

На правах рукописи

НАГУМАНОВ Сергей Владимирович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПНЕВМОНИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Астрахань – 2025

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

Научный руководитель:

Абрашитова Аделя Тафкильевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

ГУБАРЕВА Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент, кафедра внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой

НАУМОВА Елизавета Александровна, доктор медицинских наук, доцент, кафедра факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Белгород

Защита состоится «___» апреля 2025 года в ___ часов на заседании совета 21.2.003.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России <http://astgmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На текущее время особенности течения и лечения COVID-19 являются наиболее приоритетными направлениями исследований в современной клинике внутренних болезней по всему миру [Buttia C., 2023; Sousa G.J.V., 2020]. В условиях дефицита ресурсов здравоохранения очень важно научиться верно оценивать состояние пациента с целью своевременной коррекции терапии и избежания возможного неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [Chu K., 2021; Gallo Marin B., 2021].

Преимущественное поражение легочной ткани при новой коронавирусной инфекции оказывает значительное влияние на течение и исход заболевания, а также вносит существенный вклад в увеличение расходов системы здравоохранения на лечение пациентов с данной нозологией [Batah S.S., 2021; Bösmüller H., 2021].

Использование валидных прогностических инструментов у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, позволит уже в первые дни после госпитализации в стационар усовершенствовать маршрутизацию и дальнейшую тактику ведения, а также повысить вероятность благоприятного исхода у пациентов с данной нозологией [Buttia C., 2023; Gallo Marin B., 2021; Hai C.N., 2024].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на большое количество разработанных прогностических инструментов для пациентов с новой коронавирусной инфекцией за время пандемии, многие из них не получили широкого распространения, поскольку не во всех клинических случаях они демонстрировали хорошую прогностическую точность в своих оценках. Чаще всего снижение прогностической точности разработанных инструментов связано с тем, что они применялись в условиях и в популяциях, отличных от тех, в которых они были разработаны и валидированы. Кроме этого, не стоит забывать тот факт, что со временем предсказательная способность шкалы может меняться,

что побуждает проводить усовершенствование прогностических шкал, чтобы использовать в работе более действенные инструменты.

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов определяется дизайном исследования с применением критериев доказательной медицины, объемом выборки и использованием современных методов клинического и лабораторно-инструментального исследования.

Цель исследования. Усовершенствовать подходы к прогнозированию неблагоприятного исхода пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в условиях стационара.

Задачи исследования

1. Определить клинические и лабораторно-инструментальные особенности у пациентов с неблагоприятным исходом пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

2. Изучить уровни провоспалительных (IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар.

3. Определить в динамике уровни провоспалительных (IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от использованного антицитокинового препарата.

4. Определить уровень неоптерина и изучить взаимосвязь с клинико-лабораторными данными пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар.

5. Выявить независимые предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и изучить их прогностический потенциал.

6. Усовершенствовать существующую модель прогнозирования неблагоприятного исхода пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

Научная новизна исследования

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, проведено комплексное изучение уровней цитокинов IL-6, IL-10, TNF- α и неоптерина в сыворотке крови и проанализирована их взаимосвязь с клинико-лабораторными данными пациентов при поступлении в стационар.

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, проведено изучение динамики уровней цитокинов IL-6, IL-10, TNF- α в сыворотке крови на фоне применения трех антицитокиновых препаратов.

Проведена сравнительная оценка прогностических шкал 4С Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с определением шкалы с наилучшей предсказательной способностью.

Определены независимые факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (IL-6 со значением $\geq 45,5$ пг/мл, неоптерин со значением $\geq 27,5$ нмоль/л, объем поражения легочной ткани $\geq 50\%$). Данные факторы были использованы для модификации прогностической шкалы 4С Mortality Score. Проведен комплексный статистический анализ модифицированной шкалы 4С Mortality Score с определением точки оптимального порогового отсечения для разделения пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с благоприятным и неблагоприятным исходами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучена клиническая характеристика пациентов с пневмонией тяжелого течения, ассоциированной с новой ко-

ронавирусной инфекцией, с определением усредненного общеклинического профиля для пациентов с неблагоприятным исходом заболевания.

Изучена динамика уровней цитокинов IL-6, IL-10, TNF- α в сыворотке крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне применения трех различных антицитокиновых препаратов.

Показано, что повышение уровня неоптерина в сыворотке крови $\geq 27,5$ нмоль/л, уровня IL-6 $\geq 45,5$ пг/мл и объем поражения легочной ткани $\geq 50\%$ следует расценивать как важные прогностические признаки вероятности развития неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.

Обосновано включение показателей: IL-6 со значением $\geq 45,5$ пг/мл, неоптерин со значением $\geq 27,5$ нмоль/л, объем поражения легочной ткани $\geq 50\%$ для модификации шкалы 4C Mortality Score с целью улучшения её прогностической точности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Определена оптимальная точка порогового отсечения модифицированной шкалы 4C Mortality Score для разделения пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с благоприятным и неблагоприятным исходами.

Положения, выносимые на защиту

1. Провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- α ,) и противовоспалительный цитокин (IL-10) имеют схожие профили изменения уровней при применении различных ингибиторов IL-6: повышение IL-6, снижение IL-10 и TNF- α в первые сутки после введения, с последующим снижением концентрации всех трех цитокинов на 10-е сутки.

2. Повышение уровня неоптерина в сыворотке крови $\geq 27,5$ нмоль/л, уровня IL-6 $\geq 45,5$ пг/мл и объем поражения легочной ткани $\geq 50\%$ у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, можно расценивать как независимые прогностические предикторы неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.

3. Модифицированная шкала 4C Mortality Score, дополненная показателями: IL-6 со значением $\geq 45,5$ пг/мл, неоптерин со значением $\geq 27,5$ нмоль/л, объем поражения легочной ткани $\geq 50\%$, имеет лучшую предсказательную способность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией по сравнению с оригинальной шкалой 4C Mortality Score.

Методология и методы исследования

В основе данного диссертационного исследования лежит последовательное применение принципов научного познания, основанных на системном подходе и методах доказательной медицины. Используются общенаучные методы (анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные методы (физикальные, инструментальные и лабораторные методы исследования, статистические методы в медицине).

Степень достоверности и апробация работы

Положения, выводы и рекомендации исследования соответствуют поставленным задачам и получены на основе клинического обследования пациентов с использованием адекватных современных методов, статистического анализа в сопоставлении с литературными данными, аргументированы и логически вытекают из полученных результатов.

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования внедрены в практическую работу инфекционного отделения Многофункционального медицинского центра ГБУЗ АО «ГКБ №3 имени С.М. Кирова». Теоретические положения диссертации используются в процессе обучения студентов, клинических ординаторов и врачей-курсантов на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета и кафедре клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выполнении данной работы на всех этапах: планировании исследования, составлении его дизайна, анализе литературы по изучаемой теме, формировании базы данных пациентов на основании критериев включения/исключения и её ведении на всех этапах исследования, статистической обработке полученных данных с оформлением результатов диссертационного исследования. Автором сформулированы выносимые на защиту основные научные результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации. Автором опубликованы полученные результаты работы в научных журналах.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией у взрослых и детей: прогнозирование течения и исход заболевания».

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп исследования, методов исследования, 4-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полу-

ченных результатов, выводов и практических рекомендаций. Материалы диссертации содержат 44 таблицы, 21 рисунок и 2 клинических примера. Библиографический указатель включает 200 источников, из них 38 отечественных и 162 зарубежных источника на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из цели и задач исследования, обследовано 177 человек. Пациенты были разделены на две группы: 147 пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (основная группа), и 30 соматически здоровых лиц (группа контроля). Выборка основной группы с комплексным лабораторным и инструментальным обследованием осуществлялась в условиях инфекционного госпиталя ГБУЗ Астраханской области «АМОКБ». Группа контроля сформирована из 30 лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани.

Верификация диагноза и лечение пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (НКИ), проводились в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 9-11).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом (заседание ЛЭК от 28 декабря 2022 г., протокол №6). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения являлись: подписанное информированное согласие; возраст 18 лет и старше; идентификация возбудителя новой коронавирусной инфекции (положительный результат мазков со слизистой поверхности носовой и ротовой полости на наличие вирусной РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР; использование одного из ингибито-

ров/блокаторов IL-6 (Тоцилизумаб, Сарилумаб, Олокизумаб) в составе терапии новой коронавирусной инфекции. Гендерно-возрастная характеристика групп обследуемых пациентов представлена в таблице 1. Наиболее распространенными жалобами при поступлении в стационар были повышение температуры тела (89,7%), кашель (76,8%) и наличие одышки (73,7%).

Таблица 1 – Гендерно-возрастная характеристика групп наблюдения

Критерий	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с НКИ (n=147)	Контроль (n=30)	p
Возраст, лет	61 (51;70)	65 (53;71,2)	0,064
Возрастные группы, n (%)			0,253
18-30	4 (2,7)	2 (6,7)	
31-45	21 (14,3)	6 (20)	
46-60	45 (30,6)	7 (23,3)	
61-80	72 (48,9)	11 (36,6)	
старше 80 лет	5 (3,4)	4 (13,3)	
Пол	Муж.	14 (46,7)	0,812
	Жен.	16 (53,3)	

По результатам оценки продолжительности догоспитального периода в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, было установлено, что 71 пациент (48,2%) был госпитализирован на 2 неделе после появления первых симптомов заболевания, 63 пациента (42,8%) были госпитализированы на 3-7 день после появления первых симптомов заболевания, 8 пациентов (5,4%) были госпитализированы в первые три дня после дебюта заболевания и 5 пациентов (3,4%) были госпитализированы с амбулаторным периодом заболевания, превышающим 2 недели.

По результатам анализа данных МСКТ было установлено, что при госпитализации в стационар у 44 (29,9%) пациентов имелся объем поражения легочной ткани, соответствующий КТ-2 (от 25 до 50%), у 71 (48,2%) пациента имелся объем поражения легких, равный 50-75% (КТ-3) и у 32 (21,8%) пациентов объем поражения легочной ткани был более 75% (КТ-4).

Среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, наиболее часто регистрировались следующие сопутствующие нозологические формы: артериальная гипертензия – у 101 (68,7%) пациента, ишемическая болезнь сердца – у 53 (36%) пациентов, сахарный диабет 2 типа у 30 (20,4%) пациентов.

При поступлении в стационар без респираторной поддержки могли обходиться менее 10% пациентов (12 человек — 8,2%). Подавляющему большинству пациентов требовалось проведение респираторной поддержки.

При поступлении каждому пациенту оценивалась тяжесть состояния и вероятность летального исхода с использованием прогностических шкал 4С Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД.

Определение содержания уровней IL-6, IL-10, TNF- α и неоптерина в сыворотке крови осуществлялось методом ИФА, согласно инструкциям производителей наборов (IL-6, IL-10, TNF- α - «Клауд клоун Корп.», Китай), (неоптерин - «Айбиэл интернейшенел ГмбХ", Германия) и оборудования.

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 22.0 (USA), «Microsoft Excel 2007» (USA), «MedCalc» v.23.0.1 (Belgium). С целью выявления независимых факторов риска (предикторов) летального исхода, применялась регрессионная модель Кокса пропорционального риска. Оценка валидности модифицированной шкалы проводилась путем определения её дискриминационной и калибрационной способностей. Различия показателей были статистически значимы при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На начальном этапе мы определили и сравнили уровень неоптерина в группах наблюдения.

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при госпитализации в стационар медианное значение неоптерина было равно 53,4 [25,7; 81,9] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой – 6,4 [4,6; 10,4] нмоль/л ($p < 0,001$).

По результатам анализа уровня неоптерина у больных с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при поступлении в стационар при наличии сопутствующих заболеваний уровень неоптерина составил 55,6 [36,9; 79] нмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов, не имеющих сопутствующей патологии, где медиана уровня неоптерина составила 35,3 нмоль/л ($p < 0,05$).

Уровень неоптерина у больных с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при поступлении в стационар в группе пациентов с КТ-2 составил 33,1 [19,5; 54,7] нмоль/л, с постепенным нарастанием по мере увеличения площади пораженной легочной ткани. В группе пациентов, имеющих объем поражения легочной ткани, равный КТ-3, медиана уровня неоптерина составила 47,3 [28,8; 69,7] нмоль/л, а в группе пациентов с КТ-4 медиана уровня неоптерина составила уже 59,5 [43,4; 81,2] нмоль/л ($p < 0,05$).

В дальнейшем мы предприняли попытку выявить наличие корреляционных связей между уровнем неоптерина и рядом клинико-инструментальных характеристик (возраст, масса тела, продолжительность догоспитального периода, объем поражения легочной ткани по данным МСКТ, уровень сатурации крови без O_2 поддержки, температура тела). Было обнаружена прямая корреляционная связь уровня неоптерина у больных с пневмонией, ассоциированной с НКИ, с объемом поражения легочной ткани по данным МСКТ ($r_s = 0,354$, $p < 0,05$) и корреляционная связь обратной силы с уровнем сатурации крови без O_2 поддержки ($r_s = -0,284$, $p < 0,05$).

Далее нами был выполнен корреляционный анализ между уровнем неоптерина у больных с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при госпитализации в стационар и рядом лабораторных показателей крови. По результатам проведенной работы была выявлена прямая корреляционная связь между показателем неоптерина у больных с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при поступлении и уровнем СРБ ($rs=0,438$, $p<0,05$), с другими изученными лабораторными показателями статистически значимых корреляционных связей не было обнаружено.

На следующем этапе мы определили и сравнили уровни цитокинов в группах наблюдения. Установлено, что в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при госпитализации в стационар медианные значения уровней IL-6, IL-10 и TNF- α статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

Таблица 2 – Уровни IL-6, IL-10 и TNF- α (пг/мл) в группах наблюдения

Показатель, единица измерения	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с НКИ (n=147)	Контроль (n=30)	p
IL-6, пг/мл	68,3 [42,5; 85,2]	3,4 [1,7; 5,5]	<0,001
IL-10, пг/мл	53,3 [37,2; 74,7]	4,5 [2,3; 7,4]	<0,001
TNF- α , пг/мл	21,3 [18,7; 24,5]	5,3 [3,7; 8,2]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни).

При изучении уровней IL-6, IL-10 и TNF- α у больных с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при поступлении в стационар в зависимости от объема поражения легочной ткани по данным МСКТ, было установлено, что медиана IL-6 у пациентов, имеющих средний объем поражения легких (КТ-2) по данным МСКТ, была равна 55,3 [42,2 до 64,5] пг/мл. По

мере увеличения объема поражения легочной ткани было отмечено нарастание уровня IL-6. Так, медиана IL-6 у пациентов со значительным объемом поражения легких (КТ-3) была равна 64,7 [44,7; 75,5] пг/мл, а у пациентов, имеющих субтотальный объем поражения легочной ткани легких (КТ-4), составляла 85,5 [73,2; 108,5] пг/мл ($p < 0,01$).

Аналогичная картина наблюдалась при изучении IL-10. Медиана IL-10 у пациентов, имеющих средний объем поражения легких (КТ-2) при поступлении в стационар, была равна 35,4 [22,5; 52,5] пг/мл. У пациентов со значительным объемом поражения легких (КТ-3) медиана IL-10 была равна 53,7 [38,4; 75,5] пг/мл, а у пациентов с субтотальным объемом поражения легочной ткани (КТ-4) была равна 85,7 [67,5; 97,7] пг/мл ($p < 0,01$).

Схожую динамику продемонстрировали результаты изучения уровня TNF- α . Медиана уровня TNF- α у пациентов с КТ-2 была равна 21,2 [18,4; 23,5] пг/мл, у пациентов с КТ-3 23,3 [20,1; 25,4] пг/мл и 24,6 [22,3; 28,7] пг/мл у пациентов с КТ-4 ($p < 0,01$).

В дальнейшем мы предприняли попытку выявить наличие корреляционных связей между уровнями IL-6, IL-10 и TNF- α и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. Было установлено, что имеется прямая корреляционная связь уровней IL-6, IL-10 и TNF- α у больных с пневмонией, ассоциированной с НКИ, с объемом поражения легочной ткани по данным МСКТ (IL-6 ($r_s = 0,532$, $p = 0,025$), IL-10 ($r_s = 0,330$, $p = 0,047$), TNF- α ($r_s = 0,450$, $p = 0,039$)), а также корреляционная связь обратной силы с уровнем сатурации крови без кислородной поддержки (IL-6 ($r_s = -0,475$, $p = 0,015$), IL-10 ($r_s = -0,213$, $p = 0,037$), TNF- α ($r_s = -0,220$, $p = 0,028$)).

При проведении корреляционного анализа между уровнями IL-6, IL-10 и TNF- α у пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при поступлении и рядом лабораторных показателей крови, были выявлены прямые корреляционные связи с уровнем СРБ (IL-6 ($r_s = 0,285$, $p = 0,031$), TNF- α ($r_s = 0,211$, $p = 0,042$)). С другими изученными лабораторными

показателями статистически значимых корреляционных связей не было обнаружено.

На следующем этапе были изучены особенности динамики IL-6, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови у пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, на фоне применения трех различных ингибиторов IL-6. В соответствии с полученным препаратом были сформированы 3 подгруппы: группа №1 (Тоцилизумаб) – 65 пациентов, группа №2 (Сарилумаб) – 26 пациентов, группа №3 (Олокизумаб) – 56 пациентов.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу и клинико-лабораторным характеристикам. Введение препаратов осуществлялось на 2-4-е сутки от момента госпитализации, дозировка и способ введения были аргументированы действующими на момент проведения исследования Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Уровни цитокинов измерялись при поступлении, спустя сутки после введения препарата и на десятый день нахождения в стационаре. Было установлено, что все три рассматриваемых цитокина имеют схожие профили изменения своего содержания в сыворотке крови, независимо от использованного препарата (Тоцилизумаб, Сарилумаб, Олокизумаб). Через сутки после введения одного из антицитокиновых препаратов отмечалось увеличение уровня IL-6, в то время как у IL-10 и TNF- α было зафиксировано снижение уровней. На 10-й день наблюдения все три показателя демонстрировали тенденцию к снижению.

Из включенных в исследование 147 пациентов благоприятный исход заболевания наблюдался у 81 пациента (55,1%), у 66 пациентов (44,9%) был зафиксирован летальный исход во время пребывания в стационаре (29 мужчин и 37 женщин). Медиана возраста пациентов в группе с благоприятным исходом составила 55,6 [52,7; 58,5] лет и была статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов, где наблюдался неблагоприятный исход – 63,7 [60,5; 66,9] лет ($p < 0,001$).

При изучении возможного влияния коморбидности на исход заболевания у пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами основной группы.

При изучении сроков поступления пациентов в стационар от начала заболевания было отмечено, что средняя продолжительность догоспитального периода у пациентов с благоприятным исходом была равна 7,5 [6,8; 8,1] дней и была статистически значимо меньше по сравнению с группой пациентов с летальным исходом, где средняя продолжительность догоспитального периода составляла 9,2 [8,3; 10,2] дня ($p < 0,005$).

По результатам анализа данных МСКТ ОГК было установлено, что при госпитализации в стационар у пациентов с последующим неблагоприятным исходом наблюдался более выраженный объем поражения легочной ткани по сравнению с пациентами с неблагоприятным исходом. Медиана показателя объема поражения легочной ткани составляла 70 [60; 80] % в группе пациентов с последующим неблагоприятным исходом и 60 [45; 75] % в группе пациентов с благоприятным исходом ($p < 0,05$).

При сравнении лабораторных показателей у больных с пневмонией, ассоциированной с НКИ, в зависимости от исхода заболевания, были обнаружены статистически значимые различия по уровню СРБ. Медиана уровня СРБ была равна 100 [60,3; 137,1] мг/л в группе пациентов с последующим неблагоприятным исходом и была статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом, где медиана уровня СРБ была равна 67,3 [41,2; 122,5] мг/л ($p < 0,05$). Других статистически значимых различий в лабораторных показателях между пациентами изучаемых групп выявлено не было.

По результатам изучения IL-6, IL-10 и TNF- α у пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, в зависимости от последующего исхода заболевания было выявлено, что медиана уровня IL-6 при поступлении в стационар у пациентов с

неблагоприятным исходом 82,2 [71,5; 84,6] пг/мл статистически значимо ($p=0,01$) выше по сравнению с пациентами из группы с благоприятным исходом, где медиана уровня IL-6 была равна 57,1 [53,2; 61,5] пг/мл. Различия в уровнях IL-10 и TNF- α в изучаемых группах не имели статистической значимости.

По результатам изучения содержания неоптерина в сыворотке крови, было выявлено, что медиана уровня неоптерина при поступлении в стационар у пациентов с неблагоприятным исходом была равна 63 [53,5; 83] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами из группы с благоприятным исходом, где медиана уровня неоптерина составляла 45 [25,7; 63,7] нмоль/л ($p=0,002$).

С целью выявления прогностического инструмента с наилучшей предсказательной способностью был проведен ROC-анализ с расчетом показателя AUC для шкал 4C Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД. По результатам проведенного анализа было установлено, что наибольший показатель AUC продемонстрировала шкала 4C Mortality Score, со значением равным 0,769 (доверительный интервал 0,649–0,870; $p=0,001$), что говорит о приемлемом разграничении диагностических групп данным прогностическим инструментом, поэтому, учитывая полученный результат, данная шкала была выбрана для дальнейшего изучения в работе.

В дальнейшем, с целью выявления независимых факторов риска летального исхода, была использована регрессионная модель Кокса пропорционального риска. Переменные включались в первичный однофакторный анализ с условием того, что они не входили в базовый набор параметров для расчета шкалы 4C Mortality Score. Таким образом, было изучено потенциальное влияние следующих переменных: масса тела, продолжительность догоспитального периода, объем поражения легких по данным МСКТ (КТ-2, КТ-3, КТ-4), уровни цитокинов IL-6, IL-10, TNF- α и неоптерина, использование Тоцилизумаба, Сарилумаба, Олокизумаба, а также ряда лабораторных показателей: D-димера, ЛДГ, креатинина,

глюкозы крови, общего белка, альбумина, общего билирубина, гемоглобина, прокальцитонина, лейкоцитов и лимфоцитов. По результатам многофакторного анализа к независимым факторам риска неблагоприятного исхода у пациентов с НКИ были отнесены следующие показатели: IL-6 ($p=0,027$), неоптерин ($p=0,002$), объем поражения легких КТ-3 ($p=0,033$) и КТ-4 ($p=0,023$).

Далее нами была предпринята попытка более углубленно изучить прогностический потенциал некоторых выявленных ранее независимых факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ. Для реализации поставленной задачи нами был использован ROC-анализ с построением ROC-кривой. С помощью данного метода нами был изучен прогностический потенциал уровней IL-6 и неоптерина у пациентов с пневмонией, ассоциированной с НКИ, при поступлении в стационар. Было установлено, что оптимальное пороговое значение соотношения чувствительности и специфичности для IL-6 наблюдается при уровне 45,5 пг/мл (чувствительность=96,7%, специфичность=70,5%), а для неоптерина наиболее оптимальные значения чувствительности и специфичности (100% и 72,1%) соответствуют точке отсечения равной 27,5 нмоль/л.

Далее мы попытались модифицировать шкалу 4С Mortality Score, путем внесения в неё выявленных нами независимых предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с целью улучшения её прогностического потенциала. Для этого таким показателям, как: IL-6 со значением $\geq 45,5$ пг/мл, неоптерин со значением $\geq 27,5$ нмоль/л, объем поражения легочной ткани $\geq 50\%$ были присвоены значения, равные 1 баллу, соответственно, показатели: IL-6 со значением $< 45,5$ пг/мл, неоптерин со значением $< 27,5$ нмоль/л и объем поражения легочной ткани $< 50\%$ получили значения, равные 0 баллов.

Далее нами была проведена оценка валидности модифицированной шкалы 4С Mortality Score путем определения её дискриминационной и калибрационной способностей.

Дискриминационная способность модифицированной шкалы 4C Mortality Score была оценена путем сопоставления площадей под ROC-кривыми (AUC) оригинальной и модифицированной шкалы 4C Mortality Score с помощью z-критерия (метод Делонга) (рисунок 1).

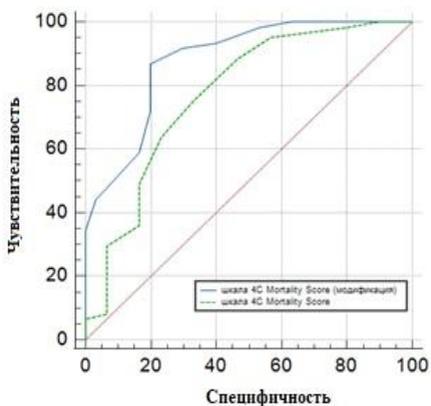


Рис. 1 – ROC-кривые оригинальной и модифицированной шкалы 4C Mortality Score

По результатам проведенного анализа было выявлено, что площадь под ROC-кривой для модифицированной шкалы 4C Mortality Score статистически значимо больше площади под ROC-кривой оригинальной шкалы 4C Mortality Score, что говорит о лучшей дискриминационной способности модифицированной шкалы 4C Mortality Score по сравнению с оригинальной шкалой 4C Mortality Score ($p < 0,001$). Калибрационная способность модифицированной шкалы 4C Mortality Score, оцененная по тесту Хосмера-Лемешоу, продемонстрировала удовлетворительный результат ($\chi^2 = 12,05$, $p = 0,0988$), что позволяет прийти к выводу, что статистически значимое различие между прогнозируемой и наблюдаемой летальностью отсутствует и что результаты расчета шкалы соответствуют наблюдаемым данным.

Модифицированная шкала 4C Mortality Score может принимать значения в интервале от 0 до 24 баллов. По

результатам проведенного ROC-анализа было установлено, что оптимальная точка отсечения (cut-off), согласно критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности (критерий Юдена), достигается при значении, менее или равном 14 баллам. При данном пороге отсечения (14 баллов), модифицированная шкала 4C Mortality Score способна выявить пациентов с неблагоприятным исходом в 86,9% случаев (т. е. имеет чувствительность 86,9%) и предположить благоприятный исход в 80% случаев (т. е. имеет специфичность 80%).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что клиническими и лабораторно-инструментальными особенностями у пациентов с неблагоприятным исходом пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, являются: пожилой возраст (старше 63,7 лет), продолжительный догоспитальный период (свыше 9 дней), поражение легочной ткани ($\geq 70\%$), показатели сатурации ($\leq 87\%$), уровень СРБ (≥ 100 мг/л), уровень IL-6 ($\geq 82,2$ пг/мл), уровень неоптерина (≥ 63 нмоль/л).

2. Определены уровни цитокинов IL-6, IL-10 и TNF- α у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар (IL-6 - 68,3 [42,5; 85,2] пг/мл, IL-10 - 53,3 [37,2; 74,7] пг/мл, TNF- α - 21,3 [18,7; 24,5]). Данные показатели цитокинов были статистически значимо выше ($< 0,001$) в сравнении с контрольной группой (в 20 раз для IL-6, в 12 раз для IL-10 и в 4 раза для TNF- α).

3. Установлено, что все три изученных цитокина (IL-6, IL-10 и TNF- α) имеют схожую динамику изменения уровня в сыворотке крови, независимо от использованного антицитокинового препарата, а именно: увеличение уровня IL-6 и уменьшение уровней IL-10 и TNF- α в первые сутки после введения, с последующим снижением уровня всех трех цитокинов на 10-е сутки.

4. Установлено, что у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при госпитализации в стационар уровень неоптерина был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем неоптерина и объемом поражения легочной ткани ($r_s=0,354$, $p<0,05$), уровнем сатурации крови без кислородной поддержки ($r_s=-0,284$, $p<0,05$), уровнем СРБ ($r_s=0,438$, $p<0,05$).

5. Установлено, что прогностическая шкала 4С Mortality Score, дополненная независимыми предикторами неблагоприятного исхода (IL-6 со значением $\geq 45,5$ пг/мл, неоптерин со значением $\geq 27,5$ нмоль/л и объем поражения легочной ткани $\geq 50\%$), обладает статистически значимой лучшей прогностической точностью по сравнению с оригинальной шкалой 4С Mortality Score у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией. Чувствительность и специфичность модифицированной шкалы 4С Mortality Score составили 86,9% и 80% соответственно, AUC=0,880.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более точной стратификации пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода рекомендовать включение определения уровня IL-6 и неоптерина в сыворотке крови в план комплексного обследования пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, имеющих продолжительный догоспитальный период, выраженный объем поражения легочной ткани и низкие показатели оксигенации на момент поступления в стационар.

2. Рекомендовать в клинической и лабораторной практике использовать пороговые значения, определяющие риск неблагоприятного исхода, уровней IL-6, неоптерина и объема поражения легочной ткани: IL-6 $\geq 45,5$ пг/мл, неоптерин $\geq 27,5$ нмоль/л, объем поражения легочной ткани $\geq 50\%$ у пациентов

с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

3. Рекомендовать к использованию модифицированную прогностическую шкалу 4С Mortality Score, позволяющую с высокой прогностической точностью выделить пациентов высокого риска неблагоприятного исхода пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, которым показана госпитализация в отделение интенсивной терапии для проведения ранней инициации антицитокиновой терапии и более персонализированного подхода при формировании плана ведения пациентов на стационарном этапе.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Оценка эффективности применения антицитокиновых препаратов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / **С.В. Нагуманов**, А.Т. Абдрашитова // **Астраханский медицинский журнал**. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 67-75.

2. Прогностическая роль определения неоптерина при новой коронавирусной инфекции / **С.В. Нагуманов**, А.Т. Абдрашитова // **ВОЛГОГРАДСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 5-10.

3. Предикторная способность неоптерина при COVID-19 / **С.В. Нагуманов**, А.Т. Абдрашитова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – № 6; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33191>

4. Особенности динамики показателей цитокинового профиля на фоне применения ингибиторов интерлейкина-6 при COVID-19 / **С.В. Нагуманов**, А.Т. Абдрашитова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2024. – № 5; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33650>

5. Опыт применения иммунодепрессантов при новой коронавирусной инфекции / **С.В. Нагуманов**, А.Т. Абдрашитова // Сборник статей IV Международной научно-практической конференции «МОЛОДОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ 2024». – Пенза, 30 января 2024 года. – С. 307-310.

6. Клинико-лабораторные характеристики и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, связанной с новой коронавирусной инфекцией / **С.В. Нагуманов**, А.Т. Абдрашитова // Молодые исследователи – современной России: сборник статей VII Международной научно-практической конференции. – Петрозаводск, 2025. – С. 83-95.

7. Усовершенствование модели прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией / **С.В. Нагуманов**, А.Т. Абдрашитова // АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЩЕСТВА, НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ: сборник статей XIX Международной научно-практической конференции. - Пенза, 2025. – С. 213-219.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБУЗ АО	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области
ДИ	доверительный интервал
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НКИ	новая коронавирусная инфекция
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СРБ	С-реактивный белок
ШОКС– КОВИД	Шкала Оценки Клинического Состояния больных с КОВИД-19
AUC	площадь под ROC-кривой
COVID-19	coronavirus disease 2019
IL	интерлейкин
ROC	receiver operating characteristic
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2
TNF- α	фактор некроза опухоли α

НАГУМАНОВ Сергей Владимирович

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПНЕВМОНИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121