На правах рукописи

БОЛГОВА АЛЕКСАНДРА ИГОРЕВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ COVID-19 НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Самара – 2026

Работа выполнена в Пензенском институте усовершенствования врачей - филиале федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент Лесина Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

Халиуллина Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Павелкина Вера Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва».

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 202_ г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

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

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент Хивинцева Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 была зафиксирована в конце декабря 2019 года в китайском городе Ухань [Lai C. C. et al, 2020]. С тех пор она распространилась на множество городов в Китае, а также по Юго-Восточной Азии и по всему миру [Beeching N. J. et al, 2020]. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию, квалифицировав глобальную вспышку COVID-19 как чрезвычайную ситуацию мирового значения [World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations, 2020]. В настоящее время COVID-19, не являясь глобальной чрезвычайной ситуацией, продолжает держать мир в постоянном напряжении. Актуальным остается поиск предикторов, позволяющих выявлять пациентов с тяжелым течением заболевания и высоким риском летального исхода. В многочисленных исследованиях изучено прогностическое значение ряда лабораторных показателей при COVID19. Было установлено, что снижение количества тромбоцитов и лимфоцитов, а также высокие значения лабораторных показателей, таких как С-реактивный белок (СРБ), D-димер, лактатдегидрогеназа, ферритин, прокальцитонин, являются предикторами неблагоприятных исходов COVID-19. [Поляков В.Я. и др., 2023]. Известно, что воздействие вируса SARS-CoV-2 на человека различается большим разнообразием реакций со стороны иммунной системы и проявляется от бессимптомных форм до синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода. Это обусловлено тем, что уровень и спектр продукции цитокинов, и, в частности системы интерферонов, обусловлены множеством факторов, зависящих как от индивидуальных характеристик организма, так и природы возбудителя. [Carlini V et al, 2023]. Исследование генетического полиморфизма структур, ответственных за формирование протективного иммунного ответа и прогнозирующих тяжесть течения коронавирусной инфекции остается актуальным, поскольку на сегодняшний день не представляется возможным исключить риск появления новых, возможно более вирулентных штаммов SARSCoV-2 [Миллер Джейми Л. и др., 2022]. Создание моделей прогнозирования, основанных на комплексном подходе с учетом клинико-лабораторных, иммунологических и генетических маркеров позволит на ранних этапах выявлять пациентов, которым показана госпитализация, более интенсивная противовирусная и посиндромная терапия. В плане длительного прогнозирования применение математических моделей анализа риска тяжелого течения COVID-19 приведет к улучшению качества жизни пациентов, уменьшению последствий перенесенной инфекции, сокращению сроков временной нетрудоспособности, и как итог, будет способствовать снижению расходов здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы по данным литературы возрастает интерес к роли иммунитета и генетических особенностей в борьбе с тяжелой формой коронавирусной инфекции. Наличие сопутствующей патологии является еще одним предиктором тяжелого течения COVID-19. Так, в исследовании [Singh Tanya et al, 2024] из 22477 пациентов у 21 989 (97,8%) были выявлены следующие сопутствующие заболевания: у 6720 (30,6%) - гипертония, у 5082 (23,1%) — сахарный диабет, у 2666 (12,1%) — ожирение. Оценка количества лейкоцитов и их популяций показала, что наиболее частыми прогностическими маркерами тяжелого течения COVID-19 были: цитопения, снижение количества лимфоцитов, абсолютного количества Т-лимфоцитов, $CD4^+$ Т- и $CD8^+$ Т-клеток, увеличение нейтрофильно – лимфоцитарного индекса (NLR)

(значения NLR> 6,5 были связаны с более высокой вероятностью смерти) [Ashwaghosha Parthasarathi et al, 2022]. В работе И. Галиндо и др. [I. Galindo et al., 2022] изучались генетические варианты TNF rs1800629 и rs361525, влияющие на уровень растворимых TNFR1 и TNFR2 в плазме крови, которые, в свою очередь, были связаны с тяжестью течения COVID-19, оцениваемой по необходимости проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Работой ряда авторов [Flores-González J et al., 2024] показано, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и острым респираторным дистресссиндромом генотип TT (rs3804099 и rs3804100) влияет на способность TLR2 реагировать на шиповидный белок SARS-COV-2, тогда как аллель C при стимуляции повышает уровень IL-10, IL-6 и TNF-α. Таким образом, исследования, посвящённые особенностям COVID-19 у пациентов в зависимости от тяжести заболевания разрозненны и противоречивы. Не разработан комплексный подход к оценке клинических, лабораторных, иммунологических, генетических предикторов тяжести заболевания. Решение проблемы ранней диагностики риска тяжелого течения COVID-19 имеет большое практическое значение для выбора тактики терапии и персонифицированного подхода к пациентам, чему посвящено данное исследование.

Цель работы

Оптимизировать прогноз развития тяжелой степени тяжести COVID-19 на основании изучения преморбидных факторов, клинико-лабораторных, иммунологических и молекулярногенетических особенностей при различных вариантах течения заболевания у взрослых пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные особенности COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания, пола, возраста пациентов, наличия преморбидных факторов и оценить их прогностическое значение.
2. Определить зависимость между показателями врожденного (функциональная активность нейтрофилов), адаптивного иммунитета (CD4, CD8, CD19, CD16, ИРИ, РБТЛ с ФГА, ИЛ-18, ФНО-альфа, ИЛ-4, ИЛ-10, IFN-γ) и степенью тяжести COVID-19.
3. Изучить носительство определенных генетических полиморфизмов Toll-like рецепторов и интерлейкинов (IL-4, IL-10, IL-17A, IL-1β, TNF-α, ИЛ17, IL-6, INF a/b, INFL4, IFNL3, INF-γ) у больных COVID-19 и определить их роль в развитии тяжелой формы заболевания.
4. Разработать математическую модель прогнозирования риска тяжелого течения COVID-19 и модель прогнозирования исходов COVID-19 на основании оценки клиникоиммунологических показателей.
5. Разработать систему поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19 на основании молекулярно-генетических маркеров.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые проведена комплексная оценка клиниколабораторных особенностей COVID-19 в зависимости от пола, возраста, преморбидного фона, степени тяжести заболевания с изучением показателей гуморального, клеточного иммунитета, интерлейкинового статуса, активности фагоцитоза и молекулярно-генетических характеристик при различных вариантах течения COVID-19. Впервые определены наиболее значимые иммунологические и генетические предикторы тяжелого течения COVID-19 для осуществления персонифицированного подхода к лечению пациентов.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования тяжелой степени тяжести COVID-19, включающая четыре достоверных иммунологических показателя: ИЛ-4 спонтанного, ИФНγ индуцированного, αФНО индуцированного, ИЛ-18 спонтанного. Впервые разработана математическая модель прогнозирования исходов COVID-19 на основании определения до начала терапии трех показателей адаптивного иммунитета: РБТЛ, CD16+, лф%. Впервые разработаны алгоритмы на основе молекулярно-генетических маркеров для получения точного персонального прогноза оценки тяжести COVID-19 в виде системы поддержки принятия врачебных решений (нейросетевая рекомендательная система).

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Получение новых данных, которые позволят расширить теоретические представления о клинических, возрастных, гендерных, иммунологических и молекулярно-генетических особенностях у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19. Определение клинических, лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических критериев развития тяжелой степени тяжести COVID-19, что позволяет своевременно диагностировать осложненное течение заболевания, корректировать терапию и улучшить прогноз. Прогнозирование тяжелого течения и риска летального исхода COVID-19 с помощью математических моделей, основанных на достоверных иммунологических показателях для осуществления своевременной и эффективной терапии. Прогнозирование тяжелой степени тяжести COVID-19 на основании генетических маркеров с применением нейросетевой рекомендательной системы, что будет способствовать осуществлению персонифицированного предиктивного подхода к оказанию медицинской помощи для повышения ее качества и оптимизации лечения.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования основана на комплексной оценке клинико-лабораторных особенностей COVID-19 в зависимости от пола, возраста, преморбидного фона, степени тяжести заболевания с изучением показателей гуморального, клеточного иммунитета, активности фагоцитоза и молекулярно-генетических характеристик при различных вариантах течения COVID-19 с выявлением методами статистического анализа наиболее значимых достоверных показателей и использование их для создания математических моделей прогнозирования тяжести и исходов заболевания. Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного исследования с использованием клинических, лабораторных и статистических методов. В исследование включено 209 пациентов с диагностированной коронавирусной инфекцией COVID-19.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Тяжелые формы COVID-19, в том числе с риском летального исхода, характерны для пациентов старше 65 лет, при наличии 3 и более сопутствующих заболеваний и продолжительном амбулаторном периоде (более 11 дней). Клинико-лабораторными маркерами развития тяжелой степени тяжести COVID-19 являются фебрильная, продолжительная (более 9 дней) лихорадка, объем поражения легких с развитием признаков дыхательной недостаточности, выраженность воспалительного синдрома, особенности реакции иммунной системы.
2. Тяжелая степень тяжести COVID-19 сопровождается нарушением врожденного, адаптивного иммунитета и дисбалансом регуляторных цитокинов. Доказана эффективность

математических моделей прогноза тяжести течения COVID-19 и прогноза исходов заболевания на основании наиболее информативных иммунологических маркеров, что может быть использовано для персонифицированного подхода к пациентам и оказания эффективной медицинской помощи.

3. Носительство определенных генетических полиморфизмов Toll-like рецепторов и ряда интерлейкинов у пациентов с COVID-19 определяет особенности иммунного реагирования и развитие тяжелого течения заболевания, что позволяет использовать полученные данные для прогноза, в том числе с применением нейросетевой рекомендательной системы.

Личное участие автора в получении результатов

Диссертантом лично сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования, получены научные результаты, изложенные в диссертации. На всех этапах работы самостоятельно проведено обследование и лечение всех больных. Весь первичный материал, полученный в ходе исследования, вводился в базу данных и обрабатывался лично автором. Самостоятельно оформлен текст научных публикаций и диссертации. На основании проведенного исследования и полученных результатов сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов основывается на изучении и глубоком анализе в ходе исследования достаточного по объему фактического материала и использовании высокоинформативных методов клинического и лабораторного обследования с применением критериев доказательной медицины. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 12.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в практику работы инфекционных отделений ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» и в учебный процесс на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «Инфекционные болезни» на кафедре инфекционных болезней ПИУВ - филиала ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XIII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», 01 июня 2022 г., г. Москва; IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» 11 ноября 2022 г., г. Сочи; Межрегиональной научно-практической конференции «Инновации в диагностике, лечении и реабилитации: взгляд молодых ученых» 1 июня 2023 г., г. Пенза; IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Д.К. Новикова «Витебская весна 2023: Инновация аллергологии и иммунологии» 11-12 мая 2023 г., г. Витебск; Международной научной конференции «Вопросы фундаментальных и прикладных научных исследований» 10 марта 2023 г., г. Омск; Всероссийском форуме молодых ученых «Медицинская наука: Вчера. Сегодня. Завтра», 18-19 апреля 2024 г, г. Москва; XI Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, посвященном 80-й годовщине Победы в Великой отечественной войне, 18-20 мая 2025 г., г. Санкт-Петербург.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, 1 статья - Scopus. Получены 8 свидетельств о государственной регистрации базы данных и два патента РФ на изобретение.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ института.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ПИУВ – филиала ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (гос. регистрация № 121122300296-3).

Соответствие паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование «Прогнозирование тяжести течения и исходов COVID-19 на основании клинико-лабораторных маркеров» соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (Медицинские науки) и направлениям исследования п.№1 «Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета», п.№2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов».

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 24 рисунками, 41 таблицами. Список литературы включает 222 источников, из них 58 отечественных и 164 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование проводилось с августа 2021 г. по февраль 2022 г. на клинической базе кафедры инфекционных болезней ПИУВ – филиала ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (руководитель – заведующая кафедрой, к.м.н., доцент О.Н. Лесина) – ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (главный врач – к.м.н. С.Б. Рыбалкин). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты удовлетворяли критериям включения и невключения в исследование. Исследование проводилось в 5 этапов.

Для решения поставленных задач на 1-м этапе было обследовано 395 госпитализированных пациентов с кашлем, одышкой, лихорадкой. Для верификации диагноза проводилось исследование мазков из носа и зева на наличие генома SARS-CoV-2 методом ПЦР. Пациенты с отрицательным результатом ПЦР в дальнейшее исследование не включались. Таким образом, в исследование были включены 209 пациентов старше 18 лет с верифицированной коронавирусной инфекцией COVID-19. На 2 этапе проводилось изучение

клинико-лабораторных особенностей COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания, пола и возраста. Распределение было следующим: по степени тяжести (3 группы) - 1 группа - 97 (46,4%) пациентов с легкой степенью тяжести, 2 группа - 63 (30,1%) больных средней степени тяжести, 3 группа - 49 (23,4%) пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания; в зависимости от пола (2 группы) – группа А - 75 мужчин и группа Б - 134 женщины; от возраста (4 группы - в соответствии с рекомендациями ВОЗ): I группа - 27 (12,9%) пациентов молодого возраста (от 18 до 44 лет), II группа - 28 (13,4%) больных среднего возраста (от 45 до 59 лет), III группа - 93 (44,5%) человека пожилого возраста (с 60 до 74 лет) и IV группа - 61 (29,2%) пациент старческого возраста и долгожители (старше 75 лет). В сравниваемых группах были определены наиболее значимые достоверные клинические проявления и лабораторные показатели для прогноза тяжести заболевания. На 3 этапе изучались иммунологические показатели у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми и в зависимости степени тяжести: активность нейтрофилов хемилюминесцентным методом, показатели адаптивного иммунитета (Ig A, Ig M, Ig G, CD-4, CD-8, CD-16, CD-19, ИРИ, РБТЛ с ФГА), регуляторные про- и противовоспалительные цитокины (интерферон-γ, интерлейкин 18, интерлейкин-10, интерлейкин-4, фактор некроза опухоли-альфа). На 4 этапе изучалось носительство генетических полиморфизмов Toll-like рецепторов (TLR3 (rs3775291), TLR9 (rs352140), TLR7 (rs3853839), TLR4 (rs4986790), TLR4 (rs4986791), TLR2 (rs574708)) и ряда интерлейкинов (IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A), IL-17A (G-197A), IL-1β (T-31C), TNF-α (G308A), INF-γ (rs2430561), IFNL3 (rs12979860), INFL4 (rs368234815), INF a/b –receptor (rs9984273), IL-6 (rs180795), IL-2 (T330G)) у пациентов COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. На 5 этапе на основании иммунологических маркеров разрабатывались математические модели для прогноза тяжести и исходов заболевания, а на основании носительства генетических полиморфизмов разработана нейросетевая рекомендательная система для прогнозирования тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 12.0». Результаты исследования считаются статистически значимыми при $p<0,05$. Были использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Проверка на нормальность распределения по выборке осуществлялись с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение количественных данных между двумя независимыми группами проводили с использованием критерия МаннаУитни, для оценки различия групп по качественному признаку использован критерий $\chi 2$ с поправкой Yates, а при нарушении условий его применимости – двусторонний критерий Фишера (PF). Исследование взаимосвязи между изучаемыми показателями проводилось с помощью метода корреляционного анализа по Спирмену. Для информационной конфиденциальности использовался персональный компьютер с созданием базы данных.

Результаты исследования. Для изучения клинико-лабораторных особенностей COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания пациенты распределены в 3 группы: 1 - 97 (46,4%) пациентов с легкой степенью тяжести, 2 - 63 (30,1%) пациента средней степени тяжести, 3 - 49 (23,4%) пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести. По результатам исследования в группах сравнения было установлено, что наиболее длительный амбулаторный период наблюдается в группе больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести, в среднем 11,00 [7,00;14,00] дней, в то время как у больных 1 и 2 группы амбулаторный период составил в среднем 4,00 [3,00;5,00] и 6,00 [4,00;9,00] дней соответственно (Рисунок 1).

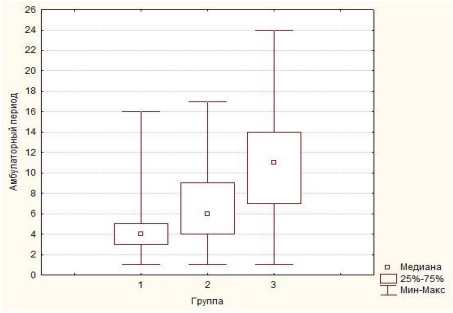


Рисунок 1 – Длительность амбулаторного периода в сравниваемых группах

У пациентов, обращавшихся за медицинской помощью, ведущей жалобой была лихорадка (97% пациентов). Выявлено, что у пациентов с тяжелой степенью тяжести высота температуры была достоверно выше, чем в группах сравнения и в среднем составила 38,54 [38,00;39,20] (p=0,0000) градусов Цельсия (Рисунок 2).

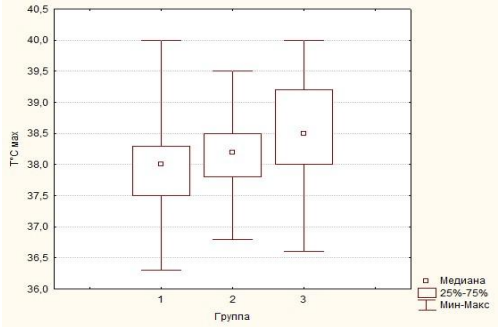


Рисунок 2 – Сравнительная характеристика температурной реакции в зависимости от степени тяжести COVID-19

Длительность лихорадки составила 5,00 [3,00;8,00], 5,00 [4,00;8,00] и 9,00 [5,00;13,00] дней соответственно в группах (p<0,05) (Рисунок 3).

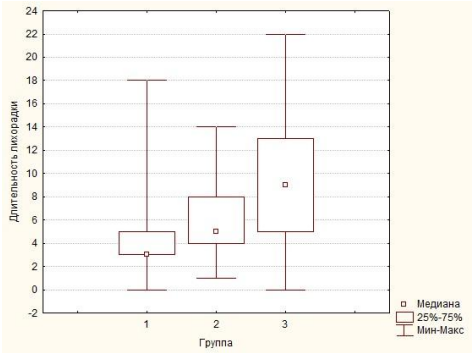


Рисунок 3 – Длительность лихорадочного периода в группах сравнения

Таким образом, сравнение температурной реакции у больных COVID-19 выявило достоверно более высокие показатели температуры тела и длительность лихорадки (p<0,05) при тяжелой степени тяжести заболевания.

При анализе клинических проявлений в группах сравнения выявлено отсутствие достоверных различий по таким симптомам, как слабость, боль в горле, насморк. Кашель достоверно чаще встречался во 2-й и 3-й группах по сравнению с пациентами с легким течением

заболевания (p=0,0000). Одышка, заложенность в грудной клетке достоверно чаще встречались в 3 группе (p=0,0000) (Таблица 1). По данным КТ практически у всех пациентов (95,9%) в группе больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести COVID-19 наблюдалось поражение легких объемом КТ2КТ4 уже при поступлении, из них у 51% КТ3-КТ4. В группе пациентов с тяжелой степенью тяжести снижение сатурации было достоверно более выражено, чем в других группах (медиана 84,00 [75,00;86,00]), в 1 группе 98,00 [98,00;99,00], во 2 группе 98,00 [97,00;98,00]. В 1 группе наблюдения у 100% пациентов коронавирусная инфекция протекала без дыхательной недостаточности (ДН). При средней степени тяжести ДН I наблюдалась у 12,7% пациентов, а ДН II – у 1 больного. В 3 группе дыхательная недостаточность выявлена у всех пациентов: ДН I у 51%, ДН II у 30,6% больных, ДН III – у 18,4% человек (p=0,0000).

Таблица 1 - Клинические проявления COVID-19 у пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания

	Группа 1 (n=97)		**Группа 2 (n=63)**		**Группа 3 (n=49)**		**Уровень p (2x2, Фишера, дв)**		
	абс	**%**	**абс**	**%**	**Абс**	**%**	**p1**	**p2**	**p3**
Слабость	93	96,6%	57	98,3%	46	97,9%	1,0000	1,0000	1,0000
Кашель	56	57,7%	52	89,7%	45	95,7%	**0,0000**	0,2924	**0,0000**
Одышка	1	1,1%	4	6,9%	41	87,2%	0,0793	**0,0000**	**0,0000**
Заложенность в груди	2	2,2%	5	8,6%	16	34,0%	0,1129	**0,0015**	**0,0000**
Боль в горле	5	5,6%	3	5,2%	3	6,4%	1,0000	1,0000	1,0000
Насморк	3	3,4%	1	1,7%	1	2,1%	1,0000	1,0000	1,0000
Потеря обоняния и вкуса	7	7,8%	1	1,7%	1	2,1%	**0,0027**	1,0000	**0,0063**
Конъюнктивит	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-
Миалгия	10	11,2%	6	10,3%	0	0,0%	0,7937	**0,0318**	**0,0152**
Головная боль	10	11,2%	9	15,5%	0	0,0%	0,6215	**0,0040**	**0,0152**
Диарея	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-
Сыпь	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-
Тошнота	0	0,0%	2	3,4%	0	0,0%	0,1540	0,5007	-

Примечание: p_1 – достоверность различий 1 и 2 групп; p_2 – достоверность различий 2 и 3 группы.p_3 – достоверность различий 1 и 3 группы, достоверность различий.

Тяжелому течению COVID-19 способствовало наличие неблагоприятного преморбидного фона (97,9%). Эти пациенты имели 3 и более сопутствующих заболеваний в 73,5% случаев, что достоверно больше, чем в 1 и 2 группе (p=0,0000). У пациентов 3 группы достоверно чаще (p>0,05), чем в других группах встречались гипертоническая болезнь (75,5%), ИБС (69,4%), сахарный диабет (59,2%), онкологические заболевания (22,4%), бронхо-легочные

заболевания (26,5%). Был проведен анализ лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. С увеличением тяжести заболевания достоверно чаще ($p<0,05$) встречались лейкопения или лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ, повышение СРБ, повышение ЛДГ и ферритина, мочевины, АЛТ и АСТ, снижение АЧТВ, в моче – эритроцитурия, лейкоцитоурия, кетонурия, цилиндрурия, протеинурия,. Проведен корреляционный анализ лабораторных показателей в зависимости от тяжести заболевания (по критерию Спирмена), который выявил наиболее значимые достоверные различия между группами по таким показателям как СОЭ ($p=0,0000$), мочевина ($p=0,0003$)) и СРБ ($p=0,0000$).

Были исследованы клинические особенности у пациентов с COVID-19 в зависимости от пола. Средняя температура тела у мужчин и женщин (38,12±0,04 у мужчин, 37,98±0,05 у женщин) и длительность лихорадки (5±1,2 дней и 6±1,8 дней соответственно в группах) не имели достоверных различий. Клинические проявления COVID-19 у мужчин и женщин были сопоставимы. У женщин достоверно чаще встречалось КТ 1 (32,3%, $p=0,0004$), у мужчин - КТ2 (30,30%, $p=0,0124$) и КТ4 (6,60%, $p=0,0249$), однако достоверных различий по дыхательной недостаточности не получено. Присоединение бактериальной инфекции при вирусной пневмонии выявлено у 50% мужчин и 64,7% женщин, при этом достоверных различий выявлено не было. Из сочетанных заболеваний у женщин чаще встречались ИБС, ожирение, ГБ, сахарный диабет, однако различия были не достоверны. Сочетание 3 и более сопутствующих заболеваний отмечено у 33,80% женщин и 18,4% мужчин ($p=0,0174$). Достоверные различия по лабораторным показателям между мужчинами и женщинами получены только в отношении тромбоцитопении (встречалась у 38,3% женщин и 22,4% мужчин ($p=0,0212$). Неблагоприятный исход в нашей когорте больных чаще встречался у женщин пожилого возраста с сопутствующей патологией и присоединением бактериальных осложнений.

Изучено распределение пациентов с COVID-19 по степени тяжести в различных возрастных группах. Пациенты с тяжелой степенью тяжести чаще встречались в возрастной группе старше 59 лет (Таблица 2). При сравнении температурной реакции и клинических проявлений достоверных различий в зависимости от возраста выявлено не было. Поражение легких объемом КТ 3 достоверно чаще встречалось у пациентов III группы (60-74 года) ($p<0,05$) по сравнению с молодыми лицами и пациентами старческого возраста. КТ 4 диагностирована только у пациентов 60 лет и старше. У пациентов пожилого и старческого возраста чаще, чем в других возрастных группах, диагностирована ДН II-III степени, однако различия не были достоверными.

Таблица 2 - Распределение пациентов по степени тяжести в разных возрастных группах

	18-44 лет		45-59 лет		60-74 лет		75 и > лет		Двусторонний критерий Фишера					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	p1	p2	p3	p4	p5	p6
легкая степень тяжести	18	66,7%	14	50%	39	41,9%	23	37,7%	0,27721	**,02916 0 ***	**,02012 0 ***	0,51723	0,35718	0,73668
средняя степень тяжести	6	22,2%	10	35,7%	28	30,1%	20	32,8%	0,37534	0,47731	0,32537	0,64414	0,81462	0,72279
тяжелая степень тяжести	3	11,1%	4	14,3%	26	28%	17	27,9%	1,00000	0,07978	0,10098	0,21145	0,18622	1,00000

Примечание: p1 – достоверность различий групп 18-44 и 45-59 лет; p2 – достоверность различий групп 18-44 и 60-74 лет; p3 – достоверность различий групп 18-44 и старше 75 лет; p4 – достоверность различий групп 45-59 и 60-74 лет; p5 – достоверность различий групп 45-59 и старше 75 лет; p6 – достоверность различий групп 60-74 и старше 75 лет.

Среди пациентов пожилого и старческого возраста достоверно чаще, чем в I и II группе ($p<0,05$), наблюдались пациенты с ИБС, ГБ, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, 3 и более сопутствующих заболевания имели 33,4% пациентов III группы и 62,3% (p=0,0000) больных IV группы. При изучении лабораторных показателей в зависимости от возраста выявлено: в IV группе чаще встречался лейкоцитоз (39,5%, p=0,0271), увеличение трансаминаз (29,3%, p=0,0265) по сравнению с молодыми людьми (7,4%, 14,8% соответственно); частота лимфопении преобладала у лиц 60-75 лет (p3=0,0005, p4=0,0160). Число пациентов с ускоренной СОЭ достоверно возрастала у лиц среднего и пожилого возраста, достоверно преобладала у лиц пожилого возраста (96,8%, p2=0,0003, p3=0,0003, p4=0,0000). Аналогичная закономерность наблюдалась в отношении СРБ: наибольшее количество пациентов с высокими показателями СРБ отмечалось в возрасте 60-75 лет (92,5%, p2=0,0006, p3=0,0000, p4=0,0000). У лиц пожилого и старческого возраста достоверно чаще встречалось повышение Д-димера (40,9%, p=0,0405; 41%, p=0,0519 соответственно) и ферритина (43%, p4=0,0242; 46%, p5=0,0173 соответственно). Частота снижения АЧТВ достоверно возрастала с возрастом. Кетонурия достоверно чаще встречалась в III (30,1%, p=0,0213) и IV (36,1%, p=0,0453) группах больных (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей в зависимости от возраста

	I группа (n=27)	II группа (n=28)	III группа (n=93)	IV группа (n=61)	p1	p2	p3	p4	p5	p6
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)						
Лейкопения	4 (14,8)	5 (17,9)	27 (29)	18 (29,50)	1,0000	0,3297	1,0000	0,2108	0,1860	0,3034
Лейкоцитоз	2 (7,4)	4 (14,3)	21 (22,60)	18 (29,50)	0,6695	0,4317	0,3494	0,0982	**0,0271**	0,1855

Лимфопения	8 (29,6)	10 (35,7)	53 (57)	17 (27,90)	0,7753	0,0550	**0,0005**	**0,0160**	1,0000	0,4670
Тромбоцитопения	6 (22,2)	7 (25)	33 (35,50)	22 (36,10)	1,0000	0,3642	1,0000	0,2466	0,2252	0,3401
Тромбоцитоз	3 (11,1)	5 (17,9)	18 (19,40)	14 (23)	0,7049	1,0000	0,6854	0,4003	0,2503	0,7816
Ускоренная СОЭ	15 (55,6)	20 (71,4)	90 (96,80)	47 (77)	0,2695	**0,0003**	**0,0003**	**0,0000**	0,0745	0,6029
Повышение СРБ	11 (40,7)	18 (64,3)	86 (92,50)	28 (34,40)	0,1078	**0,0006**	**0,0000**	**0,0000**	0,8164	0,1174
Повышение ЛДГ	10 (37)	16 (57,1)	43 (46,20)	24 (46)	0,1799	0,3896	0,4119	0,5100	1,0000	0,1683
Повышение АЛТ	4 (14,80)	9 (32,1)	27 (29)	24 (39,30)	0,2047	0,8149	0,2212	0,2108	**0,0265**	0,6380
Повышение АСТ	4 (14,8)	9 (32,1)	27 (29)	25 (39,30)	0,2047	0,8149	0,1633	0,2108	**0,0256**	0,4869
Повышение Ддимера	5 (18,50%)	7 (25%)	38 (40,90)	25 (41)	0,7458	0,1807	1,0000	**0,0405**	0,0519	0,1622
Повышение мочевины	6 (22,20%)	8 (28,60%)	30 (32,30)	24 (39,30)	0,7585	0,8184	0,3919	0,3522	0,1472	0,3534
Повышение ферритина	5 (18,50%)	9 (32,10%)	40 (43)	28 (46)	0,3550	0,3818	0,7426	**0,0242**	**0,0173**	0,2538
Снижение АЧТВ	4 (14,80%)	6 (21,40%)	50 (53,80)	26 (42,60)	0,7287	**0,0027**	0,1910	**0,0003**	**0,0143**	0,0609
Кетонурия	2 (7,40%)	4 (14,30%)	28 (30,10)	22 (36,10)	0,6695	0,1416	0,4838	**0,0213**	0,4700	**0,0453**
Лейкоцитурия	7 (25,90%)	10 (35,70%)	31 (33,30)	10 (16,40)	0,5619	0,8231	**0,0251**	0,6389	0,3809	0,0567
Эритроцитурия	5 (18,50%)	8 (28,60%)	28 (30,10)	11 (18)	0,5279	1,0000	0,1290	0,3285	1,0000	0,2768

Примечание: p1 – достоверность различий групп 18-44 и 45-59 лет; p2 – достоверность различий групп 18-44 и 60-74 лет; p3 – достоверность различий групп 18-44 и старше 75 лет; p4 – достоверность различий групп 45-59 и 60-74 лет; p5 – достоверность различий групп 45-59 и старше 75 лет; p6 – достоверность различий групп 60-74 и старше 75 лет.

Таким образом, у больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания по сравнению с другими группами достоверно чаще встречались ($p<0,05$) заложенность в грудной клетке (34%), одышка (87,2%) и кашель (95,7%), длительная лихорадка, наличие признаков ДН II-III степени, объем поражения легких КТ 3-4, наличие 3 и более сопутствующих заболеваний. Наиболее выраженные воспалительные изменения на фоне лимфопении наблюдалась у пациентов 45-59 и 60-75 лет, что определяло тяжесть течения COVID-19 в этих возрастных группах**,** у лиц 60-74 лет процесс достоверно чаще сопровождается повышением ферритина, нарушением гемостаза, метаболическими нарушениями. У больных старше 75 лет чаще присоединялась бактериальная инфекция, что проявлялось лейкоцитозом, отмечалось также поражение печени и метаболические нарушения, что приводило к развитию органной дисфункции на фоне наличия 3 и более сопутствующих заболеваний.

Для изучения иммунологических показателей было исследовано 85 пациентов с COVID19, которые были разделены на три группы по степени тяжести: 1 группа - 32 (37,6%) человека с легкой степенью тяжести; 2 группа – 30 (35,3%) больных со средней степенью тяжести; 3 группа - 23 (27,1%) пациента с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания. Изучение показателей врожденного иммунитета с использованием хемилюминесцентного анализа у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 выявило

снижение спонтанной в 2,3 раза (p=0,003) и индуцированной в 1,6 раз (p=0,002) продукции активных форм кислорода (АФК) у больных с тяжелым течением заболевания по сравнению с пациентами средней степени тяжести COVID-19. Коэффициент активации нейтрофилов увеличивался с ростом тяжести COVID-19 (p_1=0.0025 , p_2=0,03, p_3=0,004) (Таблица 4). Таким образом, у больных с тяжелым течением заболевания имеется достоверное снижение продукции АПК. Наиболее информативным показателем оказался коэффициент активации (Ка), который может быть использован в качестве прогностического фактора риска тяжелого течения COVID-19.

У пациентов с различной степенью тяжести заболевания были изучены показатели наиболее значимых провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов (IL-1β, TNF-α, ИФН□, IL-10, IL-18, IL-4) (Таблица 5). Корреляционный анализ показал наличие достоверных связей между тяжестью заболевания и следующими факторами: ИЛ-18 спонтанный – умеренная прямая (R=0,46; p=0,0007); ИЛ-18 индуцированный – умеренная прямая (R=0,34; p=0,0155); ФНО-□ индуцированный – заметная обратная (R= -0,50; p=0,0002); ИЛ-4 спонтанный – высокая прямая (R=0,68;p=0,0000); ИЛ-4 индуцированный – заметная обратная (R= -0,50; p=0,0002); ИЛ-10 индуцированный – слабая обратная (R= -0,28 p=0,0498); ИФН□ спонтанный – умеренная обратная (R= -0,46; p=0,0006); ИФН□ индуцированный – заметная обратная (R= -0,60; p=0,0000) связь.

Таблица 4 – Активность нейтрофилов по данным хемилюминесцентного анализа у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19

Значения	**Пациенты с COVID-19 различной степени тяжести**		
	1 группа (*n* = 32) Mediana $Q_{0.25}$–$Q_{0.75}$	2 группа (*n* = 30) Mediana $Q_{0.25}$–$Q_{0.75}$	3 группа (*n* = 23) Mediana $Q_{0.25}$–$Q_{0.75}$
$S_{спонт.}$, PPs	11,0 [6,7-19,0] p=0,003	16,0 [7,0-38,0] p=0,005 **p_2=0,03**	**7,0** [6,0-37,0] p=0,002 **p_3=0,04**
$S_{стим.}$, PPs	164,0 [132,0-396,0] p=0,002 p_1=0,004	382,5 [211,0-750,0] p_2=0,02	**240,0** [190,0-452,0] p=0,004 p_3=0,002
$I_{max.}$, PPs	0,7[0,39-0,8]	0,6 [0,42-1,5]	0,56 [0,54-1,07]
$T_{max.}$, с	2160 [2136-2364] p=0,008	2148 [2112-2460] p=0,01	2100 [1950-2280] p=0,006

$К_а$	**13,5 [7,6-22,5] p_1=0,0025**	**22,6 [8,8-32,6] p=0,002 p_2=0,03**	**35,6 [19,8-46,2] p=0,001 p_3=0,004**

Таблица 5 – Сравнение уровня интерлейкинов в зависимости от степени тяжести заболевания

	Легкая Me [25%; 75%]	Средняя Me [25%; 75%]	Тяжелая Me [25%; 75%]	P1	P2	P3
ИЛ-18 сп	68,5 [54,7 ; 81,4]	76,8 [58,6 ; 126,5]	131 [79 ; 228,3]	0,6534	0,1431	0,08 75
Ил-18 инд	71,8 [51,4 ; 97,2]	108,7 [70,9 ; 128,8]	78,4 [11,7 ; 160,5]	0,2057	0,5508	0,9530
ФНО сп	12,3 [2,4 ; 222,7]	5,9 [5,3 ; 49,9]	22,2 [5,3 ; 54,6]	0,7239	0,7234	0,9530
ФНО инд	569,8 [569,3 ; 570,4]	570,4 [568,8 ; 571]	389,1 [272,7 ; 487,7]	0,8252	**0,0080 ***	**0,0292 ***
ИЛ-4 сп	0 [0 ; 0,6]	0,5 [0 ; 0,8]	3,4 [2,5 ; 6,1]	0,4314	0,0739	**0,0148 ***
ИЛ-4 инд	22,2 [9,3 ; 33,9]	11,9 [7,1 ; 20,8]	8,5 [7,7 ; 12,1]	0,4268	0,5956	0,1566
ИЛ-10 сп	6,2 [3,1 ; 17,3]	3,6 [1,8 ; 5,3]	13,2 [4,2 ; 68,5]	0,1849	0,0516	0,4086
ИЛ-10 инд	159,3 [84,2 ; 227,1]	100,4 [82,3 ; 150,3]	73,9 [26,5 ; 124,3]	0,5962	0,1116	0,1116
ИФНY сп	2 [0,2 ; 3,4]	2,2 [1,5 ; 3,4]	8,1 [3,1 ; 22,8]	1,0000	0,0575	**0,0872 ***
ИФНYинд	1105 [874 ; 1479]	936,3 [632,1 ; 1406]	263,8 [115,9 ; 378]	0,3477	0,0040	**0,0215 ***

Примечание: *p*1 — уровень значимости различий между лёгкой и средней степенями тяжести; *p*2 — уровень значимости различий между средней и тяжёлой степенями тяжести; *p*3 — уровень значимости различий между лёгкой и тяжёлой степенями тяжести.

При изучении показателей адаптивного иммунитета в группах выявлены достоверные различия: для CD16 увеличение показателя с увеличением тяжести заболевания (p1=0,0186; p3=0,0112), снижение активности лимфоцитов в РБТЛ с увеличением тяжести заболевания (p1=0,0254, p2=0,0000, p3=0,0000). Выявлено также достоверное различие процентного содержания лимфоцитов (ЛФ%) при сравнении групп с лёгкой и тяжёлой степенью тяжести заболевания (p=0,0245) (Таблица 6). Проведен корреляционный анализ силы связи иммунологических показателей и тяжести течения COVID-19. Выявлена сильная связь между степенью поражения легких, тяжестью заболевания и такими иммунными показателями как РБТЛ (%), ЛФ (%), СД4(%), СД8(%), СД16(%).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей адаптивного иммунитета в зависимости от степени тяжести

	Легкая Me [25%; 75%]	Средняя Me [25%; 75%]	Тяжелая Me [25%; 75%]	p1	p2	p3
КТ	1,0 [1,0 ; 1,0]	2,0 [2,0 ; 2,0]	3,5 [3,0 ; 4,0]	**0,0000 ***	**0,0000 ***	**0,0000 ***
CD16	16,0 [10,0 ; 20,0]	22,0 [17,0 ; 23,0]	24,0 [18,0 ; 30,0]	**0,0186 ***	0,2960	**0,0112 ***
РБТЛ	53,0 [42,0 ; 60,0]	39,0 [35,0 ; 43,0]	8,5 [4,0 ; 13,0]	**0,0254 ***	**0,0000 ***	**0,0000 ***
НФ%	57,3 [45,0 ; 62,0]	59,0 [52,0 ; 66,0]	69,5 [62,0 ; 83,0]	0,2786	0,1205	0,0807
ЛФ%	31,0 [25,0 ; 40,0]	29,0 [24,0 ; 34,0]	15,0 [7,0 ; 33,0]	0,3330	0,0941	**0,0245 ***

Примечание: p1 – достоверность различий 1 и 2 групп; p2 – достоверность различий 2 и 3 группы. p3 – достоверность различий 1 и 3 группы, достоверность различий.

Важным для выработки тактики лечения является прогноз исхода заболевания. Проведен корреляционный анализ силы связи иммунологических показателей и исхода COVID-19, обнаружено наличие достоверных связей между исходом заболевания и следующими показателями: CD16 – заметная прямая (R = 0,5502; p = 0,0000), РБТЛ % – заметная обратная (R = -0,6305; p = 0,0000), лф (%) – умеренная обратная (R = -0,3462; p = 0,0119) (Таблица 7). Особенно актуальным такой прогноз является для пациентов с факторами риска, но отсутствием на начальном этапе болезни выраженных воспалительных маркеров.

Таблица 7 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи иммунологических показателей с наибольшей силой связи и исхода заболевания

Ранговые корреляции Спирмена (Исходные данные) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне p <0,05000			
	Спирмена - R	t(N-2)	p-уровень
Исход & CD16	0,550182	4,65888	0,000024
Исход & РБТЛ %	-0,630491	-5,74370	0,000001
Исход & ЛФ%	-0,346154	-2,60897	0,011947
CD16 & РБТЛ %	-0,611717	-5,46786	0,000001
CD16 & ЛФ%	-0,566764	-4,86433	0,000012
РБТЛ % & ЛФ%	0,633548	5,79015	0,000000

Полученные данные взаимосвязи показателей интерлейкинов ИЛ-18сп, ФНО-α инд, ИНФ-γ-инд с тяжестью COVID-19, а также уровня наиболее значимых иммунных показателей СД16%, лф%, РБЛТ% и исхода заболевания, были использованы для создания прогностических математических моделей. Использование математических моделей позволяет в более ранние сроки выявить больных с риском тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

I. На основании изучения показателей цитокинов разработана модель прогнозирования степени тяжести COVID-19. Математическая модель была построена с помощью статистической обработки данных, в результате многофакторного анализа. Установлено, что показатели цитокинов – ИЛ-4 спонтанного, ИФНγ индуцированного, αФНО индуцированного, ИЛ-18 спонтанного являются высоко значимыми критериями для прогнозирования степени тяжести COVID-19.

Модель для диагностики степени тяжести заболевания имеет вид:

$$y = 0{,}1534 * x_1 - 0{,}0005 * x_2 - 0{,}0005 * x_3 + 0{,}0005 * x_4 + 2{,}0257 ,$$

где у – где у – код группы (степень тяжести – легкая; 2 – средняя; 3 – тяжелая), x_1 – ИЛ-4 спонтанный, x_2 – ИФНγ индуцированный, x_3 – αФНО индуцированный, x_4 – ИЛ-18 спонтанный.

При значении: у = 0-1,5 заболевание у пациента будет иметь наиболее вероятную степень тяжести «легкая», у = 1,5-2,5 – наиболее вероятная степень тяжести «средняя», у = 2,5 и выше – наиболее вероятная степень тяжести «тяжелая». Способ является простым, точным, недорогим методом диагностики.

II. На основании изучения иммунологических показателей была разработана модель прогнозирования исходов COVID-19 методом пошагового регрессионного анализа.

Модель для диагностики характера течения заболевания имеет вид:

$$y = -0{,}0096 * x_1 + 0{,}0128 * x_2 + 0{,}004652 * x_3 + 0{,}1741 \quad (2)$$

где у – код группы (исход заболевания: 0 – выздоровление, 1 – смерть), x_1 – РБТЛ, x_2 – CD16, x_3 – лф (%). При значении: у = 0-0,5 заболевание у пациента будет иметь наиболее вероятный исход «выздоровление», у = 0,5 и выше – будет более вероятен летальный исход. Построенная математическая модель с высокой степенью достоверности может осуществлять прогноз исхода COVID-19.

В настоящем исследовании был проведен анализ частоты носительства полиморфных вариантов генов TLR3 (rs3775291) и TLR9 (rs352140) у больных COVID-19 со средней и тяжелой степенью тяжести инфекции (Таблица 8). Выявлено достоверное преобладание генотипа CT гена TLR3 (rs3775291) и гена TLR9 (rs352140) у пациентов с тяжелым и крайнетяжелым течением COVID-19 (p=0,048, p=0,032 соответственно), а генотип TT встречался у этих больных достоверно реже (p=0,045, p=0,01).

При исследовании генетических полиморфизмов интерлейкинов только для гена IL-17 (G197A) достоверно определяется высокая частота гомозиготного полиморфизма GG ($p<0{,}05$) у пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению со средней степенью тяжести.

Таблица 8 - Распределение полиморфных вариантов генов TLR3 (rs3775291) и TLR9 (rs352140) у больных COVID-19 со средней степенью тяжести и тяжелым течением заболевания.

Полиморфизм	Генотип	Группы наблюдения		
		2 группа (*n* = 39) абс. (%)	3 группа (*n* = 40) абс. (%)	Достоверность различий, p
TLR3 (rs3775291)	CC	21 (53,8)	17(42,5)	0,38

	CT	14 (35,9)	20(50)	**0,048**
	TT	4 (10,3)	3 (7,5)	**0,045**
TLR9 (rs352140)	CC	8(20,5)	7 (17,5)	0,18
	CT	22 (56,4)	30 (75)	**0,032**
	TT	9 (23,1)	3 (7,5)	**0,01**

Однако обнаружены достоверные различия между легкой и средней степенью тяжести COVID-19 по полиморфизму АА ИЛ10 (G1082A) (p=0,028) и между легкой и тяжелой по полиморфизму T/G ИЛ-2 (T339G) (p=0,05), T/T IFNL3 (rs12979860) (p=0,05) и по A/A INF-γ (rs2430561) (p=0,045). На основании изучения носительства генетических полиморфизмов у 209 пациентов с различной степенью тяжести была разработана программа искусственного интеллекта «Нейросетевая рекомендательная система для прогнозирования тяжелых форм COVID-19 на основе генетического тестирования». Разработка нейронной сети на основании генетических маркеров обеспечивает точные и надежные результаты для классификации COVID-19 по степени тяжести и уверенности доктора. Обнаруженные клинико-лабораторные критерии тяжести заболевания, иммунологические и генетические особенности у больных с тяжелой степенью тяжести заболевания, разработанные математические модели и нейросетевая рекомендательная система могут быть использованы для индивидуального прогнозирования тяжелого течения COVID-19 с целью оптимизации лечения.

ВЫВОДЫ

1. Тяжелые формы COVID-19, в том числе с риском летального исхода, характерны для пациентов пожилого возраста, у которых процесс достоверно чаще сопровождается повышением ферритина, нарушением гемостаза, метаболическими нарушениями (p<0,05), при наличии нескольких сопутствующих заболеваний (73,5%) и продолжительном амбулаторном периоде (11,00 [7,00;14,00], p=0,0000). Клинико-лабораторными маркерами развития тяжелой степени тяжести заболевания являются высота (38,50 [38,00;39,20], p=0,0142) и длительность (9,00 [5,00;13,00], p=0,0019) лихорадки, одышка (87,2%, p=0,0000), заложенность в груди (34%, p=0,0015), объем поражения легких КТ3-4 (50,9%, p=0,0058), признаки дыхательной недостаточности ДНII (44,90%, p=0,0000) и ДНIII (24,5%, p=0,0000), выраженность воспалительного синдрома – увеличение СОЭ (29,00 [20,00;35,00], p=0,02), СРБ более 5 норм (37,68 [20,20;95,73], p=0,01), а также повышение мочевины (13,90 [11,50;16,70], p=0,0006) у 95,90% пациентов.

2. Тяжелая степень тяжести COVID-19 сопровождалась нарушением врожденного иммунитета - достоверным снижением спонтанной (p=0,03) и стимулированной (p=0,02) продукции активных форм кислорода нейтрофилами, повышением коэффициента активации нейтрофилов (p=0,002)), угнетением клеточного иммунитета - снижением СД4-лимфоцитов и функциональной активности лимфоцитов в РБТЛ с ФГА, повышением СД16-лимфоцитов, а также дисбалансом цитокинов, регулирующих иммунный ответ. Выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость между уровнями СД16-лимфоцитов (R = 0,52), спонтанного ИЛ18 (R = 0,46), спонтанного ИЛ-4 (R = 0,68) и достоверная обратная корреляционная зависимость между уровнями РБТЛ (R = -0,56), индуцированного ФНО-α (R=-0,50); индуцированного ИЛ4 (R = -0,50); спонтанного ИФН (R = -0,46); индуцированного ИФНγ (R=-0,60) и тяжелым течением заболевания.

3. Сравнительный анализ генетических полиморфизмов Toll-like рецепторов у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести выявил более высокую частоту встречаемости генотипа CT и наиболее низкую частоту встречаемости генотипа TT полиморфизмов TLR9 (rs352140) и TLR3 (rs3775291) ($p<0,05$), а также высокую частоту гомозиготного генотипа GG ($p< 0,05$) полиморфизма ИЛ17 (G197A) у больных с тяжелым течением заболевания, что может играть ключевую роль в развитии осложнений и неблагоприятных исходов.

4. Исследование наиболее информативных иммунологических показателей позволяет разработать математические модели оценки прогноза степени тяжести и исходов COVID – 19. Модель для диагностики степени тяжести заболевания имеет вид: $y = 0{,}1534 * x_1 - 0{,}0005 * x_2 - 0{,}0005 * x_3 + 0{,}0005 * x_4 + 2{,}0257$, где у – код группы (степень тяжести – легкая; 2 – средняя; 3 – тяжелая), x_1 – ИЛ-4 спонтанный, x_2 – ИФН индуцированный, x_3 – ФНО индуцированный, x_4 – ИЛ-18 спонтанный. Модель для прогноза исхода заболевания имеет вид: $y = -0{,}0096 * x_1 + 0{,}0128 * x_2 + 0{,}004652 * x_3 + 0{,}1741$, где у – код группы (исход заболевания: 0 – выздоровление, 1 – смерть), x_1 – РБТЛ, x_2 – CD16, x_3 – лф (%).

5. Разработана нейросетевая рекомендательная система для прогнозирования тяжелых форм COVID-19 на основе генетического тестирования.

Практические рекомендации

1. При организации стационарной помощи больным COVID-19 необходимо учитывать возрастной состав больных, наличие метаболического синдрома, нескольких сопутствующих заболеваний, продолжительность амбулаторного периода, так как это

определяет характер течения болезни. Наличие значимых клинических и лабораторно-инструментальных маркеров заболевания у конкретного пациента позволяет оценить вероятность развития тяжелой степени тяжести COVID-19: высота и продолжительность лихорадки, кашель, миалгия, головная боль, заложенность в грудной клетке, одышка, SpO2<90%, мультилобарная инфильтрация легких, ДН II–III степени. Это необходимо для оказания своевременной эффективной медицинской помощи пациентам.

2. Математические модели, разработанные на основании изучения особенностей иммунологических показателей у пациентов с тяжелой степенью тяжести и с неблагоприятным исходом COVID-19 позволяют своевременно определить риск развития тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания, что можно использовать в клинической практике для осуществления персонифицированного подхода к пациентам и выбору наиболее эффективной терапии: пациентам с высоким риском рекомендуется осуществлять динамическое наблюдение и своевременную госпитализацию в палату интенсивной терапии.

3. Нейросетевая рекомендательная система на основании генетических маркеров позволяет проводить наиболее раннее прогнозирование риска развития тяжёлой степени тяжести COVID – 19 и неблагоприятных исходов.

4. Выявленные преморбидные, клинико-лабораторные, иммунологические и генетические факторы и разработанные математические модели и нейросетевая рекомендательная система позволяют проводить этапное прогнозирование риска развития тяжёлой степени тяжести COVID – 19 и неблагоприятных исходов заболевания в зависимости от вида медицинской помощи.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации

Перспектива изучения прогностических критериев тяжести и исхода коронавирусной инфекции COVID-19 связана с возможностью более качественной оценки течения заболевания и разработки эффективных мер по оказанию своевременного оптимального лечения и предупреждению неблагоприятного исхода заболевания: анализ и систематизация противоречивых данных о прогностическом значении различных лабораторных показателей при тяжёлом течении COVID-19. Это поможет определить наиболее значимые критерии и составить лабораторную карту обследования пациента; исследование влияния качества лечения сопутствующих заболеваний на тяжесть течения коронавирусной инфекции; разработка универсальных алгоритмов и математических моделей с использованием технологии искусственного интеллекта для прогнозирования течения и исходов респираторной инфекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Баранова, Н.И. Особенности иммунного ответа у пациентов с COVID-19 / Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, А.И. Болгова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. - №3. – С.41-45. – DOI: 10.14427/jipai.2023.3.41.
2. Баранова, Н.И. Роль полиморфных вариантов генов цитокинов в прогнозе исходов COVID-19 / Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, А.И. Болгова [и др.]; Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2024. - №2. – С.70-74. – DOI: 10.14427/jipai.2024.2.70.
3. Болгова, А.И. Клинический случай крайне тяжелого течения COVID-19 с благоприятным исходом / А.И. Болгова, Л.А. Ащина, Н.И. Баранова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16. - №3. – С. 145-150. – DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-3-145150.
4. Ащина Л.А. Прогностическая значимость полиморфизма генов TLR3 и TLR9 в оценке тяжести COVID-19 / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, А.И. Болгова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16. - №1. – С. 47-55. – DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-1-47-55.
5. Баранова, Н.И. Связь полиморфизма генов цитокинов с риском развития и тяжестью течения COVID-19 / Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, О.А. Кулиева, А.И. Болгова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2025. – Т. 17. - №1. – С. 36-45. – DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-36-45.
6. Ащина Л.А Роль полиморфизмов Toll-подобных рецепторов в развитии крайне тяжелого состояния при COVID-19 / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, О.А. Кулиева, А.И. Болгова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2025. – Т. 15, - № 1. – С. 185–189. – DOI: 10.15789/22207619-ROT-17800.
7. Ащина Л.А. Показатели функциональной активности нейтрофилов как предикторы тяжести COVID-19 / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, А.И. Болгова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – №2. – С.52–55. – DOI: 10.14427/jipai.2023.2.52.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

Полученные патенты на изобретения

1. Патент № 2825066 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/6863, G01N 33/49. Способ прогнозирования степени тяжести COVID-19: № 2024102406: заявл. 31.01.2024: опубл. 19.08.2024 / Л. А. Ащина, Н. И. Баранова, А. И. Болгова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Патент № 2830374 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, G01N 33/49. Способ прогнозирования исходов COVID-19»: №2023133846: заявл. 19.12.2023: опубл.18.11.2024 / Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, А.И. Болгова [и др.]; заявитель. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Свидетельства о регистрации баз данных

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624139 Российская Федерация. База данных иммунологических маркеров у больных с COVID-19: заявл. 17.10.2023: опубл. 23.11.2023 / Н.И. Баранова, О.А. Зыкова, Л.А. Ащина, А. И. Болгова; заявитель Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624349 Российская Федерация. База данных спонтанной и индуцированной продукции цитокинов у больных с COVID-19: заявл. 13.11.2023: опубл. 04.12.2023 / Н.И. Баранова, О.А. Зыкова, Л.А. Ащина, А. И. Болгова; заявитель Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624493 Российская Федерация. База данных показателей врожденного иммунитета у пациентов с COVID-19: заявл. 27.11.2023: опубл. 08.12.2023 / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, О.Н. Лесина, А.И. Болгова; заявитель Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620601 Российская Федерация. База данных показателей полиморфизмов генов цитокинов у больных COVID19: заявл. 31.01.2024: опубл. 07.02.2024 / Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, А.И. Болгова, О.Н. Лесина; заявитель Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620360 Российская Федерация. База данных клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19: заявл. 10.01.2024: опубл. 23.01.2024 / А.И. Болгова, О.Н. Лесина, О.А. Зыкова, Н.И. Баранов, Л.А. Ащина; заявитель Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620645 Российская Федерация. База данных показателей полиморфизмов генов Toll-like рецепторов у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести: заявл. 31.01.2024: опубл. 08.02.2024 / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, А.И. Болгова, О.Н. Лесина; заявитель Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
7. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025621201 Российская Федерация. База данных полиморфизмов генов TLR2, TLR4, TLR7 у больных COVID-19: заявл. 16.03.2025: опубл. 17.03.2025 / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, А.И. Болгова, О.Н. Лесина; заявитель Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
8. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025621353 Российская Федерация. База данных полиморфных вариантов генов цитокинов у больных COVID-19: заявл. 11.03.2025: опубл. 25.03.2025 / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, А.И. Болгова, О.Н. Лесина; заявитель Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD-4 – Т-лимфоциты-хелперы

CD-8 – Т-супрессоры

IFN-γ – интерферон γ

IL-6 – интерлейкин 6

IL-10 – интерлейкин 10

NLR – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

TLR – Toll-подобный рецептор

TNF-α – фактор некроза опухоли-α

TNFR1 – рецептор фактора некроза опухоли 1

TNFR2 – рецептор фактора некроза опухоли 2

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГБ – гипертоническая болезнь

ДН – дыхательная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ИЛ-18 – интерлейкин 18

Лф – лимфоциты

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрагиназа

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РБТЛ с ФГА – реакция бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок