

СТРУТЫНСКАЯ АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА

**КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ
ЛЕГКИХ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Тюрин Игорь Евгеньевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Дворецкий Леонид Иванович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Амосов Виктор Иванович**, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра рентгенологии и радиационной медицины, заведующий кафедрой

- доктор медицинских наук **Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич**, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, отделение лучевой диагностики, заведующий отделением

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы"

Защита диссертации состоится « 18 » сентября 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.rncrt.ru

Автореферат разослан « ____ » августа 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова Земфира Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На сегодняшний день наряду с усилиями по снижению заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) одной из основных задач специалистов здравоохранения является снижение смертности от этого заболевания и повышение эффективности лечения [Li L. et al., 2020; Понежева Ж.Б. и др., 2022; Соловьев А.В. и др., 2022]. По мнению большинства специалистов, этого можно добиться прежде всего путем совершенствования лечебно-диагностических мероприятий, проводимых на начальном этапе развития заболевания, выявления ранних прогностических критериев его неблагоприятного течения и исхода [Rubin G.D. et al., 2020; Ai T. et al., 2020; Nair A. et al., 2020; Исмаилова М.Х., Жонибеков Ж.Ж., 2021; Ядренцева С.В. и др., 2021].

Поскольку одним из основных проявлений инфекции COVID-19 является поражение легких, данные, полученные с помощью различных методов лучевой диагностики, прежде всего, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, предоставляют важнейшую диагностическую информацию [Rubin G.D. et al., 2020; Xie M., Chen Q., 2020; Revel M.P. et al., 2020; Simpson S. et al., 2020; Sánchez-Oro R. et al., 2020; Абельская И.С. и др., 2021]. Однако, несмотря на высокую чувствительность метода, от 15% до 56% пациентов с легкой степенью COVID-19 имеют в первые дни заболевания нормальную КТ-картину [Revel M.P. et al., 2020; Li Bernheim A. et al., 2020; Алексеева Т.А. и др., 2021; Кудрявцев Ю.С. и др., 2021]. Возможна и обратная ситуация, когда, при наличии изменений в легких на КТ, отсутствуют клинические проявления COVID-19 [Li K. et al., 2020; Chen H. et al., 2020; Гаус А.А. и др., 2021]. Нередко несоответствие клинической тяжести заболевания и объема поражения легочной ткани по данным КТ затрудняет выбор тактики ведения пациента и оценку прогноза заболевания [Cheng H. et al., 2020; Hu X. et al., 2020].

В литературе на сегодняшний день не представлено единой концепции в отношении выбора определенных прогностических рентгенологических критериев, которые наравне с клиническими критериями оценки тяжести COVID-19 обладали бы высокой предсказательной способностью в отношении неблагоприятного исхода заболевания. Это обуславливает сложность интерпретаций клинико-рентгенологической картины болезни и свидетельствует о вероятном комплексном влиянии факторов, выявляемых при клинико-лабораторном и рентгенологическом обследовании, на течение COVID-19.

Ассоциация клинико-лабораторных биомаркеров и рентгенологических симптомов при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV 2, изучалась в сравнительно небольшом количестве исследований. В литературе представлены лишь относительно малочисленные выборки, по данным которых проводился анализ сочетаний клинических и рентгенологических предикторов тяжести и исходов течения COVID-19. Наиболее масштабное исследование принадлежит Bai X. et al. (2020), которые провели

метаанализ более 50 прогностических моделей исхода COVID-19. Ученые установили, что наличие сопутствующих заболеваний, возраст, пол, температура тела, количество лимфоцитов, уровень СРБ, креатинина и некоторые рентгенологические характеристики можно рассматривать в качестве наиболее значимых предикторов тяжести течения заболевания. Однако различные аспекты взаимосвязи клинико-лабораторных и рентгенологических характеристик больных инфекцией, вызванных вирусом SARS-CoV 2, требует дальнейшего изучения, поскольку до сих пор не разработано прогностических моделей, уровень точности которых позволял бы применять их в ежедневной клинической практике, позволяя осуществлять выбор тактики ведения пациентов с COVID-19.

Цель исследования - совершенствование диагностики и прогноза течения инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV 2 путем разработки классифицирующей модели, основанной на учете ассоциаций рентгенологических и клинико-лабораторных признаков.

Задачи исследования:

1. Установить потенциально значимые клинико-рентгенологические признаки для прогнозирования ухудшения состояния больных COVID-19 и исхода заболевания.
2. Охарактеризовать рентгенологическую семиотику динамики течения инфекции COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с различной тяжестью заболевания и выраженностью рентгенологических изменений.
3. Выявить и оценить корреляционные связи отобранных клинико-рентгенологических параметров со степенью тяжести течения и исходом заболевания.
4. Определить прогностическую значимость изменений лабораторных показателей, визуальной шкалы «КТ 0-4» и полуколичественной шкалы «Объем поражения при КТ» в оценке возможного ухудшения состояния пациента, летального исхода и степени тяжести заболевания.
5. Разработать и реализовать математическую модель, способную классифицировать пациентов по риску ухудшения их состояния, степени тяжести и неблагоприятного исхода заболевания на основании выявленных ассоциаций и характера взаимосвязей рентгенологических и лабораторных признаков.

Научная новизна исследования

Впервые создана и изучена классификационная модель, разработанная на основе изучения комбинации клинических, лабораторных и рентгенологических показателей пациентов перенесших коронавирусную инфекцию с поражением органов дыхания. Предложенная модель позволяет с высокой степенью вероятности стратифицировать пациентов на этапе госпитализации по следующим категориям: ухудшению состояния, потребности госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, необходимости проведения ИВЛ, летальному исходу с точностью более 80%.

Впервые выявлены наиболее характерные сочетания клинических и

рентгенологических признаков, важные для прогнозирования исхода заболевания, а также количественной оценки вероятности ухудшения состояния больных COVID-19. Показано прогностическое значение ассоциации отдельных КТ-признаков изменений в легких с лабораторными показателями, определены пограничные величины этих показателей при наблюдении в динамике.

Впервые получены данные об отсутствии значимых различий в частоте КТ-признаков характерных для легочных изменений при COVID-19 у больных с различной клинической тяжестью заболевания. Одновременно показано, что у пациентов, стратифицированных в соответствии с шкалой «КТ 0-4», установлены значимые различия в частоте и характере КТ-признаков заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результатом выполненного исследования является дополнение и систематизация сведений об особенностях изменений клинико-лабораторных и рентгенологических показателей и их ассоциаций (комбинация 4 параметров: повышение уровня С-реактивного белка, снижение абсолютного количества лимфоцитов, снижение уровня кальция и оценка по шкале «КТ 0-4»; комбинация 3 параметров: снижение абсолютного количества лимфоцитов, снижение уровня кальция, значение шкалы «Объем поражения при КТ») у пациентов с COVID-19.

Выявленные ассоциации лабораторных и рентгенологических показателей позволили предложить комплекс предикторов неблагоприятного течения COVID-19: 1) ухудшение состояния за время госпитализации (уровень глюкозы, мочевины, абсолютное количество лимфоцитов, клиническая тяжесть, шкалы «КТ 0-4» и «Объем поражения при КТ»); 2) потребность перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (уровни альбумина, мочевины и натрия, абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов, клиническая тяжесть, шкалы «КТ 0-4» и «Объем поражения при КТ», дилатация бронхов в зоне поражения); 3) необходимость проведения ИВЛ (возраст, уровень мочевины, общего белка, альбумина, глюкозы крови, СРБ, распределение изменений в легких без преобладающей локализации); 4) летальный исход (уровень глюкозы, мочевины и калия, абсолютное число нейтрофилов и лимфоцитов, клиническая тяжесть COVID-19, «Объем поражения при КТ»).

На основании описанного выше комплекса предикторов разработана классификационная модель, функционирующей на основании метода градиентного бустинга, чем и определяется практическая значимость работы. Данная модель обладает высокой способностью идентифицировать факторы риска неблагоприятного течения COVID-19. Поскольку она получена с использованием лабораторных и рентгенологических параметров рутинного обследования пациента с COVID-19 при поступлении в больницу, то может быть применена в любом стационаре широкого профиля. Показано, что GBM модель может эффективно идентифицировать лиц, имеющих риск ухудшения состояния, на основании использования стандартных клинических характеристик. GBM, как нелинейная модель, обладает более высокой

способностью идентифицировать факторы риска по сравнению с традиционной логистической регрессионной моделью. Полученная классификационная модель является вспомогательным средством принятия решения о тактике ведения пациента на раннем этапе госпитализации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отдельные КТ симптомы, характер их распределения в легочной ткани у пациентов с COVID-19, изменение ряда лабораторных показателей и ассоциации данных критериев статистически значимо ассоциированы рентгенологической степенью поражения легких, частотой ухудшения состояния больных по таким критериям, как госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, проведение искусственной вентиляции легких, летальный исход.

2. Максимальной прогностической ценностью в отношении оценки риска ухудшения состояния пациентов с COVID-19 и наступления летального исхода обладают показатели концентрации в крови мочевины, кальция, С-реактивного белка, абсолютное количество нейтрофилов, активность лактатдегидрогеназы. Использованные шкалы рентгенологической тяжести вирусной пневмонии SARS-CoV-2 обладают сопоставимой точностью прогноза, при этом его достоверность повышается при оценке комбинации лабораторных и рентгенологических маркеров.

3. Оптимальной моделью для классификации пациентов по тяжести течения COVID-19 (ухудшение состояния за время госпитализации, необходимость госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, потребность в проведении искусственной вентиляции легких, исход заболевания) является метод градиентного бустинга, который демонстрирует более высокую способность идентифицировать факторы риска ухудшения состояния больных.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, используются в клинической практике ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова ДЗМ".

Материалы исследования используются в лекциях и семинарских занятиях для ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации врачей по направлению на кафедре рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора в получении научных результатов

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором были сформулированы цель и задачи, исходя из них составлен дизайн исследования, разработана реабилитационная программа пациентов с инфекцией COVID-19. Проведен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации исследования диссертант лично

участвовал в скрининге и обследовании пациентов, проводил статистический анализ полученных материалов, разработку прогностических моделей исходов заболевания. Автором лично произведена формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты исследования представлены в виде тезисов, электронного постера и докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: IX Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Москва, 25-26.03.2022), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 08-10.11.2021), XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 26-29.10.2021), European Congress of Radiology (Vienna, 03-07.03.2021).

Апробация кандидатской диссертации состоялась 25 января 2023 года на расширенном заседании кафедры рентгенологии и радиологии хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РОССИИ, кафедры пульмонологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РОССИИ, кафедры лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. Работа рекомендована к защите.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованные ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 168 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалом и методов исследования, главы с описанием полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; проиллюстрирована 21 рисунком и 28 таблицами. Список литературы включает 240 источников, в том числе 47 отечественных, 193 зарубежные публикации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Организация (дизайн) исследования. Материал исследования получен в период с июля 2020 г. по февраль 2021 г. в ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы». Проведено обсервационное ретроспективное клиническое исследование, в основу которого положен анализ клиничко-лабораторных и рентгенологических данных 162 пациентов, выбранных методом простого случайного отбора.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На основании Временных методических рекомендаций Министерства Здравоохранения России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции №11» (версия от 07.02.2021) пациенты были разделены на 4 группы по клинической степени тяжести заболевания: группа 1 – «Легкая COVID-19» (n=29); группа 2 – «Среднетяжелая COVID-19» (n=87); группа 3 – «Тяжелая COVID-19» (n=37); группа 4 – «Крайне тяжелая COVID-19» (n=9).

Всем пациентам проводилась КТ органов грудной клетки в первые сутки поступления в стационар. Всего проведено 162 КТ-исследований, все пациенты были стратифицированы на группы в соответствии с КТ распространенностью поражения легких: группа I – «Минимальный объем» (n=39), группа II – «Средний объем» (n=62), группа III – «Значительный объем» (n=47), группа IV – «Субтотальный объем» (n=14).

Методы исследования. Проводили анализ историй болезни пациентов, поступивших в стационар с подтвержденным диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19». При анализе клинических и лабораторных (общий клинический и биохимический анализы крови) данных для характеристики течения заболевания в период стационарного лечения пациента использовали такие критерии, как 1) «ухудшение состояния за время госпитализации», под которым подразумевали комплекс признаков: нарастание симптомов дыхательной недостаточности, развитие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний, двух-трехростковую цитопению, нарастание уровней ферритина, СРБ, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипофибриногемии; 2) факт пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); 3) потребность в проведении инвазивной (ИВЛ) или неинвазивной вентиляции легких; 4) исход заболевания; 5) длительность пребывания в стационаре.

КТ органов грудной клетки выполнялось всем пациентам при поступлении в стационар. Сканирование проводилось в положении пациента на спине с заведенными за голову руками в кранио-каудальном направлении от уровня верхушек легких до нижней точки гемидафрагмы при задержке дыхания на вдохе. При анализе изображений использованы следующие параметры легочного и мягкотканного окон: ширина = 1500 HU; центр = – 500 HU; ширина = 350 HU; центр = 20 HU, соответственно.

Качественный и количественный анализ полученных изображений. Оценка распространенности поражения легких проводилась с использованием двух шкал: «эмпирической» визуальной шкалы, основанной на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной паренхимы и полуколичественной 40-балльной шкалы «Объем поражения при КТ» (CT severity score) [Yang R., 2020]. Визуальная шкала использовалась для рутинной оценки степени поражения легочной ткани согласно действующим Методическим рекомендациям. Для оценки распространенности поражения легочной паренхимы по шкале «Объем поражения при КТ» 19 сегментов обоих легких были разделены на 20 отделов. Верхушечно-задний сегмент левого

легкого разделен на верхушечный и задний отделы; передний базальный сегмент левого легкого разделен на передний и базальный отделы.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Статистический анализ проводили с использованием языка программирования R [R Core Team., 2021]. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные данные - в виде относительных (в %) и абсолютных частот. Соответствие распределения переменных тому или иному закону проверялось с использованием пакета Fitdistrplus [Delignette-Muller M., Dutang C., 2015]. Анализируемые в работе данные имели распределение, отличное от нормального.

Для сравнения количественных показателей использован непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения качественных показателей - критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки меры сопряженности двух качественных признаков использовали коэффициент сопряженности (коэффициент Пирсона, CP).

Для анализа связей качественных и количественных переменных использовался однофакторный дисперсионный анализ с применением критерия Тьюки (Tukey test) для множественных сравнений. Для определения наличия количественной характеристики выраженности и значимости взаимосвязи между рентгенологическими и лабораторными показателями, с одной стороны, и признаками ухудшения состояния пациента

(госпитализация в ОРИТ, поведение ИВЛ), а также летальным исходом, с другой, проводили корреляционный анализ с расчетом ранговых непараметрических коэффициентов корреляции Спирмена (R).

Для поиска ассоциаций между степенью тяжести заболевания и отдельными клиническими параметрами применялся регрессионный анализ. В случае ранговой зависимой переменной применялась упорядоченная регрессия [Venables W.N., Ripley B.D., 2002], в остальных случаях - непараметрическая ранговая регрессия [Kloke J.D., Mckean J.W., 2012]. Порог статистической значимости устанавливали на уровне $p < 0.05$, при множественном тестировании к р-значениям применялась поправка Бенджамини-Хокберг [Wickham H., 2010].

Для разработки прогностической модели тяжести течения и исходов поражения легких при COVID-19 на основе ассоциации рентгенологических и клинико-лабораторных признаков заболевания использовали методы обучения по прецедентам. Обучение включало в себя три этапа: отбор наиболее значимых признаков, обучение моделей, проверка моделей на валидационной выборке. Отбор наиболее значимых признаков проводился в пакете Caret языка программирования R с использованием алгоритма RFE (Recursive Feature Elimination - рекурсивное исключение переменных). Обучение классифицирующих моделей осуществлялось с использованием пакета caret языка R. В качестве классифицирующих моделей рассматривалось применение градиентного бустинга и искусственной нейронной сети с сигмоидной активационной функцией. Качество обучения контролировалось с помощью таких параметров, как точность и каппа Коэна (оценка согласованности классификации).

Качественная предсказательная модель предполагает исключение контроля переобучения алгоритмов классификации на данных, не используемых в процессе обучения. В связи с этим всю выборку разделили на две части: данные 115 участников исследования, составивших обучающую выборку, использовали для обучения моделей, а результаты обследования 47 пациентов (30% от общей выборки) составили валидационную выборку, на которой проводилась проверка качества получаемых моделей. Валидация моделей заключалась в их прогоне на данных, не задействованных при обучении. При валидации оценивали такие параметры как каппа Коэна, точность классификации, чувствительность, специфичность. Оптимальная модель отбиралась по наиболее высоким измеренным показателям.

Результаты исследования

Общая характеристика выборки пациентов с COVID-19 и типы ее стратификации. В ходе исследования выполнен статистический анализ исходных характеристик выборки пациентов с COVID-19, включавшей 162 пациента 85 (52,5%) мужчин и 77 (47,5%) женщин, средний возраст – $63,5 \pm 15,3$ года.

Ухудшение состояния в ходе госпитализации было зафиксировано у 113 (69,8%) человек. Респираторная поддержка потребовалась 79 (48,8%) пациентам, 6 (3,7%) – в виде неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ), 73 (45,1%) – в виде ИВЛ.

Летальный исход COVID-19 зафиксирован в 85 (52,2%) случаях. Пациенты были стратифицированы по степени тяжести COVID-19 и по фенотипам заболевания следующим образом:

- **первый тип стратификации:** на основании клинико-лабораторных критериев, предложенных Временными методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции №11» (версия от 07.02.2021) пациенты были разделены на 4 группы: «легкое течение», «среднетяжелое течение», «тяжелое течение», «крайне тяжелое течение»;

- **второй тип стратификации:** на основании оценки рентгенологических симптомов COVID-19, визуализируемых на КТ органов грудной клетки и эмпирической «визуальной» шкале пациенты были разделены на 4 группы: «минимальный объем», «средний объем», «значительный объем» и «субтотальный объем».

Клинико-anamnestическая и лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации по клинической степени тяжести. С целью выявления потенциально значимых лабораторных характеристик COVID-19 для дальнейшего прогнозирования исхода заболевания был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных пациентов. Сформированные на основании клинических критериев группы были сопоставимы по возрасту и гендерному признаку (таблица 1).

Частота выявления критериев ухудшения состояния пациентов с COVID-19, основанных на оценке степени дыхательной недостаточности и характеристик гемодинамики, представлена в таблице 2.

Таблица 1 - Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации по клинической степени тяжести
[Временные методические рекомендации, 2021]

Показатель		Общая выборка (n=162)	Легкое течение (n=29)	Среднетяжелое течение (n=87)	Тяжелое течение (n=37)	Крайне тяжелое течение (n=9)	p
Возраст, лет M±SD		63,5±15,3	57,8± 15,5	62,8± 15,2	66,8±15,0	75,0±9,4	0,002
Пол n (%)	Мужской	85 (52,5)	14 (48,2)	46 (53,9)	20 (54,1)	5 (55,6)	0,654
	Женский	77 (47,5)	15 (51,7)	41 (46,1)	17 (45,9)	4 (44,4)	
АГ, n (%)		108 (66,7)	18 (62,1)	53 (60,9)	28 (75,7)	9 (100,0)	0,038
ИБС, n (%)		87 (53,7)	15 (51,7)	41 (47,1)	23 (62,2)	8 (88,9)	0,067
ХСН, n (%)		63 (38,9)	11 (37,9)	29 (33,3)	16 (43,2)	7 (77,8)	0,113
Сахарный диабет, n (%)		33 (20,4)	8 (27,6)	17 (19,5)	6 (16,2)	2 (22,2)	0,347
ХЗЛ, n (%)		27 (16,7)	2 (6,9)	18 (20,7)	7 (18,9)	-	0,676
Длительность COVID-19 до госпитализации, дней, M±SD		5,9±2,8	4,8±2,7	6,3±3,0	6,0±2,2	5,6±3,3	0,256

Установлено, что классификационный подход к определению тяжести заболевания, основанный на учете данных критериев, позволяет объективно определять

тяжесть течения заболевания и может служить успешным инструментом маршрутизации пациентов при поступлении в стационар.

Таблица 2 - Клинические критерии ухудшения состояния у пациентов с COVID-19 при стратификации по клинической степени тяжести

Показатель	Общая выборка (n=162)	Легкое течение (n=29)	Среднетяжелое течение (n=87)	Тяжелое течение (n=37)	Крайне тяжелое течение (n=9)	p
Ухудшение состояния, n (%)	113 (69,8)	16 (55,2)	58 (66,7)	30 (81,1)	9 (100,0)	0,004
Госпитализация в ОРИТ, n (%)	113 (69,8)	14 (48,3)	55 (63,2) ¹	35 (94,6)	9 (100,0)	<0,001
нИВЛ, n (%)	6 (3,7)	1 (3,4)	5 (5,7)	-	-	0,321
ИВЛ, n (%)	73 (45,1)	7 (24,1)	35 (40,2) ¹	22 (59,5)	9 (100,0)	<0,001
Летальный исход, n (%)	85 (52,5)	8 (27,6)	38 (43,7) ¹	30 (81,1)	9 (100,0)	<0,001
Примечание: ¹ – статистически значимые различия при сравнении групп «Среднетяжелое течение» и объединенной группы «Тяжелое течение+Крайне тяжелое течение», p<0,05 нИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких						

При попарном сравнении группы «Среднетяжелое течение» и объединенной группой «Тяжелое и крайне тяжелое течение» были установлены статистически значимые (p<0,05) различия по частоте госпитализации в ОРИТ, потребности в ИВЛ и летальному исходу заболевания.

При сравнении лабораторных данных пациентов, стратифицированных в соответствии с клинической тяжестью заболевания, выявлен ряд статистически значимых различий. У пациентов с легкой степенью тяжести заболевания отмечено достоверно (p<0.05) более низкое количество лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови по сравнению с пациентами с тяжелым течением заболевания. Содержание лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов группы «Среднетяжелое течение» было статистически значимо (p<0.05) меньше, чем у пациентов объединенной группы «Тяжелое и Крайне тяжелое течение».

Оценка параметров биохимического анализа крови показала, что пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания имели статистически значимо (p<0.01) более низкие концентрации общего белка, альбумина и кальция, чем больные с легкой и средней степенью тяжести COVID-19. Содержание мочевины, АСТ, ЛДГ, СРБ и глюкозы в крови было статистически значимо (p<0.05) выше у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 по сравнению с уровнями этих показателей у пациентов с более легким течением заболевания.

Клинико-anamnestическая и лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации в соответствии с шкалой «КТ 0-4». С целью сравнения двух классификационных подходов к оценке тяжести COVID-19, основанных на клинико-лабораторной характеристике состояния пациентов и на анализе КТ-

симптомов, пациенты с COVID-19 общей выборки также были стратифицированы с учетом критериев рентгенологической шкалы «КТ 0-4». Сформированные группы были сопоставимы по возрасту и гендерному признаку.

Было установлено, что клиническая оценка степени тяжести не всегда соответствовала рентгенологической (рисунок 2). В группу «Легкое течение» включено 4 (13,7%) пациента с поражением легких более 50% (3 случая - 10,3%) из страты «Значительный объем» и один пациент (3,4%) из страты «Субтотальный объем». В группу «Среднетяжелое течение» кроме пациентов с легкой (21 [24,1%]) и средней (37 [42,5%]) распространенностью заболевания на КТ вошли участники исследования с значительным (24 [27,6%] пациентов) и субтотальным (5 [5,7%] пациентов) поражением легких.

При этом в группу «Тяжелое течение» вошли пациенты с минимальным (5[13,5%]) и средним (10[27,0%]) объемом поражения легочной ткани, а в группу «Крайне тяжелое течение» - 3 (33,3%) участника исследования с среднетяжелым поражением легких. Несмотря на выявленное неполное соответствие между клинической степенью тяжести и рентгенологической распространенностью поражения легких при COVID-19, уровень сопряженности между этими показателями составил ($\chi^2 = 0,358$, $p = 0,005$).

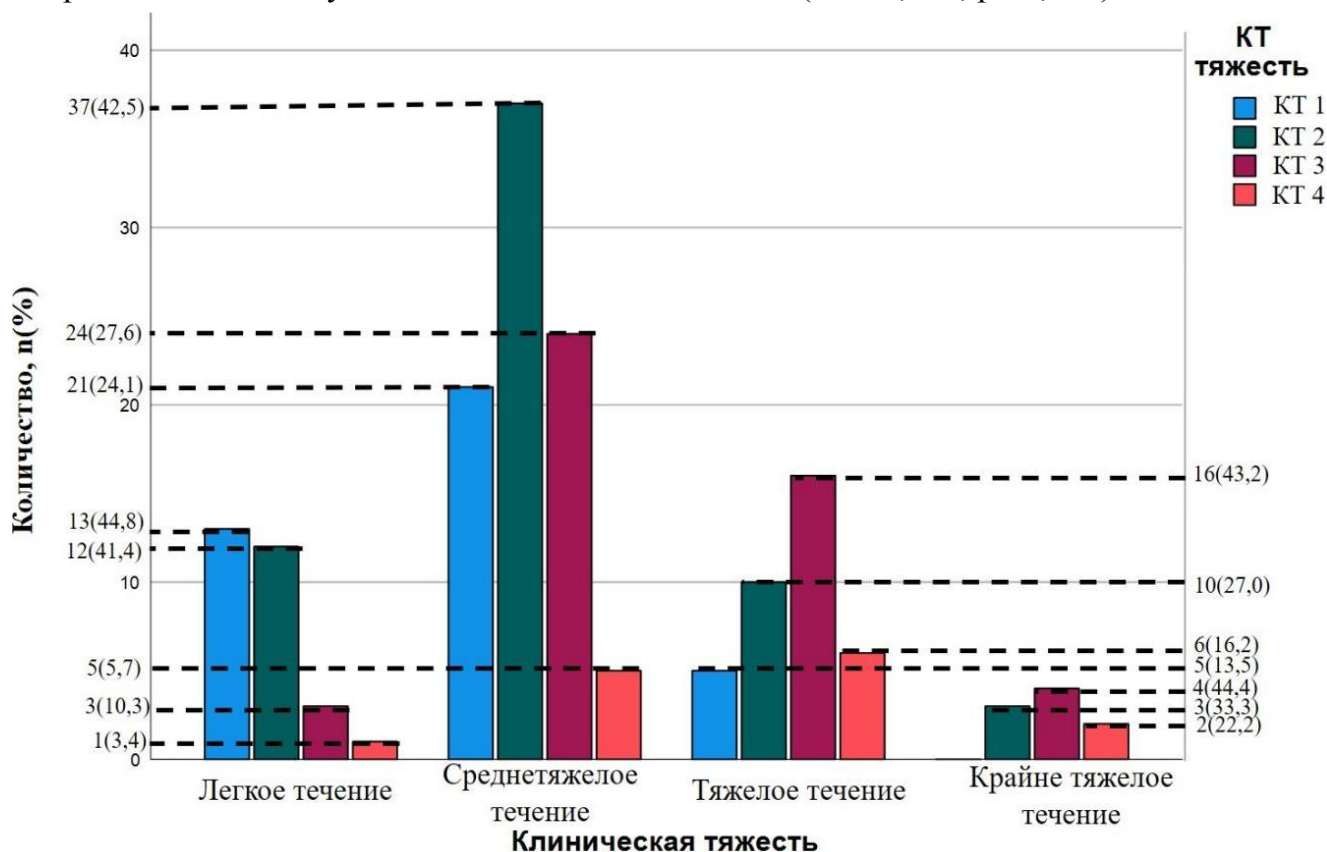


Рисунок 2 - Диаграмма распределения пациентов с различной рентгенологической степенью тяжести COVID-19 в группах с различной клинической тяжестью течения COVID-19

Примечания: КТ 1 – «Минимальный объем», КТ 2 – «Средний объем», КТ 3 – «Значительный объем», КТ 4 – «Субтотальный объем»

Анализ характера течения и характеристик ухудшения состояния показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,01$) по частоте ухудшения состояния, потребности в госпитализации в ОРИТ, в проведении ИВЛ, а также в частоте летального исхода при стратификации пациентов с COVID-19 в соответствии с шкалой «КТ 0-4». Установленные различия были аналогичны зависимостям, выявленным при стратификации пациентов по клинической степени тяжести.

Все критерии ухудшения состояния за исключением потребности в неинвазивной ИВЛ статистически значимо ($p < 0,01$) чаще встречались у пациентов с более тяжелым поражением легких по данным КТ.

Заболевание заканчивалось летальным исходом достоверно ($p < 0.001$) чаще у пациентов с более выраженным поражением легких по данным КТ, что согласуется с результатами сравнительного анализа при стратификации по клинической тяжести COVID-19. В группе «Субтотальный объем» зарегистрировано 11 (78,6%) летальных исходов, в группе «Значительный объем» – 34 (72,3%). При попарном сравнении значимые различия ($p < 0,05$) по частоте летальных исходов выявлены только при сравнении групп «Средний объем» и «Значительный объем».

Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов, стратифицированных в соответствии с шкалой «КТ 0-4», показал ряд достоверных различий, часть которых согласуется с аналогичными результатами, полученными при анализе данных пациентов, стратифицированных по клинической тяжести течения COVID-19. Так, уровни лимфоцитов и моноцитов в периферической крови у пациентов с менее распространенным поражением легких были достоверно ($p < 0.05$) выше, чем у пациентов с более высокой распространенностью поражения легких по данным КТ.

Среди параметров биохимического анализа крови статистически значимые различия были установлены при сравнении концентраций альбумина, активности ЛДГ, КФК, уровней кальция, глюкозы и СРБ. Так, у пациентов с более распространенным поражением легких концентрации альбумина и кальция были статистически значимо ($p < 0.001$) ниже, чем у пациентов с менее распространенным объемом поражения легочной ткани. Активность ЛДГ, КФК и уровни глюкозы и СРБ были достоверно ($p < 0.05$) выше в группах пациентов с более высокой рентгенологической степенью тяжести COVID-19. При попарном сравнении уровень активности ЛДГ был значимо ($p < 0.05$) ниже в группе «Средний объем» по сравнению с группой «Значительный объем».

Сравнительный анализ рентгенологических маркеров COVID-19 у пациентов, распределенных в соответствии с шкалой «КТ 0-4». При анализе данных, полученных при проведении КТ органов грудной клетки у пациентов, распределенных в соответствии с шкалой «КТ 0-4», вначале был оценен характер распространения симптомов поражения легких, результаты представлены в таблице 3.

Полученные данные свидетельствуют о значимых различиях ($p < 0.05$)

практически по всем типам распространения у пациентов с различной распространенностью поражения легких по данным КТ.

Оценка прогностической значимости ассоциаций клинико-лабораторных и рентгенологических маркеров COVID-19. Клинико-лабораторные и рентгенологические параметры, по которым в ходе сравнительного анализа были выявлены достоверные различия между группами с различной клинической заболеваемости и распространенностью поражения легких на КТ, рассматривали как потенциально значимые для прогнозирования исхода COVID-19.

Таблица 3 - Сравнительный анализ характера распространения КТ-симптомов COVID-19 у пациентов, стратифицированных в соответствии с шкалой «КТ 0-4», n (%)

Характер распространения	Минимальный объем (n=39)	Средний объем (n=62)	Значительный объем (n=47)	Субтотальный объем (n=14)	p-value
Нет изменений	1 (2,6)	-	-	-	-
Периферический	10 (25,6)	18 (29,0)	9 (19,1)	-	0,022
Периваскулярный	20 (51,3) ³⁴	24 (38,7) ⁵⁶	4 (8,5)	-	<0,001
Центральный	5 (12,8)	9 (14,5)	6 (12,8)	1 (7,1)	0,645
Без преобладания	3 (7,7)	11 (17,7)	28 (59,6)	13 (92,9)	<0,001
Примечание: ³ – статистически значимые различия при сравнении страты «Минимальный объем» и страты «Значительный объем», p<0,001 ⁴ – статистически значимые различия при сравнении страты «Минимальный объем» и страты «Субтотальный объем», p<0,001 ⁵ – статистически значимые различия при сравнении страты «Средний объем» и страты «Значительный объем», p<0,001 ⁶ – статистически значимые различия при сравнении страты «Средний объем» и страты «Субтотальный объем», p<0,001					

Было установлено, что в группе пациентов с дилатацией бронхов в зоне поражения концентрация общего белка ($62,3 \pm 6,1$) и альбумина ($32,4 \pm 4,8$) количество лимфоцитов ($1,02 \pm 0,81$) и кальция ($0,81 \pm 0,29$) были значимо ($p < 0,05$), ниже, чем у пациентов без дилатации бронхов ($1,37 \pm 0,86$; $65,1 \pm 6,4$; $34,9 \pm 5,5$ и $0,94 \pm 0,44$ соответственно). Кроме того, при наличии дилатации бронхов концентрация глюкозы ($9,09 \pm 4,69$) и активность ЛДГ (10686 ± 528) была достоверно ($p < 0,01$) выше, чем при отсутствии данного КТ симптома ($7,33 \pm 2,65$, 722 ± 354 соответственно). Указанные лабораторные маркеры, по данным литературы, являются предикторами тяжелого течения COVID-19 и повышают риск летального исхода заболевания.

Аналогичные закономерности выявлены и в отношении уровня альбумина, глюкозы и СРБ ($p < 0,01$) при сравнении групп пациентов, стратифицированных в соответствии с отсутствием преобладающего распространения изменений в легких.

У пациентов с наличием симптома «булыжной мостовой» уровень кальция ($0,73 \pm 0,24$) был ниже ($p < 0,05$), а уровни СРБ ($152,4 \pm 72,2$) и ЛДГ (1085 ± 462) выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без данного КТ признака ($0,92 \pm 0,42$, $108,9 \pm 90,5$,

808±450,3 соответственно).

У пациентов с периферическим типом распространения поражения легких обращают на себя внимание достоверно ($p<0,01$) более высокий уровень кальция ($1,09\pm0,48$) и альбумина ($35,5\pm4,7$) и более низкий уровень глюкозы ($6,65\pm1,95$), чем у пациентов без данного характера распространенности изменений в легких ($0,82\pm0,34$, $33,4\pm5,5$ и $8,45\pm3,97$ соответственно).

Результаты оценки риска развития клинического ухудшения и летального исхода на основании используемых в исследовании КТ-шкал поражения легких представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Прогностическая ценность рентгенологических шкал степени тяжести COVID-19 в отношении оценки риска ухудшения состояния пациента, летального исхода и клинической степени тяжести заболевания

Параметр	Площадь под ROC кривой (ДИ 95%)	p-value	Оптимальное пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Индекс Youden
Ухудшение состояния						
«КТ 0-4» (0-4 степень), баллы	0,732 (0,652 - 0,813)	<0,001	>2	47,1	88,4	0,354
«Объем поражения при КТ» (0-40 баллов), баллы	0,764 (0,686 - 0,842)	<0,001	>19	59,7	83,7	0,434
Летальный исход						
«КТ 0-4» (визуальная шкала, 0-4 степень), баллы	0,691 (0,614 - 0,768)	<0,001	>2	52,9	79,2	0,322
«Объем поражения при КТ» (0-40 баллов), баллы	0,736 (0,658 - 0,813)	<0,001	>22	57,7	84,4	0,421
Клиническая степень тяжести						
«КТ 0-4» (визуальная шкала, 0-4 степень), баллы	0,695 (0,603 - 0,748)	<0,0001	>2	59,9	70,3	0,317
«Объем поражения при КТ» (0-40 баллов), баллы	0,686 (0,609 - 0,757)	<0,0001	>22	60,9	71,6	0,324
Примечание: для оценки значимости лабораторных и рентгенологических показателей в отношении прогноза тяжести течения и исхода принимали уровень $p<0,001$ в качестве статистически значимого; ДИ- доверительный интервал						

Анализ связи значимых лабораторных маркеров и критериев ухудшения состояния пациентов показал, что с фактом ухудшения состояния, необходимостью госпитализации в ОРИТ, потребностью в ИВЛ и летальным исходом ассоциировано ($p<0,05$) большинство лабораторных параметров: количество лейкоцитов, нейтрофилов

и лимфоцитов, концентрация общего белка, альбумина, мочевины, АСТ, кальция, глюкозы и СРБ. С каждым из критериев ухудшения умеренно коррелировали сопряжены практически идентичные лабораторные параметры.

Анализ корреляционных связей между значением шкалы «Объем поражения при КТ» и лабораторными маркерами, выполненный по методу Спирмена, выявил ряд статистически значимых корреляций разной направленности (таблица 5). Особо обращают на себя внимание отрицательная корреляция средней силы между количеством лимфоцитов и значением шкалы «Объем поражения при КТ» ($r = -0,320$; $p < 0,01$) и положительные корреляции средней силы между уровнями активности АСТ ($r = 0,350$; $p < 0,01$), ЛДГ ($r = 0,494$; $p < 0,01$), концентрациями глюкозы ($r = 0,304$; $p < 0,01$), СРБ ($r = 0,350$; $p < 0,01$) и значением шкалы «Объем поражения при КТ».

При построении сети зависимостей ухудшения состояния и представленности рентгенологических маркеров COVID-19 практически со всеми отобранными рентгенологическими характеристиками (симптомами «матового стекла», «сочетание признаков», «булыжной мостовой», дилатацией бронхов в зоне поражения, периферическим типом распространения изменений и отсутствием преобладающего типа распространения изменений), за исключением периваскулярного характера распространения поражения легких, установлены статистически значимые ассоциации этих параметров с частотой выявления ряда критериев ухудшения состояния пациента с инфекцией COVID-19 (госпитализация в ОРИТ, потребность в ИВЛ, летальный исход).

Таблица 5 - Шкала «Объем поражения при КТ» и ассоциированные с ней лабораторные показатели у пациентов с COVID-19

Анализируемые пары показателей	R
«Объем поражения при КТ»- Количество лейкоцитов	0,179*
«Объем поражения при КТ»- Количество нейтрофилов	0,252**
«Объем поражения при КТ»- Количество лимфоцитов	-0,320**
«Объем поражения при КТ»- Количество моноцитов	-0,284**
«Объем поражения при КТ»- Концентрация альбумина	-0,221**
«Объем поражения при КТ» - Концентрация мочевины	0,157*
«Объем поражения при КТ» - Активность АСТ	0,350**
«Объем поражения при КТ» - Активность ЛДГ	0,494**
«Объем поражения при КТ» - Активность КФК	0,284**
«Объем поражения при КТ» - Концентрация кальция	-0,222**
«Объем поражения при КТ» - Концентрация глюкозы	0,304**
«Объем поражения при КТ» - Концентрация СРБ	0,350**
Примечание: в таблице представлены только статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$	

Результаты отбора и обучения классифицирующих моделей алгоритма решения задачи прогнозирования тяжелого течения COVID-19. На следующем этапе работы с целью разработки и реализации алгоритма решения прогнозирования тяжелого течения COVID-19 на основании выявленных ранее ассоциаций и характера взаимосвязи клинико-лабораторных и рентгенологических параметров был произведен отбор и обучение классифицирующих моделей. Для создания классификаторов использован метод градиентного бустинга (далее GBM) и однослойная искусственная нейронная сеть с сигмоидной активационной функцией (далее NNET). В результате проведения обучения GBM на обучающей выборке (n=47) медиана точности классификации для прогноза ухудшения состояния составила 72% при медиане каппы Коэна 0,46; для прогноза госпитализации в ОРИТ медиана точности составила 78,6%, каппа Коэна – 0,56; для прогноза исхода заболевания медиана точности составила 73,6% при каппе Коэна 0,55; для прогноза потребности в ИВЛ медиана точности составила 72,3%, каппа Коэна – 0,43.

Нейронная сеть оптимальной структуры (один слой, содержащий один нейрон) позволила осуществить классификацию пациентов по ухудшению состояния за время госпитализации с медианой точности 75,1% при каппе Коэна 0,47, по необходимости госпитализации в ОРИТ с медианой точности 75,7%, каппой Коэна 0,54; по исходу заболевания с медианой точности 75,1% при каппе Коэна 0,54; по потребности в проведении ИВЛ с медианой точности 71,3%, каппой Коэна 0,44.

После проведения обучения оба классификатора проверены на валидационной выборке (n=115). Оценивалась точность классификации, чувствительность, специфичность, каппа Коэна (таблица 6).

Таблица 6 - Результаты проверки классифицирующих моделей на валидационной выборке

Модель	Точность, % (ДИ 95%)	Каппа Коэна	Чувствительность, %	Специфичность, %
GBM: ухудшение состояния	78,7 (64,3; 89,3)	0,5114	71,4	81,8
GBM: госпитализация в ОРИТ	83,0 (69,2; 92,4)	0,6240	85,7	81,8
GBM: исход заболевания	89,6 (77,3; 96,5)	0,7895	78,3	100,0
GBM: потребность в ИВЛ	74,5 (59,7; 86,1)	0,5018	61,5	90,5
NNET: ухудшение состояния	80,9 (66,7; 90,9)	0,5514	71,4	84,9
NNET: госпитализация в ОРИТ	78,7 (64,3; 89,3)	0,530	78,6	78,8
NNET: исход заболевания	85,4 (72,2; 93,9)	0,7053	73,9	96,0

NNET: потребность в ИВЛ	68,1 (52,9; 80,9)	0,3688	61,5	76,2
-------------------------	----------------------	--------	------	------

В результате наиболее высокую точность классификации при оптимальном балансе чувствительности и специфичности показал градиентный бустинг в отношении прогноза необходимости госпитализации пациента в ОРИТ (точность 82,3%, чувствительность 85,7%, специфичность 81,8%). При этом классификатор, основанный на применении однослойной нейронной сети, для данного признака обладал несколько меньшей точностью (78,7%), чувствительностью (78,6%) и специфичностью (78,8%).

Классификатор GBM при прогнозе исхода заболевания продемонстрировал меньшую сбалансированность, чем при прогнозе факта госпитализации в ОРИТ, хотя и обладал достаточно высокой точностью (89,6%). Тем не менее при наиболее высоком значении специфичности (100%) этот классификатор обладал средней чувствительностью (78,3%). Использование классификатора NNET для прогноза данного параметра также характеризовалось сравнительно высокой точностью и специфичностью (85,4% и 96,0% соответственно), при меньшей чувствительности (73,9%).

При прогнозировании ухудшения состояния пациентов и потребности их в проведении ИВЛ оба классификатора продемонстрировали практически идентичные результаты. При прогнозе ухудшения состояния классификаторы, основанные на применении градиентного бустинга и однослойной нейронной сети, показали идентичную чувствительность (71,4%) и сходные уровни специфичности (81,8% и 84,9% соответственно) и точности классификации (78,7% и 80,9% соответственно). При прогнозировании потребности пациентов в ИВЛ оба классификатора также обладали одинаковой чувствительностью (61,5%), которая была ниже, чем у других классифицирующих моделей. При этом GBM продемонстрировал более высокую специфичность (90,48%) и точность (74,5%) по сравнению с NNET (специфичность 76,2%, точность 68,1%).

Полученные результаты свидетельствуют, что оптимальной моделью для классификации пациентов по признаку тяжелого течения COVID-19, основываясь на ухудшении состояния за время госпитализации, необходимости госпитализации в ОРИТ и потребности в ИВЛ, а также исходе заболевания, является метод градиентного бустинга. По итогу создания данной математической модели также получены предикторы ухудшения состояния с их пограничными значениями, ранжированные по коэффициенту усиления (рисунок 3).

1. Ухудшение состояния: уровень глюкозы, мочевины, абсолютное количество лимфоцитов, клиническая тяжесть, шкалы «КТ 0-4» и «Объем поражения при КТ».

2. Перевод в ОРИТ: уровни альбумина, мочевины и натрия, абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов, клиническая тяжесть, шкалы «КТ 0-4» и «Объем поражения при КТ», дилатация бронхов в зоне поражения.

3. Потребность в ИВЛ: возраст, уровень мочевины, общего белка, альбумина,

глюкозы крови, СРБ, распределение изменений в легких без преобладающей локализации.

4. Неблагоприятный исход: уровень глюкозы, мочевины и калия, абсолютное число нейтрофилов и лимфоцитов, клиническая тяжесть COVID-19, «Объем поражения при КТ».

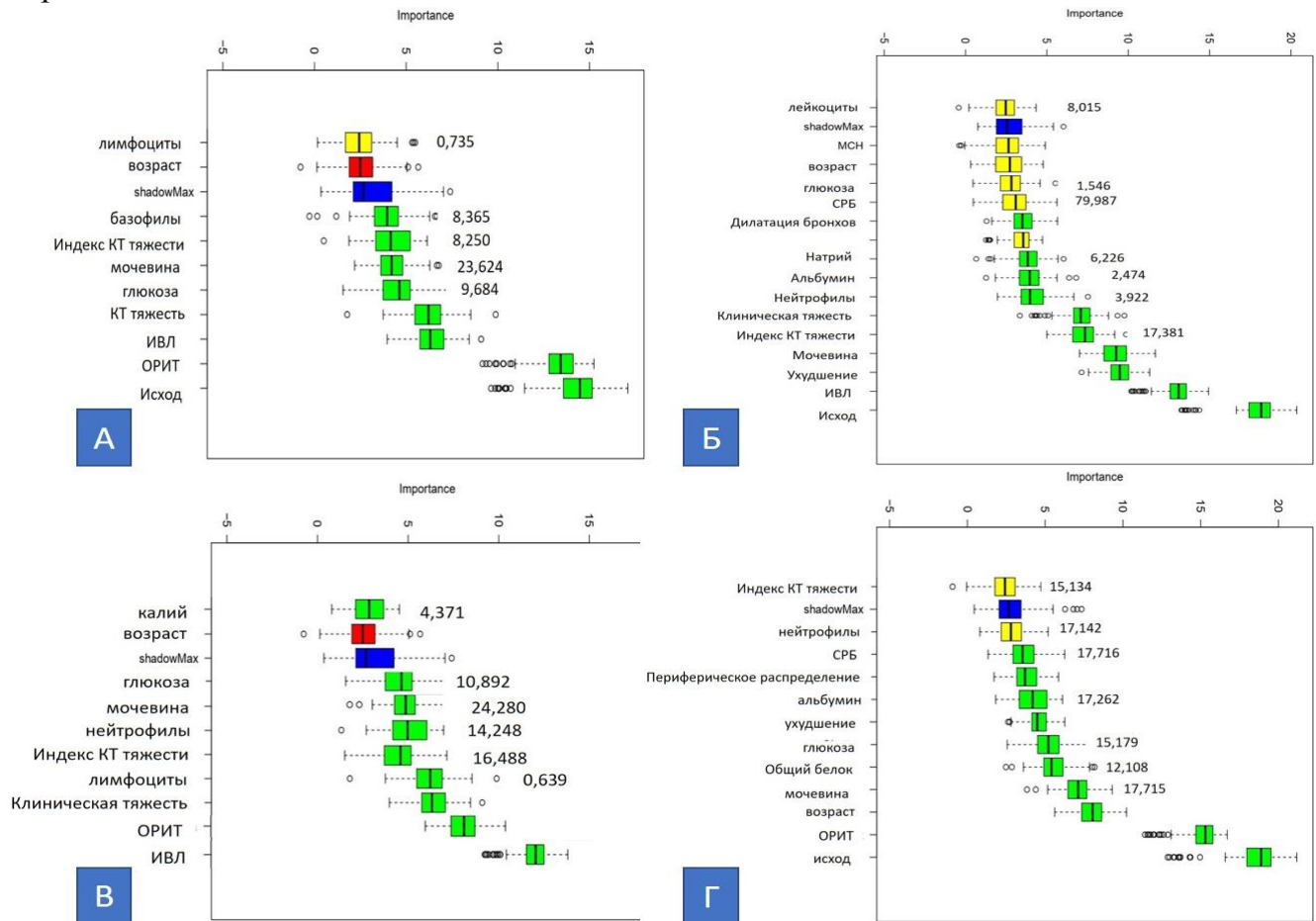


Рисунок 3. Предикторы ухудшения состояния (А), госпитализации пациента в ОРИТ (Б), неблагоприятного исхода (В) и потребности в ИВЛ (Г) с их пограничными значениями, ранжированные по коэффициенту усиления

Полученные данные отражают влияние соответствующих факторов на риск ухудшения состояния пациента и его критерии. Кроме факторов риска, обнаруженных ранее при проведении регрессионного анализа, в модели GBM был обнаружены новые КТ-факторы риска перевода пациента в ОРИТ и на ИВЛ: распределение изменений в легких без преобладающей локализации и дилатация бронхов в зоне инфильтративных изменений. Это продемонстрировало преимущество данной математической модели, которая может повысить точность классификации и эффективность идентификации риска ухудшения состояния пациента с COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми клинико-лабораторными признаками в отношении

прогноза ухудшения состояния и исхода у пациентов с COVID-19 являются: наличие артериальной гипертензии, снижение абсолютного количества лимфоцитов, уменьшение концентраций альбумина и кальция, повышение содержания С-реактивного белка, глюкозы и активности лактатдегидрогеназы в крови пациентов при поступлении в стационар ($p < 0,05$). При стратификации пациентов по объему поражения легочной ткани выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) по показателям длительности заболевания до госпитализации ($p = 0,026$; максимально в группе «Значительный объем» - $6,7 \pm 2,5$ дней), количества лейкоцитов ($p = 0,025$; максимально в группе «Субтотальный объем» - $9,5 \pm 5,4 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов ($p = 0,007$; максимально в группе «Субтотальный объем» - $8,0 \pm 4,9 \times 10^9/\text{л}$), активности креатинфосфокиназы ($p = 0,012$; максимально в группе «Субтотальный объем» $678,0 \pm 781,3$ МЕ/л) в группах с различной рентгенологической степенью поражения легких.

2. Дилатация бронхов в зоне поражения статистически значимо чаще ($p = 0,043$) наблюдается при более тяжелом течении заболевания. У пациентов, распределенных в соответствии со шкалой «КТ 0-4», наиболее часто выявляемым признаком во всех группах является симптом «матового стекла». В то время как симптом «сочетание признаков» встречается чаще при значительном (36,2%) и субтотальном (35,7%) объеме поражения ($p = 0,002$). В группе «Значительный объем» дилатация бронхов, ретикулярные изменения и симптом «булыжной мостовой» выявляются достоверно чаще (59,6%, 68,1%, 38,3%, соответственно, $p < 0,001$).

3. Выявлена положительная корреляционная связь средней силы (r от 0,3 до 0,699; $p < 0,001$) между критериями ухудшения состояния пациентов, с одной стороны, и значениями шкал «КТ 0-4», «Объем поражения при КТ», наличием признаков «отсутствие преобладающего характера распространения», «симптомом булыжной мостовой» и уровнем большинства лабораторных показателей с другой. Выявлена отрицательная корреляция средней силы показателя шкалы «Объем поражения при КТ» с абсолютным количеством лимфоцитов ($r = -0,320$; $p < 0,01$) и положительная корреляция средней силы с показателями активности аспартатаминотрансферазы ($r = 0,350$; $p < 0,01$), лактатдегидрогеназы ($r = 0,494$; $p < 0,01$), уровнями глюкозы ($r = 0,304$; $p < 0,01$) и С-реактивного белка ($r = 0,350$; $p < 0,01$).

4. Максимальной прогностической ценностью ($\text{AUC} > 75\%$) в отношении ухудшения состояния пациента и неблагоприятного исхода COVID-19 обладают следующие показатели: концентрация мочевины, абсолютное количество нейтрофилов, концентрация кальция, активность лактатдегидрогеназы и уровень С-реактивного белка. Наиболее высокой точностью прогноза ухудшения состояния больных обладает комбинация показателей: абсолютного количества лимфоцитов, концентрации С-реактивного белка и кальция в сыворотке крови, значения шкалы «Объем поражения при КТ» ($\text{AUC} = 0,863$ (95% ДИ = 0,823 - 0,918) при оптимальном балансе чувствительности (85,9%) и специфичности (79,2%). Высокой прогностической ценностью в отношении риска летального исхода обладает комбинация показателей

абсолютного количества лимфоцитов, уровня кальция и «Объема поражения при КТ» (AUC = 0,832 (95% ДИ = 0,767 - 0,856).

5. Математическая модель, основанная на применении градиентного бустинга, характеризуется оптимальными значениями точности, чувствительности и специфичности в отношении прогнозирования тяжелого течения COVID-19 по показателям частоты возникновения необходимости госпитализации пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (точность 83,0 %, чувствительность 85,7 %, специфичность 81,8 %), потребности в искусственной вентиляции легких (точность 74,5 %, чувствительность 61,5 %, специфичность 90,48 %), а также в отношении исхода заболевания (точность 89,6 %, чувствительность 78,3 %, специфичность 100 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с COVID-19, поступивших в стационар, для прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода целесообразно проведение комплексного лабораторного и рентгенологического обследования, включающего оценку значений лабораторных и рентгенологических маркеров с использованием одного из двух комплексов: 1) мочевины $>5,4$ ммоль/л; количество нейтрофилов $>4,7 \times 10^9$ /л; концентрация кальция в крови $<0,98$ ммоль/л; активность лактатдегидрогеназы > 815 МЕ/л; уровень С-реактивного белка > 85 мг/л; 2) повышение уровня С-реактивного белка, снижение абсолютного количества лимфоцитов, снижение уровня кальция в сыворотке крови и степень оценки по шкале «КТ 0-4» > 2 .

2. Для оценки рентгенологической степени поражения легких при COVID-19 возможно использование как визуальной шкалы, так и шкалы «Объем поражения при КТ», демонстрирующих одинаковую точность прогноза.

3. У пациентов с COVID-19 целесообразно выявление преобладающего КТ-симптома (консолидация, «матовое стекло», симптом «сочетание признаков») с целью более точной прогностической оценки течения и исхода заболевания.

4. Для повышения прогностической точности риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 следует использовать комбинацию следующих показателей: количество лимфоцитов, уровень кальция, значение шкалы «КТ 0-4» >2 , значение шкалы «Объем поражения при КТ» – >22 .

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные)// Пульмонология. 2020. Т.30, №5. С. 658-670.

2. Карнаушкина М.А., Тополянская С.В., Антонова Е.В., Мацюк Н.В., Васильева И.С., Струтынская А.Д., Тюрин И.Е. Биомаркеры клинической и рентгенологической тяжести новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и их ассоциация с тяжелым вариантом ее течения // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т.20, №1. С.50-58.

3. Струтынская А.Д., Кошурников Д.С., Тюрин И.Е., Карнаушкина М.А. Оценка взаимосвязи рентгенологических изменений и степени тяжести заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Альманах клинической медицины. 2021. Т.49, №2. С.171-178.

4. Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Овсянников Д.Ю., Филиппов С.А., Тюрин И.Е. Ухудшение течения прогрессирующего интерстициального заболевания легких у пациентки с болезнью Стилла взрослых после перенесенной новой коронавирусной инфекции // Альманах клинической медицины. 2022. Т.50, №2. С.127-132.

5. Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Дворецкий Л.И., Тюрин И.Е. Прогностическое значение рентгенологических и лабораторных биомаркеров для неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Вестник рентгенологии и радиологии. 2022. Т.103, №4-6. С.78-87.

6. Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Тюрин И.Е., Дворецкий Л.И., Дядина Ю.А. Значение клинико-рентгенологических показателей для прогнозирования краткосрочных исходов и прогрессирования COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2023. Т.22, №1. С. 66-75.

Список сокращений

АГ - артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АКМ – альвеоларно-капиллярная мембрана
 АлАТ - аланинаминотрансфераза
 АПФ-II - ангиотензин-превращающий фермент II
 АсАТ - аспартатаминотрансфераза
 ВВП - внутренний валовый продукт
 ДАП - диффузное альвеоларное повреждение
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС - ишемическая болезнь сердца
 ИВЛ - искусственная вентиляция легких
 ИЛ - интерлейкин
 ИФН - интерферон
 КТ - компьютерная томография
 КФК - креатинфосфокиназа
 ЛДГ - лактатдегидрогеназа
 нИВЛ - неинвазивная вентиляция легких
 ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром
 ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОШ - отношение шансов
 ПКТ - прокальцитонин
 ПЦР - полимеразная цепная реакция
 СРБ - С-реактивный белок
 ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
 ХЗЛ - хронические заболевания легких
 ХСН - хроническая сердечная недостаточность
 ЧДД - частота дыхательных движений

