] / Е.П. Антипова, Е.Г. Джусоева, М.В. Моисеева [и др.] // Терапия. 2023. – Т. 9, № S4 (66). – С. 12.
10. Арутюнов, Г.П. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции [Текст] / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №.4. – С. 116-131.
 11. Арутюнов, Г.П. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волну пандемии в Евразийском регионе [Текст] / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 38-49.
 12. Арутюнов, Г.П. Регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-COV-2» (актив). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 1. – С. 32- 47.
 13. Аширова, М.З. Факторы риска тяжести и смертности у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией (оригинальная статья) [Текст] / М.З. Аширова, Г.Н. Абуова, С.Ж. Серикбаева // Фармация Казахстана. - 2023. - №2. - С. 26-32.
 14. Бакаева, С. Р. Место телемедицины в современном здравоохранении [Текст] / С.Р. Бакаева, Д.Б. Цурцумия, П.В. Селиверстов [и др.] // Медицинская сестра. - 2022. - Т. 24, № 2. - С. 30-34.
 15. Бакиров, Б.А. Эффективность различных режимов дозирования олокизумаба у пациентов с легким и среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / Б.А. Бакиров, А.С. Агафьина, Е.В. Тавлуева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные

вопросы. 2023. – Т. 13, № 1. – С. 105-115.

16. Бахитов, В.В. Структура смертности пациентов амбулаторного центра в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Текст] / В.В. Бахитов, С.Р. Алиев, В.М. Марцинкевич [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. – Т.2. - 67-76.

17. Беньян, А.С. Call-центры как информационная и психологическая помощь населению в период распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / А.С. Беньян, Е.А. Бородулина, А.В. Калинин [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, №.4. – С. 84-87.

18. Биличенко, Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) [Текст] / Т.Н. Биличенко // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2021. – Т.5, №5. - 237-244.

19. Блиндарь, В. Н. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин) [Текст] / В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, И. И. Матвеева // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 2, №.8. – С. 16-19.

20. Богомягкова, Е.С. Телемедицина в российских мегаполисах: проблемы и перспективы [Текст] / Е.С. Богомягкова, Е.А. Орех, М.Е. Глухова // Социологический журнал. - 2023. – Т. 29, № 3. – С. 29-48.

21. Бонцевич, Р. А. Анализ подходов к лечению и эффективность применения программы поддержки принятия решений в поликлинической практике в период ковид-пандемии [Текст] / Р.А. Бонцевич, В.К. Котлярова, О.А. Букач [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, №.4. – С. 77-85.

22. Боровкова, Н.Ю. Прогнозирование летального исхода у госпитальных пациентов с COVID-19 и коморбидной патологией [Текст] / Н.Ю. Боровкова, Л.Ю. Елисеева, А.С. Токарева [и др.] // Вестник терапевта. – 2024. – №3 – С. 15-26.

23. Бородулина, Е.А. Инфильтративный туберкулез легких и внебольничная пневмония в первичном звене здравоохранения [Текст] / Е.А. Бородулина // Врач. - 2023. - Т. 34, № 4. - С. 18-22.
24. Бородулина, Е.А. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19 [Текст] / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Б.Е. Бородулин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2020. - Т. 65, № 11. - С. 676-682.
25. Бородулина, Е.А. Особенности показателей клеточного иммунитета периферической крови у пациентов с поражением лёгких до 30 % при COVID-19 [Текст] / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Е.С. Вдоушкина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2023. - Т. 8, № 4. - С. 101-108.
26. Бородулина, Е.А. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии [Текст] / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Е.С. Вдоушкина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2021. - Т. 6, № 1. - С. 40-47.
27. Бородулина, Е.А. Поражение легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии. Сходство и различие [Текст] / Е.А. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, Е.В. Яковлева // Туберкулез и болезни легких. - 2022. - Т. 100, № 9. - С. 59-64.
28. Бородулина, Е.А. Скрининговые обследования населения на заболевания легких с применением искусственного интеллекта. Возможности и перспективы [Текст] / Е.А. Бородулина, Ю.Т. Гогоберидзе, И.А. Просвиркин [и др.] // Поликлиника. - 2024. - № 3. - С. 17-19.
29. Бородулина, Е.А. Технологии искусственного интеллекта в медицине. Проблемы становления / Е.А. Бородулина, В.В. Грибова, Е.С. Вдоушкина // Врач. - 2023. - Т. 34, № 3. - С. 5-11.
30. Бородулина, Е.А. Генерация базы знаний для создания системы поддержки принятия врачебных решений по управлению процессом лечения [Текст] / Е.А. Бородулина, В.В. Грибова, Д.Б. Окунь [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2024. - Т. 39, № 2. - С. 209-217.

31. Бородулина, Е.А. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких [Текст] / Е.А. Бородулина, Я.Е. Широбоков, Е.П. Гладунова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2020. - Т. 29, № 3. - С. 61-66.
32. Бородулина, Е.А. Метаболизм железа в организме и показатели, отражающие его изменения при туберкулезе легких (обзор литературы) [Текст] / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2020. - Т. 65, № 3. - С. 149-154.
33. Бородулина, Е.А. Проблемы диагностики заболеваний легких при выявлении симптома «матового стекла» (обзор литературы) [Текст] / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Е.С. Вдоушкина // Медицинский альянс. - 2022. - Т. 10, № 3. - С. 54-62.
34. Бородулина, Е.А. Сравнительное исследование гепсидина сыворотки крови пациентов с поражением легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии [Текст] / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Л.В. Поваляева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2021. - Т. 66, № 11. - С. 645-649.
35. Борукаева, И.Х. COVID-19: Некоторые соображения о стандартных алгоритмах лечения [Текст] / И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова, Ф.Х. Темиржанова Ф.Х. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, №4. – С. 909-914.
36. Бохан, Н.А. Роль маркеров воспаления и повреждения миокарда в прогнозе исхода инфекции COVID-19 у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / Н.А. Бохан, О.Е. Полулях, И.В. Корнелюк [и др.] // Здоровоохранение (Минск). –2023. –№ 5(914). – С. 5-12.
37. Васнева, Ж.П. Показатели клеточного иммунитета при COVID-19 [Текст] / Ж.П. Васнева, Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2022. - № 4(80). - С. 68-70.
38. Вдоушкина, Е. С. Сроки обращения и тяжесть состояния пациентов с поражением легких и подозрением на новую коронавирусную инфекцию при поступлении в стационар в период начала пандемии [Текст] / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева [и др.] // Врач. – 2020. – Т.31, №.11. – С. 60-63.

39. Вдоушкина, Е.С. Построение прогностической модели исходов вирусных поражений легких на примере новой коронавирусной инфекции [Текст] / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин [и др.] // Врач. - 2025. - Т. 36, № 5. - С. 25-30.
40. Вдоушкина, Е.С. Марковская модель в оценке эффективности различных схем лечения COVID-19 [Текст] / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Е.П. Гладунова [и др.] // Врач. - 2023. - Т. 34, № 9. - С. 60-65.
41. Вдоушкина, Е.С. Факторы риска летальных исходов при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани [Текст] / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Е.А. Курдюкова [и др.] // Медицинский альянс. – 2024. - 12(4). – С. 19-24.
42. Вдоушкина, Е.С. Телемедицина и информационные технологии в здравоохранении. Опыт и перспективы [Текст] / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева [и др.] // Врач. - 2024. - Т. 35, №2. - С. 70-74.
43. Веселова, Е. И. Новая коронавирусная инфекция [Текст] / Е. И. Веселова, А. Е. Русских, Г. Д. Каминский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, №.4. – С. 6-14.
44. Вечорко, В. И. Гендерные различия диагностических и лечебных мероприятий у больных COVID-19 и особенности их стационарной реабилитации / В.И. Вечорко, Е.М. Евсиков, Н.А. Соколова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, №.5. – С. 117-123.
45. Ви, Е. Д. Образовательные стратегии в период пандемии COVID-19: систематический обзор [Текст] / Е. Д. Ви // Вестник науки. – 2024. – Т.4, №. 11 (80). – С. 661-668.
46. Вишневский, Б. И. COVID-19 и туберкулез. Обзор [Текст] / Б. И. Вишневский // Медицинский Альянс. – 2023. – Т. 11, №. 4. - С. 28-34.
47. Владзимирский, А.В. Медицина в эпоху Интернета. Что такое телемедицина и как получить качественную медицинскую помощь, если нет возможности пойти к врачу? [Текст] / А.В. Владзимирский // М.: Эксмо. - 2020.

– 288 с.

48. Воробьев, П.А. Применение биологических препаратов, стимулирующих иммунный ответ при COVID-19 и связанные с ними нарушения гемостаза (лекция) [Текст] / П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2023. – № 3-4. – С. 3-12.
49. Генералова, Л. В. Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19 [Текст] / Л.В. Генералова, О.А. Бургасова, В.А. Гушин [и др.] // Врач. - 2021. - Т. 32, № 12. - С. 5-11.
50. Гладунова, Е.П. Анализ ассортимента лекарственных препаратов и объема их потребления у пациентов старших возрастных групп с диагнозом COVID-19 [Текст] / Е.П. Гладунова, Я.Е. Ширококов, Е.А. Бородулина // Аспирантский вестник Поволжья. - 2021. - № 5-6. - С. 161-166.
51. Головкин, О. В. Социологические аспекты направлений внедрения искусственного интеллекта в здравоохранении Кузбасса [Текст] / О. В. Головкин, Е. И. Харлампенков // Вестник Кемеровского государственного университета. Серия: Политические, социологические и экономические науки. – 2023. – Т. 8, №.1 (27). – С. 40-49.
52. Гольдина, Т.А. Искусственный интеллект в здравоохранении: RealWorld Data и Patient Voice — готовы ли мы к новым реалиям? [Текст] / Т.А. Гольдина, В.А. Бурмистров, И.В. Ефименко [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2021. Т. 43, № 2. – С. 22–31.
53. Гранина, Т. А. Телемедицина в условиях пандемии COVID-19 [Текст] / Т.А. Гранина, О.И. Велимухаметов, Е.Д. Вешкурцева [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, №. 2. – С. 45-47.
54. Грибова, В.В. Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений в дифференциальной диагностике и лечении COVID-19 [Текст] / В.В. Грибова, Ю.Н. Кульчин, М.В. Петряева [и др.] // Вестник Российской академии наук. – 2022. – Т. 92, № 8. – С. 781-789.
55. Дворецкий, Л. И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных

пожилого и старческого возраста [Текст] / Л.И. Дворецкий, И.С. Комарова, Н.В. Мухина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, №3. – С. 335-341.

56. Дворецкий, Л.И. Пожилой больной с острой респираторной вирусной инфекцией [Текст] / Л.И. Дворецкий // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т.4, №1. – С. 12-18.

57. Демко, И.В. Ведение пациентов с саркоидозом на амбулаторном этапе в условиях пандемии COVID-19 [Текст] / И.В. Демко, М.Г. Мамаева, Н.В. Гордеева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – № 89. – С. 51-58.

58. Демушкина, К. М. Обзор методов проектирования систем поддержки принятия врачебных решений [Текст] / К. М. Демушкина, М.О. Демушкин, А. В. Кузьмин // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2022. – №. 2 (42). – С. 75-89.

59. Евстафьева, Ю.В. Опыт применения lean-технологий в работе call-центра медицинской организации [Текст] / Ю.В. Евстафьева, В.В. Бобрович, В.А. Дударева // Медицинская наука и образование Урала. – 2023. – Т. 24, № 3 (115). – С. 146-150.

60. Екатеринчева, О.Л. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19 [Текст] / О.Л. Екатеринчева, А.М. Малкова, В.Е. Карев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 117-123.

61. Епишина, Е.И. Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений при анализе патологии легких по рентгеновским снимкам [Текст] / Е.И. Епишина, Головнин О.К. // Научно-технический вестник Поволжья. – 2023. – № 12. – С. 260-263.

62. Ермохина, Л. В. Оценка влияния сердечно-сосудистых заболеваний и их медикаментозной терапии на летальность пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации [Текст] / Л. В. Ермохина, Л. Б. Берикашвили, М. Я. Ядгаров [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2022.

– № 1. – С. 36-43.

63. Ершов, Ф.И. Почему XXI век может стать «веком пандемий»? Вопрос для дискуссии [Текст] / Ф.И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 2024. – Т. 69, №1. – С. 88-90.

64. Ефремцев, В. Г. Классификация рентгеновских изображений грудной клетки больных вирусной пневмонией и COVID-19 с помощью нейронных сетей [Текст] / В. Г. Ефремцев, Н. Г. Ефремцев, Е. П. Тетерин [и др.] // Компьютерная оптика. – 2021. – Т. 45, №.1. – С. 149-153.

65. Железнякова, И. А. Анализ возможности применения зарубежного опыта оказания телемедицинских услуг в Российской Федерации [Текст] / И.А. Железнякова, Т.А. Хелисупали, В.В. Омеляновский [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2020. – №. 2(40). – С. 26-34.

66. Жумабаева, Т. Т. Изменение биохимических показателей крови больных при ковид-19 со смертельным исходом [Текст] / Т. Т. Жумабаева, А. Т. Турсунбаева [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2023. – Т. 9, №.4. – С. 256-264.

67. Завгородний, В. В. Проектирование системы ранжирования потенциальных клиентов телекоммуникационной компании на основе машинного обучения [Текст] / Завгородний, В. В., Завгородняя Г. А., Головачук В. О. // ITSynergy. – 2023. – №. 1. – С. 6-19.

68. Зайцев, А. А. Вопросы профилактики и симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций [Текст] / А. А. Зайцев // Медицинский совет. – 2013. – №.7. – С. 66-71.

69. Зайцева, Н.В. Пространственно-динамическая неоднородность течения эпидемического процесса COVID-19 в субъектах Российской Федерации (2020-2023 гг.) [Текст] / Н.В. Зайцева, С.В. Клейн, М.В. Глухих // Анализ риска здоровью. - 2023. - № 2. - С. 4-16.

70. Золкина, Н. К. Облачная платформа «КОЛЛ-ЦЕНТР»: история прогресса в эпоху перемен [Текст] / Н. К. Золкина // Управление продажами. – 2021. – №.2. –

С. 122-126.

71. Зыков, К.А. О COVID-19 и других пульмонологических проблемах [Текст] / К.А. Зыков // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 11. – С. 4-5.
72. Зыков, К.А. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий [Текст] / К.А. Зыков, Е.А. Сеницын, А.В. Рвачева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 3-4. – С. 49-61.
73. Игнатова, А.И. Телемедицина: влияние пандемии на тренды цифровой дистанционной помощи [Текст] / А.И. Игнатова, М.Г. Спасенникова // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2022. – № 1-2. – С. 100- 107.
74. Иевлев, Е. Н. Факторы риска, способствующие возникновению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести [Текст] / Е.Н. Иевлев, Р.Р. Бадахшина, Т.В. Данилов // Modern Science. – 2020. – №.12(2). – С. 109-111.
75. Иевлев, Е.Н. Факторы риска смертности пациентов с COVID - ассоциированной пневмонией [Текст] / Е.Н. Иевлев, А.Н. Михайлов, Е.А. Мельникова [и др.] // Modern Science. – 2021. – № 11-4. – С. 57-60.
76. Йокота, Ш. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса [Текст] / Ш. Йокота, Е. Куройва, К. Нишиока // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, №. 4 (35). – С. 13-25.
77. Кадыров, Ф. Н. Вопросы применения дистанционной работы в здравоохранении [Текст] / Ф.Н. Кадыров // Менеджер здравоохранения. - 2021. - № 5. - С. 80-82.
78. Кадыров, Ф. Н. Правовые проблемы применения телемедицинских технологий в условиях борьбы с распространением коронавируса COVID-19 [Текст] / Кадыров Ф. Н., Куракова Н. Г., Чилилов А. М. // Врач и

информационные технологии. – 2020. – №.2. – С. 45-51.

79. Карцхия, А.А. Цифровая медицина - реальность сегодняшнего дня [Текст] / А.А. Карцхия // Экономические и социальные проблемы России. – 2021. – Т. 46, №. 2. – С. 132-142.

80. Кашолкина, Е. А. Гендерные особенности динамики выявления COVID-19 в период эпидемии [Текст] / Е. А. Кашолкина, М. А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, №. S4. – С. 31.

81. Китаев, В. М. Симптом матового стекла и его морфологические составляющие [Текст] / В.М. Китаев, И.Б. Белова, Ю.А. Абович [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2016. – Т. 11, №. 2. – С. 80-87.

82. Козловский, К.С. Разработка методик управления человеческими ресурсами в реалиях пандемии COVID [Текст] / К.С. Козловский // Научные исследования XXI века. – 2023. – № 2 (22). – С. 129-132.

83. Коробейникова, А.Н. Система поддержки принятия врачебных решений: от общего к частному [Текст] / А.Н. Коробейникова // Инновационное развитие врача. – 2023. – № 3. – С. 51-58.

84. Костюк, С.А., Смирский В.В., Горбич Ю.Л., и др. Цитокиновый шторм при COVID-19 [Текст] / С.А. Костюк, В.В. Смирский, Ю.Л. Горбич [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. – №1. – С. 41-52.

85. Кригер, Е. А. Исследование состояния гуморального иммунитета к COVID-19 жителей Архангельска [Текст] / Е.А. Кригер, О.В. Самодова, Р.В. Самойликов [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27, №. 4. – С. 1049-1056.

86. Кудлай, Д.А. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS- CoV-2 в условиях пандемии [Текст] / Д.А. Кудлай, Я.Е. Ширококов, Е.П. Гладунова [и др.] // Врач. - 2020. - Т. 31, № 8. - С. 5-10.

87. Кузенкова, Н. Н. Система поддержки принятия врачебных решений-

цифровой инструмент врача поликлиники [Текст] / Н.Н. Кузенкова // Московская медицина. – 2022. – №. 1. – С. 54-55.

88. Кук, И.Ф. Половой диморфизм гуморального иммунитета при использовании вакцин для людей / И.Ф. Кук // Вакцина. – 2008. – №. 26(29-30). – С. 3551–3555.

89. Куликова, И.Б. Трансформация службы скорой медицинской помощи в период пандемии COVID-19: корреляционно-тематический анализ / И.Б. Куликова, С.С. Москвина // Российский медицинский журнал. – 2022. – № 28(3). – С. 193-199.

90. Кутумова, О.Ю. Определение эффективности информационного воздействия на население по вопросу распространения информации о коронавирусной инфекции [Текст] / О.Ю. Кутумова, Э.П. Пухова, Е.А. Демко // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 4 (124). – С. 63- 70.

91. Кухлов, В.В. Динамика течения коронавирусной инфекции COVID-19 и социальная характеристика больных туберкулезом и ВИЧ- ассоциированным туберкулезом [Текст] / В.В. Кухлов, Д.О. Кухлова, А.В. Мордык // Забайкальский медицинский вестник. – 2024. – № 1. – С. 59-65.

92. Лазарева, М.М. Искусственный интеллект в разработке новых продуктов и приложений [Текст] / М.М. Лазарева // Инновации. Наука. Образование. – 2022. – №.49. – С. 1147-1150.

93. Левашкин, С. П. Информационная система для визуализации данных КОВИД-19 и изучения контрольных параметров модели распространения пандемии в России и мире [Текст] / С. П. Левашкин, О. И. Захарова, К. Н. Иванов // Информационное общество. – 2023. – Т. 3. – С. 55-68.

94. Ливзан, М.А. Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на неё [Текст] / М.А. Ливзан, О.М. Драпкина, Н.А. Николаев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 42-51.

95. Львов, Д. К. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань

(провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV [Текст] / Д.К. Львов, С.В. Альховский, Л.В. Колобухина [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, №. 1. – С. 6-15.

96. Любушкина, А.В. Характеристика нарушений системы гемостаза у больных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 различной степени тяжести [Текст] / А.В. Любушкина, Е.И. Темник, Д.Ю. Константинов [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 103-107.

97. Мареев, В.Ю. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД) [Текст] / В.Ю. Мареев, Ю.Л. Беграмбекова, Ю.В. Мареев // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №11. – С. 35–41.

98. Мартьянова, А.Е. SEIRD-модель динамики распространения вирусных инфекций с учетом возникновения новых штаммов [Текст] / А.Е. Мартьянова, И.М. Ажмухамедов // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2022. – Т. 60. – С.38-46.

99. Межов, М. С. Модель машинного обучения для обнаружения COVID-19 на ранней стадии по аномалиям в ритме сердца [Текст] / М. С. Межов, В. О. Козицин, Ю. Д. Кацер // Advanced Engineering Research (Rostov-on-Don). – 2023. – Т. 23, №. 1. – С. 66-75.

100. Минаварова, Г. М. Владение терминами–ключ к пониманию базовой медицинской терминологии [Текст] / Г. М. Минаварова // Экономика и социум. – 2023. – №. 10 (113). – С. 567-571.

101. Мирзоалиев, Ю.Ю. Укрепление системы иммунизации с использованием цифровых технологий в борьбе с COVID-19 в республике Таджикистан / Ю.Ю. Мирзоалиев [Текст] // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2024. – Т. 14, № 2 (50). – С. 37-42.

102. Мисирова, И.А. Патофизиологические механизмы влияния интервальной

гипокситерапии на реабилитацию больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / И. А. Мисирова, И. Х. Борукаева, Л. Д. Карданова // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. – С. 81.

103. Мордык, А.В. Клинические и иммунологические особенности течения COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / А.В. Мордык, Н.В. Багишева, М.В. Моисеева [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2024. – № 2 (51). – С. 5-11.

104. Мордык, А.В. Случай туберкулезного перикардита на фоне ВИЧ-инфекции и COVID-19 [Текст] / А.В. Мордык, И.Ю. Калинина, И.И. Котов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 18-22.

105. Мосолов, С. Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19 [Текст] / С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – №. 2. – С. 26-33.

106. Намазова-Баранова Л. С. Биологическая терапия в эру COVID-19 [Текст] / Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – №19 (2). – С. 116–122.

107. Незнанов, Н. Г. Фактор интернета в контексте профилактики и лечения COVID-19. К постановке проблемы [Текст] / Н.Г. Незнанов, А.П. Коцюбинский, Д.А. Коцюбинский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2023. – Т. 57, №. 1. – С. 23-37.

108. Некаева, Е. С. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста [Текст] / Е.С. Некаева, А.Е. Большакова, Е.С. Малышева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, №. 4. – С. 16-26.

109. Никифоров, В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика [Текст] / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, А.Ю. Миронов [и др.] // Учебно-методическое пособие. – М.: – 2020. – С. 48.

110. Ниязов, Р. М. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2.

Эпидемиология, патогенез. клинические проявления, связанные с желудочно-кишечным трактом [Текст] / Р.М. Ниязов, Я.В. Савченко / Университетский терапевтический вестник. – 2024. – Т. 6, № 1. – С. 64- 78.

111. Овчинников, А.Ю. Телемедицина в России и за рубежом: опыт и перспективы [Текст] / А.Ю. Овчинников // Инновационная наука. – 2024. – № 2-2. – С. 90-92.

112. Осипова, Г.Л. Спорт, гормоны, иммунитет и COVID-19 [Текст] / Г.Л. Осипова, К.А. Зыков, В.В. Осипова [и др.] // Практическая пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 54-58.

113. Партас, И.Р. Телемедицина как часть совершенствования информационных технологий в сфере здравоохранения [Текст] / И.Р. Партас // Точная наука. – 2021. – № 109. – С. 13-14.

114. Поваляева, Л. В. COVID-19 и пневмоцистная пневмония у пациента с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Л.В. Поваляева, А.Е. Суханова, Е.В. Яковлева [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, №. 11. – С. 35-37.

115. Поваляева, Л. В. Особенности COVID-19 при поражении легочной ткани у поступающих на стационарное лечение [Текст] / Л.В. Поваляева, Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11, №. 3 (42). – С. 28-34.

116. Полибин, Р. В. Сравнительный анализ смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы [Текст] / Р.В. Полибин, А.Я. Миндлина, А.А. Герасимов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, №.3 (94). – С. 4-10.

117. Полушин, Ю.С. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 [Текст] / Ю.С. Полушин, И.В. Шлык, Е.Г. Гаврилова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18. - №4. – С.20-28.

118. Попова, Г.И. Практика дистанционного сопровождения пациентов с ОРВИ и COVID-19 в медицинских организациях Тюменской области [Текст] / Г.И. Попова, Н.Е. Зольникова, Т.С. Калинкина // Университетская медицина Урала. –

2022. – Т. 8, № 4 (31). – С. 31-33.

119. Потекаев Н.Н. Искусственный интеллект в медицине. Общие положения. Философские аспекты [Текст] / Н.Н. Потекаев, О.В. Доля, Н.В. Фриго [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, №.6. – С. 749-756.

120. Реброва, О.Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий [Текст] / О.Ю. Реброва // Врач и информационные технологии. - 2020. – Т. 1. – С. 27-37.

121. Реброва, О.Ю. Расчет объема выборки для клинических испытаний систем поддержки принятия врачебных решений с бинарным откликом [Текст] / О.Ю. Реброва, А.В. Гусев // Современные технологии в медицине. - 2022. - Т. 14, №.3. - С.6-14.

122. Резункова, О. П. Телемедицина в условиях сложившейся эпидемиологической ситуации, связанной с угрозой распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / О. П. Резункова, В. Ю. Тегза // Приложение международного научного журнала «Вестник психофизиологии. – 2021. – Т. 4. – С. 18-27.

123. Самородская, И. В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере [Текст] / И. В. Самородская, И. В. Ключников // Врач. – 2020. – Т. 31, №. 4. – С. 19-25.

124. Селиверстов, П. В. Оценка рисков социально значимых хронических неинфекционных заболеваний с использованием телемедицинской системы [Текст] / П. В. Селиверстов, С. Р. Бакаева, В. В. Шаповалов // Врач. – 2020. – Т. 31, №. 10. – С. 68-73.

125. Селиверстов, П. В. Телемедицинские технологии: от теории к практике [Текст] / П.В. Селиверстов, С.Р. Бакаева, В.В. Шаповалов [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, №. 23. – С. 366-372.

126. Сеницын, Е.А. COVID-19: обзор актуальных методов этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции [Текст] / Е.А. Сеницын, Е.В. Смолякова, С.С. Камышанов [и др.] // Клиническая практика. – 2023. – Т.14, №

3. – С. 95-102.

127. Сметанина, С. В. Особенности течения новой коронавирусной инфекции: актуальные данные [Текст] / С. В. Сметанина // Московская медицина. – 2021. – №. 3. – С. 14-16.

128. Смирнова, М. С. Анализ летальных исходов по данным ковид-госпиталя [Текст] / М.С. Смирнова, А.В. Смирнов, О.А. Смирнова, [и др.] // Клиническая медицина. – 2022. – Т. 100, №. 4-5. – С. 214- 220.

129. Стародубов, В.И. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1) [Текст] / В.И. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 199-207.

130. Стародубов, В.И. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 2) [Текст] / В.И. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 291-306.

131. Старшинин, А.В. Аспекты развития телемедицинских технологий в Москве [Текст] / А.В. Старшинин, В.Э. Андрусов, М.Д. Пахуридзе, [и др.] // Здоровье мегаполиса. – 2023. – Т. 4, №. 2. – С. 73-81.

132. Старшинова, А.А. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы [Текст] / А.А. Старшинова, Е.А. Кушнарева, Д.А. Кудлай [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 30- 37.

133. Старшинова, А.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей [Текст] / А.А., Старшинова, Е.А. Кушнарева, А.М. Малкова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 123-131.

134. Старшинова, А.А. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19 [Текст] / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1 (83). – С. 10-14.

135. Старшинова, А.А. Туберкулез в условиях новой коронавирусной инфекции [Текст] / А.А. Старшинова, А.М. Малкова, В.Е. Карев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 153- 156.
136. Старшинова, А.А. Уроки пандемии COVID-19: моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу в зависимости от охвата скринингом населения [Текст] / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, Н.Н. Осипов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 56-65.
137. Стовба, Л. Ф. Новый коронавирус, вызывающий заболевание человека [Текст] / Л.Ф. Стовба, В.Н. Лебедев, А.А. Петров [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – №. 2. – С. 68-74.
138. Теплякова, А.Р. Разработка модуля для диагностики COVID-19 по снимкам компьютерной томографии органов грудной клетки на базе методов компьютерного зрения [Текст] / А.Р. Теплякова, А.А. Кузнецов // Информационные технологии. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 204-214.
139. Ткачева, О.Н. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров [Текст] / О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Л.А.Алексанян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. – Т.19, №3. – С. 127-145.
140. Трунин, А. О. Сравнительная характеристика медицинских ошибок в процессе принятия врачебных решений до и после внедрения системы поддержки принятия врачебных решений [Текст] / А.О. Трунин, И.К. Чудинов, В.О. Лебедева [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2022. – №. 3-4. – С. 36-44.
141. Тяжельников, А. А. Опыт перепрофилирования CALL-центров в отделениях помощи на дому в условиях пандемии COVID-19 [Текст] / А.А. Тяжельников, Е.В. Голубятникова, М.В. Гущин [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – №. 1-2. – С. 20-26.
142. Умнов, С. Цифровая трансформация как действительное настоящее

- системы здравоохранения: телемедицина, Big Data, ИИ, блокчейн [Текст] / С. Умнов, Е. Берсенева, М. Умнов // Управление качеством в здравоохранении. – 2022. – № 3. – С. 17-22.
143. Федулов, Д.В. Воздействие КОВИД-19 на глобальное развитие экономики / Д.В. Федулов, А.А. Победин [Текст] // Экономические науки. – 2023. – № 223. – С. 423-427.
144. Хаджиева, М. Б. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19 [Текст] / М.Б. Хаджиева, А.С. Грачева, А.В. Ершов [и др.] // Общая реаниматология. – 2021. – Т. 17, №. 3. – С. 16-31.
145. Харужева, С. С. Аутоиммунные заболевания, ассоциированные с COVID-19 [Текст] / С. С. Харужева, И.Л. Гуляева // European Journal of Natural History. – 2023. – С. 58.
146. Цыганкова, А. Э. и др. Эпидемиология, течение и прогностические признаки длительной COVID-инфекции (лонг-ковида): научный обзор [Текст] / А.Э. Цыганкова, А.Н. Герасимов, В.А. Малов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2024. – Т. 29, №. 1. – С. 64- 73.
147. Чернавин, П.Ф. Управление качеством решающего правила и минимизация числа признаков в задачах классификации на программирования [Текст] / П.Ф. Чернавин, Н.П. Чернавин, Ф.П. Чернавин // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2023. – №1 (61). – С.112-119.
148. Черняк, А.В. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких [Текст] / А.В. Черняк, Н.А. Карчевская, О.И. Савушкина [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 558-567.
149. Чикунов, Н.С. Разработка модели системы поддержки принятия врачебных решений [Текст] / Н.С. Чикунов, Ю.Я. Еленева // Вестник МГТУ "Станкин". – 2023. – № 4 (67). – С. 112-120.
150. Шарипова, С. З. Особенности КТ-картины при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / С.З. Шарипова, Г.А. Жолдыбаева // Молодой

ученый. – 2021. – №. 27. – С. 95-102.

151. Шарова, Д.Е. Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. первая в мире серия национальных стандартов [Текст] / Д.Е., Шарова, С.В. Гарбук, Ю.А. Васильев // Стандарты и качество. – 2023. – №.1. – С. 46-51.

152. Шерматова, У.Б. Клинические примеры лучевой диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / У.Б. Шерматова, Б. Авазбеков, П.Б. Жунусбаева // Бюллетень науки и практики. – 2023. – Т. 9, № 8. – С. 78-88.

153. Широбоков, Я.Е. Обзор клинических исследований лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [Текст] / Я.Е. Широбоков, Е.П. Гладунова, Е.А. Бородулина // Аспирантский вестник Поволжья. - 2021. - № 5-6. - С. 177-190.

154. Широбоков, Я.Е. Динамика изменений перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 во временных методических рекомендациях [Текст] / Я.Е. Широбоков, Е.П. Гладунова, Е.А. Бородулина [и др.] // Врач. - 2021. - Т. 32, № 11. - С. 29-34.

155. Широбоков, Я.Е. Обзор потенциальных препаратов для противовирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [Текст] / Я.Е. Широбоков, Е.П. Гладунова, Е.А. Бородулина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2021. - Т. 6, №4. - С. 74-86.

156. Шишкин, М.О. Использование больших данных в единых экстренных службах [Текст] / М.О. Шишкин // Телекоммуникации и информационные технологии. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 101-105.

157. Щучка, Т.А. Телемедицина в практике Российского здравоохранения [Текст] / Т.А. Щучка, О.Б. Гладких, О.Ю. Андропова // Modern Science. - 2021. - № 5-4. - С. 97-98.

158. Яшкова, М.А. Прогностическое значение объема поражения легких по данным КТ при COVID-19 [Текст] / М.А. Яшкова // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № S2. – С. 124-126.

159. Abreu, R. Role of the hepcidin-ferroportin axis in pathogen-mediated

intracellular iron sequestration in human phagocytic cells [Text] / R. Abreu, F. Quinn, P. K. Giri // Blood advances. – 2018. – Vol. 2, №. 10. – P. 1089-1100.

160. Afridi, M. I. Prevalence and pattern of self-medication in Karachi: A community survey [Text] / M.I., Afridi, G. Rasool, R.Tabassum [et al] // Pakistan journal of medical sciences. – 2015. – Vol. 31, №. 5. – P. 1241.

161. Akiyama, Y. Non-COVID-19 patients with life-threatening diseases who visited a fever clinic: a single-center, observational study in Tokyo, Japan [Text] / Y. Akiyama, S. Morioka, Y. Wakimoto [et al] // Internal Medicine. – 2020. – Vol. 59, №. 24. – P. 3131-3133.

162. Amer, H. M. Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants [Text] / H. M. Amer // Animal health research reviews. – 2018. – Vol. 19, №. 2. – P. 113-124.

163. Arentz, M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State [Text] / M. Arentz, E. Yim, L. Klaff [et al] // Jama. – 2020. – Vol. 323, №. 16. – C. 1612-1614.

164. Armstrong, R. A. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies [Text] / R.A. Armstrong, A.D. Kane, E. Kursumovic [et al] // Anaesthesia. – 2021. – Vol. 76, №. 4. – P. 537-548.

165. Ayinde, O. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) [Text] / O. Ayinde, B. Usman, A. Posi, Gbolahan A. // China CDC weekly. – 2020. – Vol. 2, №. 8. – P. 113- 122.

166. Baj, J. COVID-19: specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: the current state of knowledge [Text] / J. Baj, H. Karakuła- Juchnowicz, G. Teresiński [et al] // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9, №. 6. – P. 1753.

167. Banjoko, S. O. Iron status in HIV-1 infection: implications in disease pathology [Text] / S.O. Banjoko, F.A. Oseni, R.A. Togun [et al] // BMC Clinical Pathology. – 2012. – Vol. 12. – P. 1-6.

168. Bookwalter, C. M. Drug shortages amid the COVID-19 pandemic [Text] / C.M.

Bookwalter // *Us Pharm.* – 2021. – Vol. 46, №. 2. – P. 25-28.

169. Borchmann, O. Pneumocystis pneumonia and HIV infection in two patients suspected with COVID-19 [Text] / O. Borchmann, A. B. E. Hansen // *Ugeskrift for laeger.* – 2021. – Vol. 183, №. 4. – P. V09200673.

170. Bukowska, A. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men [Text] / A. Bukowska, L. Spiller, C. Wolke [et al] // *Experimental Biology and Medicine.* – 2017. – Vol. 242, №. 14. – P. 1412-1423.

171. Cao, Y. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence / Y. Cao, Q. Deng, S. Dai // *Travel medicine and infectious disease.* – 2020. – Vol. 35. – P. 101647.

172. Cascella, M. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Text] / M. Cascella, M. Rajnik, A. Cuomo [et al] // *StatPearls Publishing.* – 2020

173. Cassat, J. E. Iron in infection and immunity [Text] / J. E. Cassat, E. P. Skaar // *Cell host & microbe.* – 2013. – Vol. 13, №. 5. – P. 509-519.

174. Castro, R. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil [Text] / R. Castro, P. M. Luz, M. D. Wakimoto [et al] // *Brazilian journal of infectious diseases.* – 2020. – Vol. 24. – P. 180-187.

175. Castro, R. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review [Text] / R. Castro, W. Frishman // *Cardiol Rev.* – 2021. – Vol.29, №1. – P. 43-47.

176. Channappanavar, R. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes [Text] / R. Channappanavar, A. R. Fehr, J. Zheng [et al] // *The Journal of clinical investigation.* – 2019. – Vol. 129, №. 9. – P. 3625-3639.

177. Channappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [Text] / R. Channappanavar, S. Perlman // *Seminars in immunopathology.* – Springer Berlin Heidelberg, 2017. – Vol. 39. – P. 529-539.

178. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel

- coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [Text] / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №. 10223. – P. 507-513.
179. Choy, C. Y. It's not all about COVID-19: pneumocystis pneumonia in the era of a respiratory outbreak [Text] / C.Y. Choy, C.S. Wong // *African Journal of Reproduction and Gynaecological Endoscopy*. – 2020. – Vol. 23, №. 6. – P. 25533.
180. Chu, D. K. W. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia [Text] / D. K. W. Chu, Y. Pan, S.M.S. Cheng [et al] // *Clinical chemistry*. – 2020. – Vol. 66, №. 4. – C. 549-555.
181. Ciceri, F. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy [Text] / F. Ciceri, A. Castagna, P. Rovere-Querini [et al] // *Clinical immunology*. – 2020. – Vol. 217. – P. 108509.
182. Coleman, J. J. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question [Text] / J.J. Coleman, K. Manavi, E.J. Marson [et al] // *Postgraduate medical journal*. – 2020. – Vol. 96, №. 1137. – P. 392-398.
183. Corman, V. M. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real- time RT-PCR [Text] / V. M. Corman, O. Landt, M. Kaiser [et al] // *Eurosurveillance*. – 2020. – Vol. 25. - №. 3. – P. 2000045.
184. Cortegiani, A. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 [Text] / A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito [et al] // *Journal of critical care*. – 2020. – Vol. 57. – P. 279-283.
185. Cronje, L. Iron overload and tuberculosis: a case for iron chelation therapy [Text] / L. Cronje, L. Bornman // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2005. – Vol. 9, №. 1. – P. 2-9.
186. Croskerry, P. A universal model of diagnostic reasoning [Text] / P. Croskerry // *Academic medicine*. – 2009. – Vol. 84, №. 8. – P. 1022-1028.
187. Culebras, E. ACE2 is on the X chromosome: could this explain COVID-19 gender differences? [Text] / E. Culebras, F. Hernández // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, №. 32. – P. 3095-3095.
188. Dickson, I. Organoids demonstrate gut infection by SARS-CoV-2. [Text] / I.

Dickson // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2020 – Vol. 17, №. 7. – P.383.

189. Dolhnikoff, M. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 [Text] / M. Dolhnikoff, A.N. Duarte-Neto, R. A. de Almeida Monteiro [et al] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, №. 6. – P. 1517-1519.

190. Dong, E. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [Text] / E. Dong, H. Du, L. Gardner // The Lancet infectious diseases. – 2020. – Vol. 20, №. 5. – P. 533-534.

191. Driggin, E. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic [Text] / E. Driggin, M.V. Madhavan, B. Bikdeli [et al] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, №.18. – P. 2352-2371.

192. Eng, J. Imaging publications in the COVID-19 pandemic: applying new research results to clinical practice [Text] / J. Eng, D. A. Bluemke // Radiology. – 2020. – Vol. 297, №. 1. – P. E228-E231.

193. Fahmi, M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV [Text] / M. Fahmi, Y. Kubota, M. Ito // Infection, Genetics and Evolution. – 2020. – Vol. 81. – P. 104272.

194. Fan, B. E. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection [Text] / B.E. Fan, V.C.L. Chong, S.S.W. Chan [et al] // American journal of hematology. – 2020. – Vol. 95, №. 6. – P. 131-134.

195. Fan, H. Gender differences of B cell signature in healthy subjects underlie disparities in incidence and course of SLE related to estrogen [Text] / H. Fan, G. Dong, G. Zhao [et al] // Journal of immunology research. – 2014. – Vol. 2014, №. 1. – P. 814598.

196. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [Text] / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth // The lancet respiratory medicine. – 2020. – Vol. 8, №. 4. – P. 21.

197. Fang, Z. Iron acquisition strategies in mycobacteria [Text] / Z. Fang, S.L.

- Sampson, R.M. Warren [et al] // Tuberculosis. – 2015. – Vol. 95, №. 2. – P. 123- 130.
198. Foudeh, A. M. Microfluidic designs and techniques using lab-on-a-chip devices for pathogen detection for point-of-care diagnostics [Text] / A. M. Foudeh, T. F. Didar, T. Veres [et al] // Lab on a Chip. – 2012. – Vol. 12. - №. 18. – P. 3249-3266.
199. Fujii, T. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features [Text] / T. Fujii, A. Iwamoto, T. Nakamura // Journal of infection and chemotherapy. – 2007. – Vol. 13, №. 1. – P. 1-7.
200. Gajarawala, S. N. Telehealth benefits and barriers [Text] / S. N. Gajarawala, J. N. Pelkowski //The Journal for Nurse Practitioners. – 2021. – Vol. 17, №. 2. – P. 218-221.
201. Galasso, V. Gender differences in COVID-19 attitudes and behavior: Panel evidence from eight countries [Text] / V. Galasso, V. Pons, P. Profeta [et al] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117, №. 44. – P. 27285-27291.
202. Gao, H. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. [Text] / H. Gao, P. Yu, Y. Xu // Science. - 2020. – Vol. 369, №.6505. – P.818-823
203. Gareev, I. The opportunities and challenges of telemedicine during COVID-19 pandemic [Text] / I. Gareev, A. Gallyametdinov, O. Beylerli [et al] // Frontiers in Bioscience-Elite. – 2021. – Vol. 13, №. 2. – P. 291-298.
204. Giamarellos-Bourboulis, E.J. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure [Text] / E.J. Giamarellos-Bourboulis, M. G. Netea, N. Rovina [et al] // Cell Host Microbe. – 2020. – Vol.27, №6. – P. 992–1000.
205. Guan, W. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [Text] / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al] // New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382, №. 18. – P. 1708-1720.
206. Guo, Y. R. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status [Text] / Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong [et al] //Military medical research. – 2020. – Vol. 7. – P. 1-10.

207. Haitao, T. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers [Text] / T. Haitao, J.V. Vermunt, J. Abeykoon [et al] // Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2020. – Vol. 95, №. 10. – P. 2189-2203.
208. Hewagama, A. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis [Text] / A. Hewagama, D. Patel, S. Yarlagadda [et al] // Genes & Immunity. – 2009. – Vol. 10, №. 5. – P. 509-516.
209. Hornung, V. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation [Text] / V. Hornung, E. Latz //European journal of immunology. – 2010. – Vol. 40, №. 3. – P. 620-623.
210. Hosseiny, M. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID- 19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome [Text] / M. Hosseiny, S. Kooraki, A. Gholamrezanezhad [et al] //American Journal of Roentgenology. – 2020. – Vol. 214, №. 5. – P. 1078-1082.
211. Huang, I. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. [Text] / I. Huang, R. Pranata // J Intensiv Care. – 2020. – Vol 8. – P. 36.
212. Huang, P. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion [Text] / P. Huang, T. Liu, L. Huang [et al] //Radiology. – 2020. – Vol. 295, №. 1. – P. 22-23.
213. Huang, X. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19 [Text] / X. Huang, F. Wei, L. Hu [et al] // Arch Iran Med. – 2020. – Vol.23, №4. – P. 268–271.
214. Jpekci, A.M. Outbreaks of publications about emerging infectious diseases: the case of SARS-CoV-2 and Zika virus [Text] / A.M. Jpekci, D. Buitrago-Garcia, K.W. Meili [et al] // BMC Med Res Methodol. – 2021. – Vol.21. – P.50.0.
215. Jin, J. M. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality [Text] / J.M. Jin, P. Bai, W. He [et al] // Frontiers in public health. – 2020. – Vol. 8. – P. 545030.
216. Kelly, S. Pneumocystis pneumonia, a COVID-19 mimic, reminds us of the importance of HIV testing in COVID-19 [Text] / S. Kelly, L. Waters, M. Cevik [et al]

// Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 20. - №. 6. – P. 590-592.

217. Kim, H. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis [Text] / H. Kim, H. Hong, S.H. Yoon // Radiology. – 2020. – Vol. 296, №. 3. – P. 145-155.

218. Korakas, E. Obesity and COVID- 19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes [Text] / E. Korakas, I. Ikonomidis, F. Kousathana [et al] // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 319, №1. – P. 105-109.

219. Krysko, O. Severity of SARS-CoV-2 infection is associated with high numbers of alveolar mast cells and their degranulation [Text] / O. Krysko, J.H. Bourne, E. Kondakova [et al] // Front Immunol. – 2022. – Vol.13. – P.968981.

220. Lamers, M.M. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes [Text] / M.M. Lamers, J. Beumer, J. van der Vaart [et al] // Science. – 2020– Vol. 369. - P. – 50–54.

221. Li, G. Coronavirus infections and immune responses [Text] / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al] // Journal of medical virology. – 2020. – Vol. 92, №. 4. – P. 424- 432.

222. Li, K. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4 [Text] / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al] // The Journal of infectious diseases. – 2016. – Vol. 213, №. 5. – P. 712-722.

223. Liao, D. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study [Text] / D. Liao, F. Zhou, L. Luo [et al] //The Lancet Haematology. – 2020. – Vol. 7, №.9. – P. 671-678.

224. Lin, C. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-CoV-2)-infected pneumonia (COVID-19) [Text] / C. Lin, J. Xiang, M. Yan [et al] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2020. – Vol. 58, №. 7. – P. 1089-1094.

225. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis [Text] / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry //

Clinica chimica acta. – 2020. – Vol. 506. – P. 145-148.

226. Liu, F. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir- combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression [Text] / F. Liu, A. Xu, Y. Zhang [et al] // International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 95. – P. 183-191.

227. Liu, M. COVID-19 pneumonia: CT findings of 122 patients and differentiation from influenza pneumonia [Text] / M. Liu, W. Zeng, Y. Wen [et al] // European Radiology. – 2020. – Vol. 30, №. 10. – P. 5463-5469.

228. Lu, R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [Text] / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al] // The lancet. – 2020. – Vol. 395, №. 10224. – P. 565-574.

229. Marmolejo-Murillo, L.G., Inhibition of Kir4.1 potassium channels by quinacrine [Text] / L.G. Marmolejo-Murillo, I.A. Aréchiga-Figueroa, M. Cui // Brain Res. 2017. – Vol. 1663. –P. 87–94.

230. Mazloom, R. Feasibility of Therapeutic Effects of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway on COVID-19 [Text] / R. Mazloom // Symptoms. J Neuroimmune Pharmacol. 2020. – Vol. 2. – P.165-166.

231. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Text] / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al] // The lancet. – 2020. – Vol. 395, №. 10229. – P. 1033-1034.

232. Meng, H. Analyze the psychological impact of COVID-19 among the elderly population in China and make corresponding suggestions [Text] / H. Meng, Y. Xu, J. Dai [et al] //Psychiatry research. – 2020. – Vol. 289. – P. 112983.

233. Mitra, A. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection [Text] / A. Mitra, D.M. Dwyre, M. Schivo [et al] //American journal of hematology. – 2020. – Vol. 95, №. 8. – P. 999.

234. Mo, P. Clinical characteristics of refractory coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [Text] / P. Mo, Y. Xing, Y. Xiao [et al] //Clinical infectious diseases. – 2021. – Vol. 73, №. 11. – P. 4208-4213.

235. Monaghesh, E. The role of telehealth during COVID-19 outbreak: a systematic review based on current evidence [Text] / E. Monaghesh, A. Hajizadeh // BMC public health. – 2020. – Vol. 20. – P. 1-9.
236. Nicomedes, C. J. C. An analysis on the panic during COVID-19 pandemic through an online form [Text] / C. J. C. Nicomedes, R. M. A. Avila // Journal of affective disorders. – 2020. – Vol. 276. – P. 14-22.
237. Olakanmi, O. The nature of extracellular iron influences iron acquisition by Mycobacterium tuberculosis residing within human macrophages [Text] / O. Olakanmi, L.S. Schlesinger, A. Ahmed [et al] // Infection and immunity. – 2004. – Vol. 72, №. 4. – P. 2022-2028.
238. Onder, G. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. [Text] / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // JAMA. 2020. – Vol. 23, №.18. – P. 1775-1776.
239. Osman, J. Rapid screening of COVID-19 patients using white blood cell scattergrams, a study on 381 patients [Text] / J. Osman, J. Lambert, M. Temple [et al] // British Journal of Haematology. – 2020. – Vol. 190, №. 5. – P. 718-722.
240. Pan, Y. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples [Text] / Y. Pan, D. Zhang, P. Yang [et al] // The Lancet infectious diseases. – 2020. – Vol. 20, №.4. – P. 411-412.
241. Patel, R. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS– CoV-2/COVID-19 [Text] / R. Patel, E. Babady, E. S. Theel [et al] // MBio. – 2020. – Vol. 11, №. 2. – P. 720-722.
242. Peralta, I. M. G. COVID-19 pneumonia in Galicia (Spain): impact of prognostic factors and therapies on mortality and need for mechanical ventilation / I.M.G. Peralta, L.P. De Llano, E. Romay-Lema [et al] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol 58. – P. 3808.
243. Pons, S. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. [Text] / S. Pons, S. Fodil, E. Azoulay [et al] // E. Crit Care. – 2020. – Vol.24, №1. – P. 353.

244. Pradhan, P. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag [Text] / P. Pradhan, A. K. Pandey, A. Mishra [et al] // *BioRxiv*. – 2020.
245. Qian, G. Q. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series [Text] / G.Q. Qian, N.B. Yang, F. Ding [et al] // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 113, №. 7. – P. 474-481.
246. Qin, C. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China [Text] / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, №. 15. – P. 762-768.
247. Ratledge, C. Iron, mycobacteria and tuberculosis [Text] C. Ratledge // *Tuberculosis*. – 2004. – Vol. 84, №. 1-2. – P. 110-130.
248. Rigamonti, E. The many faces of interstitial pneumonia: a case of presumed SARS-CoV-2 infection [Text] / E. Rigamonti, D. Salera, A.C. Gheorghiu [et al] // *Swiss medical weekly*. – 2020. – Vol. 150, №. 2728. – P. 20312-20312.
249. Rodriguez-Morales, A. J. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Text] / A.J. Rodriguez-Morales, J.A. Cardona-Ospina, E. Gutierrez-Ocampo [et al] // *Travel medicine and infectious disease*. – 2020. – Vol. 34. – P. 101623.
250. Roumenina, L.T. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. [Text] / L.T. Roumenina, J. Rayes, M. Frimat [et al] // *V. Immunol Rev*. 2016. – Vol. 274. – P.307–29.
251. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Text] / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al] // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46, №. 5. – P. 846- 848.
252. Sajjad, M. M. A diagnostic challenge in COVID-19 pandemic: PCP or COVID-19 [Text] M.M. Sajjad, S. Yousaf, S. Ullah // *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. – 2020. – Vol. 30, №. 10S1. – P. 144-144.
253. Salata, C. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases [Text]

/ C. Salata, A. Calistri, C. Parolin [et al] //Pathogens and disease. – 2019. – Vol. 77, №. 9. – P. 6.

254. Salehi, S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients [Text] / S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan [et al] //American Journal of Roentgenology. – 2020. – Vol. 215, №. 1. – P. 87- 93.

255. Sanduzzi, A. Nasopharyngeal and oropharyngeal swabs, and/or serology for SARS COVID-19: what are we looking for? [Text] A. Sanduzzi, S.S. Zamparelli //International journal of environmental research and public health. – 2020. – Vol. 17, №. 9. – P. 3289.

256. Sarzi-Puttini, P. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? [Text] / P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, S. Sirotti [et al] // Clinical and experimental rheumatology. – 2020. – Vol. 38, №. 2. – P. 337-342.

257. Seliverstov, P. Telemedicine as an essential part of the modern healthcare development [Text] / P. Seliverstov, S. Bakaeva, D. Tsurtsumiia [et al] //Archiv Euromedica. – 2021. – Vol. 11, №. 2. – P. 5-9.

258. Sheridan, C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic / C. Sheridan // Nat Biotechnol. – 2020. – Vol. 38, №. 5. – P. 515-518.

259. Siddiqi, H. K. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal [Text] / H. K. Siddiqi, M. R. Mehra // The journal of heart and lung transplantation. – 2020. – Vol. 39, №. 5. – P. 405-407.

260. Soares, M. P. Macrophages and iron metabolism [Text] / M. P. Soares, I. Hamza // Immunity. – 2016. – Vol. 44, №. 3. – P. 492-504.

261. Starshinova, A.A. Molecular and cellular mechanisms of m. Tuberculosis and SARS-CoV-2 infections-unexpected similarities of pathogenesis and what to expect from co-infection [Text] / A.A. Starshinova, V. Karev, I. Kudryavtsev [et al] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, №. 4. – P. 2235.

262. Starshinova, A.A. Tuberculosis and covid-19 dually affect human TH17 cell immune response [Text] / A.A. Starshinova, I.V. Kudryavtsev, A.A. Rubinshtein [et

- al] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 8. – P. 2123.
263. Storto, M. L. Hydrostatic pulmonary edema: high-resolution CT findings [Text] / M.L. Storto, S.T. Kee, J.A. Golden [et al] // AJR. American journal of roentgenology. – 1995. – Vol. 165, №. 4. – P. 817-820.
264. Sullivan, P. S. Detection of SARS-CoV-2 RNA and antibodies in diverse samples: protocol to validate the sufficiency of provider-observed, home- collected blood, saliva, and oropharyngeal samples [Text] / P.S. Sullivan, C. Sailey, J.L. Guest [et al] //JMIR public health and surveillance. – 2020. – Vol. 6, №. 2. – P. e19054.
265. Susen, S. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring [Text] / S. Susen, C.A. Tacquard, A. Godon A [et al] // Crit Care. -2020. – Vol.19, №24. – P. 364.
266. Tian, S. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing [Text] / S. Tian, N. Hu, J. Lou [et al] // J Infect. – 2020. – Vol.80, №4. – P. 401-406.
267. Tian, S. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [Text] / S. Tian, W. Hu, L. Niu [et al] // J Thorac Oncol. – 2020. - Vol.15, №5. – P. 700-704.
268. Treibel, T. A. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital [Text] / T. A. Treibel, C. Manisty, M. Burton [et al] //The Lancet. – 2020. – Vol. 395, №. 10237. – P. 1608-1610.
269. Trougakos, I.P., Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. [Text] / I.P. Trougakos, K. Stamatelopoulos, E. Terpos [et al] // J. Biomed. Sci. – 2021. Vol.28, P.9.
270. Udugama, B. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection [Text] / B. Udugama, P. Kadhiresan, H. N. Kozlowski [et al] //ACS nano. – 2020. – Vol. 14, №. 4. – P. 3822-3835.
271. Veljkovic, V. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the novel coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target [Text] / V.

- Veljkovic, J. Vergara-Alert, J. Segalés [et al] // F1000Research. – 2020. – Vol. 9.
272. Verma, A. A. Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area [Text] / A.A. Verma, T. Hora, H.Y. Jung [et al] // Cmaj. – 2021. – Vol. 193, №. 12. – P. 410-418.
273. Villacres, M. C. Predominant type 1 CMV-specific memory T-helper response in humans: evidence for gender differences in cytokine secretion [Text] / M.C. Villacres, J. Longmate, C. Auge [et al] // Human immunology. – 2004. – Vol. 65, №. 5. – P. 476-485.
274. Visser, A. Severe hyperferritinemia in Mycobacteria tuberculosis infection [Text] / A. Visser, A. Van de Vyver // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52, №. 2. – P. 273-274.
275. Wang, D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan [Text] / D. Wang, B. Hu, C.Hu [et al] // China JAMA. – 2020. – Vol. 323. – P.1061.
276. Wang, F. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia [Text] / F. Wang, J. Nie, H. Wang [et al] //The Journal of infectious diseases. – 2020. – Vol. 221, №. 11. – P. 1762-1769.
277. Wang, F. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia [Text] / F. Wang, J. Nie, Q. Zhao [et al] //The Journal of infectious diseases. – 2020. – Vol. 221. - №. 11. – P. 1762-1769.
278. Wang, X. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously [Text] / X. Wang, L. Tan, X. Wang [et al] // International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 94. - P. 107-109.
279. Wang, Y. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19 [Text] / Y. Wang, X. Lu, Y. Li [et al] //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – Vol. 201. - №. 11. – P. 1430- 1434.
280. Wikby, A. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20–100 years of age [Text] / A.

Wikby, I.A. Mansson, B. Johansson [et al] // *Biogerontology*. – 2008. – Vol. 9. – P. 299-308.

281. Winichakoon, P. Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs do not rule out COVID-19 [Text] / P. Winichakoon, R. Chaiwarith, C. Liwsrisakun [et al] // *Journal of clinical microbiology*. – 2020. – Vol. 58, №. 5. – P. 297.

282. Wu, C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [Text] / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al] // *JAMA internal medicine*. – 2020. – Vol. 180, №. 7. – P. 934-943.

283. Wynants, L. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal [Text] / L. Wynants, B. Van Calster, G.S. Collins [et al] // *BMJ*. – 2020. – Vol.369.

284. Xiang, J. Evaluation of enzyme-linked immunoassay and colloidal gold-immunochromatographic assay kit for detection of novel coronavirus (SARS- CoV-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19) [Text] / J. Xiang, M. Yan, H. Li [et al] // *MedRxiv*. – 2020. – P. 2020.

285. Yamaguchi, F. S. M. Ethical and legal aspects of telemedicine applied in orthopedics [Text] / F.S.M. Yamaguchi, H.S. Miyhara, J.D.S. Silva [et al] // *Acta Ortopédica Brasileira*. – 2022. – Vol. 30, №2. – P. e253719.

286. Yang, Y. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections [Text] / Y. Yang, M. Yang, C. Shen, [et al] // *MedRxiv*. – 2020. – P. 2020.02. 11.20021493.

287. Yin, Z. A comparison of clinical and chest CT findings in patients with influenza A (H1N1) virus infection and coronavirus disease (COVID-19) [Text] / Z. Yin, Z. Kang, D. Yang [et al] // *American Journal of Roentgenology*. – 2020. – Vol. 215, №. 5. – P. 1065-1071.

288. Zhang, C. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality [Text] / C. Zhang, Z. Wu, J.W. Li [et al] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2020.

– Vol.55, №5. – P.105954.

289. Zhang, J.J. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [Text] / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, №. 7. – P. 1730-1741.

290. Zhang, W. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes [Text] / W. Zhang, R. H. Du, B. Li [et al] // *Emerging microbes & infections*. – 2020. – Vol. 9, №. 1. – P. 386- 389.

291. Zhao, Y. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2 [Text] / Y. Zhao, Z. Zhao, Y. Wang [et al] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – Vol. 202, №. 5. – P. 756-759.

292. Zheng, Z. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis [Text] / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al] // *Journal of infection*. – 2020. – Vol. 81, №. 2. – P. 16-25.

293. Zhong, L. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis [Text] / L. Zhong, J. Chuan, B. O. Gong [et al] // *Science China. Life Sciences*. – 2020. – Vol. 63, №. 5. – P. 777.

294. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [Text] / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №. 10229. – P. 1054-1062.

295. Zieda, A. Diagnostic bias in the COVID-19 pandemic: A series of short cases [Text] / A. Zieda, S. Sbardella, M. Patel [et al] // *European journal of case reports in internal medicine*. – 2021. – Vol. 8, №. 5. - P.002575

296. Zini, G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19 [Text] / G. Zini, S. Bellesi, F. Ramundo [et al] // *American journal of hematology*. – 2020. – Vol. 95, №. 7. – P. 870.