

На правах рукописи

КУРМАЕВА Асия Шаукатовна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ANXA5 И ИНДЕКСОВ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ
ПРИ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2**

3.1.18. Внутренние болезни

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

Астрахань – 2024

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

Научный руководитель:

ПРОКОФЬЕВА Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

ОСИПОВА Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, профессор кафедры

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

Защита состоится «___» сентября 2024 г. 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 «___» _____ 2024 г.

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

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. SARS-CoV-2 – это высоко-контагиозный коронавирус, идентифицированный в конце 2019 года и вызвавший пандемию острого респираторного заболевания, получившего название COVID-19. Особенностью его является развитие серьезных постковидных последствий [Hussien N. R., 2021; Patil S. N., 2023]. При пневмонии особенно важен прогностический алгоритм разрешения патологического процесса, который позволяет интенсифицировать диагностическое и терапевтическое воздействия в отношении лиц с неблагоприятным прогнозом [Cheng J.Y., 2023; Pervizaj-Otuqaj L., 2023]. Биохимические маркеры воспаления в ряде случаев опережают морфологические изменения в тканях и поэтому могут рассматриваться как ранние критерии развития заболевания и разрешения патологического процесса [Ali S.S., 2023; Davitt E., 2022]. Интерес представляет выявление и анализ процессов апоптоза у пациентов с организуемой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [Duong-Quy S., 2023; Pyicheva T.N., 2022].

Известно, что развитие пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, находит отражение в содержании циркулирующих маркеров апоптоза и индексов клеточной реактивности, изучение которых играет важную клинико-диагностическую и прогностическую роль [Xiang M., 2022]. Одним из таких маркеров является аннексин А5 (ANXA5), который обладает мощной биологической активностью. Простыми и информативными показателями являются гематологические индексы клеточной реактивности, такие как ЛИИ и НЛИ [Geltser B.I., 2020]. Выявление механизмов нарушения регуляции апоптоза при организуемой пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, позволит определить клинические и функциональные особенности течения данного заболевания. Исследование частоты встречаемости интактных клеток и патологических клеточных форм (ANXA5+7AAD-клетки) у лиц данной группы

позволит оценить течение воспалительного процесса, предупредить нарушение микроциркуляции и фиброобразования, острого респираторного дистресс-синдрома и других осложнений [Guiot J., 2023; Schwensen H.F., 2021].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на большое количество экспериментальных данных, в современной российской медицинской литературе до сих пор остаются не исследованными показатели клеточного апоптоза в комплексе с результатами традиционных лабораторно-инструментальных методов исследования при пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2. Таким образом, необходимым представляется изучение особенностей исходов пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, учитывая данные по выявлению наиболее значимых прогностических факторов течения заболевания.

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

Цель исследования. Оптимизация прогнозирования развития пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на основе изучения клинико-функциональных показателей, уровня ANXA5 и индексов клеточной реактивности – лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ).

Задачи исследования

1. Определить уровень ANXA5 и частоту встречаемости гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на этапе стационарного лечения в динамике.
2. Изучить уровень ANXA5 и частоту гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-

2, в динамике (через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе).

3. Определить показатели ЛИИ и НЛИ с определением частоты встречаемости повышенных их значений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на стационарном этапе лечения в динамике.

4. Определить показатели ЛИИ и НЛИ с определением частоты встречаемости их повышенных значений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на амбулаторном этапе (через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе).

5. Определить пороговые уровни предикторов развития пульмональных осложнений с помощью ROC-анализа.

6. Разработать алгоритм прогнозирования развития пульмональных осложнений в течение 6 месяцев после выписки из стационара у больных с организуемой пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Научная новизна исследования

Определены уровни ANXA5 и частота встречаемости гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике (при поступлении, выписке из стационара и через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе).

Определены показатели ЛИИ и НЛИ с определением частоты встречаемости повышенных их уровней у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике (при поступлении, выписке из стационара и через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе).

Теоретическая и практическая значимость работы

Дана комплексная оценка взаимосвязей между исходами пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, и ANXA5, индексами клеточной реактивности (ЛИИ и НЛИ).

Определены пороговые уровни предикторов развития пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с помощью ROC-анализа.

Разработан алгоритм прогнозирования развития пульмональных осложнений в течение 6 месяцев после выписки из стационара у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлено, что уровень ANXA5 у больных с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на этапах стационарного лечения был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Шанс выявления гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был в 2,43 раз выше, чем в группе контроля. Через 6 месяцев амбулаторного наблюдения уровень ANXA5 не достигал уровня данного показателя в группе контроля.

2. Установлено, что показатели ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на этапах стационарного лечения были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Через 6 месяцев амбулаторного наблюдения показатели ЛИИ и НЛИ не достигали значений в группе контроля.

3. Выявлены прямые корреляционные связи между уровнем ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и рядом клинико-инструментальных характеристик и возрастом пациентов, количеством сопутствующих заболеваний, а также корреляционные связи обратной силы с уровнем сатурации крови.

4. Результаты валидизации разработанного алгоритма прогнозирования развития пульмональных осложнений на независимой выборке пациентов в течение 6 месяцев после выписки из стационара у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, подтверждают его прогностическую эффективность.

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 отделения пульмонологии ГБУЗ АО АМОКБ и ГБУЗ АО «ГКБ №2 имени братьев Губиных». Теоретические положения диссертации используются в процессе обучения студентов, клинических ординаторов и врачей-курсантов на кафедрах кардиологии ФПО и госпитальной терапии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах исследования: выполнен аналитический обзор литературы; разработан дизайн исследования; проведены обработка медицинской документации, отбор и клиническое обследование больных; принято участие в проведении инструментальных исследований, подготовке биологического материала к лабораторным исследованиям; выполнена статистическая обработка результатов исследова-

ния; проведены анализ и интерпретация полученных данных; сформулированы научные выводы, положения, выносимые на защиту; предложены практические рекомендации. Доля участия автора в выборе научно-методологических подходов и формировании дизайна исследования – 100%, обследовании пациентов и получении первичного материала – 85%, анализе и обобщении полученных данных – 100%.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом 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 10 научных работ, из них 7 – 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

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка условных сокращений. Текст диссертации представлен на 158 страницах машинописного текста и содержит 65 таблиц, 8 рисунков и 4 клинических примера. Библиографический список включает 276 источников, из них 29 – отечественных и 247 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из цели и задач исследования, обследовано 120 человек. Пациенты были разделены на две группы: 90 пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (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 «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Группа контроля сформирована из 30 лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани.

Верификация диагноза и лечение пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, проводились в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 13.1-16).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом (заседание ЛЭК от 30 декабря 2021 г., протокол №3). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения являлись: документированный диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)», наличие у пациентов пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Гендерно-возрастная характеристика групп обследуемых пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты (100%) предъявляли жалобы на лихорадку и быструю утомляемость. Жалобы на кашель предъявляли 90% пациентов, на одышку – 70%, ощущение заложенности в грудной клетке отмечали 60% обследуемых.

Таблица 1 – Гендерно-возрастная характеристика групп наблюдения

Признак	Контроль (n=30)	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	p
Возраст, лет	51,0 [43,0; 57,0]	47,0 [39,0; 57,0]	0,335
Возрастные группы, n (%)			0,173
20-30	2 (6,7)	4 (4,4)	
31-40	7 (23,3)	11 (12,2)	
41-50	10 (33,3)	25 (27,8)	
51-60	7 (23,3)	46 (51,1)	
61-70	4 (13,3)	4 (4,4)	
Пол	Муж.	14 (46,7)	0,916
	Жен.	16 (53,3)	

Из 90 пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар у 76 (84,4%) человек обнаружена среднетяжелая форма пневмонии (III степень), у 14 (15,6%) пациентов – тяжелая форма пневмонии (IV степень). При выписке из стационара на КТ ОГК получены следующие данные: отсутствие признаков вирусной пневмонии (0 степень) зафиксировано у 5 (5,6%) человек, легкая форма пневмонии (I степень) – у 41 (45,6%) пациента, умеренная (II степень) – у 42 (46,7%) человек, среднетяжелая форма (III степень) – у 2 (2,1%) обследуемых.

Из 90 пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, 76 человек имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, в качестве которых учитывались значимые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем. У 50% пациентов в анамнезе имелся сахарный диабет II типа, у 42% – ишемическая болезнь сердца, у 34% пациентов – ожирение различной степени, а более чем у 17% пациентов – артериальная гипертензия.

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 6 месяцев. Данные анализировались на трех этапах наблюдения: при поступлении, выписке и через 6 месяцев после выписки из стационара.

Определение содержания уровня ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови осуществлялось методом ИФА на аппарате «Униплан» АИФР-01 (производство ЗАО «Пикон», Россия), согласно прилагаемой к нему инструкции.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (USA). Различия показателей были статистически значимы при $p < 0,05$. С целью оценки качества разработанного алгоритма был проведён ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе исследования были сопоставлены уровни ANXA5 в группах наблюдения.

Уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, составил 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц, где уровень ANXA5 составил 1,19 [0,84; 1,62] нг/мл ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной SARS-CoV-2, при поступлении в стационар и в группе контроля

Показатель	Контроль (n=30)	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	p
ANXA5, нг/мл	1,19 [0,84; 1,62]	11,71 [2,48; 28,24]	<0,001

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

Среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при наличии сопутствующих заболеваний уровень ANXA5 составил 13,52 [4,38; 32,21] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов, не имеющих сопутствующей патологии – 0,88 [0,47; 1,01] ($p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

	Наличие сопутствующих заболеваний		p
	Отсутствуют (n=14)	Имеются (n=76)	
ANXA5, нг/мл	0,88 [0,47; 1,01]	13,52 [4,38; 32,21]	<0,001

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

Уровень ANXA5 с IV степенью поражения на КТ ОГК составил 35,84 [34,15; 52,37] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов с III степенью изменений, а также статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Из 90 (100%) пациентов при поступлении в стационар гипераннексинемия (уровень ANXA5 – более 2,0 нг/мл) выявлялась у 69-и пациентов (76,7%), норманнексинемия – у 21-го пациента (23,3%).

За время стационарного лечения происходило снижение уровня ANXA5 до 6,97 [1,66; 17,57] нг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с уровнем ANXA5 в данной группе при поступлении в стационар ($p < 0,001$). У 81 человека (90%) уровень ANXA5 за время госпитализации снизился, у 9 (10%) – повысился или не изменился.

Нами были проанализированы частота развития пульмональных осложнений и их структура при выписке из ста-

ционара. Из 90 больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара пульмональные осложнения по результатам КТ ОГК выявлены у 51,1% пациентов. Их структура представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на КТ ОГК при выписке

Характер дополнительных изменений	Количество пациентов, n (%)
Диффузный пневмофиброз	30 (33,3)
Эксудативный плеврит	3 (3,3)
Сочетание	13 (14,5)

В группе обследуемых с выявленными пульмональными осложнениями на КТ ОГК при выписке из стационара уровень ANXA5 был 10,38 [1,56; 22,44] нг/мл, а у пациентов без таковых – 6,22 [1,87; 13,52] нг/мл ($p=0,119$).

Далее мы проанализировали уровень ANXA5 и частоту гипераннексинемии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе (рис. 1).

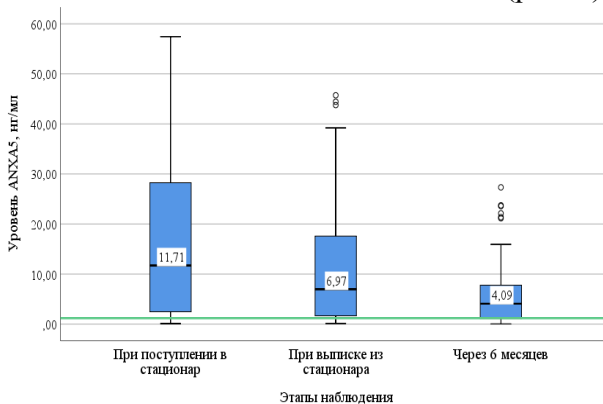


Рис. 1 – Уровень ANXA5 (нг/мл) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике

Несмотря на продолжающееся снижение уровня ANXA5 от момента развития заболевания, к исходу 6-го месяца он не достигал уровня данного показателя в группе контроля – 1,19 [0,84; 1,62] нг/мл, статистически значимо превосходя его ($p < 0,001$).

Нами были проанализированы частота развития пульмональных осложнений и их структура через 6 месяцев амбулаторного наблюдения. Из 90 (100%) пациентов, обследуемых через 6 месяцев, количество пульмональных осложнений по данным КТ ОГК уменьшилось в три раза – они выявлялись у 16-и (17,8%) пациентов: у 7 (7,8%) человек – диффузный пневмофиброз, у 5-и (5,5%) – плевральные спайки, у 4-х (4,5%) человек – сочетание данных пульмональных осложнений.

В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и наличием пульмональных осложнений через 6 месяцев уровень ANXA5 составил 15,12 [11,6; 21,64] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов без пульмональных осложнений через 6 месяцев наблюдения, где уровень ANXA5 составил 2,99 [1,07; 5,72] нг/мл ($p < 0,001$).

У всех пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и наличием пульмональных осложнений через 6 месяцев наблюдения была зарегистрирована гипераннексинемия, в то время как у пациентов без пульмональных осложнений гипераннексинемия выявлялась в 55,4% ($p = 0,001$).

У 8 человек (50%) уровень ANXA5 за время амбулаторного наблюдения снизился, у 8 (50%) – повысился или остался без изменений. Шанс развития пульмональных осложнений был в 10 раз выше при отрицательной/недостаточной динамике уровня ANXA5 на амбулаторном этапе по сравнению с пациентами с положительной динамикой уровня данного маркера (ОШ 10,0; 95% ДИ 2,7-33,3) (табл. 5).

Таблица 5 – Взаимосвязь динамики уровня ANXA5 на амбулаторном этапе с наличием пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Пульмо- нальные осложнения на КТ ОГК через 6 ме- сяцев	Динамика уровня ANXA5 у больных с пневмонией, ас- социированной с SARS- CoV-2, в течение 6 месяцев		p	ОШ; 95% ДИ
	Положи- тельная	Отрицательная/ недостаточная		
Имеются, n (%)	8 (50)	8 (50)	0,001	10,0; 2,7-33,3
Отсутству- ют, n (%)	67 (90,5)	7 (9,5)		

Также нами был проанализированы показатели ЛИИ и НЛИ с определением частоты встречаемости повышенных их уровней у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. Данные показатели отражают функциональное состояние основных органов и систем организма, выраженность системной воспалительной реакции, катаболических процессов и эндотоксемию.

Было установлено, что в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар значение ЛИИ составило 4,26 [2,6; 6,69], что было статистически значимо выше, чем в группе контроля – 1,63 [1,5; 1,78] ($p < 0,001$). Значение НЛИ составило 5,72 [3,48; 9,56], что было также статистически значимо выше по сравнению с группой контроля – 1,79 [1,71; 1,97] ($p < 0,001$).

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, с IV степенью изменений на КТ ОГК ЛИИ и НЛИ составили 9,0 [6,14; 10,33] и 11,25 [7,82; 15,33] соответственно, что было статистически значимо выше ($p = 0,003$ и $p = 0,009$ соответственно), чем в группе пациентов с III степенью изменений на КТ ОГК, а также статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

На фоне стационарного лечения происходило снижение обоих гематологических индексов интоксикации. Так, значение ЛИИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара составило 2,7 [1,78; 4,56], а НЛИ – 3,5 [2,03; 5,47], что было статистически значимо ниже, чем при поступлении в стационар ($p < 0,001$ для обоих значений) (табл. 6).

Таблица 6 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при стационарном лечении в динамике (при поступлении и при выписке)

Показатели	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2		p
	При поступлении в стационар	При выписке из стационара	
ЛИИ	4,26 [2,6; 6,69]	2,7 [1,78; 4,56]	<0,001
НЛИ	5,72 [3,48; 9,56]	3,5 [2,03; 5,47]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с данными при поступлении (критерий Вилкоксона).

В группе пациентов с выявленными пульмональными осложнениями на КТ ОГК по окончании стационарного лечения значение обоих гематологических индексов интоксикации было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов без пульмональных осложнений ($p < 0,001$ для обоих значений) (табл. 7).

Нами были проанализированы гематологические индексы клеточной реактивности – ЛИИ и НЛИ у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на амбулаторном этапе (при 6-месячном наблюдении). Значение ЛИИ в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения составило 1,7 [1,5; 2,03] что было статистически значимо ниже, чем в группе этих же пациентов, обследуемых при выписке из стационара ($p < 0,001$).

Таблица 7 – ЛИИ и НЛИ при выписке у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК при выписке

Показатели	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p
	Отсутствуют (n=44)	Выявлены (n=46)	
ЛИИ	1,94 [1,5; 2,85]	4,56 [2,57; 6,14]	<0,001
НЛИ	2,34 [1,8; 3,62]	5,26 [3,13; 9,67]	<0,001

В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения НЛИ составил 2,07 [1,88; 2,52], что также было статистически значимо ниже по сравнению с группой тех же пациентов, обследуемых при выписке из стационара ($p < 0,001$) (табл. 8).

Таблица 8 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике на амбулаторном этапе (при выписке и через 6 месяцев наблюдения)

Показатели	Этап наблюдения		p
	При выписке из стационара	Через 6 месяцев наблюдения	
ЛИИ	2,7 [1,78; 4,56]	1,7 [1,5; 2,03]	<0,001
НЛИ	3,5 [2,03; 5,47]	2,07 [1,88; 2,52]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с данными при выписке (критерий Вилкоксона).

ЛИИ и НЛИ в группе пациентов с пульмональными осложнениями составили 2,39 [2,08; 2,78] и 2,81 [2,49; 3,18] соответственно, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов без пульмональных осложнений ($p < 0,001$) (табл. 9).

Таблица 9 – ЛИИ и НЛИ у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от наличия пульмональных осложнений на КТ ОГК через 6 месяцев наблюдения

Показатели	Пульмональные осложнения на КТ ОГК		p
	Отсутствуют (n=74)	Имеются (n=16)	
ЛИИ	1,7 [1,5; 1,86]	2,39 [2,08; 2,78]	<0,001
НЛИ	2,02 [1,84; 2,29]	2,81 [2,49; 3,18]	<0,001

За 6 месяцев наблюдения у 77 человек ЛИИ снизился более чем на 10% (расценено как положительная динамика), у 13 – снизился менее чем на 10% или не изменился (расценено как отрицательная/недостаточная динамика). У 60 человек НЛИ в течение 6 месяцев наблюдения снизился более чем на 10% (расценено как положительная динамика), у 30 – снизился менее чем на 10% или не изменился (расценено как отрицательная/недостаточная динамика).

Таким образом, значения обоих гематологических индексов интоксикации более высоки при большей степени изменений по КТ ОГК в сравнении с аналогичными показателями при меньшем объеме поражения легких, а также при развитии пульмональных осложнений. Гематологические индексы снижаются при разрешении патологического процесса. Риск выявить пульмональные осложнения на КТ ОГК через 6 месяцев у пациентов с перенесенной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, выше при повышенных значениях ЛИИ и НЛИ по сравнению с пациентами с нормальными показателями индексов интоксикации.

С помощью ROC-анализа нами были определены «точки разделения» (cut off) для значений ANXA5 и ЛИИ при поступлении и при выписке, позволяющие оптимизировать прогноз развития поздних пульмональных осложнений (диффуз-

ный пневмофиброз и/или плевральные спайки) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Пороговый уровень ANXA5 при выписке из стационара составил 15,12 нг/мл, площадь под кривой ROC 0,856±0,053 с 95% ДИ 0,753-0,96 (p<0,001). Пороговое значение ЛИИ при поступлении составило 5,56, площадь под кривой ROC 0,84±0,063 с 95% ДИ 0,716-0,964 (p<0,001). Пороговое значение ЛИИ при выписке составило 4,41, площадь под кривой ROC 0,904±0,048 с 95% ДИ 0,809-0,998 (p<0,001). При уровне ANXA5 и значениях ЛИИ при поступлении и выписке из стационара выше указанных прогнозируется развитие поздних пульмональных осложнений.

Также методом бинарной логистической регрессии был создан прогностический алгоритм расчета вероятности развития пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где: p – вероятность развития пульмональных осложнений (диффузный пневмофиброз и/или плевральные спайки);

e – число Эйлера, равное 2,71828;

$$z = -7,749 + 0,807 \times X_{\text{ЛИИ1}} + 0,948 \times X_{\text{ЛИИ2}} + 0,143 \times X_{\text{аннекс}},$$

некс,

где:

$X_{\text{аннекс}}$ – уровень ANXA5 при выписке из стационара;

$X_{\text{ЛИИ1}}$ – ЛИИ при поступлении в стационар;

$X_{\text{ЛИИ2}}$ – ЛИИ при выписке из стационара;

-7,749 – константа.

Таким образом, созданная модель, включившая значения ЛИИ при поступлении и при выписке и уровень ANXA5 при выписке из стационара, предназначена для индивидуального прогнозирования развития поздних пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что уровень ANXA5 у больных с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на этапах стационарного лечения был статистически значимо выше ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой. Шанс выявления гипераннексинемии у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был в 2,43 раз выше, чем в группе контроля.

2. Установлено, что уровень ANXA5 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе оставался статистически значимо выше этого значения в контрольной группе. У всех пациентов с наличием пульмональных осложнений была зарегистрирована гипераннексинемия.

3. Выявлено, что у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на стационарном этапе наблюдаются статистически значимо высокие значения ЛИИ и НЛИ, чем в контрольной группе. Шанс выявления повышенного ЛИИ в 1,7 раз (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,57-2,64) и НЛИ в 2,5 раза (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,78-3,51) выше у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар.

4. Доказано, что ЛИИ и НЛИ статистически значимо снижаются через 6 месяцев наблюдения на поликлиническом этапе. Установлены пороговые значения уровней предикторов развития пульмональных осложнений. Значение ЛИИ составило 4,41, уровень ANXA5 – 15,12 нг/мл. Выше полученных значений при выписке из стационара прогнозируется развитие поздних пульмональных осложнений у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, через 6 месяцев наблюдения. Чувствительность и специфичность составили 93,8% и 86,5% для ЛИИ и 81,3% и 81,1% для ANXA5.

5. Предложенный алгоритм у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, позволяет прогнозировать развитие пульмональных осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать в клинической практике больным с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, определять уровень ANXA5 на этапе стационарного лечения в динамике.

2. Рекомендовать в лабораторную и клиническую практику пороговые уровни предикторов развития пульмональных осложнений с помощью ROC-анализа.

3. Рекомендовать в клиническую практику алгоритм прогнозирования развития пульмональных осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Роль гипераннексинемии в развитии пульмональных осложнений у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 / **А.Ш. Курмаева**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33149>

2. Взаимосвязь динамики уровня аннексина А5 и регресса пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, на амбулаторном этапе / **А.Ш. Курмаева**, О.А. Башкина, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Вестник современной клинической медицины**. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 29-34.

3. Влияние коморбидной патологии и ее нозологических форм на уровень аннексина А5 у больных с вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2/ **А.Ш. Курмаева**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Медицинский алфавит. Современная лаборатория (1)**. – 2024. – № 24. – С. 60-63.

4. Клиническая значимость исследования уровня аннексина А5 в динамике у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 / **А.Ш. Курмаева**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**. – 2024. – № 2. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-5.

5. Частота выявления гипераннексинемии у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-Cov-2, в динамике / **Курмаева А.Ш.**, Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. // **Вестник современной клинической медицины.** – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 52-57. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).52-57.

6. Клинико-диагностическое значение лейкоцитарного индекса интоксикации у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 / **Курмаева А.Ш.**, Полунина О.С., Прокофьева Т.В., Осмаева З.Ш. // **Вестник новых медицинских технологий.** Электронное издание. – 2024. – № 2. – С. 41-48. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-7.pdf> DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-5.

7. Клинико-диагностическое значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар / **Курмаева А.Ш.**, Прокофьева Т.В., Севостьянова И.В., Перова Н.Ю., Полунина Е.А., Бхтыяров Г. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2024. – № 3; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33400>

8. Уровень ANXA5 у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-COV-2, в зависимости от выраженности регресса поражения легочной ткани по данным КТ ОГК за время лечения в стационаре / **А.Ш. Курмаева**, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева // Сборник статей XIV научно-практической конференции «Наука, общество, технологии: проблемы и перспективы взаимодействия в современном мире». – Петрозаводск, 26 марта 2024 года. – С. 93-98.

9. Корреляционные связи между уровнем аннексина и объемом поражения легочной ткани при пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2 / **А.Ш. Курмаева**, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева // Сборник статей научно-практической конференции «Всероссийский научный форум студентов и учащихся – 2024». – С. 127-131.

10. Корреляционные связи между уровнем аннексина ANXA5 и рядом клинико-инструментальных характеристик у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 / **Курмаева А.Ш.**, Прокофьева Т.В., Полунина О.С. // VII Форум

«Мультидисциплинарный больной» Конференция молодых терапевтов (сборник тезисов). – Терапия. – 2024. – Т. 10, 3S. – С. 84. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.3suppl.1-201>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМОКБ	Алекса́ндро-Ма́риинская о́бластная клиническая больница
ГБУЗ АО	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области
ДИ	доверительный интервал
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ ОГК	компьютерная томография органов грудной клетки
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
НЛИ	нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
ОШ	отношение шансов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КС	эхокардиоскопия
ANX	аннексин
COVID-19	coronavirus disease 2019
ROC	receiver operating characteristic
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2

КУРМАЕВА Асия Шаукатовна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ANXA5 И ИНДЕКСОВ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ
ПРИ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2

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