

На правах рукописи

Волчкова

ВОЛЧКОВА
ЕЛИЗАВЕТА ВЛАДИМИРОВНА

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ
ПНЕВМОНИЙ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ МАРКЕРНОГО ПРОФИЛЯ
СИСТЕМНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2026

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки
Российской Федерации

Александрович Юрий Станиславович

Официальные оппоненты:

Щеголев Алексей Валерианович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра (клиника) военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова, начальник кафедры (клиники).

Проценко Денис Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, институт непрерывного образования и профессионального развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» декабря 2026 г. в 12:30 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Внебольничная пневмония (ВнП) – актуальная проблема современного здравоохранения, ассоциируется с риском тяжелого течения и высокой смертностью. В одной трети случаев ВнП у взрослых возбудителями являются вирусы, в том числе SARS-CoV-2 [Иванова И.А. и др., 2024; Царева А.Ю., 2024; Xu W. et al., 2025]. У 15–30% пациентов диагностируют тяжёлую двустороннюю вирусную пневмонию (ВП), которая в 5% случаев осложняется острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), септическим шоком и полиорганной дисфункцией [van der Ven F.L.I.M. et al., 2024; Prescott H. et al., 2026].

Появление новых возбудителей, отсутствие эффективной этиотропной терапии, рост устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, а также сходство механизмов передачи, патогенеза и клинических проявлений вирусной пневмонии различной этиологии указывают на необходимость совершенствования подходов к ранней диагностике, стратификации пациентов по степени риска тяжелого течения и выбору патогенетической терапии, что определяет актуальность рассматриваемой проблемы для науки и практического здравоохранения [Харитонов М.А. и др., 2021; Maamar A. et al., 2023].

Большинство современных исследований сосредоточено на демографических, антропометрических, генетических и клиничко-лабораторных предикторах заболевания, однако прогностическая значимость наиболее часто используемых маркеров (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), пресепсин (Presep), D-димер и др.) неоднозначна [Espinoza R. et al., 2019; Карпова Л.С. и др., 2023; Danielle R.C.S. et al., 2024]. Ни один из молекулярно-биологических показателей не признан идеальным [Póvoa P. et al., 2024; González-Jiménez P. et al., 2024]. Требуется дальнейшего научного поиска выявления генетических ассоциаций с осложнениями, прогрессированием и риском неблагоприятного исхода ВнП [Oterkus M. et al., 2025]. Актуальным направлением лечения тяжелой вирусной пневмонии (ТВП), является патогенетическая терапия, выбор которой основан на биомаркерном профиле больного. Обнадёживающие результаты нгалиационной сурфактант-терапии, подчеркивают необходимость совершенствования метода с определением показаний, ее начала и длительности, объективных маркеров.

Степень разработанности темы исследования

Значительное количество исследований посвящено поиску факторов, позволяющих стратифицировать пациентов по риску тяжелого течения и прогнозировать исход заболевания, однако работы, изучающие влияние клиничко-функциональных и демографических характеристик когорты заболевших в зависимости от региона проживания немногочисленны, а результаты неоднозначны [Карпова Л.С. и др., 2023]. Отсутствует достоверная модель раннего прогноза тяжелого течения и исхода ВП, основанная на биомаркерах

патогенетических звеньев заболевания.

Исследования по сурфактант-терапии малочисленны, результаты неоднозначны, не решены вопросы критериев отбора пациентов, начала терапии, дозирования и выбора объективных маркеров эффективности [Авдеев С.Н. и др., 2021; Jayadi et al., 2022; Dziedzic K. et al., 2024]. Таким образом, выявление клинико-демографических, генетических и молекулярно-биологических маркеров прогноза ТВП и исхода заболевания, персонификация патогенетической терапии и оценка её эффективности обеспечат достижение цели исследования, в том числе, разработку оптимальных терапевтических стратегий.

Цель исследования

Повысить эффективность интенсивной терапии вирусных пневмоний путём стратификации пациентов на основе оценки генетического профиля, уровня биомаркеров повреждения органов-мишеней и персонификации лечения.

Задачи исследования

1. Определить клинико-демографические факторы риска неблагоприятного течения и основные причины летального исхода у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией.
2. Изучить особенности генотипа у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости от тяжести течения и исхода заболевания.
3. Выявить высокоинформативные маркеры неблагоприятного течения и разработать модель прогнозирования исхода внебольничной пневмонии.
4. Оценить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии у пациентов с вирусной пневмонией.
5. Установить прогностическую значимость уровня SP-D в сыворотке крови в динамике у пациентов с вирусной пневмонией.

Научная новизна

Впервые выполнен анализ клинико-демографических характеристик у реанимационных пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в многопрофильные стационары, в структуру которых были введены инфекционные койки, позволивший выявить факторы риска, ассоциированные с летальным исходом. Впервые проведена оценка различных вариантов нуклеотидной последовательности генов IL-6 -174G/C; IL-10 -1082 G/A; VEGF - +936T; ACE, интрон 16, I/D; OAS 1-1A/G, как факторов, модифицирующих риск тяжелого течения и смерти. Впервые определено наиболее информативное сочетание отобранных молекулярных маркеров (SP-D, HIF-1 α , IL-6, IL-10, Ang-II), ассоциированных с клиническими проявлениями SARS-CoV-2 пневмонии и разработана модель прогноза тяжести и исхода заболевания.

Впервые, на основании исследования уровня SP-D в сыворотке крови, проведена проспективная оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом в комплексном лечении больных с тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией и ОРДС, что позволило улучшить исходы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в продолжении активного научного поиска информативных биомаркеров, клинико-демографических и генетических факторов стратификации пациентов с ТВП по степени риска тяжелого течения и летального исхода. Автором подтверждена возможность использования конкретного набора биомаркеров в качестве инструмента для выбора патогенетической терапии. Определены функциональные полиморфизмы генов: OAS1, VEGF и ApoE2/3/4 пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированные с высоким риском тяжелого течения заболевания. Выявлено 5 наиболее информативных маркеров (SP-D, HIF-1 α , IL-6, IL-10, Ang-II), отражающих звенья патогенеза ТВП, которые были включены в дискриминантную модель прогноза тяжести течения и возможного исхода заболевания. Модель продемонстрировала высокую надежность при применении среди госпитализированных больных. Методика ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении ТВП, исходя из уровня SP-D пациента и оценки эффективности проводимого лечения с учетом динамики показателя в сыворотке крови, внедрена в работу отделений реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций.

Методология и методы исследования

В исследовании использовались клинико-лабораторные, инструментальные аналитические и статистические методы. Объект исследования – пациенты с COVID-19, старше 18 лет.

Первый этап – описательное ретроспективное исследование с использованием медицинской документации (n = 229); второй этап (n = 181) – проспективное обсервационное исследование, направленное на оценку влияния аллельных вариантов генов OAS1, TLR3, ACE-1, VEGF, ApoE, IL-6, IL-10 на тяжесть и исход ТВП. Третий этап (n = 67) – проспективное обсервационное исследование, целью которого было выявление значимых биомаркеров и клинико-функциональных показателей, ассоциированных с тяжелым течением и смертью при ТВП. Четвертый этап (n = 63) – проспективное рандомизированное интервенционное исследование с группой сравнения, посвященное оценке эффективности ингаляционной сурфактант-терапии у пациентов с ТВП.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (протокол №2/11 от 24.02.2021 года).

Положения, выносимые на защиту

1. Клинико-демографические характеристики и функциональные варианты генов иммунного ответа и сосудистой регуляции ассоциированы с тяжестью течения и исходом заболевания.
2. Оценка биомаркеров повреждения органов-мишеней позволяет стратифицировать пациентов с ВП по степени риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода и персонифицировать интенсивную терапию.

3. Оценка исходного уровня и динамики SP-D в сыворотке крови позволяет повысить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии на основании дифференцированного отбора пациентов и определения результативности лечения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью выборки и корректным применением современных клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Сформулированные выводы полностью соответствуют задачам исследования.

Основные положения и выводы исследования были представлены и обсуждены на X Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск, 2021); XIX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 2021); XIV межрегиональной научно-практической конференции Тольяттинская осень – 2021 «Междисциплинарные аспекты коронавирусной инфекции» (Тольятти, 2021); XXIII научно-практической конференции «Социально-значимые, редкие и широко распространенные инфекционные болезни» (Великий Новгород, 2022); XX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России – (Санкт-Петербург, 2022); научно-практической конференции по болезням органов дыхания Северо-Западного федерального округа с международным участием (Санкт-Петербург, 2021-2023); XXVII ежегодной научной сессии института фармакологии имени А.В. Валдьмана (Санкт-Петербург, 2023); городской научно-практической конференции «Санкт-Петербургский респираторный день» (Санкт-Петербург, 2023, 2024); VII съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов, посвященном 100-летию РНХИ им. проф. А.Л. Поленова и нейрошколы под руководством профессора А.Н. Кондратьева (Санкт-Петербург, 2026); VI Дальневосточной научно-практической конференции «Безопасность в анестезиологии и интенсивной терапии» (Владивосток, 2026); 662-м заседании Научно-практического Общества анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, 2026).

Внедрение в практику результатов исследования

Разработанный алгоритм ингаляционной сурфактант-терапии внедрен в схемы интенсивной терапии пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ВнП вирусной этиологии ОРИТ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» и СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница».

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, 11 из которых входят в

перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в том числе 6 статей представлены в журналах, включенных в международную базу SCOPUS.

Личное участие автора

Автором самостоятельно проведен обзор литературы, разработан дизайн исследования, выполнен набор клинического материала, осуществлена статистическая обработка и проведен анализ результатов исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 159 страницах компьютерного набора, содержит 20 таблиц и 6 рисунков. Список литературы включает 336 публикаций из них 38 работ отечественных и 298 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных, формирование групп и дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования на базе отделений реанимации и интенсивной терапии, палат интенсивной терапии ОРИТ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» и СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» в период 2020-2022 гг.

Дизайн – Комплексное четырёхэтапное ретроспективно-проспективное исследование.

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	РГ (n=229)	ПГ (n=181)	P
Мужчины, n (%)	128 (56%)	106 (59%)	$\geq 0,05$
Возраст, лет	66 (57; 79)	60 (20;85)	$\geq 0,05$
Индекс массы тела, кг/м ²	32,5 (25;38)	29,4 (26;34)	$\geq 0,05$
Сопутствующая патология, n %	158 (69%)	113 (62%)	$\geq 0,05$
Сердечно-сосудистые заболевания	120 (52%)	80 (44%)	$\geq 0,05$
Сахарный диабет	67 (29%)	31 (17%)	$\leq 0,05$
Хронические неинфекционные заболевания легких	27 (12%)	18 (10%)	$\geq 0,05$
Степень поражения легких по данным КТ			
1 степень	36 (16%)	21 (12%)	$\geq 0,05$
2 степень	47 (21%)	22 (13%)	$\geq 0,05$
3 степень	40 (17%)	47 (26%)	$\leq 0,05$
4 степень	106 (46%)	88 (40%)	$\geq 0,05$
Оценка тяжести состояния по шкале NEWS 2, баллы	7 (5;12)	9 (6;14)	$\geq 0,05$

Критерии включения: возраст старше 18 лет; диагностированный COVID-19 с двусторонним полисегментарным поражением легких, наличие информированного письменного согласия.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; продолжающиеся на момент обследования или имеющиеся в анамнезе сопутствующие заболевания и состояния, которые повышали риск перевода пациента на ИВЛ или могли привести к летальному исходу в течение 3 месяцев.

Обследовано 410 пациентов, разделённых на ретроспективную (РГ, n = 229) и проспективную (ПГ, n = 181) группы.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и тяжести состояния (таблица 1).

Из РГ (n = 229) сформированы 3 подгруппы: РГ1 (n = 86) – выздоровление без лечения в ОРИТ; РГ2 (n=55) – выздоровление, лечение в ОРИТ, РГ3 (n = 88) — летальный исход.

Тяжесть пневмонии оценивали в соответствии с критериями во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версии 7 от 03.06.2020 – 16 от 18.08.2022) и критериями ВОЗ. Применяли шкалы NEWS II, SOFA, qSOFA, SOFA-2 и SMART-COP. ОРДС диагностировали по Берлинским критериям (Ranieri V.M. et al., 2012). Показания к госпитализации в ОРИТ определяли по IDSA/ATS (2019 г.). В ОРИТ были переведены 114 (50%) пациентов ретроспективной и 97 (54%) проспективной части исследования.

Всем пациентам ПГ выполняли генотипирование аллельных вариантов генов в ДНК, выделенной из лейкоцитов венозной крови, контролирующих важнейшие патофизиологические процессы при вирусной пневмонии: OAS1 (rs10774671), TLR3 (rs3775291) — рецепция возбудителя и инициация иммунного ответа; ACE1 (I/D, rs4343), VEGF (rs3025039), ApoE (ϵ 2/3/4, rs429358/rs7412) — состояние сосудистой системы; IL-6 (rs1800795) и IL-10 (rs1800896) — синтез цитокинов. Оценивали ассоциации выявленных вариантов с тяжестью течения, исходом COVID-19 и потребностью в ОРИТ.

Из общей группы проспективного исследования методом случайной выборки сформирована группа ПГ1 (n = 67) для выявления наиболее значимых прогностических признаков тяжёлого течения и исхода ВП, ассоциированной с COVID-19. При госпитализации определяли уровни 12 биомаркеров иммунного ответа. Из 113 пациентов ПГ с тяжёлой пневмонией методом случайной выборки сформированы 2 группы: группа 1 (n = 32), пациенты, получавшие сурфактант в виде ингаляций и группа 2, сравнения (n = 31).

Методы исследования

Клинико-лабораторные и лучевые методы обследования

Всем пациентам проспективной группы проводили стандартное анамнестическое, физикальное, клинико-лабораторное обследование включавшее в себя кардиореспираторный мониторинг, термометрию, транскутанную пульсоксиметрию, фиксацию стандартной ЭКГ в 12 отведениях, общий анализ

крови с подсчетом лейкоцитарной формулы вручную, биохимический и серологический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи, анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови, бактериологическое и ПЦР исследование для верификации возбудителя пневмонии.

В первые сутки, через 7–10 дней и при выписке всем пациентам выполняли КТ лёгких (64-срезовый мультиспиральный томограф SOMATOM Definition, Siemens, Германия), а в ПИТ/ОРИТ без транспортировки — рентгенографию в 2 проекциях (АПР-ОКО, «НИПК «Электрон», Санкт-Петербург, Россия) для оценки объёма поражения и исключения осложнений.

Методы исследования молекулярных биомаркеров

У пациентов ПГ1 (n=67) с ТВП при их поступлении в ОРИТ в пробах венозной крови (сыворотка) определяли содержание молекулярных маркеров иммунного ответа организма: Ang-II (набор Human Angiotensin II ELISA Kit, Cusabio Biotech Co., Ltd. Диапазон определения – 31,35-2000 пг/мл, чувствительность – 15,6 пг/мл), ACE-2 (набор Human Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2) ELISA Kit, Cusabio Biotech Co., Ltd. Диапазон определения – 0,156-10 нг/мл, чувствительность – 0,039 нг/мл), MCP-1 (набор Human monocyte chemotactic protein 1/monocyte chemotactic and activating factor, MCP-1/MCAF ELISA kit, Cusabio Biotech Co., Ltd. Диапазон определения – 6,25-400 пг/мл, чувствительность – 1,56 пг/мл), MMP-9 (набор Human MMP-9 ELISA Kit, Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific Inc. Диапазон определения – 1,5 0,23-15,0 нг/мл, чувствительность – 0,05 нг/мл), пресепсина (набор Human Presepsin ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech (FineTest) Co., Ltd. Диапазон определения – 0,156-10 нг/мл, чувствительность – 0,094 нг/мл), HIF-1 α (набор Human HIF1A(Hypoxia-inducible factor 1-alpha) ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech (FineTest) Co., Ltd. Диапазон определения – 0,156-10 нг/мл, чувствительность – 0,094 нг/мл), IL-6 (набор Human IL-6 ELISA Kit II, BD OptEIA™ пг/мл) и IL-10 (набор Human IL-10 ELISA Kit II, BD OptEIA™ пг/мл), CatG (набор Cathepsin G (CTSG) ELISA Kit CLOUD-CLONE CORP. Диапазон определения – 0,156-10 нг/мл, чувствительность – 0,058 нг/мл), VEGFR-2/ KDR (набор Human VEGFR2/KDR Quantikine ELISA Kit, R&D Systems™, Thermo Fisher Scientific Inc.. Диапазон определения – 78,10-5000 пг/мл, чувствительность – 11,4 пг/мл) и SP-D (набор Human SPD (Pulmonary Surfactant Associated Protein D) ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. Диапазон определения – 1,563-100 нг/мл, чувствительность – 0,938 нг/мл) методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) ручной методикой с изменениями оптической плотности на полуавтоматическом планшетном фотометре STAT FAX 2100 Awareness Technology, США.

Методы генотипирования больных исследуемой группы

У пациентов ПГ (n=181) проводили молекулярно-генетическое исследование следующих генов: OAS1 (сплайсинг-вариант A/G, экзон 6, rs10774671); ACE-1 (инсерционно-делеционный интронный полиморфизм I/D,

интрон 16, rs 4343); VEGF (+936 C/T, rs3025039); TLR3 (экзон 4, +1234 C/T, rs3775291); IL-6 (промоторный вариант -174 C/G, rs1800795); IL-10 (промоторный вариант -1082G>A, rs1800896); триаллельный полиморфизм гена ApoE (экзон 4, варианты ε2/3/4, rs429358/rs7412).

Геномную ДНК выделяли из венозной крови, консервированной ЭДТА, с помощью набора Blood DNA Column Kit (Иноген, Россия). Генотипирование проводили с помощью методик аллель-специфической ПЦР с детекцией продуктов в реальном времени с применением праймеров и флуоресцентных зондов.

Подбор специфичных последовательностей олигонуклеотидов осуществлялся с использованием программы Primer 3 либо использовались последовательности, ранее описанные в литературе для исследования полиморфизмов ряда генов.

Лечение пациентов с тяжёлой ВнП, ассоциированной с COVID-19.

Всем пациентам проводили лечение в соответствии с ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 7 от 03.06.2020 – версия 16 от 18.08.2022), методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», версия 2021 г., которое включало этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

С целью коррекции гипоксемии и достижения целевых показателей SpO₂ проводили респираторную поддержку.

При неэффективности кислородотерапии использовали: высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли (поток кислорода 30-60 л/мин, аппарат «Авента-М», Россия; AIRVO-2, США), неинвазивные методы респираторной поддержки в сочетании с прон-позицией не менее 12 ч/сутки: постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP-терапия (7-10 см вод.), аппараты Prisma 25S BiLevel Machine и Prisma VENT30, Löwenstein Medical, Германия). При сохранении видимой работы дыхания и участия вспомогательных дыхательных мышц применяли НИВЛ (опция аппарата Puritan Bennett 980, Covidien / Medtronic, США; «Drager Evita XL», Германия; «Авента-М», Россия; Respiration Trilogy 202, Philips Healthcare, США). При сохранении гипоксемии (SpO₂ <92%) и наличии других симптомов ДН, появлении «провалов» давления на 2 и более см вод. ст. ниже уровня CPAP на фоне проводимой НИВЛ начинали инвазивную ИВЛ в сочетании с прон-позицией. Придерживались принципов «протективной ИВЛ», с использованием режимов CMV, PCV, SIMV, BiPAP (аппараты Puritan Bennett 980, Covidien / Medtronic, США; «Авента-М», Россия; «Drager Evita 4», «Drager Evita XL», Германия).

Ингаляционная сурфактант-терапия

Пациентам группы 1 (n = 30) в дополнение к стандартной терапии и респираторной поддержке проводили ингаляционную сурфактант-терапию: Сурфактант-БЛ (Регистрационное удостоверение № Р N003383/01, дата

регистрации 15.12.2008; лекарственная форма: лиофилизат для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения) ингалировали через компрессорный или mesh-небулайзер Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия) в дозе 1–1,5 мг/кг (в среднем 75 мг на одно введение) 2 раза в сутки курсом 3–5 суток (n=20) или 7–10 суток (n=10).

Методы статистической обработки материалов

Статистический анализ проводили с помощью пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Предварительную проверку характера распределения признаков выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении результаты представлены в виде среднего значения M и стандартного отклонения SD ; при распределении, отличном от нормального – в виде медианы Me , 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнительного анализа и использовали дисперсионный анализ методом Краскела – Уоллиса с последующей оценкой U -критерием Манна – Уитни. Анализ категориальных переменных проводили с помощью трансформации критерия Z Фишера с последующим применением двустороннего t -теста. При сравнении признаков в зависимых выборках, использовали критерии Вилкоксона или, для бинарных показателей – критерий Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для разработки линейной дискриминантной модели прогнозирования исходов ТВП применяли метод пошагового дискриминантного анализа. Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели проводили на обучающей выборке (исходные данные) и при контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки (кросс-проверка).

Анализ клинико-демографических характеристик больных SARS-CoV-2 пневмонией. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода

Ретроспективный анализ данных 229 пациентов позволил установить, что основными характеристиками пациентов были пожилой возраст 66 (57; 85) лет, большее число мужчин – 128 (56%) и высокая распространенность сопутствующей патологии (69%, 158 чел.). Смертность среди пациентов с сопутствующей патологией составила 57%. Для пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (РГ 3, $n = 88$) были характерны старший возраст (лет) – 74 (65; 83) (в группах РГ 1 – 63 (55; 69), РГ 2 – 63 (54; 69)), наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания (в РГ1 – 44%, в РГ 2 – 60%), более короткий период до госпитализации при сравнении объединенных групп РГ1 и РГ2 с РГ3, 6 (4;8,5) и 5 (3;7) суток, $p=0,04$, что возможно связано с более тяжелым течением заболевания и ранней манифестацией его симптомов.

Клинико-лабораторные показатели больных при поступлении в стационар были хуже у пациентов группы РГ3 (таблица 2), но существенные различия регистрировали только при сравнении с пациентами группы РГ 1 (ретроспективная группа, в которую вошли больные, выписанные с клинико-лучевым улучшением, не нуждавшиеся в лечении в ОРИТ, $n = 86$).

В исследуемой выборке больных летальность составила 38,5%. Ведущей

причиной смерти было повреждение легких с развитием рефрактерной гипоксемии, ОДН, ОРДС – 60,2%. Второй по значимости причиной было присоединение бактериальной инфекции с развитием вентилятор-ассоциированной пневмонии и сепсиса – 25%. Отличительной особенностью стала высокая частота тромбоэмболических осложнений (26,2%).

Таблица 2 – Клинико-лабораторные характеристики больных при госпитализации

Характеристика	Все больные, n=229	РГ1, n=86	РГ2, n=55	РГ3, n=88	Р РГ2/РГ1	Р РГ3/РГ1
Температура тела, °С	36,9 (36,6; 37,5)	37,0 (36,6; 37,7)	37,1 (36,6; 37,5)	36,8 (36,4; 37,2)	>0,05	>0,05
Сатурация O ₂ , %	95 (90; 97)	96 (95; 98)	94 (88; 96)	93 (88; 96)	<0,001	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁶ /мл	7,6 (5,5; 10,4)	6,1 (4,4; 7,9)	7,7 (5,3; 10,4)	9,6 (6,7; 12,7)	0,044	<0,001
Нейтрофилы, %	72 (61; 84)	62 (57; 70)	75 (68; 84)	82 (74; 87)	<0,001	<0,001
Лимфоциты, %	16 (10; 27)	27 (20; 32)	14 (10; 20)	11 (7; 16)	<0,001	<0,001
Моноциты, %	8 (5; 10)	9 (7; 11)	8 (5; 10)	6 (4; 9)	>0,05	<0,001
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	4,5 (2,2; 8,3)	2,3 (1,8; 3,3)	5,4 (3,4; 8,5)	7,7 (4,6; 11,9)	<0,001	<0,001
СОЭ, мм/ч	52 (28; 83)	39 (25; 69)	67 (34; 93)	59 (35; 92)	0,045	0,019
С-реактивный белок, мг/л	48,0 (20,8; 40,0)	28,3 (10,9; 62,6)	60,4 (30,3; 60,1)	90,8 (36,7; 94,3)	<0,001	<0,001

Примечание – данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Таким образом, к негеномным факторам, ассоциированным с показателем смертности в популяции больных, госпитализированных с подтвержденным COVID-19, можно отнести пожилой возраст, мужской пол и мультиморбидность.

Ассоциации между выделенными генными вариантами и клиническими параметрами у пациентов с вирусной пневмонией при COVID-19

Установлено равномерное распределение гомо- и гетерозиготных носителей для генов ACE-1 и IL-6 (соотношение 1:2:1). Для остальных генов отмечалось существенное преобладание одного из генных вариантов в распределении.

Отклонение от равновесного отношения аллелей (по правилу Харди-Вайнберга) для генов IL-10 и ApoE могло быть связано с возрастными особенностями обследованной когорты пациентов.

Носительство аллеля G (экзон 6, rs10774671) гена OAS1 (в том числе – в гетерозиготной форме AG) и аллеля +936T гена VEGF чаще отмечается у пациентов, требующих интенсивной терапии и/или при летальных исходах заболевания. Гомозиготность по аллелю A гена OAS1 и генотип CC гена VEGF ассоциированы с меньшей частотой тяжелых клинических форм. Генотип TT гена VEGF не выявлен в группе выживших пациентов (0/84). Среди погибших больных его частота составила 10% (5/67, $p=0,003$).

Отмечали устойчивую прямую корреляцию между носительством аллеля G гена IL-6 и повышенным содержанием этого цитокина в сыворотке крови ($r=0,421$; $p=0,004$; $n=38$). Аналогичная связь показана между гетерозиготным носительством этого гена и содержанием IL-6 в крови ($r=0,382$; $p=0,004$). В частности, средний уровень IL-6 в сыворотке крови был наиболее высоким у пациентов с гетерозиготным генотипом GC (2380 пг/мл ($n=20$) по сравнению с 72 пг/мл у гомозигот по G или C ($n=18$); $p=0,004$).

Возрастная зависимость отмечалась только для гена OAS. Она выражалась в снижении доли генотипа AA и повышении частоты гетерозиготного генотипа AG в группах пациентов в возрасте старше 60 лет. Эти возрастные различия были достоверными ($p=0,02$ для генотипа AA и 0,005 для гетерозиготного AG). Доля генотипа GG с возрастом достоверно не изменялась ($p=0,22$).

Прогнозирование тяжести течения и исхода вирусной пневмонии на основании биомаркерного профиля пациента

С целью определения факторов, сопряженных с ранним прогнозом тяжелого течения и неблагоприятного исхода ВП были проанализированы 12 молекулярно-биологических показателей (таблица 3).

Из восьми показателей, для которых были выявлены достоверные различия между группами выживших и умерших, методом включения при пошаговом дискриминантном анализе были выбраны пять наиболее информативных признаков прогнозирования летального исхода: SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6, вошедших в линейную дискриминантную модель.

При поступлении пациента в ОРИТ и определении сывороточных концентраций выявленных предикторных показателей, решение по индивидуальному прогнозу принимается при сравнении рассчитанного для него значения линейной дискриминантной функции Фишера (ЛДФ). В соответствии с моделью прогноза пациента следует отнести к той группе, для которой значение ЛДФ окажется больше (таблица 4).

Оценка прогностической значимости модели продемонстрировала ее высокую надежность (100% точность прогнозирования по обучающей выборке и 98,5% при контрольной оценке).

Таблица 3 – Показатели при поступлении в ОРИТ в группах выживших и умерших пациентов ПГ1 и значимость их различий

Показатели	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Критерии равенства групповых средних	
	«выжившие» (n=45)		«умершие» (n=22)		F	знач.
Возраст	52,7556	12,3916	60,1818	14,0937	4,8	0,03
Пол	1,4222	0,4995	1,2727	0,4558	1,4	0,24
SpO ₂ , %	90,6889	6,4520	85,4091	7,7807	8,6	0,00
PaO ₂ , мм рт. ст.	74,5333	13,3614	57,3182	9,8773	28,7	0,00
PaCO ₂ , мм рт. ст.	35,5556	4,2349	33,6818	5,4893	2,4	0,13
Pa O ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	268,2222	64,5237	190,0455	22,2207	30,3	0,00
Leu (10 ⁹ /л), абс. Значения	7,6138	3,3622	9,2741	6,7392	1,8	0,18
Lym (10 ⁹ /л), абс. Значения	1,1696	0,5049	1,0214	0,4543	1,4	0,21
Молекулярные факторы риска развития летального исхода						
СРБ, мг/дл	10,2833	8,8885	12,3041	6,3296	0,9	0,31
Ang-II пг/мл	798,4857	175,7166	1125,7576	526,7282	14,3	0,00
ACE-2 пг/мл	9,6824	1,2812	9,6694	1,0867	0,0	1,00
MCP пг/мл	860,6242	167,9137	1076,5966	264,2112	16,6	0,00
MMP-9 пг/мл	140,4637	110,2638	105,0679	90,2608	1,7	0,21
Presep пг/мл	1,7086	0,2669	2,0073	0,4893	10,5	0,00
HIF-1α пг/мл	1,6309	0,5028	2,8551	0,7555	62,3	0,00
IL-6 пг/мл	32,0089	26,4142	97,9821	69,1044	31,9	0,00
IL-10 пг/мл	83,5435	29,0276	47,9738	16,1056	28,6	0,00
Cat G нг/мл	2,4837	0,6507	3,5239	0,6060	39,5	0,00
VEGF пг/мл	3274,1788	986,9573	3155,2121	946,2626	0,2	0,61
SP-D нг/мл	14,0689	3,1084	26,1855	8,5314	72,2	0,00

Таблица 4 – Линейные дискриминантные функции Фишера

ЛДФ1 («выжившие»)	ЛДФ2 («умершие»)
$(\text{Ang-II}) \times 0,009 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 6,21 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,008 + (\text{IL-10}) \times 0,087 +$ $+ (\text{SP-D}) \times 0,657 - 17,638$	$(\text{Ang-II}) \times 0,016 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 11,746 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,044 + (\text{IL-10}) \times (-0,008) +$ $+ (\text{SP-D}) \times 1,238 - 44,425$

Применение ингаляционного сурфактанта в патогенетической терапии тяжелой вирусной пневмонии

Продemonстрировано, что пациенты группы 1, получавшие ингаляционную сурфактант-терапию в дополнение к стандартному лечению COVID-19,

демонстрировали более быстрое восстановление параметров оксигенации, меньшему числу больных потребовалась ИВЛ, длительность пребывания в стационаре была короче, а летальность достоверно ниже (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели эффективности сурфактант-терапии

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	P
Динамика SpO ₂ , % *	4 (1; 7)	1,5 (1; 2)	p=0,048
Число пациентов, которым потребовалась ИВЛ	8 (27%)	20 (67%)	p=0,002
Число пациентов, находившихся на НИВЛ	28 (93%)	23 (77%)	p=0,005
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут.	21,0 (15; 25)	27,0 (15; 35)	p=0,051
Летальный исход, n (%)	8 (27%)	18 (60%)	p=0,001

Примечание – * – динамику SpO₂ % оценивали через 48 ч терапии. Оценивали разность SpO₂ % через 48 ч терапии и исходного значения.

При анализе регистрируемого уровня SP-D в сыворотке крови в общем массиве пациентов с ВП при поступлении наиболее высокие значения регистрировали у больных, имевших в последующем тяжелый ОРДС и неблагоприятный исход заболевания (таблица 6).

Таблица 6 – Уровень SP-D, нг/мл в сыворотке крови выживших и умерших больных, вошедших в исследование, при поступлении

N		Среднее	Средне-квадратичное отклонение	Средне-квадратичная Ошибка	95% ДИ для среднего		Минимум	Максимум
					нижняя граница	верхняя граница		
Выжил	34	18,1368	6,25275	1,07234	15,9551	20,3185	10,11	38,02
Умер	26	28,4769	7,30351	1,43234	25,5270	31,4269	19,58	53,07
Всего	60	22,6175	8,43620	1,08911	20,4382	24,7968	10,11	53,07

Примечание – единицы измерения уровня SP-D в сыворотке крови – нг/мл.

Исходные значения SP-D в обеих группах не достигали статистически значимых различий. У выживших пациентов 1-й группы в процессе лечения показатель снижался, достигая уровня достоверных различий, в группе сравнения (группа 2) он практически не изменялся (таблица 7).

Статистически значимо более выраженное снижение SP-D на 10-й день демонстрировали пациенты 1-й группы по сравнению с показателем у пациентов 2-й группы (14,10±0,65 против 20,48±2,05 нг/мл, p=0,01). Снижение уровня SP-D

к 10 дню лечения на $3,43 \pm 1,05$ нг/мл характеризовало эффективность терапии и отсутствие прогрессирования заболевания. Успех проводимой сурфактант-терапии был сопряжен с более ранними от начала заболевания сроками назначения препарата ($3 \pm 1,5$ дня против $7 \pm 2,0$ дня).

Таблица 7 – Динамика уровня SP-D, нг/мл среди выживших больных 1-й и 2-й групп

Группа	До лечения	10-й день лечения	Динамика изменения уровня SP-D, нг/мл
1-я (n=22)	$17,52 \pm 1,36$	$14,10 \pm 0,65^a$	$3,43 \pm 1,05$
2-я (n=12)	$19,26 \pm 1,76$	$20,48 \pm 2,05$	$-1,22 \pm 1,05$

Примечание – a – $p=0,004$, единицы измерения уровня SP-D в сыворотке крови – нг/мл.

Установлено, что как на первые, так и на десятые сутки лечения в ОРИТ уровень SPD обладает высокой чувствительностью и специфичностью для оценки вероятности неблагоприятного исхода (рисунок 1). На первые сутки чувствительность и специфичность составили 96,15% и 88,24%, а на десятые – 100,00% и 97,06%, соответственно. Уровень SP-D, ассоциированный с неблагоприятным исходом, на первые сутки составил более 19,79 нг/мл, а на 10-е – более 29,85 нг/мл. Статистически значимые различия в прогностической ценности показателя на первые и десятые сутки лечения в ОРИТ отсутствовали.

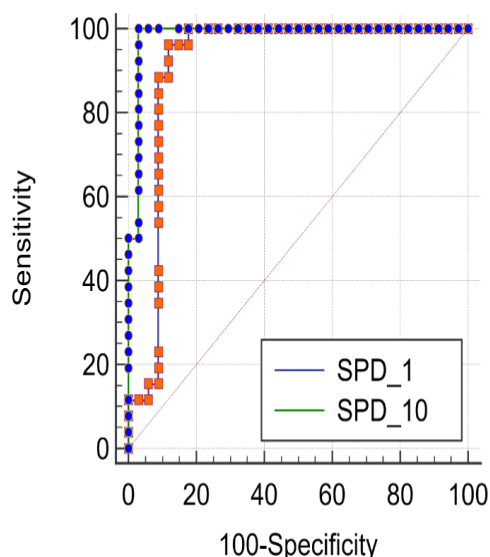


Рисунок 1 – Прогностическая значимость SPD в первые и десятые сутки лечения в ОРИТ

ВЫВОДЫ

1. Факторами, ассоциированными с летальным исходом у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией являются пожилой возраст, мужской пол и мультиморбидность.

2. У пациентов с неблагоприятным течением и исходом SARS-CoV-2 пневмонии выявлено носительство аллеля G (A/G, экзон 6, rs10774671) гена OAS1 (в том числе – в гетерозиготной форме AG) и аллеля +936T гена VEGF (+936 C/T, rs3025039). Установлена прямая корреляционная связь между носительством аллеля G гена IL-6 и повышенным содержанием этого цитокина в сыворотке крови ($r=0,421$; $p=0,004$).

3. Высокоинформативными маркерами тяжелого течения вирусной пневмонии являются: SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6. Разработанная прогностическая модель исхода заболевания обладает высокой надежностью (100% точность прогнозирования по обучающей выборке и 98,5% при контрольной оценке).

4. Раннее использование ингаляционного сурфактанта в комплексной интенсивной терапии вирусной пневмонии позволяет снизить летальность (27% vs 60%, $p=0,001$), сократить частоту переводов на ИВЛ (27% vs 67%, $p=0,002$) и продолжительность пребывания в стационаре (21 день vs 27 дней, $p=0,051$).

5. Уровень SP-D в сыворотке крови более 19,79 нг/мл свидетельствует о высокой вероятности неблагоприятного исхода и может служить показанием для раннего назначения ингаляционной сурфактант-терапии. Прогностическая значимость уровня SP-D в сыворотке крови на первый день заболевания обладает чувствительностью 96,15% и специфичностью 88,24%, а на десятый день заболевания чувствительностью 100% и специфичностью 97,06%. Снижение уровня SP-D к 10 дню лечения на $3,43 \pm 1,05$ нг/мл свидетельствует об эффективности терапии и отсутствии прогрессирования заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стратификацию пациентов с ВП по степени тяжести целесообразно проводить с учетом геномных и негеномных факторов риска, к которым относятся пожилой возраст, мужской пол, мультиморбидность, носительство аллеля G (экзон 6, rs10774671) гена OAS1, аллеля +936T гена VEGF; генотипом GC гена IL-6 (rs1800795).

2. Генные варианты OAS1 (rs10774671) и VEGF (rs3025039) необходимо использовать в качестве кандидатных маркеров клинического течения и исхода COVID-19.

3. Для выбора оптимальной тактики интенсивной терапии рекомендуется использовать разработанную модель линейного дискриминантного анализа Фишера), включающую в себя пять биомаркеров: SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6).

ЛДФ1 благоприятный исход	ЛДФ2 высокий риск смерти
$(\text{Ang-II}) \times 0,009 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 6,21 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,008 + (\text{IL-10}) \times 0,087 +$ $+ (\text{SP-D}) \times 0,657 - 17,638$	$(\text{Ang-II}) \times 0,016 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 11,746 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,044 + (\text{IL-10}) \times (-0,008) +$ $+ (\text{SP-D}) \times 1,238 - 44,425$

4. Показанием для раннего назначения сурфактант-терапии является уровень SP-D 19,79 нг/мл и выше в сыворотке крови.

5. Ингаляционную сурфактант-терапию целесообразно назначать в первые пять

суток заболевания. Длительность ингаляционной терапии определяется тяжестью течения заболевания и может варьировать от 5 до 10 дней.

6. Динамика уровня SP-D в сыворотке крови может быть использована для оценки эффективности сурфактант-терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представленные результаты открывают ряд новых научных направлений и определяют перспективы дальнейшей разработки темы, такие как:

1. Совместно со специалистами по клинической и лабораторной диагностике разработать панель прогностического биомаркерного профиля больного с последующим созданием web-калькулятора.
2. Продолжить поиск генетических полиморфизмов, ассоциированных с фенотипом критического течения вирусной пневмонии.
3. Провести стандартизацию показателей уровней биологических маркеров прогноза и эффективности проводимого лечения тяжелой пневмонии.
4. Разработать алгоритмы интенсивной терапии больных с тяжелым течением пневмонии на основании клинико-демографического, генетического и молекулярно-биологического профилей; апробировать разработанные алгоритмы на пациентах с внебольничной пневмонией различной этиологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузубова, Н.А. Легочный фиброз, ассоциированный с COVID-19 / Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, Е.С. Лебедева, **Е.В. Волчкова** // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 7. – С. 492-496. (**ВАК, Scopus**)
2. Кузубова, Н.А. Эндотелиальные прогениторные клетки в патогенезе новой коронавирусной инфекции / Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, Е.С. Лебедева, **Е.В. Волчкова** // Медицинский Совет. – 2021. – № 4. – С. 199-204. (**ВАК, Scopus**)
3. Титова, О.Н. Клинико-лабораторные и лучевые параметры, ассоциируемые с различными исходами новой коронавирусной инфекции (COVID-19) тяжелого течения с пневмонией у пациентов, получавших тоцилизумаб / О.Н. Титова, В.А. Волчков, Н.А. Кузубова, А.Г. Козырев, **Е.В. Волчкова**, И.Ю. Крошкина // Медицинский Альянс. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 35-42. (**ВАК**)
4. Ткаченко, О.Ю. Прогностическая роль исследования цитокинов при COVID-19-ассоциированной пневмонии / О.Ю. Ткаченко, М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, А.Н. Мошникова, Д.А. Кузнецова, И.В. Холопова, Т.В. Блинова, Е.А. Суркова, А.Н. Куликов, Е.А. Воробьев, С.В. Воробьева, О.В. Станевич, Ю.С. Полушин, А.А. Афанасьев, И.В. Шлык, Е.Г. Гаврилова, О.Н. Титова, **Е.В. Волчкова** [и др.]. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 59-69. (**ВАК**)
5. **Волчкова, Е.В.** Роль HIF-1 α в иммунопатогенезе SARS-CoV-2-пневмонии / **Е.В. Волчкова**, Н.А. Кузубова, Ю.С. Александрович, Е.С. Лебедева // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 5. – С. 71-78. (**ВАК, Scopus**)
6. **Волчкова, Е.В.** Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном

- лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности / **Е.В. Волчкова**, Ю.С. Александрович, О.Н. Титова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 7. – С. 352-359. (**ВАК, Scopus**)
7. Первакова, М.Ю. Цитокиновые паттерны летальных гипервоспалительных состояний, индуцированных вторичным гемофагоцитарным синдромом, бактериальным сепсисом и COVID-19 / М.Ю. Первакова, В.Г. Потапенко, О.Ю. Ткаченко, **Е.В. Волчкова** [и др.]. // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 2. – С. 174-187. (**ВАК, Scopus**)
8. Воейкова, А.В. Интерлейкин-6 и прокальцитонин как прогностические клиничко-лабораторные показатели при COVID-19 у пациентов старших возрастных групп /, С.А. Рукавишникова, Н.Л. Жукова, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, У.Р. Сагинбаев, **Е.В. Волчкова** // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 3. – С. 116-129. (**ВАК**)
9. Титова, О.Н. Связь функциональных вариантов генов иммунного ответа и сосудистой регуляции с тяжестью течения и исходом пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, **Е.В. Волчкова** [и др.]. // Клиническая физиология кровообращения. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 372-382. (**ВАК**)
10. **Волчкова, Е.В.** Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии / **Е.В. Волчкова**, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 225-232. (**ВАК, Scopus**)
11. **Волчкова, Е.В.** Возможности прогнозирования развития летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии / **Е.В. Волчкова**, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова [и др.] // Медицинский Альянс. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 12-18. (**ВАК**)
12. Титова, О.Н. Генетические факторы течения и исхода пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, **Е.В. Волчкова**, А.Б. Чухловин // Респираторная медицина: руководство: в 5 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва : ПульмоМедиа, 2024. – Т. 2. – С. 475-487.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
 ВнП – внебольничная пневмония
 ВП – вирусная пневмония
 ГКС – глюкокортикостероидные лекарственные препараты
 ДН – дыхательная недостаточность
 ИВЛ – инвазивная искусственная вентиляция легких
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 НКИ – новая коронавирусная инфекция
 ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПГ – проспективная группа

ПКТ – прокальцитонин
 ПСП – пресепсин
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 PaO_2 – парциальное напряжение (давление) кислорода в артериальной крови
 PaCO_2 – парциальное напряжение (давление) углекислого газа в артериальной крови
 РГ – ретроспективная группа
 СД – сахарный диабет
 СРБ – С-реактивный белок
 ТВнП – тяжелая внебольничная пневмония
 ТВП – тяжелая вирусная пневмония
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ФО – Федеральный округ
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ACE-2 – angiotensin-converting enzyme 2 – ангиотензин-превращающий фермент-2 АПФ-2
 Ang-II – angiotensin II – ангиотензин-II
 Ang-(1-7) – ангиотензин-(1-7)
 ApoE – аполипопротеин E
 HIF-1 α – hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha – гипоксия-индуцибельный фактор 1 α
 CatG – cathepsin G – катепсин G
 HLA – human Leukocyte Antigen – главный комплекс гистосовместимости
 IL-6 ИЛ-6 – Interleukin-6 – интерлейкин-6
 IL-10 ИЛ-10 – Interleukin-10 – интерлейкин-10
 LZTFL1 – leucine Zipper Transcription Factor-Like 1 – лейцин-зипперный фактор транскрипции 1
 MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1
 MLR – monocyte-to-lymphocyte ratio – моноцитарно-лимфоцитарное отношение (МЛО)
 MMP-9 – matrix metalloproteinase-9 – матриксная металлопротеиназа-9
 NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО)
 OAS1 – олигоаденилатсинтетаза 1
 PLR – platelet-to-lymphocyte ratio – тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО)
 Presep – presepsin – пресепсин
 R-2/ KDR – vascular endothelial growth factor receptor 2/ Kinase insert domain receptor – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста
 SP-D – surfactant protein D – сурфактантный протеин D
 TLR3 – Toll-подобный рецептор 3
 TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2
 VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов