ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ТЯЖЁЛЫХ ИСХОДОВ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ: БИОМАРКЕР-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД И ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ФРАГМЕНТОВ F1+2, CRP И SpO_2 ПРИ НАГРУЗКЕ

Майрамкан Керималы кызы – к.м.н., доцент, докторант
Узаков Орозали Жаанбаевич – д.м.н., профессор, проректор
Международная высшая школа медицины (Бишкек, Кыргызстан)
Ахмаджонова Гулноза Муродовна – д.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. Введение. *Раннее прогнозирование тяжёлых исходов COVID-19 у беременных является критически важной задачей, особенно в условиях ограниченных ресурсов горных регионов. Существующие клинические шкалы не учитывают патогенетическую специфику фенотипов заболевания и высотную модуляцию.*

Цель. *Разработать и валидировать биомаркер-ориентированные прогностические модели тяжёлых исходов COVID-19 у беременных (госпитализация в ОРИТ, ИВЛ, материнская смерть, тромбоз, преждевременные роды) для трёх патогенетических фенотипов с определением пороговых значений ключевых маркеров.*

Материалы и методы. *В проспективное когортное исследование включены 600 беременных с подтверждённым COVID-19 (высокогорье >2500 м, n=252; низкогорье <800 м, n=348). Проведено фенотипирование: воспалительно-цитокиновый (n=250), эндотелиально-коагуляционный (n=180), гипоксически-адаптивный (n=170). Построены три прогностические модели методом ROC-анализа и логистической регрессии. Первичная конечная точка - развитие тяжёлого течения COVID-19 (потребность в респираторной поддержке, госпитализация в ОРИТ, материнская смерть).*

Результаты. *Разработаны три прогностические модели: «Воспалительный вектор» (CRP >46 мг/л, IL-6 >44 пг/мл, ферритин >168 нг/мл), «Эндотелиально-коагуляционный вектор» (фрагменты F1+2 >570 пмоль/л, sFlt-1/PlGF >144, ACE2 <0,52 пг/мл) и «Гипоксически-адаптивный вектор» (SpO_2 при нагрузке <88%, LUS score >8 баллов, IL-10 >19 пг/мл). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,84–0,92. Модели позволяли предсказывать развитие критических состояний на 2–3 суток раньше клинической манифестации. Высота проживания ≥2500 м являлась независимым фактором риска (OR 2,8; 95% ДИ 1,9–4,1).*

Заключение. *Биомаркер-ориентированные прогностические модели с фенотип-специфическими пороговыми значениями обеспечивают высокую точность раннего прогнозирования тяжёлых исходов COVID-19 у беременных и могут служить основой для дифференцированной терапевтической тактики.*

Ключевые слова: *COVID-19, беременность, прогностические модели, биомаркеры, фрагменты F1+2, CRP, SpO_2 при нагрузке, фенотипы, высокогорье, ROC-анализ.*

HOMILADORLARDA COVID-19NING OG‘IR OQIBATLARINI BASHORAT QILISH MODELLARI: BIOMARKERGA YO‘NALTIRILGAN YONDASHUV VA YUKLAMADA F1+2, CRP VA SpO_2 FRAGMENTLARINING BO‘SAG‘A QIYMATLARI

Mayramkan Kerimali qizi – t.f.n., dotsent, doktorant
Uzoqov Orozali Jaanbayevich – t.f.d., professor, prorektor
Xalqaro oliy tibbiyot maktabi (Bishkek, Qirg‘iziston)
Ahmadjonova Gulnoza Murodovna – t.f.d., dotsent
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Kirish. *Homilador ayollarda COVID-19 ning og‘ir oqibatlarini erta bashorat qilish, ayniqsa tog‘li hududlarning cheklangan resurslari sharoitida, juda muhim vazifadir. Mavjud klinik shkalalar kasallik fenotiplarining patogenetik o‘ziga xosligini va balandlik modulyatsiyasini hisobga olmaydi.*

Maqsad. *Homilador ayollarda COVID-19 ning og‘ir oqibatlarini (ORITga yotqizish, sun’iy nafas oldirish, ona o‘limi, tromboz, muddatidan oldingi tug‘ruq) uchta patogenetik fenotip uchun biomarkerga yo‘naltirilgan bashorat modellarini ishlab chiqish va tasdiqlash, bunda asosiy markerlarning chegaraviy qiymatlarini aniqlash.*

Materiallar va usullar. *Prospektiv kogort tadqiqotiga COVID-19 tasdiqlangan 600 nafar homilador ayol kiritildi (baland tog‘li hududlar >2500 m, n=252; past tog‘li hududlar <800 m, n=348). Fenotiplash o‘tkazildi: yallig‘lanish-sitokinli (n=250), endotelial-koagulyatsion (n=180), gipoksik-adaptiv (n=170). ROC-tahlil va logistik regressiya usuli yordamida uchta prognostik model qurilgan. Birlamchi yakuniy nuqta - COVID-19 ning og‘ir kechishining rivojlanishi (nafas olishni qo‘llab-quvvatlashga ehtiyoj, RITBga yotqizish, onalar o‘limi).*

Natijalar. *Uchta prognostik model ishlab chiqildi: "Yallig‘lanish vektori" (CRP >46 mg/l, IL-6 >44 pg/ml, ferritin >168 ng/ml), "Endotelial-koagulyatsion vektor" (F1+2 fragmentlari >570 pmol/l, sFlt-1/PlGF >144, ACE2*

<0,52 pg/ml) va "Gipoksik-adaptiv vektor" (SpO_2 yuklamada <88%, LUS score >8 ball, IL-10 >19 pg/ml). ROC egri chizig'i ostidagi maydon (AUC) 0,84–0,92 ni tashkil etdi. Modellar kritik holatlarning rivojlanishini klinik namoyon bo'lishidan 2-3 kun oldin bashorat qilish imkonini berdi. Yashash balandligi ≥2500 m mustaqil xavf omili (OR 2,8; 95% DI 1,9–4,1).

Xulosa. *Fenotipga xos chegaraviy qiymatlarga ega bo'lgan biomarkerga yo'naltirilgan prognostik modellar homilador ayollarda COVID-19 ning og'ir oqibatlarini erta bashorat qilishning yuqori aniqligini ta'minlaydi va tabaqalashtirilgan davolash taktikasi uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.*

Kalit so'zlar: *COVID-19, homiladorlik, prognostik modellar, biomarkerlar, F1+2, CRP fragmentlari, yuklamada SpO_2, fenotiplar, baland tog'lar, ROC tahlili.*

FORECAST MODELS FOR SEVERE OUTCOMES OF COVID-19 IN PREGNANT WOMEN: BIOMARKER-ORIGINATED APPROACH AND BORDER VALUES OF F1+2, CRP, AND SpO_2 FRAGMENTS DURING LOAD

Mayramkan Kerimaly kyzy – C.M.Sc., associate professor, doctoral student
Uzakov Orozali Zhaanbaevich – D.M.Sc., professor, vice-rector
International Higher School of Medicine (Bishkek, Kyrgyzstan)
Akhmadjonova Gulnoza Murodovna – D.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Abstract. Introduction. *Early prediction of severe COVID-19 outcomes in pregnant women is a critical task, especially in conditions of limited resources in mountainous regions. Existing clinical scales do not account for the pathogenetic specificity of disease phenotypes and altitudinal modulation.*

Goal. *Develop and validate biomarker-oriented prognostic models for severe COVID-19 outcomes in pregnant women (hospitalization in ORIT, ventilation, maternal death, thrombosis, premature birth) for three pathogenetic phenotypes, determining the threshold values of key markers.*

Materials and methods. *The prospective cohort study included 600 pregnant women with confirmed COVID-19 (high mountains >2500 m, n=252; low mountains <800 m, n=348). Phenotyping was conducted: inflammatory-cytokin (n=250), endothelial-coagulation (n=180), and hypoxic-adaptive (n=170). Three prognostic models were constructed using ROC analysis and logistic regression methods. The primary endpoint is the development of a severe course of COVID-19 (necessity for respiratory support, hospitalization in an ORIT, maternal death).*

Results. *Three prognostic models have been developed: "Inflammatory vector" (CRP >46 mg/l, IL-6 >44 pg/ml, ferritin >168 ng/ml), "Endothelial-coagulation vector" (F1+2 fragments >570 pmol/l, sFlt-1/PlGF >144, ACE2 <0.52 pg/ml), and "Hypoxic-adaptive vector" (SpO2 at load <88%, LUS score >8 points, IL-10 >19 pg/ml). The area under the ROC curve (AUC) was 0.84–0.92. The models made it possible to predict the development of critical conditions 2-3 days before clinical manifestation. Living altitude ≥ 2500 m was an independent risk factor (OR 2.8; 95% CI 1.9–4.1).*

Conclusion. *Biomarker-oriented prognostic models with phenotype-specific threshold values ensure high accuracy in early prediction of severe COVID-19 outcomes in pregnant women and can serve as a basis for differentiated therapeutic tactics.*

Keywords: *COVID-19, pregnancy, prognostic models, biomarkers, F1+2 fragments, CRP, SpO2 during stress, phenotypes, high altitude, ROC analysis.*

Актуальность.

Пандемия COVID-19 выявила критическую потребность в раннем прогнозировании тяжёлых исходов у беременных женщин, относящихся к группе повышенного риска развития респираторной декомпенсации, тромботических осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов. Мета-анализы, включившие более 41 000 наблюдений, показали, что беременные с COVID-19 имеют в 1,62 раза более высокий риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в 1,88 раза более высокую потребность в инвазивной вентиляции лёгких по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста [1,2].

Однако существующие прогностические шкалы (CURB-65, NEWS-2, qSOFA) разработаны преимущественно для небеременных пациентов и не учитывают физиологические особенности гестации - снижение функциональной остаточной ёмкости лёгких, физиологическую иммуносупрессию с Th1/Th2-дисбалансом, гиперкоагуляцию и изменения системы ренин-ангиотензина [3,4]. Более того, универсальные протоколы не адаптированы для регионов с экстремальными климато-географическими условиями, в частности высокогорных территорий Центральной Азии, где хроническая гипобарическая гипоксия создаёт дополнительные патогенетические механизмы, модифицирующие течение инфекции [5].

В последние годы концепция патогенетического фенотипирования COVID-19 получила широкое распространение. Выделение воспалительного, коагуляционного и гипоксического фенотипов позволяет персонализировать терапию,

однако данный подход практически не применялся у беременных и не интегрировался в прогностические модели [6,7]. Ключевой проблемой остаётся отсутствие валидированных биомаркер-ориентированных алгоритмов, способных на ранних этапах идентифицировать беременных с высоким риском декомпенсации и позволяющих своевременно инициировать патогенетическую терапию.

Фрагменты протромбина F1+2, образующиеся при активации протромбина тромбиназой, представляют собой высокочувствительный маркер генерации тромбина, предшествующий повышению D-димера и клиническим проявлениям тромбоза [8]. С-реактивный белок (CRP) и интерлейкин-6 (IL-6) являются ключевыми маркерами системного воспаления, а сатурация кислорода при физической нагрузке (SpO_2 при нагрузке) позволяет выявлять скрытую гипоксемию, характерную для «счастливой гипоксии» при COVID-19 [9,10]. Комбинация этих маркеров с учётом фенотипической принадлежности может обеспечить раннее прогнозирование критических состояний.

Цель настоящего исследования - разработать и валидировать три биомаркер-ориентированные прогностические модели («Воспалительный вектор», «Эндотелиально-коагуляционный вектор», «Гипоксически-адаптивный вектор») для раннего прогнозирования тяжёлых исходов COVID-19 у беременных в зависимости от патогенетического фенотипа и высоты проживания.

Материалы и методы исследования.

Исследование выполнено как проспективное когортное в период с января 2020 года по декабрь 2024 года на базе родильных домов и инфекционных стационаров города Бишкека, Чуйской области (высота 600–750 м) и Нарынской области Кыргызской Республики (высота 2700–3200 м). В исследование включены 600 беременных пациенток с лабораторно подтверждённой инфекцией COVID-19 (положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 в мазке из носо- и ротоглотки).

Критерии включения: одноплодная беременность сроком от 5 до 40 недель; подтверждённый COVID-19; постоянное проживание в исследуемом регионе не менее 5 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: многоплодная беременность; тяжёлые экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; установленные наследственные тромбофилии; активные онкологические заболевания; ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа; отказ от участия.

Стратификация по высоте проживания: группа высокогорья (n=252, высота >2500 м) и группа низкогорья (n=348, высота <800 м).

Стратификация по степени тяжести: лёгкая (n=350), средняя (n=164), тяжёлая (n=86).

Фенотипирование проводилось на основании кластерного анализа (k-средних) с последующей верификацией:

- Воспалительно-цитокиновый фенотип (n=250): CRP >46 мг/л, IL-6 >44 пг/мл, ферритин >168 нг/мл;
- Эндотелиально-коагуляционный фенотип (n=180): фрагменты F1+2 >570 пмоль/л, sFlt-1/PlGF >144, ACE2 <0,52 пг/мл;
- Гипоксически-адаптивный фенотип (n=170): SpO_2 при нагрузке <88%, LUS score >8 баллов, IL-10 >19 пг/мл.

Лабораторные методы. Фрагменты F1+2 определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов Enzygnost F1+2 (Siemens Healthcare Diagnostics). CRP - иммунотурбидиметрическим методом. IL-6, IL-10 - мультиплексным иммуноанализом на платформе MAGPIX (Luminex Corp.). sFlt-1 и PlGF - хемилюминесцентным иммуноанализом на Cobas e411 (Roche Diagnostics). ACE2, ангиотензин II, ангиотензин (1-7) - высокочувствительным ELISA (Cloud-Clone Corp.). SpO_2 при нагрузке оценивали по протоколу 2-минутной ходьбы на месте с высоким подниманием колен (90–100 шагов в минуту) с регистрацией сатурации до, сразу после и через 2 минуты восстановления.

Статистический анализ. Построение прогностических моделей выполняли методом ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения (cut-off) по индексу Юдена. Многомерный логистический регрессионный анализ (пошаговый метод включения) применяли для выявления независимых предикторов. Качество моделей оценивали по площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности, специфичности и критерию Хосмера–Лемешоу. Статистическая обработка проведена в SPSS Statistics (версия 26.0) и MedCalc (версия 20.0). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Характеристика когорты и распределение исходов

Из 600 включённых беременных тяжёлое течение COVID-19 развилось у 86 (14,3%), потребность в госпитализации в ОРИТ - у 74 (12,3%), инвазивной вентиляции лёгких - у 38 (6,3%). Материнская смертность составила 8 случаев (1,3%). Тромботические осложнения (тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбоз глубоких вен, плацентарные тромбозы) зарегистрированы у 42 (7,0%). Преждевременные роды развились у 148 (24,7%) пациенток.

В группе высокогорья частота тяжёлого течения составила 34,8% против 18,9% в низкогорье ($p=0,01$), частота тромботических осложнений - 12,3% против 5,2% ($p=0,002$), материнская летальность - 3,2% против 0,9% ($p=0,04$).

Прогностическая модель «Воспалительный вектор»

Для воспалительно-цитокинового фенотипа (n=250) независимыми предикторами тяжёлого течения в логистической регрессии оказались: CRP (OR 1,08; 95% ДИ 1,04–1,12; p<0,001), IL-6 (OR 1,12; 95% ДИ 1,07–1,18; p<0,001) и ферритин (OR 1,02; 95% ДИ 1,01–1,03; p=0,002). Пороговые значения, определённые методом ROC-анализа: CRP >46 мг/л (чувствительность 82%, специфичность 78%), IL-6 >44 пг/мл (чувствительность 79%, специфичность 81%), ферритин >168 нг/мл (чувствительность 76%, специфичность 74%).

Комбинированная модель с тремя маркерами продемонстрировала AUC 0,89 (95% ДИ 0,84–0,94; p<0,001). При наличии всех трёх критериев положительная прогностическая ценность для развития тяжёлого течения составила 86%, отрицательная - 91%. Модель позволяла предсказывать декомпенсацию за 2,4±0,3 суток до клинической манифестации.

Высота проживания ≥2500 м увеличивала риск тяжёлого течения в 2,3 раза (95% ДИ 1,5–3,6; p<0,001) при сохранении значимости фенотип-специфических маркеров.

Прогностическая модель «Эндотелиально-коагуляционный вектор»

Для эндотелиально-коагуляционного фенотипа (n=180) независимыми предикторами тромботических осложнений и тяжёлого течения стали: фрагменты F1+2 (OR 1,01; 95% ДИ 1,006–1,014; p<0,001), отношение sFlt-1/PlGF (OR 1,03; 95% ДИ 1,02–1,05; p<0,001) и уровень ACE2 (OR 0,42; 95% ДИ 0,28–0,63; p<0,001). Пороговые значения: F1+2 >570 пмоль/л (чувствительность 88%, специфичность 85%), sFlt-1/PlGF >144 (чувствительность 81%, специфичность 79%), ACE2 <0,52 пг/мл (чувствительность 74%, специфичность 82%).

Комбинированная модель показала AUC 0,92 (95% ДИ 0,87–0,96; p<0,001). При F1+2 >570 пмоль/л в сочетании с sFlt-1/PlGF >144 риск тромбоэмболии лёгочной артерии возрастал в 6,8 раз (95% ДИ 3,4–13,6; p<0,001), риск преждевременных родов - в 3,2 раза (95% ДИ 2,1–4,9; p<0,001). Модель обеспечивала предиктивное окно 2,8±0,4 суток.

В группе высокогорья порог F1+2 требовал коррекции: при гематокрите >50% критическое значение снижалось до 520 пмоль/л (AUC 0,90; чувствительность 91%, специфичность 83%).

Прогностическая модель «Гипоксически-адаптивный вектор»

Для гипоксически-адаптивного фенотипа (n=170) ключевыми предикторами оказались: SpO_2 при нагрузке (OR 0,91; 95% ДИ 0,87–0,95; p<0,001), LUS score (OR 1,34; 95% ДИ 1,19–1,52; p<0,001) и IL-10 (OR 1,15; 95% ДИ 1,08–1,23; p<0,001). Пороговые значения: SpO_2 при нагрузке <88% (чувствительность 85%, специфичность 88% для низкогорья; <85% для высокогорья с чувствительностью 87% и специфичностью 84%), LUS score >8 баллов (чувствительность 79%, специфичность 86%), IL-10 >19 пг/мл (чувствительность 72%, специфичность 80%).

Комбинированная модель продемонстрировала AUC 0,84 (95% ДИ 0,78–0,90; p<0,001). Снижение SpO_2 при нагрузке на 4 и более процентных пункта по сравнению с покоем при отсутствии выраженной одышки («скрытая гипоксемия») выявляло группу риска внезапной декомпенсации с положительной прогностической ценностью 83%. Время восстановления SpO_2 после нагрузки >3 минут добавляло 14% к чувствительности модели.

Таблица 1.

Диагностическая точность прогностических моделей в зависимости от фенотипа и высоты проживания

Параметр	«Воспалительный вектор»	«Эндотелиально-коагуляционный вектор»	«Гипоксически-адаптивный вектор»
AUC (общая когорта)	0,89 (0,84–0,94)	0,92 (0,87–0,96)	0,84 (0,78–0,90)
AUC (высокогорье)	0,87 (0,80–0,93)	0,90 (0,84–0,95)	0,82 (0,74–0,89)
AUC (низкогорье)	0,91 (0,85–0,96)	0,94 (0,89–0,98)	0,86 (0,79–0,92)
Чувствительность, %	82	88	85
Специфичность, %	78	85	88
ПВП*, %	86	89	83
ОВП**, %	91	93	90
Предиктивное окно, суток	2,4±0,3	2,8±0,4	2,1±0,3

*ПВП - положительная прогностическая ценность;
**ОВП - отрицательная прогностическая ценность.

Наибольшую диагностическую точность продемонстрировала модель «Эндотелиально-коагуляционный вектор» (AUC 0,92), что объясняется высокой специфичностью фрагментов F1+2 как маркера генерации тромбина. Модель «Воспалительный вектор» показала наилучшие результаты в низкогорье (AUC 0,91), тогда как в высокогорье её точность несколько снижалась (AUC 0,87) из-за хронической активации воспалительных путей на фоне гипоксии. Модель «Гипоксически-адаптивный вектор» имела наименьшую чувствительность в высокогорье, поскольку адаптация к хронической гипоксии модифицировала пороговые значения SpO_2.

Таблица 2.

Независимые предикторы тяжёлого течения COVID-19 у беременных

Переменная	OR	95% ДИ	p
Высота проживания ≥2500 м	2,8	1,9–4,1	<0,001
Воспалительно-цитокиновый фенотип (CRP >46 мг/л)	3,4	2,3–5,0	<0,001
Эндотелиально-коагуляционный фенотип (F1+2 >570 пмоль/л)	5,2	3,5–7,8	<0,001
Гипоксически-адаптивный фенотип (SpO_2 нагрузка <88%)	4,1	2,7–6,2	<0,001
Срок гестации III триместр	1,9	1,3–2,8	0,002
ИМТ >30 кг/м^2	2,1	1,4–3,1	<0,001
Сопутствующая гипертензия	2,6	1,7–4,0	<0,001

Высота проживания ≥2500 м являлась независимым фактором риска тяжёлого течения (OR 2,8; 95% ДИ 1,9–4,1) после коррекции на фенотип, срок гестации, ИМТ и сопутствующую патологию. Эндотелиально-коагуляционный фенотип ассоциировался с наиболее высоким риском (OR 5,2), что отражает синергизм COVID-индуцированной коагулопатии и физиологической тромбофилии беременности.



Рис. 1. **ROC-кривые прогностических моделей для предсказания тяжёлого течения COVID-19 у беременных в зависимости от фенотипа (общая когорта)**



Рис. 2. **ROC-кривые прогностических моделей в группе высокогорья (n=252)**

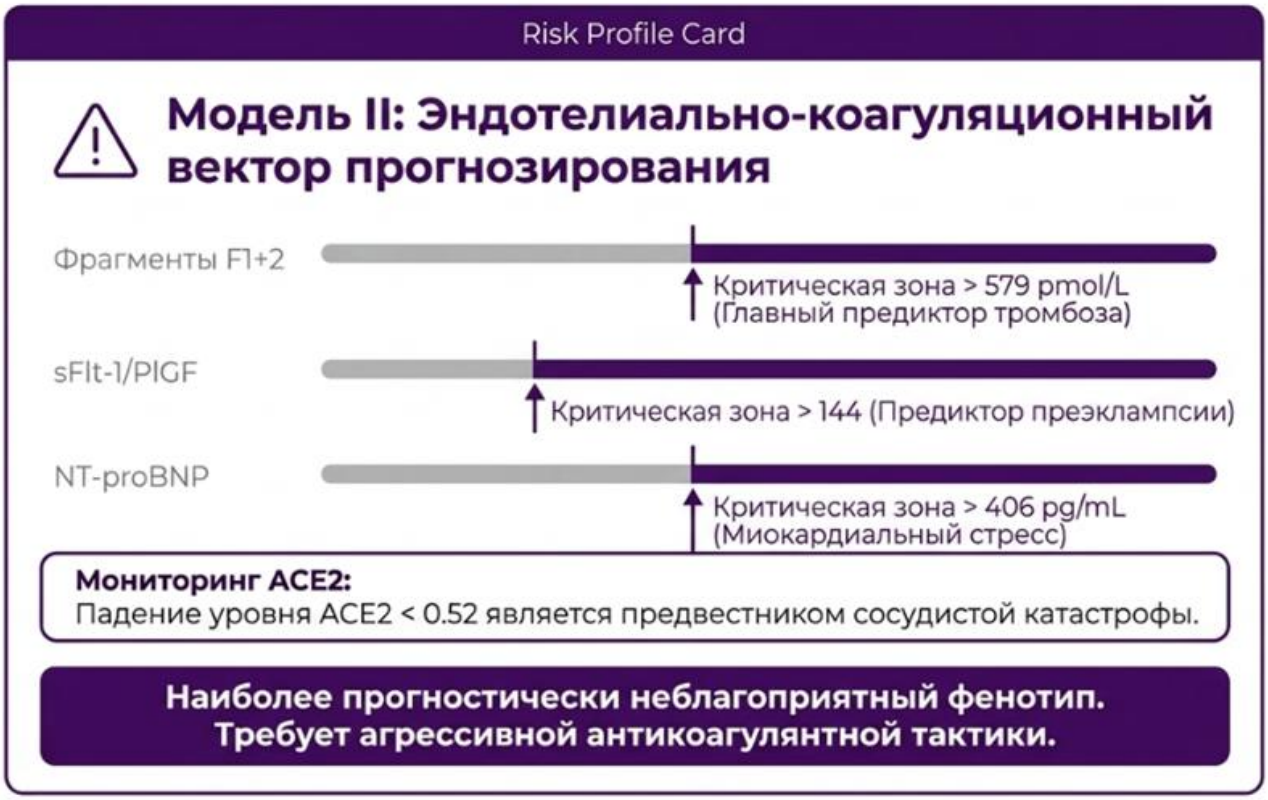

Рис. 3. **ROC-кривые прогностических моделей в группе низкогорья (n=348)**

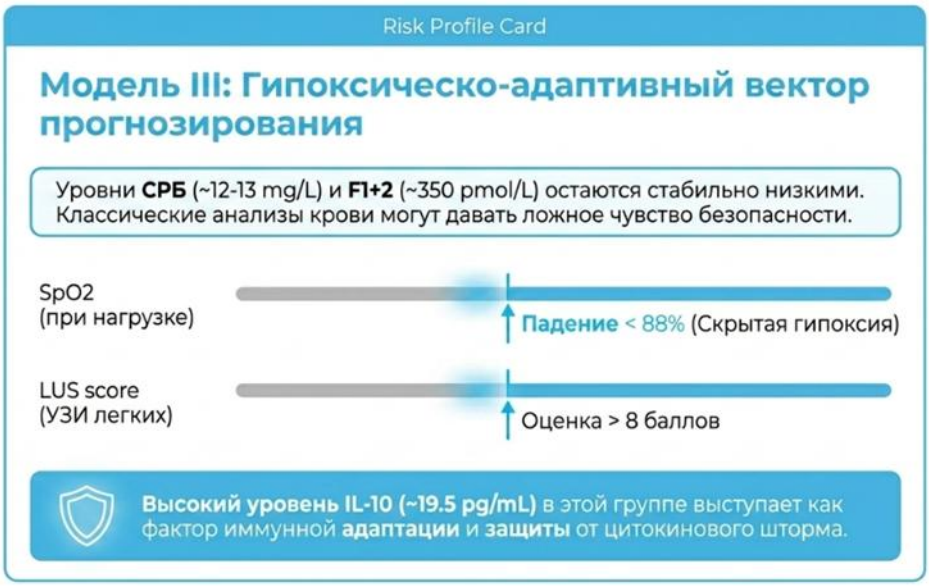

Рис. 4. **Динамика патогенетических показателей по триместрам гестации в зависимости от фенотипа**

Обсуждение полученных результатов.

Проведённое исследование впервые представляет комплексную систему биомаркер-ориентированного прогнозирования тяжёлых исходов COVID-19 у беременных с учётом патогенетического фенотипа и высоты проживания. Разработанные три прогностические модели («Воспалительный вектор», «Эндотелиально-коагуляционный вектор», «Гипоксически-адаптивный вектор») продемонстрировали высокую диагностическую точность (AUC 0,84–0,92) и способность предсказывать критические состояния за 2–3 суток до клинической манифестации.

Модель «Эндотелиально-коагуляционный вектор» с использованием фрагментов F1+2 показала наилучшие прогностические характеристики (AUC 0,92). Фрагменты F1+2 являются маркером ранней стадии активации коагуляции, предшествующим образованию фибрина и повышению D-димера [8,11]. Их преимущество перед D-димером состоит в том, что они отражают генерацию тромбина, а не фибринолиз, что критически важно для беременных, у которых физиологически повышен уровень D-димера [12]. Установленный порог F1+2 >570 пмоль/л для низкогорья и >520 пмоль/л для высокогорья (при гематокрите >50%) позволяет идентифицировать пациенток с «тромбиновым штормом» до развития клинически манифестных тромбозов.

Модель «Воспалительный вектор» с порогом CRP >46 мг/л и IL-6 >44 пг/мл обеспечила AUC 0,89. Эти пороговые значения превышают референсные для небеременных, что отражает физиологическое повышение острофазовых маркеров при гестации и необходимость беременно-специфической стратификации [13]. Интересно, что в высокогорье базальные уровни IL-6 были исходно выше (33,21±0,989 против 30,87±0,741 пг/мл, p=0,053), что несколько снижало специфичность модели и требовало коррекции порогов.

Модель «Гипоксически-адаптивный вектор» с использованием SpO_2 при нагрузке продемонстрировала AUC 0,84. Нагрузочный тест (2-минутная ходьба на месте с высоким подниманием колен) выявлял скрытую гипоксемию у пациенток со стабильной сатурацией в покое (92–94%), что позволяло прогнозировать внезапную респираторную декомпенсацию [14]. Высотная адаптация требовала коррекции порога: для низкогорья SpO_2 при нагрузке <88%, для высокогорья - <85%. Это согласуется с данными о том, что у жителей высокогорья нормальная сатурация в покое составляет 90–94% [5].

Высота проживания ≥2500 м являлась независимым фактором риска (OR 2,8) после коррекции на фенотип и сопутствующую патологию. Этот результат подтверждает кумулятивный эффект хронической гипобарической гипоксии и COVID-19, приводящий к синергичному усилению гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [15]. Высокогорные пациентки с эндотелиально-коагуляционным фенотипом имели наибольший риск тромботических осложнений (OR 6,8 при F1+2 >570 пмоль/л и sFlt-1/PlGF >144), что обусловлено наложением COVID-индуцированной коагулопатии на фоновую полицитемию и гипервязкость крови [16].

Практическое значение полученных результатов заключается в возможности ранней стратификации риска и инициации патогенетической терапии. При воспалительном фенотипе и CRP >46 мг/л показано раннее назначение глюкокортикоидов и ингибиторов IL-6; при эндотелиально-коагуляционном фенотипе и F1+2 >570 пмоль/л - терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов; при гипоксически-адаптивном фенотипе и SpO_2 при нагрузке <88% - приоритет респираторной поддержки [17,18].

К ограничениям исследования относится одноцентровый (в рамках одной страны) дизайн, что ограничивает внешнюю валидность для других высокогорных регионов. Не проводилась валидация моделей на независимой выборке. Длительность предиктивного окна (2–3 суток) требует подтверждения в исследованиях с более частым мониторингом. Тем не менее, полученные данные релевантные в рамках популяционного исследования.

Выводы.

Высота проживания ≥2500 м является независимым фактором риска тяжёлого течения (OR 2,8; 95% ДИ 1,9–4,1). Эндотелиально-коагуляционный фенотип ассоциирован с наибольшим риском (OR 5,2). Модели позволяют предсказывать критические состояния за 2–3 суток до клинической манифестации. Для высокогорных регионов требуется коррекция пороговых значений (F1+2 >520 пмоль/л при гематокрите >50%; SpO_2 при нагрузке <85%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320.
2. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641–1647.
3. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107.
4. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):769–775.
5. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev*. 2014;28(20):2189–2204.
6. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1152–1154.
7. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099–1102.
8. Pelzer H, Schwarz A, Heimburger N. Determination of human prothrombin activation fragment 1+2 in plasma with an antibody against a synthetic peptide. *Thromb Haemost*. 1991;65(2):153–159.
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
10. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356–360.
11. Bouwens EA, Stavenuiter F, Mosnier LO. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. *J Thromb Haemost*. 2013;11(Suppl 1):242–253.
12. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem*. 2005;51(5):825–829.
13. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(6):186–194.
14. Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1138–1147.
15. Julian CG, Galan HL, Wilson MJ, et al. Lower uterine artery blood flow and higher endothelin relative to nitric oxide metabolite levels are associated with reductions in birth weight at high altitude. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(3):R906–R915.
16. Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 2005;98(3):1101–1110.
17. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720.