

На правах рукописи

ГРИШАЕВА АНТОНИНА АЛЕКСЕЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛЫХ
ФОРМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук Понежева Жанна Бетовна

Официальные оппоненты:

Городин Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО "КубГМУ" Минздрава России.

Петров Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Научно-образовательным отделом МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ.

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

Защита состоится «___» _____ 2023 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «___» _____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) остается актуальной проблемой современного здравоохранения. На сегодняшний день в мире зарегистрировано свыше 634 млн случаев заболевания, в т.ч. 6,61 млн летальных исходов [<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>].

Клинические проявления COVID-19 варьируемы: от бессимптомного течения до развития массивного поражения легких и ОРДС [Агейкин А.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. и соавт. 2022; Huang C., 2020; Yang R, Gui X, Xiong Y., 2020]. Понимание патогенеза развития тяжелых форм позволило добиться значительных успехов в диагностической и лечебной тактике НКИ. Показано, что развитие жизнеугрожающих осложнений и летального исхода при COVID-19 связано с иммунным ответом пациентов [Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р., 2021; REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, 2021]. Дефектный ответ IFN I типа и развитие синдрома активации макрофагов, наблюдающиеся при тяжелом течении COVID-19, приводят к дисрегуляции синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- α и IFN- β , MIP-1 α и MIP-1 β [Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S., 2020].

Обнаруживаемые в ходе биохимического исследования отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений и не являются специфическими. Отмечена корреляция уровней основных маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ и ферритина) с тяжестью течения НКИ и прогнозом заболевания [Raman R, Patel KJ, Ranjan K., 2021].

Активация системы свертывания крови характеризуется повышением в крови таких показателей, как уровни D-димера и фибриногена, что позволяет рассматривать эти показатели в качестве потенциальных маркеров утяжеления инфекции [Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В. и соавт. 2021; Pujhari S, Paul S, Ahluwalia J, Rasgon JL., 2021]. Наблюдаемая при COVID-19 коагулопатия также вносит значимый вклад в развитие тяжелых осложнений, таких как ТЭЛА и ДВС-синдром [Sabbatinelli J, Maticchione G, Giuliani A et al, 2022].

В настоящее время уже выделены ряд предикторов развития тяжелых форм COVID-19. Наличие хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, онкопатология и др., является серьезной предпосылкой развития тяжелых форм инфекции и оказывает существенное влияние на выбор стратегии лечения [Корчагин В.И., Миронов К.О., Гапонова И.И. и соавт., 2022; Нурпейсова А. Х., Алимова Л. К., Понежева Ж. Б., 2021; Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, 2020]. Результаты, полученные в ходе клинико-экспериментальных исследований, и данные об эффективности различных терапевтических подходов к НКИ за 2 года пандемии очень противоречивы. В настоящее время в мире нет единых подходов к тактике ведения больных НКИ [Биличенко Т.Н., 2021; Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р., 2021; Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Мирсаева Г.Х. и соавт., 2021].

Повышение концентрации цитокинов в крови больных COVID-19, таких как IL-1, -6, -10, -12, MIP-1 α , MIP-1 β , отмечалось в значительном количестве исследований [Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah, 2020; Fang Liu, Lin

Li, MengDa Xu, 2020; Tan L, Wang Q, Zhang D, et al, 2020; Thompson M, Kaminski J, Kurt-Jones E, 2021; Wu C, Chen X, Cai Y, 2020; Zhong-yong C, Wei-bin Y, Qiang W, 2021]. Этот так называемый «цитокиновый шторм», являющийся ключевым звеном в патогенезе НКИ, часто приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода [Zhong-yong C, Wei-bin Y, Qiang W, 2021].

Однако до настоящего времени не определены значимые уровни цитокинов и не изучена их динамика в зависимости от исхода инфекции, не определены клинико-диагностические критерии утяжеления и летального исхода COVID-19.

Степень разработанности темы исследования

В ряде исследований показана значимость IL-1, -6, -10, MIP-1 α , MIP-1 β в качестве маркеров прогноза прогрессирования инфекции в патогенезе НКИ [Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah, 2020; Zhao Y, Qin L, Zhang P, 2020; Zheng Y, Zhuang MW, Han L, 2020]. Данные исследования демонстрируют прямую корреляцию цитокинемии с повреждением легких, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом тяжелого течения COVID-19. Высокий уровень данных цитокинов также ассоциировался с тяжелыми формами COVID-19. Однако до настоящего времени не определены значимые уровни повышения цитокинов, а также не проанализирована их диагностическая чувствительность и специфичность.

Определена ключевая роль IL-6 в развитии дисфункции эндотелия, активации комплемента и каскада свертывания крови, что приводит к утяжелению COVID-19 за счет гиперкоагуляции и развития ДВС-синдрома [Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah, 2020]. Имеются данные о роли IL-6 в развитии миокардита и кардиомиопатии [Zhou B, She J, Wang Y, Ma X., 2020]. Это позволяет рассматривать цитокины как возможные маркеры прогноза тяжелых форм COVID-19. Однако в большинстве работ, посвященных НКИ, анализ уровня как IL-6, так и других цитокинов и хемокинов проводился без оценки диагностической значимости каждого показателя и их взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями. Очевидна необходимость дальнейшего изучения особенностей гиперцитокинемии при COVID-19 и определения роли значимых цитокинов в иммунопатогенезе инфекции, что позволит выявить критерии прогноза течения инфекции.

Цель работы

Выявление клинико-иммунологических особенностей тяжелых форм COVID-19 и определение предикторов неблагоприятного исхода.

Задачи исследования

1. Определить клинико-лабораторные особенности тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.
2. Изучить состояние цитокинового статуса у больных тяжелой формой COVID-19.
3. Выявить предикторы неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.
4. Проанализировать исходы COVID-19 при разных схемах терапии.

Научная новизна исследования

Выявлены клинико-лабораторные и инструментальные особенности тяжелых форм COVID-19 и впервые проведена оценка чувствительности и специфичности каждого фактора, определяющего степень тяжести инфекции.

Определен удельный вес основных клинических симптомов инфекции и проведен анализ частоты развития осложнений при тяжелых формах новой коронавирусной инфекции. Впервые установлена диагностическая значимость основных общепринятых лабораторных маркеров периферической крови: уровней лейкоцитов, тромбоцитов, относительного и абсолютного количества нейтрофилов, лимфоцитов, а также прокальцитонина, СРБ, ферритина, активности ЛДГ у больных COVID-19. Определена низкая чувствительность и специфичность основных маркеров развития бактериальных осложнений, таких как уровни лейкоцитов, нейтрофилов и прокальцитонина.

Впервые изучена динамика цитокинового статуса у больных тяжелыми формами COVID-19 и определена диагностическая значимость каждого исследуемого цитокина, что позволило оптимизировать спектр важных иммунологических показателей для оценки тяжести инфекции.

Впервые определены в динамике показатели макрофагальных белков воспаления MIP-1 α и MIP-1 β у больных тяжелой формой COVID-19 и установлено их прогностическое значение как предикторов летального исхода.

Проанализированы различные схемы лечения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 и впервые изучено влияние терапии на исход болезни.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты комплексного и расширенного исследования дополняют сведения об иммунопатогенезе тяжелых форм COVID-19. Определена значимость уровней IL-6, IL-10, IP-10 и макрофагальных белков воспаления, что позволило оптимизировать диагностическую цитокиновую панель и разработать способ прогноза летального исхода новой коронавирусной инфекции.

На современном методологическом уровне представлена характеристика, частота и структура осложнений новой коронавирусной инфекции. Использование логистической регрессии и кластерного бустинга в комплексе с клиническими параметрами позволило определить факторы риска развития осложненного течения и летального исхода.

ROC-анализ показал, что макрофагальные белки воспаления по чувствительности и специфичности превосходят стандартизированные маркеры тяжести и прогрессирования течения COVID-19 (такие показатели, как уровни СРБ, ферритина и активность ЛДГ).

На основании сравнительной оценки различных схем терапии COVID-19 с использованием методов логистической регрессии и кластерного бустинга определены эффекты различных препаратов и их влияние на исход инфекции. Выявлено положительное влияние глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов на исход тяжелых форм COVID-19, показано увеличение риска развития бактериальных осложнений при использовании глюкокортикоидов без антицитокиновой терапии.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертации послужили работы исследователей в области инфекционной патологии, эпидемиологии и статистики. Учитывая поставленную цель исследования, методология написания диссертационной работы основана на системном подходе и включает следующие методы исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом, обобщение. В проспективном наблюдательном открытом сравнительном исследовании в параллельных группах участники распределены в зависимости от исхода инфекции. Дизайн исследования включает применение клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов: описательной, сравнительной непараметрической статистики с использованием современных методик статистического анализа, таких как логистическая регрессия, кластерный бустинг и ROC-анализ. Полученные данные обобщены, проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

- Тяжелая форма COVID-19 чаще регистрируется у пациентов пожилого и старческого возрастов (68%) с отягощенным преморбидным фоном (86%); доля пациентов, имеющих 3 и более патологии, составила 50,5%. Доминирующими симптомами являются: астенический синдром (90%), лихорадка (86%) и одышка (81%).
- Тяжелая форма новой коронавирусной инфекции характеризуется повышением уровней СРБ, ферритина и активности ЛДГ. Показана низкая чувствительность и специфичность данных показателей в качестве маркеров тяжести и прогрессирования инфекции, несмотря на выявленную прямую корреляцию между уровнями IL-6 и СРБ ($r = 0,76$).
- Наиболее частыми осложнениями у больных тяжелой формой COVID-19 являются ОРДС (24,5%), тромбозы (20,5%) и бактериальные осложнения (17%). Наличие дыхательной недостаточности наблюдалось у 67,5% пациентов, сердечной недостаточности – у 32%, полиорганной недостаточности – у 29%, почечной недостаточности – у 18%, печеночной недостаточности – в 9,5% случаев. В структуре бактериальных осложнений преобладали пневмонии (26%) и инфекции мочевыводящих путей (18%). Доминирующими возбудителями были *Klebsiella pneumoniae* (30,8%) и *Acinetobacter baumannii* (23,1%).
- Анализ цитокинового статуса больных тяжелой формой COVID-19 выявил низкий уровень IFN- α и IFN- γ и повышение концентраций IL-6, IL-10, IP-10, MIP-1 α и MIP-1 β . В качестве критериев тяжести инфекции только макрофагальные белки воспаления 1 α и 1 β имели высокую чувствительность и специфичность.
- Критериями неблагоприятного исхода COVID-19 являются: возраст пациентов свыше 65 лет, наличие ишемической болезни сердца и хронической болезни почек, присоединение вторичной бактериальной инфекции, развитие ОРДС и применение ИВЛ.

- Наиболее диагностически значимыми маркерами прогноза летального исхода COVID-19 из всех исследуемых цитокинов являются макрофагальные белки воспаления (MIP-1 α >70 пг/мл и MIP-1 β >50 пг/мл).
- У больных тяжелой формой COVID-19 назначение комбинации тоцилизумаба с ГКС снижало риск летального исхода. Терапия ГКС без ингибиторов рецепторов к IL-6 увеличивала риск развития бактериальных осложнений при COVID-19.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу клинического отдела инфекционной патологии, используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

По материалам диссертации оформлен и получен патент РФ №2780748 от 30.09.2022 («Способ прогнозирования летального исхода у пациентов с тяжелой формой COVID-19»).

Опубликована монография «COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации» (под редакцией д.м.н., профессора Поповой А.Ю. Саратов: Амирит, 2021. 608 с.).

Издано учебно-методическое пособие для врачей «Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах» (Горелов А.В., Понежева Ж.Б., Турапова А.Н., Гришаева А.А., Усенко Д.В., Семененко Т.А. Москва, 2022. 30 с.).

Личное участие соискателя

На всех этапах исследования участие автора выразалось в создании дизайна исследования, определении групп наблюдения с учетом всех критериев включения.

Автором лично осуществлена курация пациентов, создана база данных пациентов, выполнен сбор материала для лабораторного исследования; определены уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Автором самостоятельно проведены статический анализ и оценка полученных результатов, определена научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, проанализированы собственные данные, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинко-иммунологические особенности, а также подходы к диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности новой коронавирусной инфекции.

Материалы исследования представлены на 11 конференциях: «Молекулярная диагностика и биобезопасность» (2021, Москва), онлайн-семинар ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора «COVID-19: новый вызов человечеству» (2021, Москва), XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (2021, Москва), XIV Ежегодный Всероссийский

Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (2022, Москва), VIII Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии Северо-Кавказского региона» (2021, Нальчик), VIII Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (2021, Сочи), «Актуальные вопросы клиники и эпидемиологии инфекционных болезней» («Шамовские чтения» (2021 г., Махачкала), I интернет-конференция «Покровские чтения» (2021, Москва), International Meeting of Emerging Diseases and Surveillance. PS05.13 (2021), VIII Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (2022, Москва), цикл онлайн-семинаров «COVID-19: экспертный опыт работы в условиях пандемии» (2022, Москва).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, коронавирусной инфекции (COVID-19).

Публикации

Научные положения и основные результаты по теме диссертации опубликованы в 19 печатных работах, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации, в соавторстве подготовлены 1 учебно-методическое пособие, 1 монография и оформлен 1 патент РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи и изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами, 47 рисунками. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 284 источника, в том числе 11 отечественных и 273 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора в период с марта по декабрь 2020 г. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Под наблюдением находились 200 пациентов, госпитализированных в ОРИТ государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» (главный врач – Краснова С.В.) с диагнозом: COVID-19, тяжелая форма.

Исследование было сплошным, то есть в него включались все пациенты,

соответствующие критериям включения при отсутствии критериев невключения, имело смешанный дизайн и на разных этапах было проспективным или ретроспективным.

Критерии включения: возраст от 18 до 90 лет; подтвержденный лабораторно COVID-19 у пациента; наличие информированного согласия на обработку персональных данных, участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст младше 18 и старше 90 лет; отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19; наличие беременности, ВИЧ-инфекции, аутоиммунных и онкологических заболеваний в стадии обострения; отсутствие информированного добровольного согласия от больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включающее ежедневный осмотр, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, компьютерную томографию органов грудной клетки и пульсоксиметрию.

В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на 2 группы: группа 1 (благоприятный исход) – 110 человек, группа 2 (летальный исход) – 90 человек (рисунок 1).

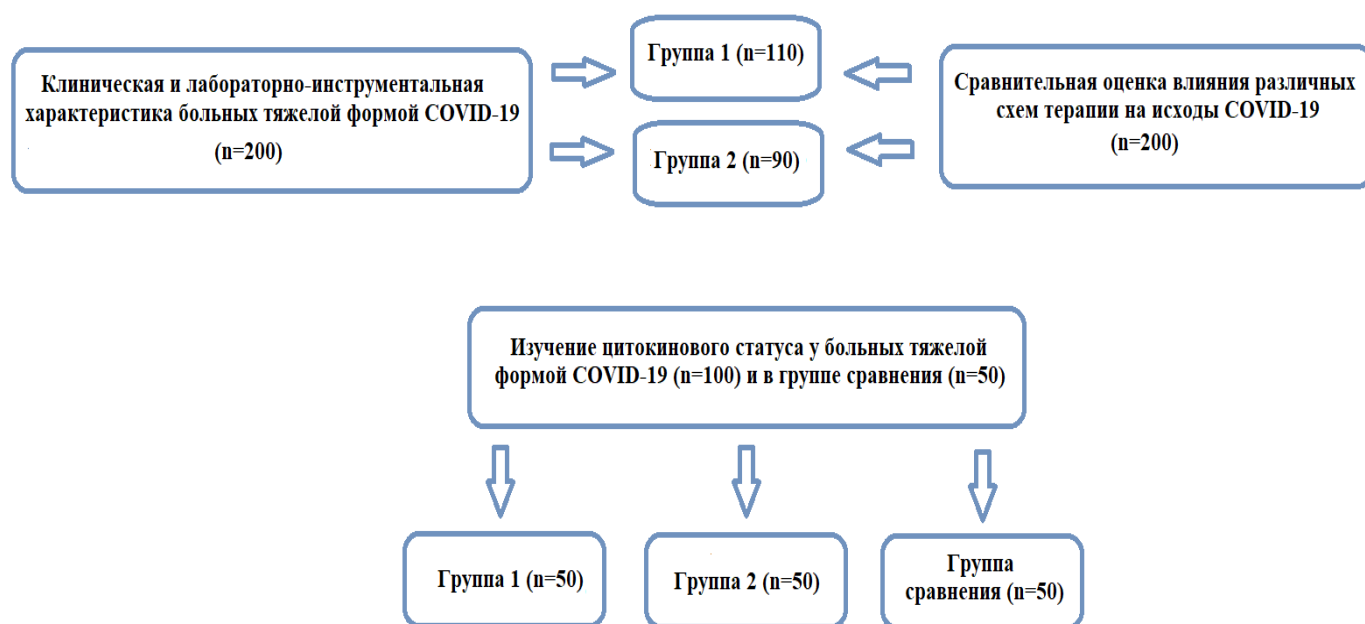


Рисунок 1. Дизайн исследования

Также в исследование были включены 50 пациентов, находившихся на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» с диагнозом «COVID-19, среднетяжелое течение», которые явились группой сравнения, необходимой для адекватного статистического анализа исследуемых показателей цитокинового статуса. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой.

Оценка цитокинового статуса и сравнительная оценка эффективности проводимой терапии осуществлялись ретроспективно в зависимости от исхода.

Описание методов исследования

Всем больным COVID-19 проводилось стандартное обследование: сбор

анамнеза заболевания и жизни, данных эпидемиологического анамнеза, объективный осмотр, анализ клинических проявлений и данных лабораторно-инструментального обследования в динамике. При наличии дополнительных показаний больным проводились электрокардиография, УЗИ и КТ различных органов и систем. Консультации специалистов (хирург, невролог, оториноларинголог, кардиолог) назначались по показаниям.

Полный план проводимых методов обследования представлен в таблице 1.

Таблица 1. План обследования пациентов

Стандартные лабораторные методы (каждые 48 ч при нахождении в ОРИТ)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Общеклинический анализ крови: уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитарная формула. 2. Биохимический анализ крови с оценкой уровня ферритина, СРБ, креатинина, мочевины и активности АЛТ, АСТ и ЛДГ. 3. Коагулограмма: оценка уровня D-димера, МНО
Методы верификации диагноза	Молекулярно-генетический метод (ПЦР) – количественный анализ и определение вируса SARS-CoV-2, гриппа и комплекс ОРВИ
Цитокиновый статус	Метод твердофазного ИФА: IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-10, MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10
Инструментальные методы исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Компьютерная томография органов грудной клетки • Пульсоксиметрия • ЭКГ • ЭХО-КГ и УЗИ органов брюшной полости по показаниям • Магнитно-резонансная томография по показаниям

Показатели клинического анализа крови исследовались на автоматическом гематологическом анализаторе DxH 800 фирмы Beckman Coulter (США). Биохимический анализ крови проводился при помощи биохимического анализатора AU-480 Beckman Coulter (США). Коагулограмма выполнялась с использованием автоматического анализатора гемостаза (коагулометра) ACL TOP 300 фирмы Instrumentation Laboratory Co. (США).

Подтверждение этиологии основного заболевания производилось методом ПЦР: исследование мазков или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты на наличие РНК вируса SARS-CoV-2.

КТ проводилась с использованием аппарата для мультиспиральной компьютерной томографии TOSHIBA AQUILION PRIME. Стадия поражения легких по данным КТ определялась в соответствии с представленной в действующих временных методических рекомендациях экспресс-формой описания результатов КТ, где стадия КТ1 соответствовала объему поражения легких <25%, КТ2 – 25–50%, КТ3 – 50–75%, КТ4 – >75%.

С целью оценки цитокинового статуса больным ($n = 100$) определяли методом твердофазного ИФА в сыворотке крови уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-10, MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10. Уровни цитокинов определялись с использованием наборов Bioscience, с автоматической

обработкой микропланшетным ридером Anthos 2020 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия) при длине волны 450 нм с коррекцией 620 нм с построением стандартной кривой оптической плотности и определением концентрации исследуемых цитокинов согласно инструкциям производителя. Нормы исследуемых цитокинов определялись в соответствии с инструкцией производителя: IFN- α – <10 пг/мл, IFN- γ – <50 пг/мл, IL-1 – <5 пг/мл, IL-6 – <7 пг/мл, IL-10 – <9,1 пг/мл, MIP-1 α – <15,6 пг/мл, MIP-1 β – <7,8 пг/мл, IP-10 – <3,1 пг/мл.

Для решения поставленных целей и задач применялись принятые в доказательной медицине методы статистического анализа. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения.

Сравнение двух групп при анализе показателей, измеряемых в количественной шкале и имеющих нормальное распределение, осуществлялось с применением параметрического t-критерия Стьюдента для независимых групп. В случае неоднородности данных сравнение двух групп проводили непараметрическим критерием Манна–Уитни.

Для нахождения корреляций между клиническими параметрами и интегральными показателями гемограммы использован коэффициент корреляции Пирсона с расчетом уровня значимости. При использовании коэффициента ранговой корреляции оценивают степень связи между показателями, при значении коэффициента $\leq 0,3$ – показатель слабой взаимной связи; при значении 0,4–0,7 – показатель умеренной взаимной связи, значение $\geq 0,7$ расценивалось как высокая корреляционная связь.

Потенциал выбранных клинических показателей как биомаркеров тяжести течения заболевания оценивался при помощи построения ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) и нахождения значений площади под кривой AUC (Area Under Curve). Для количественного описания связи факторов применялся подсчет отношения шансов (OR). Для оценки направленности влияния факторов на исход COVID-19 была использована модель логистической регрессии. Для оценки значимости влияния факторов на исход НКИ использовался алгоритм градиентного бустинга (EXtreme Gradient Boosting).

Статистическая обработка и представление полученных данных производились с использованием программного обеспечения Microsoft Office (Microsoft Excel), среды программирования Python.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности тяжелых форм COVID-19

Основная группа состояла из 200 пациентов с тяжелой формой НКИ, соответствующих критериям включения, из них 116 (58%) мужчин и 84 (42%) женщины.

В возрастной структуре преобладали пациенты пожилого (45,5%) и старческого возраста (22,5%), средний возраст – $63,03 \pm 15,57$ года. Сроки госпитализации пациентов в среднем составили $7,94 \pm 4,48$ дня. Доминирующими симптомами при поступлении были лихорадка (85,5%), одышка (81%) и астенический синдром (89,5%). В момент поступления кислородная поддержка была необходима 91,7% больных.

В структуре сопутствующей патологии преобладали гипертоническая болезнь (68,5%) и ишемическая болезнь сердца (43,5%), наличие 3 и более сопутствующих заболеваний наблюдалось в 50,5% случаев.

Характерными для тяжелых форм COVID-19 изменениями в лабораторных параметрах в группе наблюдения были: повышение уровней СРБ (среднее значение – $126,55 \pm 72,34$ мг/л), ферритина ($732,99 \pm 465,96$ мкг/л) и активности ЛДГ ($604,17 \pm 253,46$ Ед/л). В ходе проведенного ROC-анализа известных маркеров тяжести инфекции в момент госпитализации выявлена низкая чувствительность и специфичность СРБ, ЛДГ и ферритина как маркеров тяжести течения и прогрессирования COVID-19.

В момент госпитализации по данным КТ ОГК выявлено поражение легких КТ3–4 у 63,5% госпитализированных больных в ОПИТ (рисунок 2).

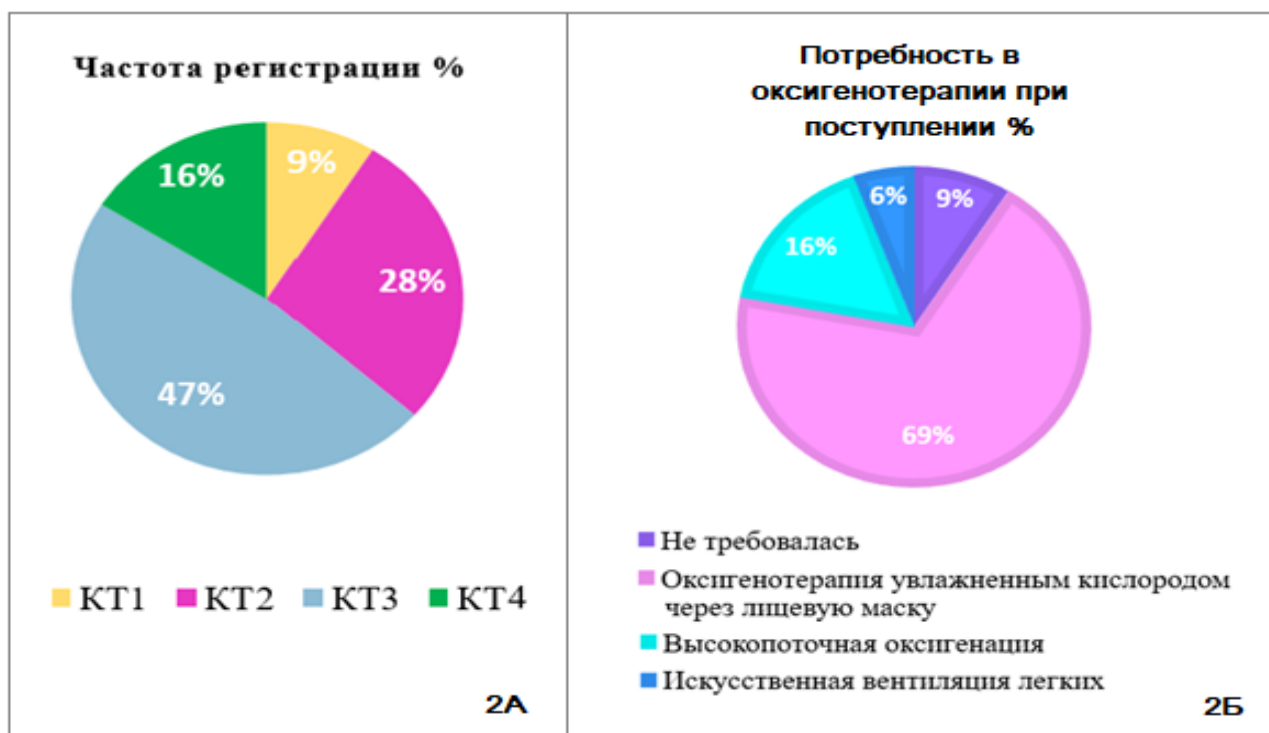


Рисунок 2. Распределение больных по данным КТ (2А) и потребность в оксигенотерапии (2Б) у больных тяжелой формой НКИ

Летальность в группе наблюдения составила 45%, максимальное количество летальных исходов отмечалось у пациентов пожилого (45%) и старческого (22%) возрастов.

Определение предикторов неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции

В группе наблюдения из 200 больных COVID-19 149 (74,5%) поступили, минуя приемное отделение, в ОПИТ напрямую, а 51 (25,5%) человек были переведены в отделение реанимации после нахождения в инфекционных отделениях больницы. При этом сроки пребывания пациентов в инфекционных отделениях варьировались от 1 до 26 суток, в среднем $6,37 \pm 4,7$ суток.

Основными причинами для госпитализации и перевода пациентов в отделение реанимации явились прогрессирующая дыхательная недостаточность (67,5%),

гипотония (14%), угнетение сознания (7,5%), электролитные нарушения (6%) и их сочетания.

В структуре осложнений у госпитализированных больных доминировали дыхательная и сердечная недостаточность и развитие ОРДС (рисунок 3).

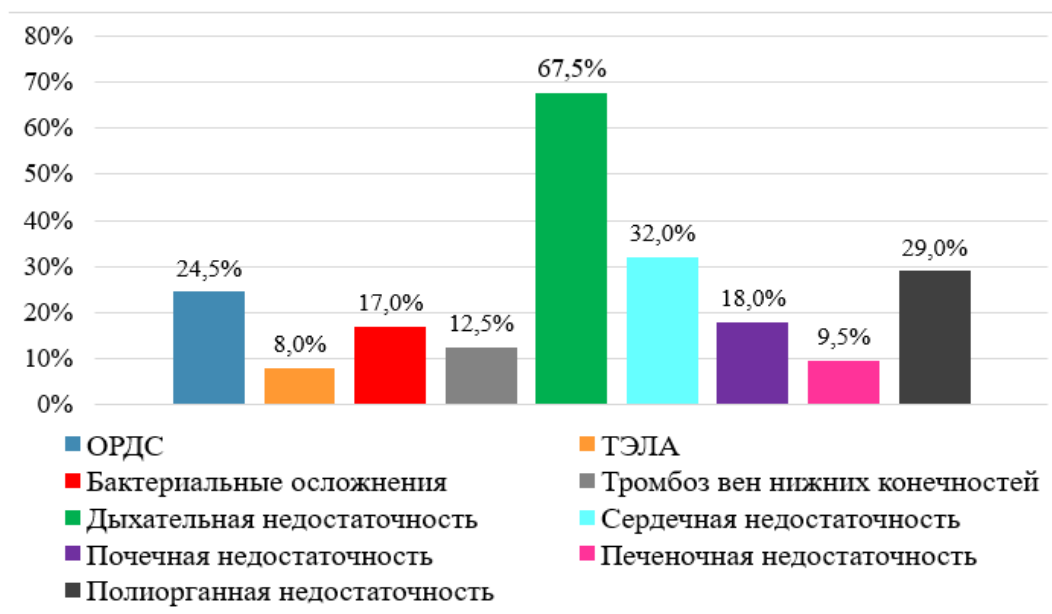


Рисунок 3. Основные осложнения у пациентов с тяжелой формой COVID-19

Среди пациентов, госпитализированных напрямую в отделение реанимации, дыхательная недостаточность отсутствовала лишь у 15 (10,1%) больных, в то время как среди пациентов, переведенных из отделений, при поступлении в ОРИТ в респираторной поддержке не нуждались 28 (14%) больных. Доля пациентов, требующих высокопоточную оксигенацию и инвазивную вентиляцию легких, на момент поступления в стационар среди всех пациентов составила 21,7% ($n = 44$), в период стационарного лечения возросла до 65% ($n = 130$).

В процессе госпитализации в группе 1 увеличение объема поражения легких наблюдалось у 18,2%, в группе 2 – у 21,1%. При этом в группе 1 ухудшение на 1 стадию наблюдалось у 10%, на 2 стадии – у 8,9%, в то время как в группе с летальным исходом ухудшение на 1 стадию было у 4,4%, на 2 стадии – у 10%, на 3 стадии – у 6,7% больных. Регресса изменений в легких за период госпитализации удалось добиться у 28,2% больных в 1-й группе и у 3,3% больных во 2-й группе наблюдения.

Бактериальные осложнения развились у 17% больных, при этом в их структуре преобладали пневмонии (26%) и инфекции мочевыводящих путей (18%).

В структуре бактериальных осложнений преобладали пневмонии (26,4%) и инфекции мочевыводящих путей (17,6%). Среди верифицированных возбудителей преобладали *K. pneumoniae* (30,8%) и *A. baumannii* (23,1%). Из других возбудителей встречались *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecilis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mitis*. Анализ основных маркеров присоединения бактериальной инфекции (уровней лейкоцитов и нейтрофилов, прокальцитонина) выявил низкую чувствительность и специфичность в качестве маркеров развития бактериальных осложнений.

Анализ цитокинового статуса больных тяжелой формой COVID-19 выявил угнетение интерфероновой системы и повышение уровней IL-10 и IL-6 (таблица 2).

Таблица 2. Уровни цитокинов и хемокинов в исследуемых группах при поступлении в ОРИТ

Показатели, пг/мл	Основная группа (n = 100)	Группа сравнения (n = 50)	Референсные значения, пг/мл
IFN- α	0,78 (95% ДИ: 0; 2,25)	0	до 10
IFN- γ	2,24 (95% ДИ: 0,71; 2,96)	0,55 (95% ДИ: 0; 1,09)	до 50
IL-1	9,41 (95% ДИ: 3,99; 14,83)	5,54 (95% ДИ: 0; 11,38)	до 5
IL-6*	159,53 (95% ДИ: 94,14; 224,91)	29,08 (95% ДИ: 10,65; 47,52)	до 7
IL-10*	74,27 (95% ДИ: 40,27; 108,26)	4,26 (95% ДИ: 0,64; 7,89)	до 9,1
MIP-1 α *	103,64 (95% ДИ: 66,86; 140,43)	3,71 (95% ДИ: 0,56; 6,85)	до 15,6
MIP-1 β *	131,12 (95% ДИ: 86,34; 175,91)	7,53 (95% ДИ: 4,64; 10,43)	до 7,8
IP-10*	176,21 (95% ДИ: 138,2; 214,22)	55,67 (95% ДИ: 48,09; 63,25)	до 3,1

* U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$.

Отмечено, что у 11 пациентов основной группы, находившихся на момент поступления в состоянии средней тяжести, наблюдалось утяжеление в период госпитализации, уровень IL-6 был исходно выше, чем в группе пациентов средней тяжести без утяжеления (рисунок 4).

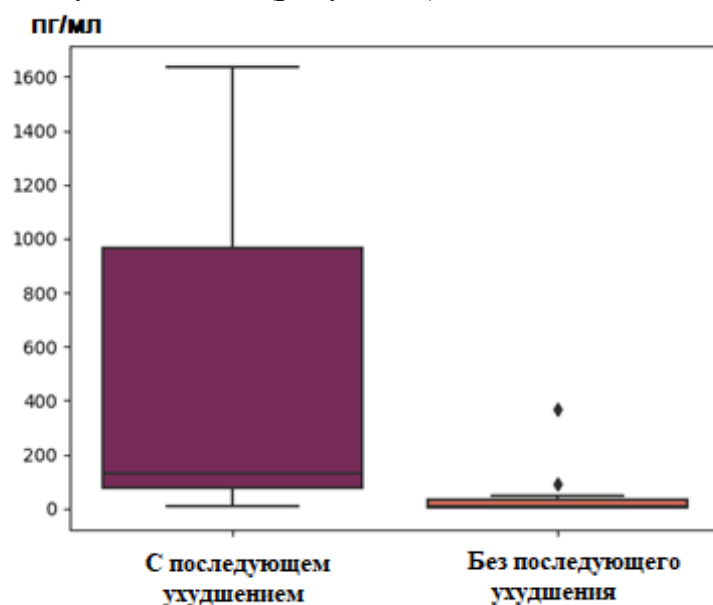


Рисунок 4. Концентрация IL-6 у пациентов средней тяжести в группах с последующим утяжелением и без него

Выявлено, что IL-6 коррелировал с уровнями СБР ($r=0,76$), нейтрофилов ($r=0,65$) и лейкоцитов ($r=0,4$), что говорит о возможности оценки уровня СРБ как ориентира для назначения препаратов МКА к IL-6 и его рецепторам, при исключении бактериальной инфекции.

Уровни MIP-1 α и MIP-1 β были измерены в основной группе на 1, 5, 10-е сутки нахождения пациентов в ОРИТ (рисунок 5).

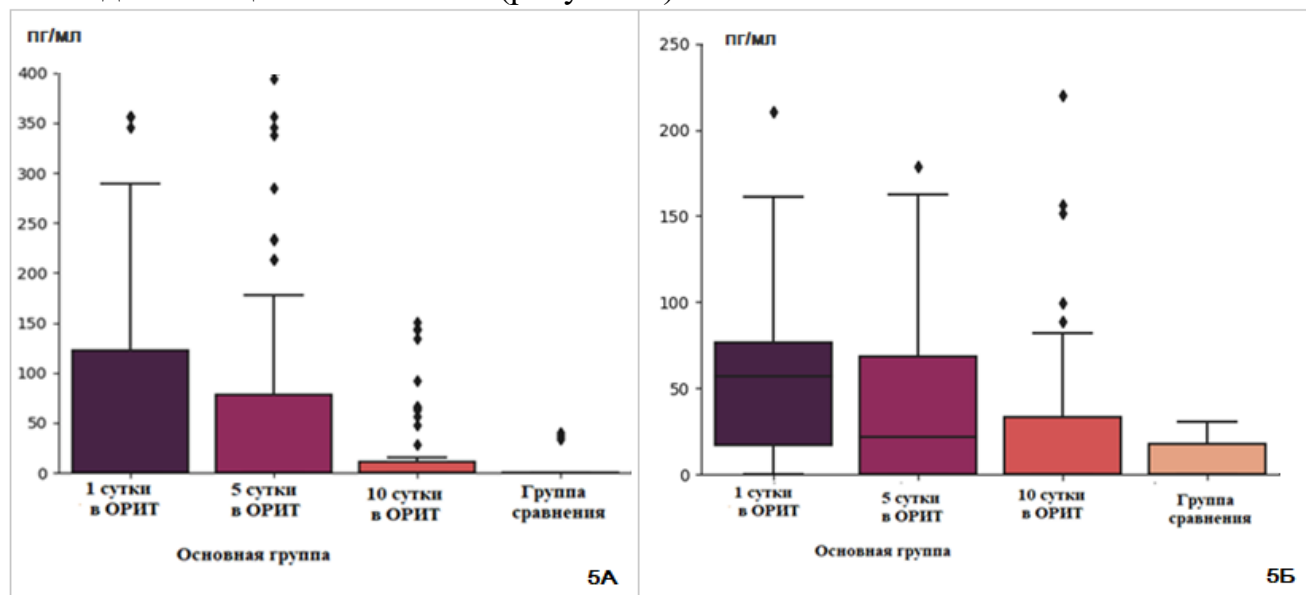


Рисунок 5. Концентрация MIP-1 α (5A) MIP-1 β (5Б) и в сыворотке крови у пациентов разных групп

Концентрация MIP-1 α на момент поступления в ОРИТ была повышена у 31 (31%) пациента основной группы и у 3 (6%) пациентов группы сравнения. Уровень MIP-1 α был достоверно выше у пациентов основной группы в сравнении с группой сравнения на 1-е и 5-е сутки нахождения в ОРИТ, в то время как на 10-е сутки нахождения пациентов в ОРИТ показатели достоверно не отличались в обеих группах (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,053$).

Концентрация MIP-1 β на момент поступления в ОРИТ была повышена у 83 (83%) пациентов основной группы и у 11 (13,2%) пациентов группы сравнения. Концентрация MIP-1 β достоверно выше у пациентов основной группы на 1-е и 5-е сутки нахождения в ОРИТ, в то время как на 10-е сутки показатели значимо не отличались в обеих группах.

Проведенный ROC-анализ определил высокий потенциал MIP-1 α и MIP-1 β в качестве прогностических маркеров тяжелого течения COVID-19, при совместном определении MIP-1 α и MIP-1 β чувствительность составила 86,1%, специфичность – 90%.

Предикторы летального исхода у больных тяжелой формой COVID-19

В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на группы: группа 1 – с благоприятным исходом ($n = 110$), группа 2 – с летальным исходом ($n = 90$). Общая летальность в исследовании составила 45%.

В структуре летальных больных преобладали пациенты пожилого возраста (средний возраст – $66,53 \pm 11,46$ года) с отягощенным преморбидным фоном (88,9%). Наличие ишемической болезни сердца увеличивало риск летального исхода в более

чем 2 раза (OR = 2,466), хронической болезни почек – более чем в 2,5 раза (OR = 2,676).

Проанализирован вклад различных факторов в исход заболевания с помощью модели логистической регрессии (рисунок 6). Показано, что наиболее значимо на исход заболевания влияла необходимость пациентов в ИВЛ и ВПО, увеличение сроков нахождения на ИВЛ.

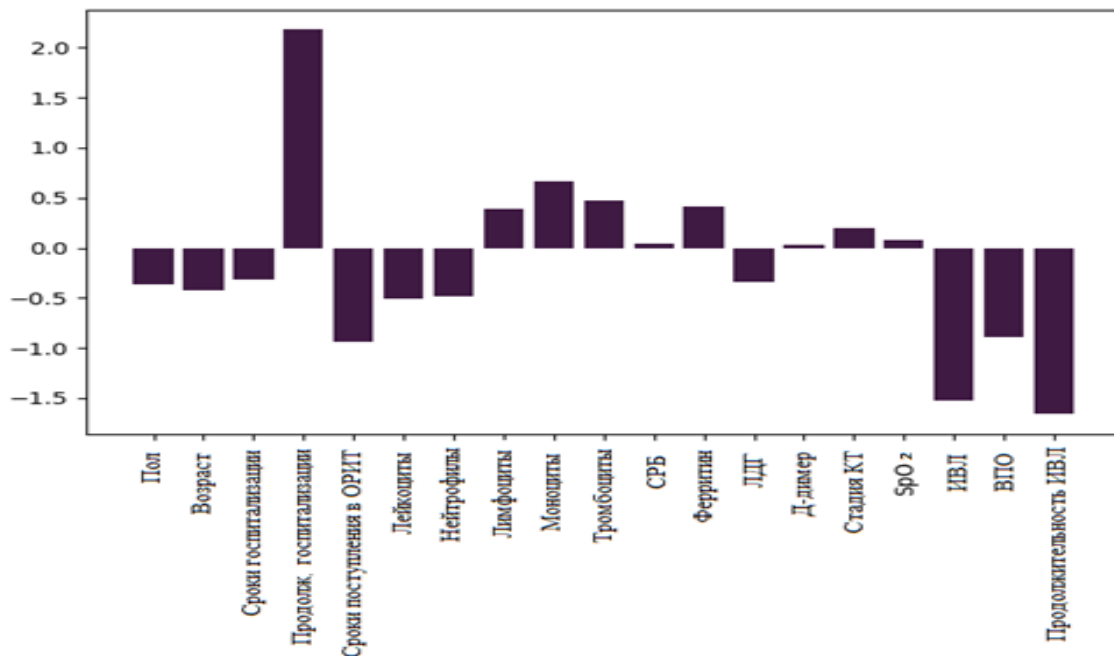


Рисунок 6. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от некоторых факторов

Обнаружено, что риск летального исхода увеличивало развитие ОРДС, ТЭЛА, бактериальных осложнений, сердечной и печеночной недостаточности. Для оценки влияния факторов на исход заболевания использована модель градиентного бустинга (EXtreme Gradient Boosting), представленная (рисунок 7).

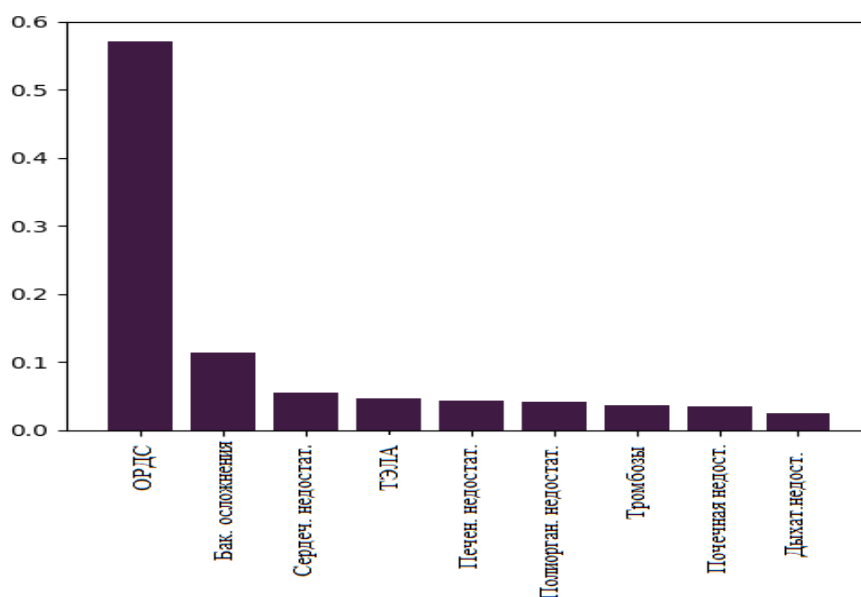


Рисунок 7. Модель градиентного бустинга для оценки влияния осложнений на исход COVID-19

Концентрации IL-1 и IL-6 не имели достоверного различия в исследуемых группах ($p > 0,05$), в то время как уровни IL-10 и IP-10 были статистически выше у пациентов с летальным исходом ($p < 0,05$).

Однако при анализе IL-10 и IP-10 как потенциальных маркеров летального исхода выявлена их низкая чувствительность при достаточно высокой специфичности (рисунок 8).

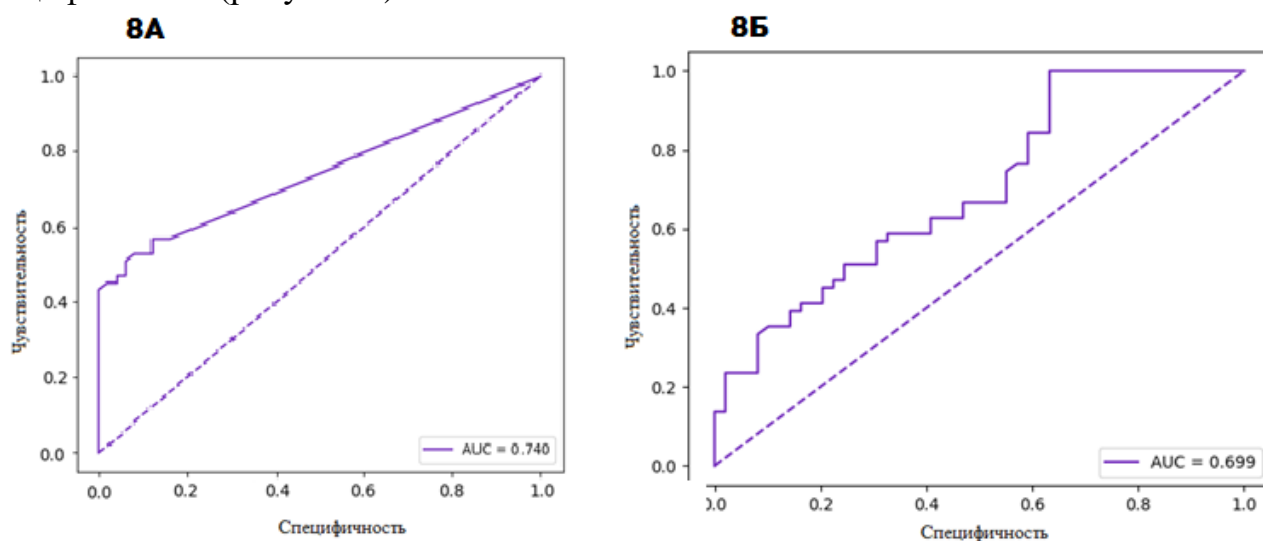


Рисунок 8. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня IL-10 (8А) и IP-10 (8Б) и летальности у пациентов с COVID-19

При анализе диагностической значимости цитокинов выявлена наибольшая значимость в прогнозировании летального исхода повышения концентрации макрофагальных белков воспаления (MIP-1 α , MIP-1 β), в то время как повышение IL-10 и IP-10 имело низкую прогностическую чувствительность.

Ретроспективно была проанализирована чувствительность и специфичность MIP-1 α , MIP-1 β в качестве маркера летального исхода при помощи ROC-анализа (рисунок 9).

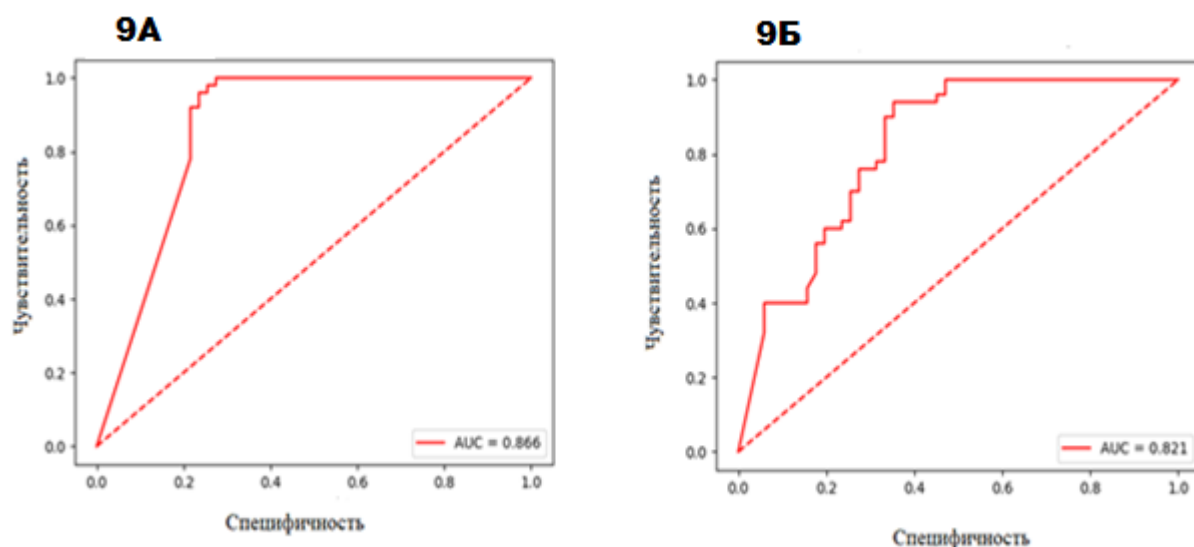


Рисунок 9. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня MIP-1 α (9А) и MIP-1 β (9Б) и летальности у пациентов с COVID-19

МР-1 α имел высокую значимость для прогнозирования летального исхода: чувствительность МР-1 α составила 76,5%, специфичность – 93,8%. МР-1 β также имел высокую значимость для прогнозирования летального исхода: чувствительность составила 70,6%, специфичность – 70%.

Ретроспективный сравнительный анализ проводимых в стационаре терапевтических схем и их влияния на исход новой коронавирусной инфекции

Различные схемы терапии COVID-19 в условиях стационара представлены на рисунке 9.

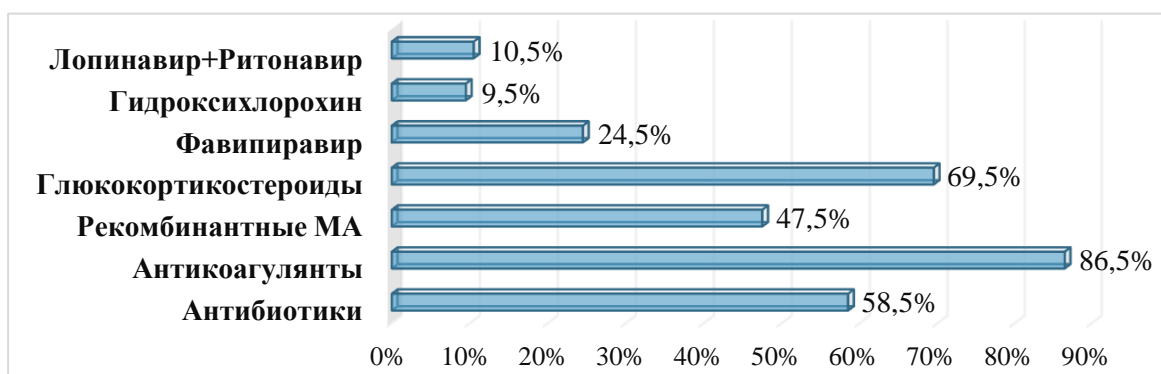


Рисунок 10. Терапия больных тяжелыми формами COVID-19, проводимая в условиях стационара

Анализ проведенной терапии выявил максимальное положительное влияние назначения тоцилизумаба и ГКС (рисунок 10).

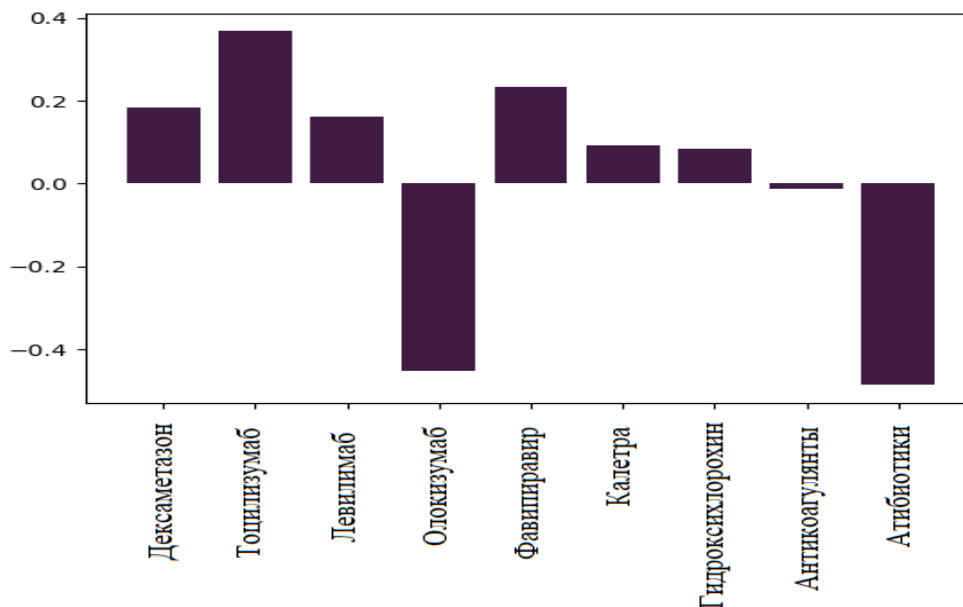


Рисунок 11. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от применяемых препаратов

Обращало на себя внимание отрицательное влияние олоклизумаба и антибактериальной терапии на исход НКИ. При этом применение монотерапии дексаметазона увеличивало шанс развития вторичной бактериальной инфекции более

чем в 2 раза (OR = 2,502). Было отмечено, что комбинированная терапия ГКС с ГИБП не увеличивала риск развития бактериальных осложнений (OR = 0,892).

ВЫВОДЫ

1. Доминирующими симптомами у больных тяжелой формой COVID-19 являются лихорадка, одышка и астенический синдром; дыхательная недостаточность различной степени зарегистрирована в 89% случаев. В структуре заболевших преобладают пациенты пожилого и старческого возраста (68%) с отягощенным преморбидным фоном; наличие 3 и более сопутствующих патологий установлено у 50,5% больных.

2. Установлено, что тяжелая форма НКИ характеризуется лейкоцитозом и тромбоцитопенией у 30% пациентов, а лейкопенией – у 3,5% больных; повышением СРБ – у 96% пациентов, ферритина – у 83%, активности ЛДГ – у 68%. Показана низкая чувствительность и специфичность этих показателей как маркеров прогрессирования инфекции.

3. У больных тяжелой формой COVID-19 отмечены следующие осложнения: дыхательная недостаточность (67,5% пациентов), сердечная недостаточность (32%), полиорганная недостаточность (29%), развитие ОРДС (24,5%), тромбозы (20,5%), почечная недостаточность (18%), бактериальные осложнения (17%) и печеночная недостаточность (9,5%). В структуре бактериальных осложнений преобладают пневмонии (26%) и инфекции мочевыводящих путей (18%), а их основными возбудителями являются *K. pneumoniae* (30,8%) и *A. baumannii* (23,1%).

4. Выявлено, что цитокиновый статус у больных тяжелой формой НКИ характеризуется угнетением интерфероновой системы и повышением IL-6, IL-10, IP-10, MIP-1 α и MIP-1 β . Макрофагальные белки воспаления 1 α и 1 β показали высокую чувствительность и специфичность для определения тяжести течения COVID-19.

5. Подтверждены критерии неблагоприятного исхода инфекции: возраст пациентов старше 65 лет, наличие ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, присоединение бактериальных инфекций и развитие ОРДС. Анализ логистической регрессии выявил, что применение ИВЛ является наиболее значимым фактором для прогноза летального исхода.

6. Установлено, что в группе пациентов с летальным исходом достоверно повышены уровни IL-10, IP-10, MIP-1 α и MIP-1 β . Для IL-10 и IP-10 показана высокая специфичность (88 и 77,6% соответственно) при низкой чувствительности (56,9 и 45% соответственно). В качестве прогностического маркера летального исхода выявлена высокая чувствительность и специфичность показателей MIP-1 α (>70 пг/мл) и MIP-1 β (>50 пг/мл).

7. На модели логистической регрессии прогнозирования исхода у больных тяжелой формой COVID-19 показано максимальное положительное влияние комбинированного применения тоцилизумаба и ГКС. Установлено, что назначение ГКС без ингибиторов рецепторов IL-6 увеличивает риск развития вторичной бактериальной инфекции.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования осложненного течения НКИ необходимо учитывать следующие факторы риска: возраст старше 65 лет, дыхательная недостаточность II степени, наличие хронической болезни почек и ишемической болезни сердца.
2. Применение ГИБП целесообразно у пациентов в состоянии средней тяжести с наличием дыхательной недостаточности, высоким уровнем IL-6 и/или СРБ, поражением легких (КТ1–2).
3. Назначение ГКС без антицитокиновой терапии у больных с COVID-19 возможно только после исключения бактериальной инфекции.
4. Для прогнозирования исхода НКИ рекомендуется определение уровня макрофагальных белков воспаления (MIP-1 α и MIP-1 β).

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- необходим поиск более эффективных маркеров присоединения вторичных бактериальных осложнений;
- необходима дальнейшая оценка эффективности известных лекарственных препаратов, а также поиск новых эффективных средств этиотропной и патогенетической терапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. Понежева Ж. Б. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона α -2b в условиях пандемии COVID-19. / Понежева Ж. Б., Гришаева А. А., Маннанова И. В., Купченко А. Н., Яцышина С. Б., Краснова С. В., Малиновская В. В., Акимкин В. Г. // Лечащий Врач. 2020; 12 (23): 56-60. DOI: 10.26295/OS.2020.29.66.011 *
2. Маннанова И.В. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19. / Маннанова И.В. Семенов В.Т., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., Гришаева А.А., Мелехина Е.В., Плоскирева А.А., Николаева С.В., Малеев В.В. // РМЖ. 2021;4:22-25 *
3. Гришаева А.А. Некоторые клинико-лабораторные особенности больных тяжелой формой COVID-19 Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. / Гришаева А.А., Понежева Ж.Б., Маннанова И.В., Алешина Н.И., Ченцов В.Б., Краснова С.В. // COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика: сборник тезисов Онлайн-конгресса с международным участием (28–29 апреля 2021 г., Москва) / под ред. Академика РАН В.Г. Акимкина. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021
4. Гришаева А.А. Анализ цитокинового статуса у летальных больных COVID-19. / Гришаева А.А., Понежева Ж.Б., Алешина Н.И., Коваленко Т.М., Ченцов В.Б., Краснова С.В. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 24–26 мая 2021 года. – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2021.-с.52
5. Гришаева А.А. Анализ показателей макрофагального воспаления у больных тяжелой формой COVID-19. / Гришаева А.А., Понежева Ж.Б., Алешина Н.И., Коваленко Т.М., Ченцов В.Б., Краснова С.В. // Инфекционные болезни в

- современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 24–26 мая 2021 года. – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2021.-с.52
6. **Гришаева А.А.** Клинико-лабораторные особенности течения Clostridium Difficile ассоциированной диареи у больных COVID-19. / **Гришаева А.А.**, Алимova Л.К., Бурдакова Е.А., Домкина А.Н., Понежева Ж.Б. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 24–26 мая 2021 года. – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2021.-с. 53
 7. **Гришаева А. А.** Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19. / **Гришаева А. А.**, Понежева Ж. Б., Чанышев М. Д., Плоскирева А. А., Маннанова И. А., Алешина Н. И., Ченцов В. Б., Краснова С. В. // Лечащий врач. 2021 2021; 6 (24): 48-51. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.010 *
 8. **Гришаева А.А.** Показатели макрофагальных белков воспаления при COVID-19. / **Гришаева А.А.**, Алимova Л.К, Понежева Ж.Б. // Материалы VIII всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЕ И ОСОБО ОПАСНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ», Сочи, 26 – 29 октября 2021 год .-с. 24
 9. Понежева Ж.Б. COVID-19: клиника, иммунопатогенез и обоснование терапии. / Понежева Ж.Б., **Гришаева А.А.**, Алимova Л.К., Малеев А.В. // Сборник материалов II международной научно-практической конференции по вопросу противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям. Санкт-Петербург, 09–10 декабря 2021 года. с. 113-114
 10. **Гришаева А.А.** Макрофагальные белки воспаления как маркеры тяжелого течения COVID-19. / **Гришаева А.А.**, Понежева Ж.Б., Чанышев М.Д., Алешина Н.И., Мясникова М.А., Краснова С.В. // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. - 2022 - 12(1). - с. 35–8 *
 11. Понежева Ж.Б. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. / Понежева Ж.Б., **Гришаева А.А.**, Алимova Л.К., Бурдакова Е.А., Макашова В.В., Краснова С.В. // Терапия. - 2022 - 3 - с. 7–13 *
 12. Понежева Ж.Б. Возможности профилактики и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции. / Понежева Ж.Б., **Гришаева А.А.**, Бурдакова Е.А., Макашова В.В., Астрина О.С., Усенко Д.В. // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. - 2022 - 12(2). - 70–6 *
 13. Бурдакова Е.А. Клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений COVID-19 у госпитализированных больных. / Бурдакова Е.А., **Гришаева А.А.**, Шапиева Н.Т. и Алимova Л.К., Домкина А.М., Жидков Л.С., Понежева Ж.Б. // Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 46–50. *
 14. Алимova Л.К. Клинико-лабораторные особенности ко-инфекции COVID-19 и менингококковой инфекции. / Алимova Л.К., **Гришаева А.А.**, Бурдакова Е.А., Шапиева Н.Т., Домкина А.М., Круглов А.Н., Понежева Ж.Б. // Инфекционные болезни. 2022; 20(3): 98–103. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-98-103 *
 15. **Гришаева А.А.** Уровень IP-10 у больных COVID-19. / **Гришаева А.А.**, Понежева Ж.Б., Усенко Д.В., Шабалина С.В., Цветкова Н.А. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XIV

Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 28–30 марта 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2022 – С. 49-50.

- 16. Гришаева А.А.** Бактериальные осложнения у больных тяжёлой формой COVID-19. / **Гришаева А.А.**, Понежева Ж.Б., Чаньшев М.Д, Краснова С.В. // Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций. Материалы международной научно-практической конференции, Уфа. - 2022. - С.20.
- 17. Гришаева А.А.** Клиническая значимость макрофагальных белков воспаления при тяжелых формах COVID-19. / **Гришаева А.А.**, Понежева Ж.Б., Чаньшев М.Д. // Материалы IX всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», Сочи. — Краснодар: ОАО «Полиграф-ЮГ». -2022.- С. 61
- 18. Andrei E.** Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection. / Andrei E. Samoilov, Valeriia V. Kaptelova, Anna Y. Bukharina, Olga Y. Shipulina, Elena V. Korneenko, Stepan S. Saenko, Alexander V. Lukyanov, **Antonina A. Grishaeva**, Antonina A. Ploskireva, Anna S. Speranskaya & Vasilii G. Akimkin. // BMC Infect Dis 21, 959 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06664-w>
- 19. Antonnina Grishaeva.** MIP-1a and MIP-1b in serum as potential markers of the severe course. / **Antonnina Grishaeva**, Zhanna Ponezheva, Mikhail Chanyshv, Antoninna Ploskireva, Denis Usenko, Natalia Tsvetkova, Khadizhat Omarova, Natalia Pshenichnaya. // COVID-19, International Meeting of Emerging Diseases and Surveillance. PS05.13

* поименованы в перечне ВАК

Результаты диссертационного исследования включены в монографию «COVID-19: Научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации» под редакцией д.м.н., профессора Поповой А.Ю.-Саратов:Амирит,2021.-608с., учебно-методическое пособие «Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах.»– Москва, 2022. – с.30// Горелов А.В., Понежева Ж.Б., Турапова А.Н., **Гришаева А.А.**, Усенко Д.В., Семененко Т.А.

Получен Патент № 2780748 РФ от 30.09.22. Способ прогнозирования летального исхода у пациентов с тяжелой формой COVID-19 / Понежева Ж.Б., **Гришаева А.А.**, Усенко Д.В., Горелов А.В., Акимкин В.Г.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИФА – иммуноферментный анализ
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МА – моноклональное антитело
МНО – международное нормализованное отношение
НКИ – новая коронавирусная инфекция
ОГК – органы грудной клетки
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СРБ – С-реактивный белок
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
АСЕ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
IP – интерферон- γ -индуцибельный белок
IL – интерлейкин
IFN – интерферон
MCP – моноцитарный хемоаттрактантный белок
MIP – макрофагальный белок воспаления
TNF- α – фактор некроза опухоли- α