

На правах рукописи

ДУБРОВА Владислав Александрович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ
ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

3.1.18. Внутренние болезни

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

Астрахань – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Научный руководитель:

ЕФРЕМОВА Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

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

ПРОКОФЬЕВА Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола

Защита состоится «__» _____ 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 Астраханского 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

Значительное число людей, выздоравливающих от COVID-19, продолжают испытывать персистирующие симптомы, которые в совокупности назвали постковидным синдромом или затяжным COVID. Среди этих осложнений легочный фиброз после COVID-19 является одним из наиболее тяжелых долгосрочных исходов, характеризующийся прогрессирующим рубцеванием легких, хронической дыхательной недостаточностью и снижением качества жизни (Muthiah D. et al., 2025; Niayesh-Mehr R. et al., 2024; Yoo J.W. et al., 2024).

Клинические особенности COVID-19 варьировались от бессимптомных пациентов до пациентов с тяжелыми осложнениями пневмонии, требующими искусственной вентиляции легких, что, как сообщалось, составляло примерно одну пятую часть госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19. (Kim J. et al., 2024; Vreeman E.C.A. et al., 2025).

Пневмония, вызванная COVID-19, показала различные рентгенологические данные, включая картину матового стекла и двустороннюю инфильтрацию всего легкого в случаях острого респираторного дистресс-синдрома. Легочный фиброз, как одно из осложнений таких пневмоний, вызывает остаточные респираторные симптомы, такие как одышка и кашель в течение месяцев (Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., 2025).

После пандемии COVID-19 проведенные наблюдения показали, что пожилой возраст был в значительной степени связан с легочным фиброзом после инфекции COVID-19. Тяжесть заболевания, более высокая начальная потребность в кислороде и некоторые биомаркеры, включая воспалительные цитокины, были предложены в качестве возможных предикторов легочного фиброза после инфекции COVID-19 (Колесников П.Е., Визель А.А., Абашев А.Р., 2024). Однако данные о прогнозировании развития легочного фиброза в отда-

ленном периоде среди пациентов, перенесших тяжелую коронавирусную пневмонию, по-прежнему ограничены.

Степень разработанности темы исследования

Двумя наиболее распространенными респираторными проявлениями COVID являются значительное снижение диффузионной способности легких и связанное с ним интерстициальное повреждение легких. Через год после COVID тяжелого течения частота нарушений диффузионной способности легких и стойкого поражения легких по-прежнему превышало 30%, а у трети пациентов наблюдалось фиброзное поражение легких, которое приводило к инвалидизации пациентов и даже смерти вследствие прогрессирования дыхательной недостаточности.

На данный момент выработаны основные методики диагностики и ведения больных COVID-19, однако не выработаны методики определения вероятности и прогнозирования возникновения тяжелых последствий COVID-19, отдаленных во времени. Настоящее исследование за счет комплексности значительно расширит границы прогнозирования возникновения отдаленных исходов у больных, перенесших COVID-19.

Использование валидных прогностических инструментов у пациентов с пневмонией, связанной 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.

Цель исследования. На основании изучения клинко-патогенетических особенностей ковид-ассоциированной пневмонии и выделения значимых факторов тяжелого течения научно обосновать прогнозирование отдаленных исходов заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-функциональное состояние больных, факторы риска тяжелого течения ковид-ассоциированной пневмонии (ПКА) и особенности клинического течения заболевания, влияющие на формирование отдаленных последствий.

2. Установить особенности нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ПКА и отследить их динамику в течение года после перенесенного заболевания.

3. Исследовать особенности изменений на компьютерной томограмме органов грудной клетки у больных ПКА и их динамику в течение года наблюдения.

4. Определить дифференциально-диагностическую значимость маркера системного воспаления (С-реактивного белка (СРБ)) и фактора фиброза (Transforming growth factor beta – TGF β) у больных ПКА.

5. Обосновать подходы к динамическому наблюдению больных ПКА и разработать модели прогнозирования отдаленных последствий у таких пациентов на основе изучения особенностей их лабораторного и клинико-функционального статуса в процессе наблюдения.

Научная новизна исследования

В работе уточнены научные данные по возможным отдаленным последствиям ПКА в процессе динамического наблюдения за больными в течение года.

Дополнены научные данные об особенностях клинико-функционального статуса, изменениях ФВД и компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) у больных ПКА и их связи с фактором фиброза TGF β и маркерами системного воспаления у больных ПКА.

Впервые установлено, что TGF β – дополнительный маркер, который ассоциируется с тяжестью отдаленных последствий ПКА.

Сформированы критерии и даны рекомендации по формированию группы высокого риска и прогнозированию

возможных отдаленных патологических изменений у больных ПКА.

Создана математическая модель прогноза развития возможных отдаленных фиброзных изменений легких у больных, перенесших ПКА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан способ прогнозирования отдаленных последствий у больных ПКА на основе клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных в процессе наблюдения благодаря использованию созданной математической модели.

Доказана возможность использования маркеров системного воспаления (СРБ) и фиброза (TGF β) для оценки риска формирования отдаленных последствий заболевания.

Методология и методы исследования

Проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертационного исследования. Разработан дизайн исследования, отражающий все этапы выполнения научной работы. Применены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Сформированы две группы пациентов: основная группа – пациенты с установленным тяжелым и крайне-тяжелым течением пневмонии COVID-19 в возрасте 30-60 лет и контрольная группа – клинически здоровые некурящие лица аналогичной возрастной группы. Пациенты основной группы проходили лечение в реанимационном и терапевтическом отделениях ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода» и дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

План проведения научного исследования одобрен на заседании Этического комитета медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (протокол №6 от 19.10.2022 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Тяжесть течения ПКА зависит от возраста пациентов, клиничко-анамнестической картины заболевания при обследовании. Выраженность изменений показателей воспалительных маркеров сыворотки крови и функции внешнего дыхания также зависят от тяжести течения болезни.

2. У больных с ПКА преобладают изменения ФВД по рестриктивному типу. Факторы, которые могут указывать на сохранение нарушений ФВД более 6 месяцев: длительность самолечения до госпитализации, лимфоцитоз, высокая частота дыхательных движений (ЧДД), длительность лихорадки и кашля ($p < 0,05$).

3. Частота сохранения изменений КТ ОГК у пациентов с ПКА тяжелого течения, также как и нормализация показателей томографической картины в течение 6 и 12 месяцев после перенесенной болезни зависит от выраженности дыхательной недостаточности, уровней фермента TGF β и СРБ на момент госпитализации, сохранения изменений ФВД более 3 месяцев, длительности лихорадочного периода и кашля более 10 суток от начала заболевания.

4. Уровни фермента TGF β свыше 21000 пг/мл и СРБ свыше 87 мг/л на момент госпитализации больных можно расценивать как независимые прогностические предикторы неблагоприятного исхода ПКА.

5. Разработанные оценочные таблицы и математические модели по полученным при госпитализации больных данным позволят прогнозировать возможное развитие отдаленных (фибротических) изменений в легких через 12 месяцев после клинического выздоровления с точностью 90,9% (95% ДИ: 84,9-96,9%).

Достоверность и обоснованность результатов

Обеспечена репрезентативность выборки пациентов, собран достаточный объем первичного материала (индивидуальные медицинские карты пациентов, участвовавших в исследовании; проведение исследований (КТ ОГК), использо-

вались разнообразные методы математической и статистической обработки полученных данных, соблюден регламент дизайна диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Цель работы и основные направления ее раскрытия были сформулированы автором. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по данной проблеме и анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников. Лично проводились подбор и курация больных, выполнение запланированных функциональных исследований, оценка данных по шкалам, забор клинического материала. Исследования проводились на базе ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода», ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород. Самостоятельно проведен анализ, статистическая обработка полученных результатов, опубликованы результаты, написаны все разделы диссертационной работы. Вместе с научным руководителем сформулированы выводы и практические рекомендации, которые автор внедрил в работу лечебных учреждений.

Диссертационная работа выполнена на клинической базе кафедры факультетской терапии НИУ «БелГУ».

Апробация работы

Основные результаты были доложены и обсуждались на следующих научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы внутренних болезней и постковидного синдрома» (г. Белгород, 2023 г.); Невский радиологический форум-2023 (г. Санкт-Петербург, 2023 г.); Невский радиологический форум-2024 (г. Санкт-Петербург, 2024 г.); Всероссийская научная медицинская конференция молодых ученых «Респираторная медицина: инновации, проблемы и их решения. фокус на пациента» (г. Москва, 2025 г.); XI Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «ВОЛГАМЕД» (г. Нижний Новгород, 2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения России: терапевтического отделения ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода», в ОГБУЗ «Борисовская ЦРБ», ОГБУЗ «Прохоровская ЦРБ»; а также в учебный процесс на кафедре факультетской терапии НИУ «БелГУ».

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 8 научных работ, из них 4 в изданиях, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 – в издании, индексируемом базой данных Scopus. Получено свидетельство о регистрации базы данных – 1. Получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ – 2.

Объем и структура диссертации

Общий объем диссертационного исследования – 144 страницы печатного текста, включающего 26 иллюстраций и 19 таблиц. Имеет следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, три главы результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки исследования, список литературных источников, приложения. Список литературы состоит из 173 источников, в том числе 21 отечественных и 152 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения научного исследования в соответствии с программой исследования критериями включения и исключения было отобрано 123 пациента с диагнозом ПКА.

Исследование проводилось в реанимационном и терапевтическом отделениях клинической больницы ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода» в три этапа. Группа кон-

троля сформирована из 20 лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Белгорода.

На первом этапе была проведена оценка состояния 123 больных ПКА, которые находились на стационарном лечении в терапевтическом (пульмонологическом) отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в соответствии с критериями включения/исключения (рис. 1).

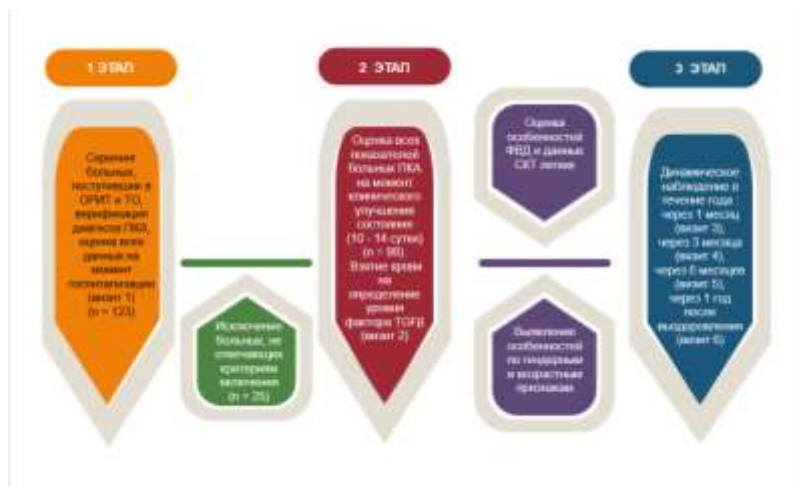


Рис. 1. Дизайн исследования

Критериями включения в основной этап исследования были: возраст больных ПКА от 23 до 80 лет; инфекция SARS-COV2, подтвержденная лабораторно с помощью полимеразной цепной реакции; поражение легких по данным КТ ОГК высокого разрешения.

В критерии исключения из исследования входили письменный или устный отказ больного принять участие в исследовании; наличие острой патологии или декомпенсация со стороны других органов и систем; онкологическая патология; ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30) или недостаточный вес (ИМТ $< 18,5$); наличие какой-либо подтвержден-

ной патологии, имеющей в своей клинической картине или осложнениях признаки нарушения ФВД.

Течение ПКА верифицировали в соответствии с клиническим протоколом лечения больных новой коронавирусной инфекцией, критериев тяжести и терапии COVID-19, составленных на основании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версии 16-18 (18.08.2022-26.10.2023 гг.) и оценки тяжести состояния по шкале SMRT-CO, выраженную в баллах.

На втором этапе, после верификации диагноза было выделено 98 пациентов (средний возраст – $66,54 \pm 11,21$ лет) с диагнозом ПКА. У всех больных был положительный результат мазков со слизистой поверхности носовой и ротовой полости на наличие вирусной РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

1 группу больных составили 58 человек с крайне тяжелым течением ПКА и большим объемом поражения легочной ткани, проходивших лечение в реанимационном отделении ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода» (РО); 2 группу – 40 пациентов с пневмонией тяжелого течения, проходивших лечение в терапевтическом/пульмонологическом отделении (ТО).

Группы были статистически репрезентативны по возрасту, полу, по количеству курильщиков и пациентов с избыточной массой тела ($p > 0,05$). Анамнестически более 70% пациентов занималось самолечением до госпитализации, продолжительность заболевания до госпитализации в среднем составляла $7,0 \pm 0,49$ суток, в том числе в 1 группе – $7,5 \pm 0,70$ суток, во 2 – $6,2 \pm 0,55$ суток ($p > 0,05$). Более 90% ($n=82$) пациентов были направлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи.

Комплекс методов исследования включал клинический осмотр с тщательным физикальным исследованием, расчетом ИМТ, оценку тяжести течения и прогноза по современным шкалам; проведение клинических лабораторных исследова-

ний крови, мочи, общего анализа мокроты, биохимического исследования крови, глюкозы крови натощак. Основные инструментальные методы исследования включали КТ ОГК, пульсоксиметрию, ЭКГ, определение вентиляционных нарушений с помощью метода компьютерной спирометрии при первой возможности при отсутствии противопоказаний.

На втором этапе исследований (визит 2) у всех пациентов определяли уровни фактора $TGF\beta$ и СРБ, в отсутствие лихорадки проводили спирометрию (на 7-10 сутки). Спирометрия в первые дни поступления не делалась из-за тяжести состояния пациентов, проводилась после улучшения самочувствия.

На третьем этапе проводилось динамическое наблюдение за состоянием больных через 1 месяц после выздоровления (визит 3), через 3 месяца (визит 4), через 6 месяцев (визит 5), через 1 год после выздоровления (визит 6) (табл. 1).

Таблица 1 – Алгоритм обследования и динамического наблюдения больных

Диагностический метод	Этап исследования					
	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4	визит 5	визит 6
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+
КТ ОГК	+	—	+/-	+	+/-	+
Пульсоксиметрия	+	+	+	+	+/-	+/-
Опрос	—	+	+	+	+	+
Общий и биохимический анализы крови	+	+/-	+	+/-	—	—
Спирометрия	—	+	+	+	+	+
Определение сыровоточных уровней $TGF\beta$ и СРБ	+/-	+	+	—	—	—

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Полученные данные в ходе исследования демонстрируют, что одышка статистически значимо ($p<0,01$) чаще встречалась у пациентов мужского пола (64,9%), чем женского (48,8%). Даже на фоне проведенной терапии процент наличия одышки у мужчин имел статистически значимые различия по сравнению с показателем у женщин, составляя 56,1% против 24,4% у женщин ($p<0,05$).

Согласно полученным данным, пациенты мужского пола статистически чаще переносят ПКА в более тяжелой форме, о чем свидетельствуют выраженность клинических проявлений и воспалительных маркеров в организме: прямая корреляция мужского пола с выраженностью дыхательной недостаточности (ДН) – $r_s=0,369$ ($p<0,001$), с количеством баллов по шкале SMRT-CO – $r_s=0,264$ ($p<0,05$), с ЧДД в мин. – $r_s=0,259$ ($p<0,05$), обратная корреляция - с уровнем сатурации кислорода – $r_s= -0,301$ ($p<0,01$). Также выявлена обратная корреляционная связь между уровнем сатурации и возрастом больных – $r_s= -0,277$ ($p<0,01$). Эта связь подтверждена и результатами дисперсионного анализа ANOVA ($F=3,28$; $p<0,05$).

Лихорадка и другие воспалительные показатели были статистически значимо выше в 1 группе пациентов; высокие уровни СРБ (38,3 [11, 3;150,9] мг/л) и TGF (20149,1±424,0 пг/мл) в плазме крови прямо коррелировали с тяжестью течения ПКА.

В период поступления больных в стационар для большинства больных ПКА характерна была лейкопения (58,2%), ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (73,5%), лимфоцитоз (74,5%) в общем анализе крови, высокий уровень СРБ (38,3 [11,3; 150,9] мг/л) и фактора TGF-β (20149,1±424,0 пг/мл) в плазме крови, что прямо коррелировало с тяжестью течения пневмонии.

Регресс клинических проявлений, также, как и нормализация воспалительных факторов проходили статистически

значимо быстрее во 2 группе пациентов. Так, отмечено существенное снижение уровня сывороточного СРБ через 10 суток после начала терапии в обеих группах ($p < 0,001$) с сохранением статистически значимых различий между группами – 25,4 [10,0; 76,1] мг/л в 1 группе против 18,0 [8,2; 37,0] мг/л во 2 группе ($p < 0,05$).

Нарушения ФВД в 1,4 раза чаще регистрировались у пациентов 1 группы наблюдения – 90,9% против 65,5% у пациентов 2 группы ($p < 0,01$), а также у пациентов мужского пола – 88,1% против 63,0% у женщин ($p < 0,01$). При этом у женщин несколько преобладали нарушения ФВД по рестриктивному типу, тогда как у мужчин эти типы нарушений ФВД встречались почти с одинаковой частотой. Тяжесть и проявления нарушений ФВД имели статистически значимую корреляционную связь с выраженностью индекса массы тела ($r_s = -0,262$; $p < 0,05$); у пациентов с повышенным весом чаще встречался рестриктивный тип нарушений ФВД – 50,9% против 28,6% ($p < 0,05$).

В динамике наблюдения за больными, перенесшими ПКА, отмечена тенденция к восстановлению ФВД во всех группах уже через 1 месяц после клинического выздоровления. В то же время, нормализация показателей ФВД у женщин происходила быстрее (уменьшение количества больных с 63,0% до 41,3%; $p < 0,05$), чем у мужчин (88,1% против 78,6%; $p > 0,05$).

Через 3, 6, 12 месяцев после клинического выздоровления общий процент сохранения патологических изменений ФВД составил 31,8%, 15,9% и 5,7% соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). При этом нарушения ФВД по рестриктивному типу нормализовались статистически значимо быстрее по сравнению с нарушениями по obstructивному типу ($p < 0,05$), т.е. требовали меньше реабилитационных мер.

К моменту госпитализации частота поражения легких по данным КТ ОГК $> 50\%$ у больных 1 группы в 1,7 раза превышала аналогичный показатель у пациентов 2 группы,

(57,6% против 34,6%; $p < 0,05$), что прямо коррелировало с тяжестью состояния больных по шкале SMRT-CO ($r_s = 0,260$; $p < 0,05$) и повышением уровня фермента TGF β в сыворотке крови ($r_s = 0,228$; $p < 0,05$). В динамике годового наблюдения за больными, перенесшими ПКА, отмечено статистически значимое улучшение по данным КТ ОГК. В то же время более чем у четверти (27,3%) больных через год после перенесенной ПКА сохранялись изменения на КТ ОГК из-за формирования фибротических изменений.

Установлена статистически значимая разница в сохранении остаточных изменений на КТ ОГК в течение 6 и 12 месяцев между группами наблюдения – в эти сроки изменения регистрировались у 51,5% и 39,4% пациентов 1 группы против 25,5% и 20,0 % случаев во 2 группе ($p < 0,05$). То есть, у пациентов 2 группы нормализация показателей томографической картины происходила быстрее.

Сохранение изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК в течение 6 и 12 месяцев после ПКА статистически значимо зависело от возраста ($r_s = 0,270$; $p < 0,05$ и $r_s = 0,260$; $p < 0,05$) и пола ($r_s = 0,248$; $p < 0,05$ и $r_s = 0,232$; $p < 0,05$) пациентов. То есть у мужчин статистически чаще выявлялись фиброзные изменения по КТ ОГК, чем у женщин: через 6 месяцев – 47,6 % против 23,9 %; через 12 месяцев – 38,1% против 17,4% ($p < 0,05$).

Кроме возраста, наличие признаков изменений в легких через 6 и 12 месяцев после клинического выздоровления на КТ ОГК статистически коррелировало с такими клинико-лабораторными показателями воспалительного процесса в легких как: степень ДН ($r_s = 0,494$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,373$; $p < 0,001$), тяжесть состояния больного по шкале SMRT-CO ($r_s = 0,549$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,312$; $p < 0,01$), повышенное количество лимфоцитов во время госпитализации ($r_s = -0,472$; $p < 0,001$ и $r_s = -0,259$; $p < 0,05$), уровень сатурации кислорода ($r_s = -0,465$; $p < 0,001$ и $r_s = -0,307$; $p < 0,01$), СРБ ($r_s = 0,518$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,297$; $p < 0,05$) и TGF β ($r_s = 0,276$; $p < 0,01$ и $r_s = 0,229$; $p < 0,05$) в фазу разгара заболевания, а также наличие нарушений ФВД по

данным спирометрии через 3 месяца после перенесенной ПКА ($r_s=0,416$; $p<0,001$ и $r_s=0,349$; $p<0,001$).

Для построения математической модели прогнозирования вероятности формирования фиброзных изменений в легких по данным КТ ОГК у пациента через 6 месяцев после перенесенной ПКА были выделены две группы: основная группа пациентов ($n=53$), у которых через 6 мес. сохранялись изменения в легких на КТ ОГК и контрольная группа ($n=45$) без признаков нарушений в легочной ткани на КТ ОГК через 6 мес. По результатам корреляционного анализа из 58 показателей было отобрано 13 факторов, которые повышали вероятность сохранения изменений на КТ ОГК ($p<0,05$). По результатам ROC-анализа определено, что прогнозирование риска сохранения признаков изменений в легких на КТ ОГК через 6 месяцев по таким показателям в фазу разгара заболевания, как 2 степень дыхательной недостаточности, количество лимфоцитов более 55%, сатурация кислорода менее 94%, уровень TGF β более 19675 пг/мл обеспечивает чувствительность тестов от 80,7 до 90,3%. Однако их специфичность варьирует в пределах 42,1 – 68,4 %.

Для построения многофакторной математической модели оценки риска сохранения признаков изменений в легких на КТ ОГК через 6 месяцев было выбрано 8 факторов с диагностической значимостью $p<0,05$, которые доступны и удобны для применения в практической медицине. При этом алгоритм построения модели включал вычисление: весовых прогностических (диагностических) коэффициентов (ПК) для каждого фактора с использованием последовательного анализа Вальда; коэффициентов информативности Кульбака (I) для каждого фактора; суммарного балла ПК для каждого наблюдения в группе (Σ ПК); параметров логистической регрессии по суммарным баллам. Первые места среди показателей, определяющих степень риска сохранения изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК через полгода после выздоровления, по показателю информативности Кульбака занимали: уровень СРБ в фазу разгара заболевания >87 мг/л ($I=1,88$),

ЧДД > 23 в 1 мин. ($I=1,28$), количество лимфоцитов более 14% ($I=1,17$) и уровень сатурации кислорода $\leq 94\%$ ($I=1,05$).

Создание математической модели прогнозирования вероятности формирования фиброзных изменений на КТ ОГК у пациента через 12 месяцев после перенесенной ПКА проводили на данных 2 выборочных совокупностей: основная группа пациентов ($n=35$), у которых через 12 месяцев сохранялись изменения в легких на КТ ОГК; контрольная группа ($n=63$) без признаков нарушений в легочной ткани на КТ ОГК в этот период наблюдения.

Проведенный корреляционный анализ позволил из 58 показателей отобрать 11, которые статистически значимо коррелировали с показателем сохранения изменений в легких на КТ ОГК ($p<0,05$) в течение года после клинического выздоровления. Наиболее информативными факторами, указывающими на высокий риск формирования фиброзных изменений в легких у больных, перенесших ПКА, оказались: старший возраст пациентов ($I=1,18$), уровень сатурации кислорода 90% в начале заболевания ($I=0,89$); сохранение нарушений ФВД через 3 мес. после клинического выздоровления ($I=0,73$).

По сумме прогностических коэффициентов для выделенных 11 факторов была построена логистическая регрессия с коэффициентами $b_0 = -5,98$; $b_1 = 0,337$ и вычислены теоретические значения вероятности риска сохранения нарушений на КТ ОГК через год после выздоровления.

Практическая проверка эффективности прогнозирования риска сохранения нарушений в легких на КТ ОГК через 12 месяцев после клинического выздоровления по суммарному баллу выше 18 показала высокую специфичность – 93,8% (95% доверительный интервал (ДИ): 87,8-99,7%), чувствительность – 83,3% (95% ДИ: 68,4-98,2%) и точность предлагаемого метода – 90,9% (95% ДИ: 84,9-96,9%).

Таким образом, разработанные оценочные таблицы и модель логистической регрессии позволяют спрогнозировать возможное развитие отдаленных фибротических изменений в

легких на основании данных, полученных при госпитализации, с точностью 90,9% (95 % ДИ: 84,9-96,9%).

После полученных прогностических уравнений была проведена их проверка на репрезентативной группе лиц (45 больных), которые также лечились в стационаре по поводу ПКА, но в более поздний период. Группа была отобрана с учетом репрезентативности с исследуемыми ранее больными. Результат показал правильность разработанной модели.

ВЫВОДЫ

1. Доказана вариативность характеристик развития ПКА тяжелого и крайне тяжелого течения в зависимости от пола и возраста пациентов. Лица мужского пола преимущественно в старшей возрастной группе имели статистически значимо более тяжелое течение ПКА, субъективная значимость одышки и тяжести дыхательной недостаточности которых имели более интенсивный характер, что коррелировало с изменениями показателей функции внешнего дыхания при спирометрии и сопровождалось статистически значимо более высоким уровнем провоспалительных маркеров при обследовании, приводящих к сохранению значительного процента остаточных изменений в легких.

2. Нарушения функции внешнего дыхания через 10 дней госпитализации регистрировались у 75% больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжёлого течения и прямо коррелировали с оценкой больными тяжести своего состояния ($rs=0,329$, $p<0,05$). В структуре нарушений ФВД преобладали изменения по рестриктивному типу. Статистически значимая положительная динамика отмечалась у пациентов 2 группы, женского пола и при рестриктивном характере изменений ФВД. Факторы, которые могут указывать на сохранение нарушений ФВД более 6 месяцев: длительность заболевания до госпитализации, лимфоцитоз, высокая ЧДД, длительность лихорадки и сохранение длительного кашля ($p<0,05$).

3. Частота сохранения признаков изменений по КТ ОГК у пациентов с ПКА тяжелого течения составила 35,2% через 6 месяцев, а развитие фиброза легких через 12 месяцев после перенесенного заболевания диагностировалось в 27,3% случаев. Факторами, прямо коррелирующими с длительным восстановлением томографической картины легких и риском формирования фибротических изменений ($p < 0,05$) являлись: мужской пол старше 60 лет, выраженность дыхательной недостаточности, повышенные уровни TGF β и СРБ и сохранение изменений ФВД в течение 3 месяцев от начала заболевания.

4. Доказана прогностическая значимость уровня фермента TGF β и СРБ для прогнозирования формирования фибротических изменений легочной ткани больных ПКА через 6 месяцев и 1 год после выздоровления. К группе риска относятся пациенты с повышением уровня фермента TGF β свыше 21000 пг/мл и повышением уровня СРБ свыше 87 мг/л на момент заболевания.

5. Разработанные оценочные таблицы и математические модели позволяют по клинико-анамнестическим и лабораторным показателям, полученным у больных при госпитализации, а также по данным спирографического исследования через 3 месяца после выздоровления, прогнозировать возможное развитие отдаленных (фибротических) изменений по КТ ОГК в легких через 6 месяцев и 12 месяцев после клинического выздоровления с точностью 90,9% (95% ДИ: 84,9 – 96,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ПКА целесообразно назначение контроля КТ ОГК через 1 месяц после заболевания, несмотря на нормализацию клинико-функционального статуса больных ПКА в среднем на 10-14 сутки.

2. На этапе выздоровления после ПКА к группе высокого риска длительного сохранения патологических изменений

и формирования отдаленных последствий ПКА следует относить пациентов с выраженным (более 55%) лимфоцитозом во время госпитализации, значительной ЧДД при госпитализации, длительной лихорадкой во время заболевания, с длительной госпитализацией (более 19 суток по медицинским показаниям), выраженной дыхательной недостаточностью, сохранением изменений ФВД более 3 мес., особенно у пациентов мужского пола и старшего возраста.

3. Пациенты с повышением уровня фермента TGF β свыше 21000 пг/мл и повышением уровня СРБ свыше 87 мг/л на момент заболевания должны быть включены в группу высокого риска возможного формирования фибротических изменений в легких и подвергаться динамическому осмотру и проведению программы профилактических мероприятий.

4. Для оценки риска формирования отдаленных последствий у больных с ПКА и возможности прогнозирования таких возможно использовать предоставленные простые оценочные таблицы.

5. Для участковых и семейных врачей следует помнить о возможности сохранения изменений ФВД и изменений на КТ ОГК продолжительностью до года после перенесенной ПКА и учитывать это при оценке состояния здоровья пациента, а также в дальнейшем при повторном возникновении бронхолегочных заболеваний системы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Прогнозирование фиброза легких и развитие хронической легочной недостаточности у больных, перенесших COVID-19 / Д.Б. Балинян, О.А. Ефремова, Л.А. Камышников, **В.А. Дуброва**, А.Ю. Благова // **Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture**. - 2024. - Том 16, № 1. - С. 361-380.

2. Изучение активности показателей системного воспаления и сурфактантного белка D при хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь с нутритивным статусом пациентов / Ефремова О.А., Благоев А.Ю., Фентисов В.В.,

Оболонкова Н.И., **Дуброва В.А.**, Балинян Д.Б. // **Актуальные проблемы медицины.** – 2024. – Том 47, № 1. – С. 27-40.

3. Особенности нарушений легочной вентиляции в динамике наблюдения за больными, перенесшими COVID-19 / О.А. Ефремова, **Дуброва В.А.**, Камышникова Л.А., Оболонкова Н.И., Болховитина О.А., Балинян Д.Б. // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** - 2023. – Том 18, № 4. – С. 358-362.

4. Роль цитокинов в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких и ожирении / Благов А.Ю., Ефремова О.А., Ходош Э.М., Алейникова К.С., **Дуброва В.А.** // **Ожирение и метаболизм.** – 2022. – Том 19, № 4. – С. 442-448.

5. Прогнозирование фиброза легких и развитие хронической легочной недостаточности у больных, перенесших COVID-19 / Д.Б. Балинян, **В.А. Дуброва** // RESEARCH FORUM – 2024. – С.127-136.

6. Свидетельство о регистрации базы данных №RU 2024621076. Исследование пациентов, перенесших COVID-19 с подтвержденным диагнозом остеопороз / остеопения : № 2024621076 : заявл. 28.02.2024 : опублик. 12.03.2024 / А.А. Добудько, **В.А. Дуброва**, Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, О.Р. Горбунов ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

7. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № RU 2023616626. Комплексная автоматизированная система поддержки принятия решений для ранней персонализированной диагностики остеопороза у постковидных пациентов : №2023616626 : заявл. 21.03.2023 : опублик. 30.03.2023 / **В.А. Дуброва**, А.А. Добудько, Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, Ю.А. Семендяев ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

8. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № RU 2025613075. Программное обеспечение регистрации пациентов с фиброзом легких у больных, перенесших COVID-19 : №2025613075 : заявл. 20.02.2025 : опубл. 03.03.2025 / **В.А. Дуброва,;** заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДН	дыхательная недостаточность
ИМТ	индекс массы тела
КТ ОГК	компьютерная томография органов грудной клетки
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКА	пневмония ковид-ассоциированная
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ФВД	функция внешнего дыхания
ЧДД	частота дыхательных движений
ЭКГ	электрокардиография
TGF β	transforming growth factor β – трансформирующий фактор роста бетта

ДУБРОВА Владислав Александрович

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ
ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

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