

На правах рукописи



Ильина Наталина Александровна

**Возможности раннего прогноза исходов COVID-19
у госпитализированных пациентов в Республике Саха (Якутия)**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Слепцова Снежана Спиридоновна

Официальные оппоненты:

Городин Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт непрерывного образования, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, заведующий кафедрой

Никифоров Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт клинической медицины, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека

Защита диссертации состоится «11» февраля 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 в очередной раз наглядно продемонстрировала возможность быстрого распространения новых опасных инфекционных болезней на планете [Попова А.Ю. и др. соавт., 2020]. В подавляющем большинстве стран, в том числе и России, она привела к колоссальной перегрузке в области здравоохранения и миллионам человеческих жертв [Açikgöz Ö., Günay A. et al., 2020]. По состоянию на 10 августа 2024 г. в стране подтверждено 23 014 969 случаев COVID-19, умерло 400 023 человека (летальность 1,73%). 5 мая 2023 г. ВОЗ официально отменила статус пандемии для COVID-19, которая длилась более 3 лет.

В Республике Саха (Якутия) (РС(Я)) первый случай COVID-19 зафиксирован 17 марта 2020 г., на 10 августа 2024 г. зарегистрировано 241 685 случаев заболевания при кумулятивном числе летальных исходов равном 2 162 случаям (летальность 0,89%) [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ» по РС(Я), 2022].

Якутия характеризуется не только экстремальными климатическими условиями и обширностью территории, но и слабо развитой транспортной инфраструктурой. Вследствие этого значительная часть жителей региона (более 70%) проживает в городах, имеющих связь с другими населенными пунктами страны преимущественно через авиасообщения. Эти факты ускорили распространение инфекции, а с другой – создали значительные трудности при организации противоэпидемических мер, развертывании стационаров, обеспечении лекарствами, диагностическими тестами и др. Внутри же республики основным средством перемещения граждан является наземный транспорт.

За период пандемии установлено, что тяжелые формы COVID-19 чаще регистрируются у пациентов старше 60 лет, а также у лиц с ожирением и имеющих сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистой и/или эндокринной систем [Багненко С.Ф. и др., 2020, Городин В.Н. и др., 2021].

Суровые природно-климатические условия, этнический состав РС(Я) определяют специфику региона и являются важными факторами, влияющими как здоровье населения в целом, так и на некоторые аспекты метаболических реакций в отдельном организме. В связи с этим, влияние различных предикторов при COVID-19 в условиях Якутии может отличаться от данных, полученных исследователями в других субъектах РФ. Знания о факторах риска и предикторах тяжелого течения COVID-19 у местного населения позволит врачам персонализировано выбирать оптимальную лечебную тактику, что особенно актуально на территории со сложной транспортной инфраструктурой.

С учетом вышеизложенного, сведения о предикторах тяжелого течения COVID-19 и разработка на их основе прогностической шкалы для выбора необходимой тактики лечения является крайне важными для снижения летальности от данной инфекции в РС(Я).

Степень разработанности темы исследования

Высокая частота выявления COVID-19, в том числе тяжелых форм у лиц из групп риска, связанных с особенностями инфраструктуры, географического положения и социально-демографических характеристик Республики Саха (Якутия), подчеркивает необходимость дальнейшего поиска факторов риска тяжести КВИ. Изучение роли предикторов тяжелого течения и летального исхода COVID-19 в реальной клинической практике может стать основой для разработки улучшенного алгоритма ведения пациентов с COVID-19: выделения групп высокого риска, контроля клиничко-лабораторных показателей и коррекции проводимой терапии на раннем этапе.

В настоящее время для оценки степени тяжести состояния пациентов с COVID-19 используются как общеклинические шкалы (NEWS2, APACHEII, SAPSII, SOFA, Шкалы комы Глазго и др.), так и специализированные шкалы (4C MortalityScore, COVID Home Safely Now (CHOSEN), Risk Score for COVID-19, Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index for COVID-19 Mortality, Quick COVID-19 Severity Index (qCSI), COVID-GRAM, CRB-65, BCRSS, Шкала ШОКС-КОВИД и Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19) [Вечорко В.И., и соавт. 2022].

В целом, рассматриваемые шкалы близки по набору оцениваемых параметров. Однако точность и прогностическая ценность этих моделей недостаточно высоки [Wynants L., et al., 2020; Katzenschlager S. E. et al., 2021]. Поиски факторов, с высокой точностью прогнозирующих на ранней стадии течение COVID-19 все еще продолжаются.

Разработка шкалы на основе предикторов позволит у пациентов в РС(Я) расширить возможности ранней диагностики неблагоприятного течения болезни, определить и усовершенствовать тактику ведения больных с COVID-19 в условиях сложной транспортной логистики.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - на основе клиничко-лабораторных особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 разработать модель прогноза клинических исходов у госпитализированных пациентов в РС(Я) для совершенствования оценки тяжести, маршрутизации и проводимой терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клиничко-лабораторные особенности течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с различной степенью тяжести в РС(Я).

2. Определить ранние предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции.
3. Разработать модель прогноза клинических исходов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания.
4. Создать шкалу прогнозирования исходов COVID-19 для совершенствования тактики ведения больных.

Научная новизна

В результате изучения особенностей течения коронавирусной инфекции в Республике Саха (Якутия) впервые:

- определены ранние клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции;
- на основе доступной клинической информации разработана оригинальная модель для прогнозирования клинических исходов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19;
- создана шкала с высокой чувствительностью (89,8%) и специфичностью (100%) для прогнозирования исходов коронавирусной инфекции COVID-19 с целью улучшения качества медицинской помощи.

Теоретическая и практическая значимость работы

Новые знания о ранних предикторах тяжелого течения COVID-19 будут использованы для выбора ранних алгоритмов терапевтического воздействия.

Разработанная прогностическая модель дает возможность оценить независимое влияние каждого отягощающего фактора, а также совокупное влияние всех включенных в модель факторов на вероятность определенного исхода.

В результате анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных разработана и апробирована в клинической практике шкала «COVID-УАКТ».

Шкала прогнозирования исходов, основанная на доступной клинической информации, позволит разработать новые подходы в ведении пациентов на территории РС(Я).

Результаты исследования внедрены в научный и учебный процесс на кафедре «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», а также в лечебно-диагностические алгоритмы в инфекционных отделениях ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» (ЯРКБ), клиники при ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», ГБУ РС(Я) «Мирнинская центральная районная больница» и могут быть использованы в практике ведения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в РС(Я).

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логистических общенаучных и специфических методов.

Работа выполнена в дизайне одномоментного сравнительного открытого контролируемого исследования с использованием клинических данных, общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-генетических (ПЦР) исследований и статистических методов.

Исследовательская работа проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. №266. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова» (протокол №8 от 2 апреля 2020 г.).

Личный вклад автора

Диссертант лично проводил клиническое обследование, ведение и лечение пациентов, участвовал в организации лабораторной и инструментальной диагностики, создал базу данных больных с коронавирусной инфекцией, разработал индивидуальную регистрационную карту госпитализированных больных с COVID-19, анализировал стационарные медицинские карты, проводил статистическую обработку данных, анализировал полученные данные с формированием итоговых результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемические подъемы заболеваемости COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг. соответствовали периодам распространения «уханьского» штамма вируса в 2020 году (2531,0 чел./100 тыс. нас.) и индийского штамма «дельта» в 2021 году (8196,9 чел./100 тыс. нас.), что отразилось в увеличении в 3,6 раза показателя летальности по Республике Саха (Якутия) - 39,0 чел./100 тыс. нас. в 2020 году и 141,8 чел./100 тыс. нас. в 2021 году.

2. Тяжелое течение COVID-19 в 55,2% случаев наблюдалось у лиц старше 60 лет, а также у пациентов с ожирением (55,4%), болезнями сердечно-сосудистой системы (ССС) (нарушение ритма сердца - 40%, артериальная гипертензия (АГ) - 25,3%, ишемическая болезнь сердца - 29,4%) и эндокринной патологией (гипотиреоз – 72,7%, сахарный диабет - 26,3%). Среди лиц с тяжелым течением COVID-19 летальность составила 28,7%, при этом наличие коморбидных заболеваний статистически значимо повышало риск летального исхода ($p < 0,001$).

3. Наиболее чувствительными лабораторными признаками оценки степени тяжести COVID-19 являются уровни С-реактивного белка, ЛДГ, мочевины и D-димера ($p < 0,001$).

4. На основе изученных факторов развития тяжелого течения COVID-19 разработана шкала, позволяющая с высокой точностью определить принадлежность пациента к группе риска (95%).

5. Прогностическая модель, разработанная с помощью метода бинарной логистической регрессии, с высокими показателями чувствительности (89,8%) и специфичности (100%) способна прогнозировать вероятность развития тяжелого и крайне тяжелого состояния у больного с COVID-19.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, конкретно – пунктам 2 и 3 паспорта инфекционных болезней.

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативный объем выборки позволил получить достоверные результаты исследования. Использованы статистические методы обработки данных исследуемого материала с применением программы IBM SPSS Statistics 26.

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедры «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова» (протокол №9 от 23 мая 2024 г.).

Материалы диссертации представлены на Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (2022, 2023), Ежегодных национальных конгрессах с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (2021, 2022, 2023), на научно-практической конференции «Аспирантские чтения» ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (2021, 2022, 2023), на X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», г. Сочи (2023) и на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Общественное здоровье, социология и организация здравоохранения: интеграция науки и практики» (2023).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в лечебную работу инфекционных отделений:

- ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница»;

- Клиники Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»;

- ГБУ РС(Я) «Мирнинская центральная районная больница».

Результаты исследования внедрены в научный и учебный процесс на кафедре «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова» Минобра России и в лечебно-диагностические алгоритмы в инфекционном отделении ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» и могут быть использованы в практике ведения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Получены 2 патента «Способ индивидуального прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» №2795141 от 28 апреля 2023 г. и «Способ определения исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» №046629 от 29 марта 2024 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации в том числе: 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в журналах, включенных в международную базу данных Web of Science и Scopus, 1 иная статья по теме диссертационного исследования; 4 публикации в сборниках международных и всероссийских научных конференций, зарегистрирована база данных «Регистр госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с пневмонией в Республике Саха (Якутия)» № 2022622115 от 23 августа 2022 г. и получены 2 патента «Способ индивидуального прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» № 2795141 от 28 апреля 2023 г. и «Способ определения исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» № 046629 от 29 марта 2024 г.

Структура и объем диссертации

Объем диссертации составляет 150 страниц текста и включает в себя - 41 таблиц и 26 рисунков. Структура соответствует классическому принципу и представлена: введением, обзором литературы (глава 1), описанием объектов и методами исследования (глава 2), анализом полученных результатов (главы 3, 4, 5), а также заключением, выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком сокращений и условных обозначений, списком литературы, включающим 65 российских и 114 иностранных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследования проводили в период с 2020 г. по 2022 г. на кафедре «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточного Федерального университета им. М.К. Аммосова» (директор института, канд. мед. наук Н.М. Гоголев) и на базе инфекционного отделения ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» (главный врач, канд. мед. наук Н.Н. Васильев). Инфекционный стационар ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» в марте 2020 г. был перепрофилирован в стационар для лиц с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19, где оказывалась медицинская помощь третьего уровня больным с территории всей республики.

Для эпидемиологического раздела работы использовали данные официальной статистики Территориального управления Роспотребнадзора по РС(Я), Федерального государственного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в РС(Я)». Для расчета показателей, отражающих интенсивность эпидемического процесса при COVID-19 использованы сведения о численности населения республики, г. Якутска и отдельных районов, предоставленных Госкомстат по РС(Я).

В исследование были включены методом сплошного отбора 2 группы пациентов, поступивших в инфекционное отделение ГБУ РС(Я) «ЯРКБ» с диагнозом COVID-19, подтвержденным методом ПЦР:

1-я группа – госпитализированные с 19 мая по 31 декабря 2020 г. Всего 150 чел., в т.ч. 79 мужчин (52,6%), 71 женщин (47,4%). Этот период соответствует первой волне новой коронавирусной инфекции в РС(Я), связанной с распространением «уханьского» штамма вируса.

2-я группа – госпитализированные с 1 апреля по 31 июля 2021 г. Всего 254 чел., в т.ч. 111 мужчин (43,7%), 143 женщины (56,3%). Данный временной промежуток в большей степени был связан с распространением индийского штамма «дельта».

Таким образом, общее количество исследованных пациентов за 2020-2021 гг. составило 404 чел., из которых у 247 больных (61,1%) наблюдалась среднетяжелая форма болезни, у 157 человек (38,9%) - тяжелое течение. Лица мужского пола составили 47% (n = 190 чел.), женского - 53% (n = 214). Лиц в возрасте от 18 до 44 лет было 22,8%, от 45 до 59 лет - 36,3%, от 60 до 74 лет - 33,2%, 75-90 лет - 7,5% и 1 пациент был старше 90 лет - 0,2%. По этнической принадлежности лица коренной национальности (якуты, эвенки, эвены) составили 76,6%, русские - 20,7%, лица других национальностей - 2,7%.

Клиническое обследование пациентов проводилось по общепринятым стандартам лечения больных с COVID-19 (сбор жалоб, анамнез заболевания, анамнез жизни, эпидемиологический анамнез, осмотр больных). Всем больным на стационарном этапе проводилось ежедневно измерение частоты дыхательных движений, пульса, артериального давления, температуры тела, уровня сатурации.

Лабораторные исследования включали:

- общий анализ крови (определение уровня лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов, СОЭ, палочкоядерных нейтрофилов, гемоглобина, тромбоцитов);
- биохимический анализ крови (определение уровня С-реактивного белка (СРБ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, мочевины, ферритина);
- коагулограмму (определение протромбина по Квику (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового времени, D-димера);
- определение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6);
- определение газового состава артериальной крови (кислорода и углекислого газа).

Диагноз лабораторно подтверждался с помощью ПЦР-анализа, учитывались также результаты иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела к вирусу COVID-19 класса М и G. Инструментальное обследование включало определение сатурации, компьютерную томограмму органов грудной клетки с использованием визуальной шкалы оценки объема поражения легких (КТ-0 – нет поражения, КТ-1 – менее 25%, КТ-2 – от 25 до 50%, КТ-3 – от 50 до 75% и КТ-4 – более 75%). Лабораторные и инструментальные исследования проводились на оборудовании и с помощью реактивов, имеющих необходимые регистрационные удостоверения и сертификаты.

Оценка тяжести COVID-19 проводилась на основании текущих (9, 10, 11, 12, 13, 14) версий Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19».

Статистическая обработка полученных данных

Для статистической обработки результатов для каждого пациента создавалась запись в базе данных (БД), включающая номер истории болезни, дату рождения, национальность, пол, семейное положение, дату госпитализации, результаты эпидемиологического анамнеза (контакт), статус вакцинации, анамнез жизни (в т.ч. сопутствующие заболевания), данные объективного осмотра, результаты инструментальных и лабораторных исследований, окончательный диагноз, даты выписки/перевода/смерти.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTechv. 2.7.0 и IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых

менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для оценки взаимосвязи между количественными переменными проведен ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Для анализа связи между независимыми количественными и категориальными факторами и вероятностью определенного исхода (градации: 0 - выжил, 1 - умер) заболевания использованы методы бинарной логистической регрессии и Деревья классификации, реализованные в IBM SPSS Statistics 26.

Результаты исследования

В течение 2020 г. на территории РС(Я) зарегистрировано 24441 случай заболевания COVID-19, годовой показатель заболеваемости составил 2531,0 чел./100 тыс. нас. В 2021 г. зарегистрировано всего 79469 случаев, показатель заболеваемости на 100 тыс. нас. - 8169,9.

В структуре заболевших на долю лиц старше 18 лет приходилось 86,5% в 2020 и 80,4% в 2021 гг. По интенсивным показателям наиболее поражаемая COVID-19 группа - лица старше 65 лет: в 2021 г. показатель заболеваемости на 100 тыс. нас. составил 12769,3 и превышал республиканский показатель на 41%. Показатель 2020 г. был равен 4784,8 на 100 тыс. нас. и значимо превышал общий республиканский на 58,7% (2531,0). За 2021 г. умерло 1375 человек с COVID-19, смертность составила 141,8 на 100 тыс. нас. (1400 чел.), за 2020 г. – 39,0 (377 человек).

Наблюдения показали, что наиболее поражаемыми COVID-19 были лица старше 65 лет. В 2021 г. заболеваемость в этой группе была выше средних показателей по Якутии на 41% и составила 12769,3 чел./100 тыс. нас.

Нами были проведены анализы клинической картины пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение ГБУ РС(Я) «ЯРКБ» с 2020-2021 гг. в зависимости от степени тяжести и результаты клинического обследования 404 больных с COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. При изучении по возрасту выявлено, что за исследуемый период

госпитализировались чаще лица в возрасте от 45-59 лет и 60-74 (36,3% и 33,2%, соответственно). У пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (21,5%) и 45-59 лет (24,7%) статистически значимо чаще регистрировалось среднетяжелое течение заболевания ($p<0,01$). Среди пациентов из возрастной группы старше 60 лет (20,9%) COVID-19 протекал чаще в тяжелой форме ($p<0,01$).

В зависимости от этнической принадлежности, при среднетяжелой степени преобладают лица коренной национальности (якуты, эвенки, эвены), это 179 пациентов (71,3%), русских – 65 (25,8%) и лиц других национальностей 7 (2,9%) ($p<0,01$). При тяжелой степени тяжести 130 больных (84,9%) были лица коренной национальности, русских – 19 (12,4%), других – 4 (2,7%) ($p<0,01$).

При разборе эпидемиологического анамнеза среди пациентов со среднетяжелой формой болезни, 30% указывали на семейный контакт, при тяжелой степени это 22%. 19% больных со средней степенью тяжести контакт ни с чем не связывали, при тяжелой степени 42% не могли точно указать вероятное заражение. Возможный «контакт на работе» при среднетяжелой и тяжелой формах КВИ был одинаков, по 35%. Таким образом, что в 2021 г. изменилась структура заражений. Доля «контакта на работе» значительно снизилась и увеличилось число случаев с неустановленным местом контакта ($p<0,001$).

У пациентов с тяжелым COVID-19 сопутствующая патология выявлялась статистически значимо чаще по сравнению с пациентами со среднетяжелой формой инфекции. При тяжелых формах пациентов с избыточной массой тела было 21,6%, ожирением I степени - 32,4%, ожирением II степени - 35,0%, сахарным диабетом 2 типа - 39,4%, артериальной гипертензией - 77,7%, ишемической болезнью сердца - 37,5%, бронхиальной астмой - 12,7%, хроническим бронхитом - 24,2% и онкологическими заболеваниями - 8,28% ($p<0,01$).

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 выявлено, что среди заболевших в 2021 г. частота сердечно-сосудистых заболеваний и бронхиальной астмы была выше, чем в группе лиц в 2020 г. Данный факт можно объяснить значимым вовлечением в эпидемический процесс в 2021 г. лиц более старшего возраста с наличием коморбидной патологии.

Для выявления клинических особенностей инфекции, вызванной COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания проведено сравнение частоты встречаемости основных симптомов в рассматриваемых группах. У 48,9% пациентов среднетяжелой формы COVID-19 ($n=247$) наблюдалась anosmia, а у 58,5% пациентов с тяжелой формой ($n=157$) также была зарегистрировано такое проявление болезни как anosmia. Аналогично, у 80,1% пациентов среднетяжелой формы и 98,7% пациентов с тяжелой формой была отмечена общая слабость. Головная боль чаще была при среднетяжелой форме, что составило 67,6%, при тяжелой – 55,4 ($p<0,001$).

Кашель, одышка и чувство сдавления в груди чаще встречались при тяжелой форме (84%, 82,8% и 70%), при этом статистически достоверные различия выявлены при кашле ($p < 0,001$). Таким образом, при анализе клинических проявлений в зависимости от степени тяжести выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости таких проявлений как anosmia, головная боль и кашель.

Наши результаты показали, что среди пациентов, госпитализированных в 2020 г., ИМТ был больше, чем в 2021 г., 30,0 и 24,0, соответственно ($p < 0,001$). В первый год пандемии значительная часть госпитализированных страдала от избыточной массы тела и ожирения (90,7%). Среди лиц с избыточной массой тела и ожирением за 2020-2021 гг. тяжелое течение коронавирусной инфекции наблюдалось у 103 пациентов (65,1%). Все это подтверждает данные о том, одним из факторов неблагоприятного течения COVID-19 с развитием критических состояний, в том числе смертельных исходов, является наличие ожирения.

Отдельно рассмотрены больные с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 ($n=157$). Мужчин было 75 чел. (48,1%), женщин – 82 чел. (51,9%). При анализе сопряженности переменных по половой принадлежности и тяжести состояния, не выявлено статистической связи между переменными ($p=0,729$).

По возрасту лица с тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 18 до 44 лет составили 17%, от 45 до 59 лет - 24,6%, от 60 до 74 лет - 29,7%, 75-90 лет - 28,1% и больных старше 90 лет было 0,6%. В данной группе наблюдалось преобладание лиц более старшего возраста – 60 лет и более (51,2%). По этнической принадлежности среди тяжелых больных, лица коренной национальности составили 118 чел. (75,1%), русские – 38 чел. (24,2%), лиц других национальностей - 1 (0,7%). При сравнении этих групп было установлено, что в 2020 г. доля лиц некоренной национальности (русские) была статистически значимо выше, чем среди лиц коренной и представителей других национальностей. В связи с этим, проведено сравнение групп по национальности и возрастной структуре заболевших, однако статистически значимых различий не было установлено ($p=0,120$).

Пациенты с тяжелым течением находились в стационаре в среднем на 2 дня дольше, чем при среднетяжелой форме болезни, 14 и 12 дней, соответственно.

Частыми коморбидными заболеваниями при тяжелом течении за весь период наблюдения являлись заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (77,7%), ишемическая болезнь сердца (37,5%) и заболевания эндокринной системы: сахарный диабет (39,4%), а также болезни легких: хронический бронхит (24,2%).

Нами был оценен уровень сатурации SpO_2 при тяжелой степени тяжести КВИ на момент поступления, на 5-й день и при выписке.

В 2020 г. при поступлении уровень сатурации в среднем составил Me 94% (92-96) (n = 50), в 2021 – 92% (88-94) (n = 107), в этой категории нами были установлены статистически значимые различия (p=0,003) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). За весь период наблюдения (2020-2021 гг.) при поступлении у 69,6% больных отмечался низкий уровень сатурации. Так же были установлены статистически значимые различия (p=0,005) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

На 5-й день наблюдения при измерении уровня сатурации, средний показатель был равен 95% (86-97) в 2020 г. и в 2021 г. составил Me 93% (89-96), но несмотря на низкий показатель не удалось установить значимые различия (p=0,012) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В группе лиц с тяжелым течением инфекционного процесса у 55% больных с КВИ уровень сатурации был ниже нормы и при этом были установлены статистически значимые показатели (p=0,013) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

При выписке среднее значение уровня SpO₂ в 2020 г. составило 97% (82-98) и в 2021 г. 96% (80-98). В зависимости от показателя по годам статистически значимых различий не удалось выявить (p=0,120) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В этой группе у 36% больных уровень сатурации был ниже нормы, при этом значимых различий не удалось выявить (p=0,973) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Отдельно проанализированы показатели сатурации у умерших больных (n=59) за анализируемый период времени. В 2020 г. средний показатель при поступлении Me составил 88% (82-96) и в 2021 г. - 88% (84-90), но при этом также не удалось выявить статистически значимых различий (p=0,547) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Проведена оценка уровня SpO₂ на 5-й день с момента поступления, что показало, что в 2020 г. средний показатель составил Me 84% (80-89), а в 2021 году – 87% (82-89), значимых различий не выявлено (p=0,217) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Так же к наступлению смерти в 2020 г. у больных с КВИ уровень сатурации был снижен до Me 80% (76-83) и в 2021 г. – 76% (72-80), на этом этапе были выявлены значимые различия (p=0,020) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Проведен анализ результатов лабораторных данных в 3-х контрольных точках наблюдения (при поступлении, на 5-й день госпитализации и при выписке), связанных с тяжестью течения коронавирусной инфекции (Таблица 1 и Таблица 2).

При анализе лабораторных показателей в начальном периоде (при поступлении) у больных со среднетяжелой степенью тяжести наблюдались снижение лимфоцитов (лимфопения) до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в среднем (1-2), повышение уровня С-реактивного белка (Me – 26 мг/л (10-52)), умеренное повышение уровня ЛДГ (Me – 278 Ед/л (225-342)) и глюкозы до 6 ммоль/л (5-7). При тяжелом течении уровень лейкоцитов составил $8 \times 10^9/\text{л}$ (6-12), лимфопения – $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в среднем

Продолжение Таблицы 1

Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6	5-8	8	6-12	9	7-12	12	7-16	8	7-11	10	7-19
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1	1-2	1	1-2	2	1-2	1	1-2	2	1-2	1	1-2
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Палочко- ядерные нейтрофилы (%)	4	2-7	5	3-9	4	2-5	4	3-6	3	2-4	4	2-8
	p<0,002*				p<0,008*				p<0,017*			
Эритроциты (10 ¹² /л)	5	4-5	5	4-5	4	4-5	5	4-5	4	4-5	4	4-5
	p<0,144				p<0,008*				p<0,772			
Гемоглобин (г/л)	136	120- 146	135	120- 146	130	119- 142	130	117- 143	132	118- 140	127	114-139
	p<0,986				p<0,783				p<0,076			
СОЭ (мм/ч)	23	16- 35	21	13- 34	20	12-29	15	6-30	20	12- 26	13	3-30
	0,443				0,071				0,004*			
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	267	191- 356	213	173- 290	315	222- 411	282	211- 354	313	217- 428	219	140-317
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Примечания - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05). ** А – Ме; Б – Q ₁ -Q ₃ .												

Таблица 2 - Средние показатели биохимического анализа крови в динамике в зависимости от степени тяжести COVID-19

Показатели	При поступлении				На 5-й день в динамике				При выписке/смерти			
	средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)		средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)		средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)	
	А**	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
С-реактивный белок (мг/л)	26	10-52	78	37-132	10	3-21	15	3-76	4	1-9	3	1-53
	p<0,001*				p<0,002*				p=0,309			
АЛТ (Ед/л)	33	22-64	37	22-63	40	24-75	48	26-90	48	28-88	61	34-120
	p=0,407				p<0,028*				p<0,002*			
АСТ (Ед/л)	30	23-42	37	25-59	34	22-50	35	24-64	32	23-55	38	24-76
	p<0,001*				p=0,209				p<0,041*			

Продолжение Таблицы 2

ЛДГ (Ед/л)	278	225-342	342	258-508	284	222-345	401	27-564	289	221-376	367	270-614
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Креатинин (мкмоль/л)	76	62-87	80	68-109	77	67-78	83	71-108	78	68-89	88	75-152
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Мочевина (ммоль/л)	5	4-6	6	5-11	5	4-7	7	5-12	6	4-7	7	5-18
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Глюкоза (ммоль/л)	5	4-6	6	5-11	5	4-7	7	5-12	6	4-7	7	5-18
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Примечания - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05). ** - А – Me; Б – Q ₁ -Q ₃ .												

Всего умерших за наблюдаемый период было 59 чел., что составило 14,6% от общего количества госпитализированных лиц с КВИ. Среди умерших мужчин было 25 чел., женщин – 34 чел. Распределение умерших по возрастам показало, что 13,5% пациентов были в возрасте от 45 до 59 лет (8 чел.), 59,3% в возрасте от 60 до 74 лет (35 чел.), 25,4 % были в возрасте от 75 до 90 лет (15 чел.) и 1,8% лиц были старше 90 лет (1 чел.). По официальным данным в РС(Я) в 2020 г. от коронавирусной инфекции умерло 392 человека (1,48%), в 2021 г. – 1396 (1,88%), при этом доля лиц старше 60 лет среди умерших составила в 2020 г. - 89,5%, в 2021 г. – 82,0%.

В 2020 г. среди лиц от 18 до 59 лет выздоровело 79,2% больных, в 2021 г. - 59,5%, а среди лиц старше 60 лет этот показатель составил 20,8% в 2020 и 40,5% в 2021 гг., соответственно. Летальность от COVID-19 статистически значимо зависела от возраста, 90% умерших в 2020 г. и 85% в 2021 г. были лицами в возрасте 60 лет и старше.

Для решения задачи о возможности раннего прогноза степени тяжести КВИ, полученные результаты подвергли одномерной математико-статистической обработке с многомерным подходом - деревьев решений, логистической регрессией и применением оценочных шкал риска тяжелого течения КВИ.

Были созданы достоверные математические модели при поступлении, которые позволяют на ранней стадии COVID-19 по наиболее чувствительным показателям: (возраст (лет), мочевины (ммоль/л) при поступлении, ЛДГ (Ед/л) при поступлении, ИМТ (кг/м²), SpO₂ при поступлении) прогнозировать летальный исход с чувствительностью 81,4% и специфичностью – 99%. Общий процент правильно предсказанных значений зависимой переменной равен 96,5±0,9%. Анализ на 5-й день наблюдения показал, что риски летального исхода отражались в уровне сатурации, ЛДГ

и лейкоцитов. Чувствительность полученной модели составила 89,8%, специфичность – 100%.
Общий процент правильно предсказанных значений зависимой переменной равен $98,5 \pm 0,6\%$.

С учетом этих данных на момент госпитализации была построена модель логистической регрессии (Таблица 3). В отобранной нами модели наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -21,105 + 0,265X_{(100-SpO_2 \text{ при поступлении})} + 0,009X_{\text{ЛДГ при поступлении}} + 0,161X_{\text{мочевина при поступлении}} + 0,177X_{\text{ожирение}} + 0,127X_{\text{возраст}}$$

в уравнении:

P - вероятность летального исхода;

e - основание натурального логарифма, равное 2,72

-21,105 - значение коэффициента регрессии свободного члена;

$X_{(100-SpO_2)}$ - $100\% - SpO_2$ при поступлении;

$X_{\text{ЛДГ при поступлении}}$ - лактатдегидрогеназа в ЕД/л;

$X_{\text{мочевина при поступлении}}$ - мочевина в ммоль/л;

$X_{\text{ИМТ}}$ - индекс массы тела, рассчитанный по формуле, масса тела (кг)/рост² (м);

$X_{\text{возраст}}$ - возраст (лет).

Таблица 3 - Характеристика связи предикторов модели прогноза с вероятностью летального исхода при COVID-19

Предиктор	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	df	p	Exp (B)	95% доверительный интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Возраст, лет	0,127	0,031	16,607	1	0,000	1,136	1,068	1,207
Мочевина, моль/л	0,161	0,058	7,734	1	0,005	1,175	1,049	1,316
ЛДГ, ЕД/л	0,009	0,002	16,128	1	0,000	1,009	1,005	1,013
ИМТ, кг/м ²	0,177	0,062	8,028	1	0,005	1,193	1,056	1,348
100-SpO ₂	0,265	0,064	17,180	1	0,000	1,304	1,150	1,478
Константа	-21,105	3,687	32,766	1	0,000	0,000		

Примечания - ¹ - B-коэффициент регрессии.
² - df-степени свободы.
³ - p-достигнутый уровень значимости.
⁴ - Exp(B)-экспонента.

При наборе предикторов на момент поступления (возраст (лет), мочевины (ммоль/л), ЛДГ (Ед/л), ИМТ (кг/м²), SpO₂) процент конкордации был равен 96%. Процент правильных классификаций летального исхода составил 83,1%, выживших – 98,3%. Чувствительность и специфичность модели в отношении предсказания неблагоприятного исхода составили соответственно, 83% и 98% (Таблица 4).

Таблица 4 - Таблица классификации модели логистической регрессии 1

Группа наблюдения		Предсказанные		
		Исход		Доля правильных прогнозов, в %
		выжил	умер	
Исход	выжил	339	6	98,3
	умер	10	49	83,1
Общая процентная доля				96,0

Исходя из вышеизложенного, раннее прогнозирование позволит оптимизировать диагностику и тактику ведения больных с КВИ уже в первые дни заболевания и в 95% случаев правильно определить принадлежность пациента к группе риска.

На основании проведенных исследований, создана шкала по полученным уравнениям логистической регрессии, которую можно использовать в клинической практике. Разработанная нами шкала условно названа COVID-YAКT, проведено сравнение ее прогностической способности со шкалой 4C MortalityScore, разработанная консорциумом ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) в 2020 г.

Для создания шкалы на основании данных выбрана наша модель, были отобраны только количественные предикторы. Для каждого фактора подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента регрессии на 100 и округления до целого числа. По каждому пациенту высчитан суммарный балл в зависимости от значения каждого из 5 предикторов и соответствующего ему баллу. Далее для удобства суммарный балл делился на 100.

После вычисления суммарного балла проведен логистический регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой выступала переменная «Исход», а в качестве предиктора - суммарный балл каждого пациента. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -20,891 + 0,952X \text{ (суммарный балл при поступлении)}$$

Данная регрессионная модель осуществляла прогноз с точностью 95,8% (коэффициент детерминации R² Найджелкерка был равен 0,782). Процент правильных прогнозов летального исхода составлял 81,4%, выздоровлений - 98,3%.

При независимом включении предикторов в регрессионную модель точность прогноза составила 96% (R^2 Найджелкерка 0,78). Процент правильных прогнозов летального исхода составлял 83,1%, выздоровления - 98,3%. Таким образом, суммарный балл, выступающий в качестве предиктора, ухудшал модель незначительно, но был удобнее в применении.

На Рисунке 1 представлена диаграмма рассеяния, отражающая зависимость между предсказанной вероятностью неблагоприятного исхода и суммарным баллом. При значениях суммарного балла менее 17,5, вероятность летального исхода была равна 0.

Для выбора порогового значения суммарного балла проведен ROC-анализ (Рисунок 2). Площадь под кривой составила $0,98 \pm 0,001$ с 95% ДИ 0,96 - 1,0. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

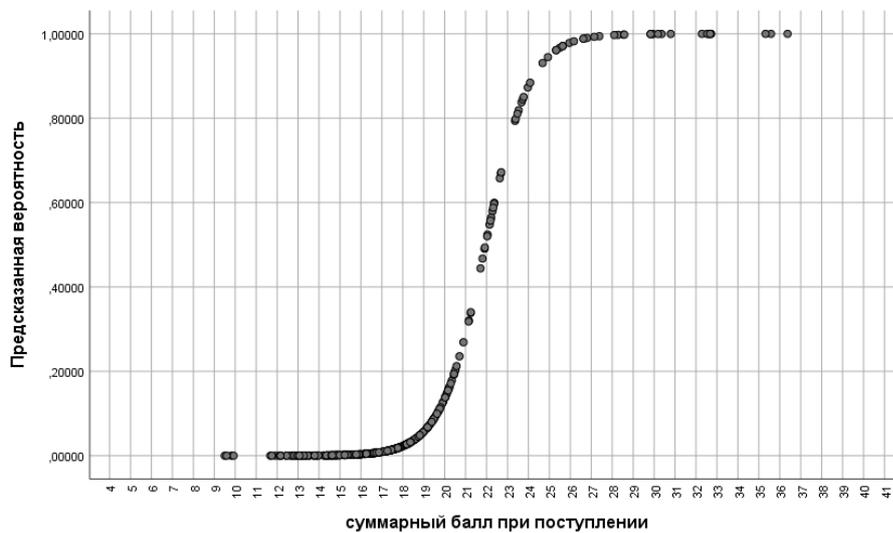


Рисунок 1 - Зависимость теоретической вероятности неблагоприятного исхода КВИ от суммарного балла

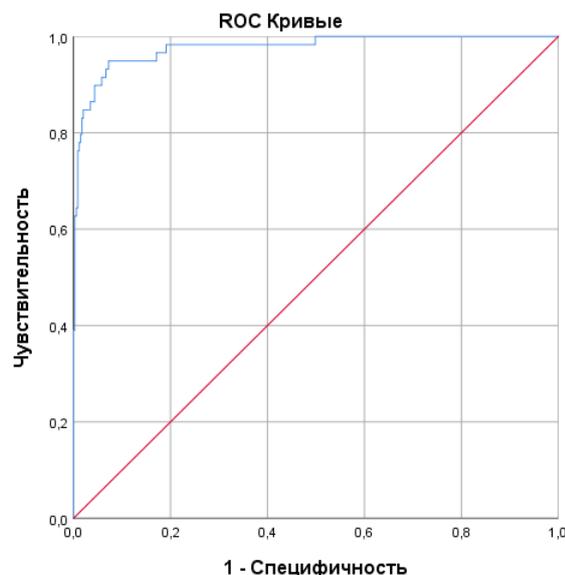


Рисунок 2 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности исхода от значения суммарного балла

Были рассмотрены координаты кривой (Таблица 5). Если использовать уровень 17,5 баллов за пороговый, то правильно определяются 58 из 59 случаев летального исхода (98%), но высок процент случаев гипердиагностики (127 случаев, 36,8%). В точке 20 баллов, чувствительность модели составляет 95%, а специфичность 92,8%. Данный порог отсечения может быть вполне приемлемым для использования. Но с учетом значимости прогнозируемой переменной можно пренебречь гипердиагностикой и использовать более низкие пороги. Например, порог 18,5 баллов, с чувствительностью 97% и специфичностью 81%.

Таблица 5 - Координаты кривой в зависимости от чувствительности и специфичности пороговых точек

Балл	Чувствительность	1 – Специфичность
17,50	0,983	0,368
18,00	0,983	0,270
18,50	0,966	0,186
19,00	0,949	0,142
19,98	0,949	0,072
21,02	0,847	0,035
21,48	0,847	0,023

При логистической регрессии с использованием в качестве зависимой переменной «Исход», а в качестве предиктора-суммарного балла каждого пациента по шкале 4С MortalityScore, модель имела следующие характеристики: хи-квадрат 196,5, $p < 0,001$, коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка = 0,682, Хосмера-Лемешева = 0,988. Процент правильного ответа летального исхода составлял 66,1%, выздоровления - 98,0% (Таблица 6). Сравнение со шкалой COVID-YAКT показало, что последняя характеризуется лучшими классифицирующими свойствами в отношении предсказания летального исхода (81,4% правильных предсказаний).

Таблица 6 - Результаты прогнозирования неблагоприятных исходов КВИ по шкалам 4С MortalityScore и COVID-YAКT

Исход фактический	Шкала	
	4С MortalityScore	COVID-YAКT
Выжил	98,0	98,3
Умер	66,1	81,4
общая процентная доля	93,3	95,8

Анализ показал, что шкала COVID-YAКT не уступает по своим прогностическим характеристикам шкале 4С MortalityScore имеет большую точность в предсказании неблагоприятных исходов COVID-19 на момент госпитализации пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020 год составила 2514,0 случаев на 100 тыс. нас. и 8092,8 в 2021 году. За 2021 год умерло 1375 человек с COVID-19, смертность составила 141,8 на 100 тыс. населения, за 2020 года – 39,0, что сопоставимо с показателями летальности на территории РФ и связано с циркуляцией определенных штаммов COVID-19 в период 2020-2021 гг.
2. Клинический статус госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020-2021 гг. характеризуется наличием общей слабости (94,3%), кашля (82,4%), одышки (73,01%), чувства сдавления в грудной клетке (50,7%) и аносмии (40,8%) при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания.
3. Предикторами тяжести заболевания являются возраст: 55,2% пациентов были лица 60 лет и старше ($p < 0,001$); лица с избыточной массой тела и ожирением – 55,4%; пациенты с коморбидными заболеваниями: сердечно-сосудистой и эндокринной систем ($p < 0,001$). Среди умерших лиц с COVID-19 86,5% человек были старше 60 лет и 65,5% имели сопутствующую патологию со стороны сердечно-сосудистой системы и 72,7% - гипотиреоз.
4. В качестве возможных предикторов в разработанной нами модели логистической регрессии отобраны возраст, повышенный ИМТ выше 25, для показателей уровня мочевины, ЛДГ и сатурации на момент госпитализации. Чувствительность полученной модели составила 81,4%, специфичность – 99,1%. Общий процент правильно предсказанных значений зависимой переменной составил $96,5 \pm 0,9\%$.
5. На основании полученного уравнения логистической регрессии разработана шкала прогнозирования исхода COVID-19 COVID-YAKT, продемонстрировавшая высокую точность в предсказании неблагоприятных исходов COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лицам с повышенным ИМТ, в возрасте старше 60 лет и при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) и эндокринной патологии (сахарный диабет 2 типа) рекомендуется методы специфической профилактики, а в случае заболевания - госпитализация на ранних сроках инфекционного процесса независимо от степени тяжести COVID-19.
2. Для высокой точности прогноза развития тяжелых форм у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 рекомендуется использование оценочной шкалы на основе предикторов, имеющих тесную корреляционную связь с предикторами риска.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ильина Н.А.** / Клинический случай сочетанного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и вирусного гепатита А / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, В.В. Иванова [и др.] // **Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки.** - 2021. - №2 (23). - С. 39-43.
2. **Ильина Н.А.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, Л.И. Харбаева // В сборнике: **Аспирантские чтения-2021. Сборник материалов научно-практической конференции аспирантов СВФУ.** Якутск. - 2021. - С. 75-78.
3. **Ильина Н.А.** Клинический пример новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого течения у пациента с сахарным диабетом / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов [и др.] // **Якутский медицинский журнал.** - 2022. - №2 (78). - С. 128-131.
4. **Ильина Н.А.** База данных «Регистр госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с пневмонией в Республике Саха (Якутия)» / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов [и др.] // **Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022622115. Дата регистрации: 23.08.2022 г.**
5. **Ильина Н.А.** Предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, П.С. Дьячковская, С.С. Слепцов // **Современные проблемы науки и образования.** - 2022. - №2. - С. 119-123.
6. **Ильина Н.А.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, И.В. Аммосова [и др.] // В книге: **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. - 2022. – С. 149-150.
7. **Ильина Н.А.** Клинико-лабораторные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова // В сборнике: **Общественное здоровье, социология и организация здравоохранения: интеграция науки и практики: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Якутск, 21-24 июня 2023 г. – Якутск: Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, 2023. – 67 - 72 с.**
8. **Ильина Н.А.** Патент «Способ индивидуального прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» / **Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов [и др.] // Номер №2795141 от 28 апреля 2023 г.**

9. **Ильина Н.А.** Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг. / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов // **Якутский медицинский журнал.** - 2023. - №2 (82). – С.73-77. [Web of Science]
10. **Ильина Н.А.** Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, Т.М. Климова [и др.] // **Забайкальский медицинский вестник.** - 2023. - №2. – С. 56-63.
11. **Ильина Н.А.** Возможности раннего прогноза исходов COVID-19 у госпитализированных пациентов / Н.А. Ильина, Т.М. Климова, С.С. Слепцов, С.С. Слепцова // **Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.** - 2023. - Том 12, №3. – С. 33-38. [Scopus]
12. **Ильина Н.А.** Клинико-лабораторные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова // **Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Общественное здоровье и организация здравоохранения.** – №2 (2023). – 408 с.
13. **Ильина Н.А.** **Евразийский патент «Способ определения исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19»** / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов [и др.] // **Номер №046629 от 29 марта 2024 г.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГБ – гипертоническая болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИМТ – индекс массы тела
КВИ – коронавирусная инфекция
КТ ОГК – компьютерная томограмма органов грудной клетки
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
МНО - международное нормализованное отношение
ОАК – общий анализ крови

ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПТИ – протромбин по Квику
РНК – рибонуклеиновая кислота
РС(Я) – Республика Саха (Якутия)
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССС – сердечно-сосудистая система
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФП – фибрилляция предсердий
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШКГ – шкала комы Глазго
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЯРКБ – Якутская республиканская клиническая больница
М – среднее арифметическое
Me - медиана
SD – стандартное отклонение
SpO₂ – сатурация крови кислородом