

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Струтынская Анастасия Дмитриевна

**Клинико-рентгенологические особенности поражения легких
при новой коронавирусной инфекции**

3.1.25. Лучевая диагностика

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор И.Е. Тюрин**

**Научный консультант
доктор медицинских наук
профессор Л.И. Дворецкий**

Москва – 2023

ВВЕДЕНИЕ.....	5
 ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID- 19 ПО РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (обзор литературы)	 15
1.1 Особенности формирования рентгеноморфологических изменений в легочной ткани при инфекции SARS-CoV-2.....	15
1.1.1 Современные представления об основных этапах патогенеза COVID-19	15
1.1.2 Патолого-рентгенологические ассоциации изменений в легких при COVID-19.....	19
1.2 Рентгенологическая диагностика при инфекции COVID-19.....	23
1.2.1 Методы рентгенологических исследований.....	23
1.2.2 Основные группы КТ- симптомов при COVID-19.....	25
1.2.3 Эволюция признаков поражения легких при инфекции COVID-19.....	30
1.2.4 Оценка выраженности тяжести поражения легких COVID-19 по рентгенологическим признакам	35
1.3. Возможности, методология и методы прогноза тяжести и исходов инфекции SARS-CoV-2	40
1.3.1 Связь рентгенологической картины легких при COVID-19 с клинической тяжестью заболевания.....	40
1.3.2 Прогностическая значимость КТ-симптомов инфекции COVID-19.....	43
1.3.3 Биомаркеры тяжести течения и исхода заболевания	46
1.3.4 Возможности прогноза течения инфекции COVID-19 на основании ассоциации рентгенологических и лабораторных показателей.....	52

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
2.1 Организация (дизайн) исследования.....	57
2.2 Методы исследования.....	59
2.2.1 Клинико-anamнестические и лабораторные методы исследования.....	59
2.2.2 Рентгенологические методы исследования.....	61
2.3 Методы статистической обработки результатов исследования.....	65
 ГЛАВА 3. БИОМАРКЕРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ COVID-19 И ИХ ПРОНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ (результаты собственных исследований).....	 69
3.1. Общая характеристика выборки пациентов с COVID-19 и типы ее стратификации.....	69
3.2 Клинико-anamнестическая и лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации по клинической степени тяжести.....	70
3.3 Клинико-anamнестическая и лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации в соответствии с шкалой «КТ 0-4»	74
3.4 Сравнительный анализ рентгенологических маркеров COVID-19 у пациентов при распределении по клинической степени тяжести.....	83
3.5 Сравнительный анализ рентгенологических маркеров COVID-19 у пациентов при распределении в соответствии с шкалой «КТ 0-4».....	86
3.6 Оценка прогностической значимости ассоциаций клинико- лабораторных и рентгенологических маркеров COVID-19.....	91
3.7 Результаты отбора и обучения классифицирующих моделей алгоритма решения задачи прогнозирования тяжелого течения COVID-19....	105

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) известна миру с декабря 2019 г., когда коронавирус SARS-CoV 2 был впервые выделен у пациентов в китайском городе Ухань. На сегодняшний день наряду с усилиями по уменьшению количества заболевших новой коронавирусной инфекцией одной из основных задач специалистов в области здравоохранения является снижение смертности от нового инфекционного заболевания и повышение эффективности его лечения [Понежева Ж.Б. и др., 2022; Соловьев А.В. и др., 2022; Borges do Nascimento I.J. et al., 2020; Li L. et al., 2020]. 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 [Исмаилова М.Х., Жонибеков Ж.Ж., 2021; Ядренцева С.В. и др., 2021; Rubin G.D. et al., 2020; Li L. et al., 2020; Xie M., Chen Q., 2020; Ai T. et al., 2020; Nair A. et al., 2020].

Подтверждение диагноза COVID-19 основано прежде всего на идентификации вирусной РНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью, однако не исключает получения ложноотрицательных результатов. Поскольку одним из основных проявлений COVID-19 является поражение легких, следующей по значимости диагностической информацией служат данные, полученные с помощью различных методов лучевой диагностики, прежде всего компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки [Абельская И.С. и др., 2021; 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].

Преимуществом КТ-диагностики является ее высокая чувствительность даже на ранней клинической стадии заболевания, позволяющая при наличии

типичных изменений в легких поставить диагноз COVID-19 и при ложноотрицательных результатах ПЦР. Однако, по данным ряда авторов, несмотря на столь высокую чувствительность метода, у 15-56% пациентов с легкой степенью COVID-19 в первые дни заболевания отмечается нормальная КТ-картина [Алексеева Т.А. и др., 2021; Кармазановский Г.Г. и др., 2020; Кудрявцев Ю.С. и др., 2021; Revel M.P. et al., 2020; Li K. et al., 2020; Bernheim A. et al., 2020]. Возможна и обратная ситуация, когда при наличии изменений в легких на КТ отсутствуют клинические проявления COVID-19 [Гаус А.А. и др., 2021; Li K. et al., 2020; Chen H. et al., 2020]. Кроме того, согласно данным Cheng H. et al. (2020), Zhang B. et al. (2020), Hu X. et al. (2020) и некоторых других исследователей возможно несоответствие клинической тяжести заболевания и объема поражения легочной ткани, определенного по данным КТ, что затрудняет выбор тактики ведения пациента и оценку прогноза заболевания. В литературе на сегодняшний день нет 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 клинικο-рентгенологической картины болезни и свидетельствует о вероятном комплексном влиянии факторов, выявляемых при клинικο-лабораторном и рентгенологическом обследовании, на течение COVID-19.

Степень разработанности темы исследования

Основными параметрами, используемыми для оценки клинической тяжести и прогноза течения инфекции COVID-19 являются возраст пациента, наличие коморбидной патологии, уровни лейкоцитов, лимфоцитов, активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации в плазме крови креатинина, прокальцитонина, тропонина, Д-димера, С-реактивного белка (СРБ), кальция и глюкозы [Буйневич И.В. и др., 2020; Гайдабура Е.А. и др., 2021; Du R.H. et al., 2020; Li X. et al., 2020; Zheng Z. et al.,

2020; Zhou F. et al., 2020; Wang D. et al., 2020; Cappellini F. et al., 2020]. Точность этих показателей и их прогностическая значимость варьируют в различных исследованиях и не всегда оказываются высокими. Это может быть отчасти объяснено значительной неоднородностью групп пациентов из-за различий критериев, используемых для оценки тяжести течения инфекции COVID-19, методов обследования, сроков начала заболевания и тактики лечения в большинстве проведенных исследований [Du R.H. et al., 2020].

Ассоциация клинико-лабораторных биомаркеров и рентгенологических симптомов при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV2, изучалась в сравнительно небольшом количестве исследований. Представленные данные получены при обследовании относительно небольших по объему выборок пациентов. Наиболее масштабное исследование принадлежит Bai X. et al. (2020), которые провели метаанализ более 50 прогностических моделей исхода заболевания. Сложность комплексного анализа подобного рода моделей заключается в неоднородности используемых в работах методов исследований и подходов авторов к оценке исходов заболевания. Тем не менее, исследователи продемонстрировали, что наличие сопутствующих заболеваний, возраст, пол, температура тела, количество лимфоцитов, уровень СРБ, креатинина и рентгенологические характеристики (консолидация без «матового стекла», симптом «булыжной мостовой») можно рассматривать в качестве наиболее значимых предикторов тяжести течения заболевания. Тем не менее, различные аспекты взаимосвязей клинико-лабораторных и рентгенологических характеристик больных инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV 2, требует дальнейшего изучения, поскольку до сих пор не разработано прогностических моделей, уровень точности которых позволял бы применять их в повседневной 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. Используемые 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности: 3.1.25. Лучевая диагностика по тематике, методам исследования и научным положениям: п.1 (Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики), п. 3 (Определение информативности отдельных параметров (диагностических симптомов) и их сочетания (диагностических синдромов) для углубленного изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний, травм, патологических состояний и врожденных пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики), п.10 (Разработка

программ раннего и своевременного выявления заболеваний органов и систем организма, включая программы скрининга, с использованием методов лучевой диагностики), п.11 (Использование цифровых технологий, искусственного интеллекта и нейросетей для диагностики и мониторинга физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики).

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 5 печатных работ 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.

ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ПО РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Особенности формирования рентгеноморфологических изменений в легочной ткани при инфекции SARS-CoV-2

1.1.1 Современные представления об основных этапах патогенеза COVID-19

Коронавирусы, семейство *Coronaviridae*, порядок *Nidovirales*, имеют одноцепочечную РНК, окруженную нуклеокапсидом, и обладают самым большим геномом среди РНК-содержащих вирусов. Все коронавирусы обладают общими факторами патогенности и различными антигенами, что позволяет разделить их на три группы, использующие различные рецепторы клеток-мишеней для проникновения внутрь [Astuti I. et al., 2020; Chan P.K. et al., 2006].

SARS-CoV 2 связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента II (АПФ-II), который преимущественно экспрессируется эпителиоцитами носовой полости, клетками нижних дыхательных путей (в особенности, альвеолоцитами II типа), верхней трети пищевода, энтероцитами ободочной кишки, холангиоцитами, кардиомиоцитами, эпителием проксимальных почечных канальцев и мочевого пузыря. Таким образом, воротами инфекции служит эпителий дыхательных путей, откуда вирус проникает в кровь, в результате чего развивается виремия [Сосновская А.А. и др., 2021; Astuti I. et al., 2020; Chan P.K. et al., 2006; Harapan H. et al., 2020].

При воздействии на легочную паренхиму SARS-CoV-2 запускает универсальный механизм ее реакции на повреждение - диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) или острое легочное повреждение [Савушкина О.И. и др., 2020; Nur Urer H. et al., 2012; Obadina E.T. et al., 2013]. ДАП характеризуется двухфазностью (рисунок 1.1). Первая – отечная или

экссудативная – стадия протекает в течение первых 7 суток и представляет собой типичное асептическое воспаление в месте повреждения. При этом нарушается целостность альвеолярного эпителия, возможна отслойка альвеолоцитов от базальной мембраны. Вследствие ряда гистохимических реакций и нарушения целостности альвеолярно-капиллярного барьера постепенно нарастает интерстициальный отек, альвеолы начинают заполняться богатой белками, в особенности фибрином, жидкостью. С течением времени начинают формироваться гиалиновые мембраны – главный патогномоничный маркер ДАП. Эти мембраны представляют собой плотные структуры, состоящие из некротизированных клеток, разрушенного сурфактанта и различных плазменных протеинов (в т.ч. фибрина), выстилающие стенки поврежденных альвеол и препятствующие газообмену [Kligerman S.J. et al., 2013].

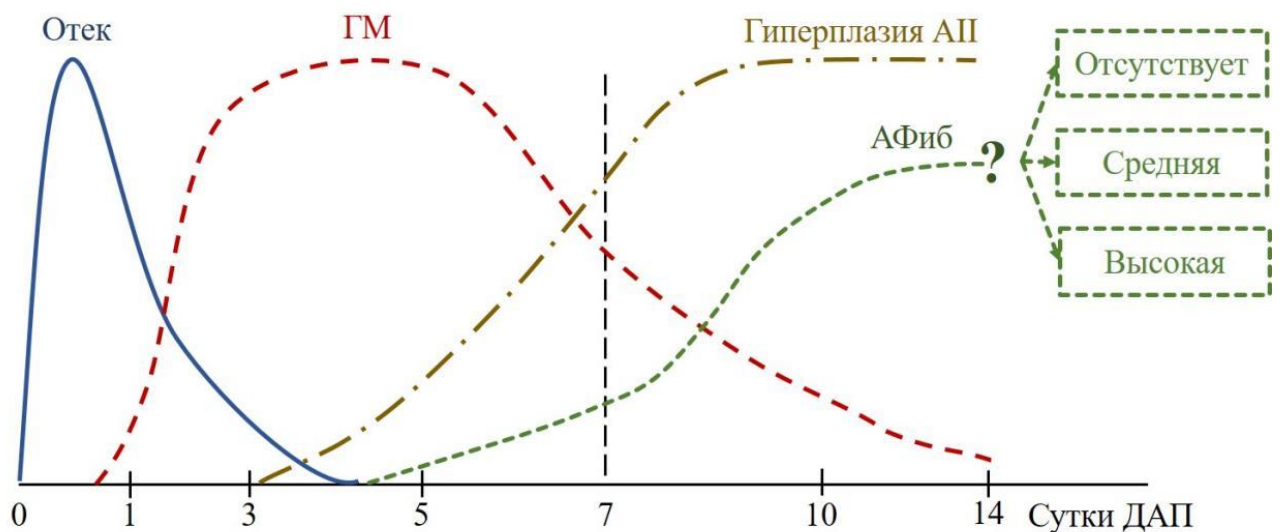


Рисунок 1.1 - Временная шкала развития гистологических изменений при ДАП. ГМ – гиалиновые мембраны; АП – альвеолоциты II типа, АФиб – активность фибробластов

Патогенез ДАП при инфицировании SARS-CoV-2 имеет некоторые особенности, обусловленные воздействием вируса на сосуды [Bosmuller H. et al., 2020; Dupont A. et al., 2021]. Васкулопатия при COVID-19 развивается вследствие эндотелиальной активации, массивного повреждения эндотелия и последующего аномального васкулогенеза [Bosmuller H. et al., 2020; Martines

R.B. et al., 2020; Ruhl L. et al., 2021]. Эндотелиальная активация – провоспалительное и прокоагулянтное состояние, при котором, так же, как и при повреждении эндотелия, происходит массивный выброс ингибиторов противовоспалительных цитокинов и фибринолитических факторов, значительно увеличивается проницаемость стенки сосудов и формируются условия для возникновения распространенных микротромбозов [Bosmuller H. et al., 2020; Ruhl L. et al., 2021]. Кроме того, как отмечают Ruhl L. et al. (2022), есть два дополнительных фактора, объясняющих распространенность сосудистого повреждения при COVID-19. Во-первых, хемокины, провоцирующие эндотелиальную активацию, и провоспалительные цитокины, во-вторых, ангиотензин II – одно из основных веществ, провоцирующих эндотелиальную активацию.

Выраженность сосудистого повреждения, проявляющегося распространенным капилляритом и микротромбозами на ранних стадиях ДАП у пациентов, умерших от COVID-19, показана и в работах ряда патоморфологов [Ackermann M. et al., 2020; Bosmuller H. et al., 2020; Dupont A. et al., 2021; Menter T. et al., 2020].

Другой особенностью воздействия SARS-CoV-2, влияющий на течение ДАП, является массивная неконтролируемая активация иммунной системы у некоторых пациентов. Возникновение этого патологического состояния способствует дисрегуляции синтеза цитокинов и их избыточному высвобождению (развитию цитокинового шторма), формированию гипервоспалительного ответа и полиорганной недостаточности [Henderson L.A. et al., 2020; Tisoncik J.R. et al., 2012].

Персистирующий избыточный воспалительный ответ обуславливает развитие тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который на гистологическом уровне характеризуется дальнейшим повреждением легочной ткани за счет скопления токсичных продуктов клеточного распада, местной цитотоксической активностью цитокинов и возникновением иммунотромбозов [Henderson L.A. et al., 2020; Dupont A. et al.,

2021]. Тяжелый ОРДС проявляется распространенным повреждением легочной ткани, фокусами внутриальвеолярного геморража, некроза и скопления некротического детрита в бронхиолах [Nicholls J.M. et al., 2003]. В исследовании Naagmans B.L. et al. (2004) показано, что при развитии тяжелого ОРДС наблюдается выраженная экспрессия антигенов SARS-CoV-2 на поверхности пневматоцитов I типа, составляющих 90% альвеолярного эпителия.

При снижении интенсивности воспалительного процесса в легочной паренхиме начинает преобладать процесс рассасывания гиалиновых мембран и формирования соединительной ткани. Если не происходит развития гипервоспалительного ответа и тяжелого ОРДС, то примерно с восьмых суток начинается организующаяся, или пролиферативная, фаза ДАП. Отмечается гиперплазия альвеолоцитов II типа, миграция в поврежденные альвеолы фибробластов, моноцитов и макрофагов. Течение этой фазы зависит от объема и тяжести повреждения легочной паренхимы. Доказано, что выраженность фиброзных изменений и обратимость повреждения зависят от целостности альвеолярно-капиллярного барьера. При вовлечении в патологический процесс всех его компонентов неминуемо развитие организующейся пневмонии (внутриальвеолярного фиброза, окруженного гиперплазированными альвеолоцитами II типа, прорастающего в межальвеолярные перегородки и значительно деформирующего легочную архитектуру). В других случаях возможно полное восстановление легочной ткани или формирование остаточных негрубых участков фиброза [Сосновская А.А. и др., 2021; Kokosi M.A. et al., 2016].

Следует отметить, что в экспериментах *in vivo* не установлено четкого временного разграничения фаз ДАП, с связи с этим можно констатировать только преобладание того или иного патологического процесса в определенный временной промежуток.

1.1.2 Патолого-рентгенологические ассоциации изменений в легких при COVID-19

Проведенное к настоящему времени изучение патоморфологических и рентгенологических изменений при инфекции COVID-19 не позволило установить наличие прямых корреляций между показателями, получаемыми с помощью этих методов. Паттерны, визуализируемые на КТ, отражают течение сразу нескольких патологических процессов [Валишин Д.А. и др., 2021; Черноротов В.А. и др., 2021; Henkel M. et al., 2020; Kianzad A. et al., 2021]. На рисунке 1.2 показано сопоставление морфологических процессов в легочной ткани и типичных КТ-симптомов, определяемых у пациентов с вирусной пневмонией SARS-CoV-2.

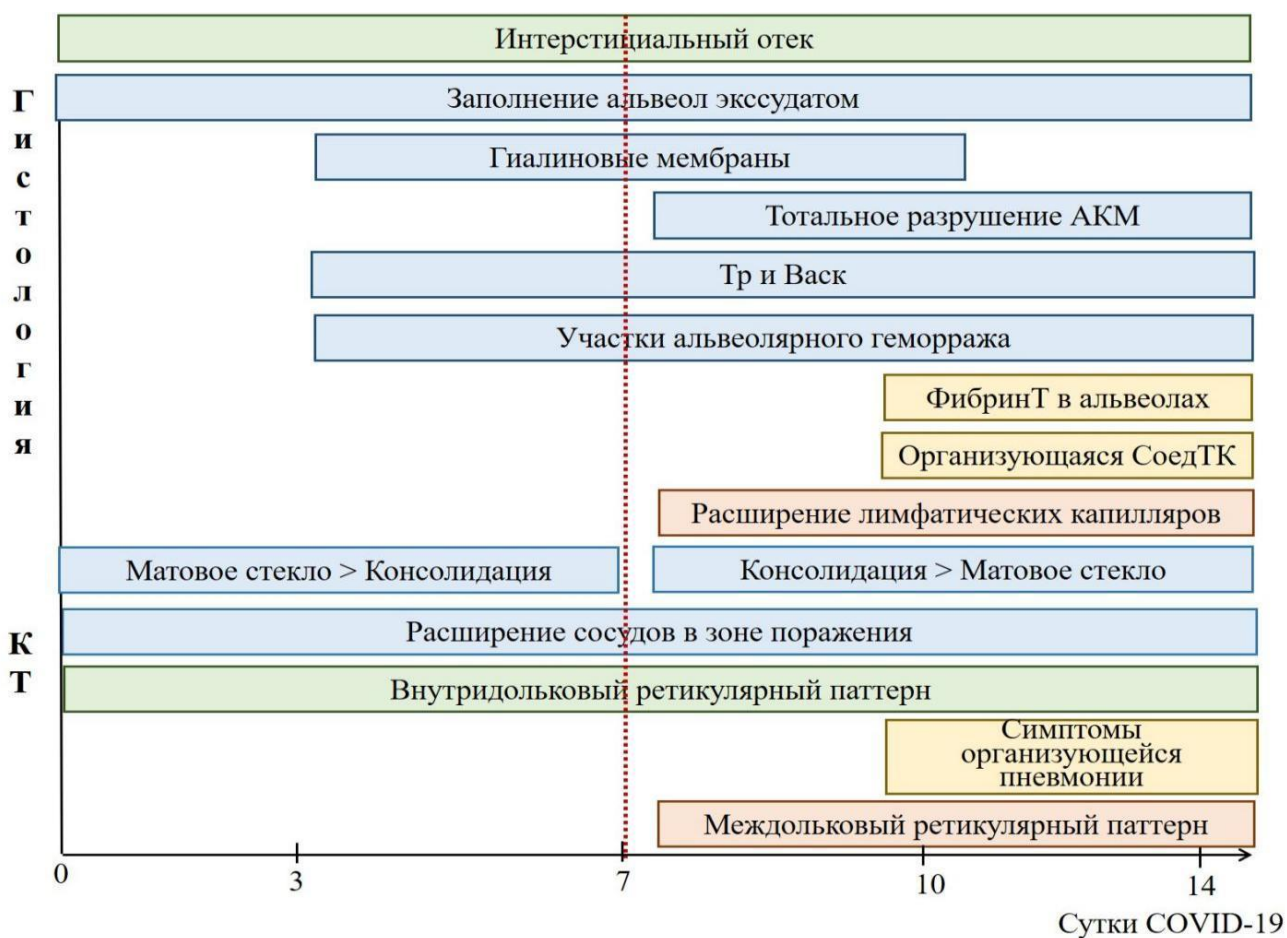


Рисунок 1.2 - Соотношение патоморфологической и типичной КТ-картины при COVID-19. Тр и Вак – Тромбоз in situ и васкулопатия; Фибрин Т – фибриновые тельца, признаки организации; АКМ – альвеолярно-капиллярная мембрана; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

Продemonстрировано соответствие одного рентгенологического симптома нескольким патологическим процессам. Так, симптом уплотнения легочной ткани, как по типу «матового стекла», так и консолидации, при поражении легких, вызванных возбудителем COVID-19, является рентгенологическими эквивалентами ДАП, васкулопатии и микротромбозов [Султанова М.Д., 2021; Bosmuller H. et al., 2020; Henkel M. et al., 2020; Kianzad A. et al., 2021; Zhou X. et al., 2022].

Известно, что при визуализации частичное заполнение альвеол жидкостью и клеточным детритом, а также формирование гиалиновых мембран лежит в основе самого раннего и наиболее характерного симптома вирусной пневмонии — «матового стекла». Когда альвеолы полностью становятся безвоздушными, на КТ участки «матового стекла» эволюционируют в консолидацию [Verschakelen J.A., De Wever W., 2007]. Расширение сосудов в зонах «матового стекла» является характерным симптомом COVID-19 и отражает наличие васкулопатии в сочетании с тромбозом *in situ* [Утаров Ж.К., Куракбае К.К., 2021; Liu N. et al., 2020; Martínez Chamorro E. et al., 2021; Sharif P.M. et al., 2022].

Визуализация консолидации при COVID-19 также может отражать и присоединение бактериальной суперинфекции. При этом в участках консолидации помимо наличия морфологических признаков ДАП и сосудистого повреждения отмечается повышение частоты выявления признаков бронхопневмонии, утолщений стенок бронхов и расширения сосудов [Bosmuller H. et al., 2020; Kianzad A. et al., 2021]. Однако использование данного наблюдения в клинической практике затруднительно, поскольку на сегодняшний день не существует критериев дифференциации этиологических факторов консолидации, если только уплотнение легочной ткани не имеет вид «классической» бактериальной пневмонии: долевая или сегментарная консолидация, явления бронхоолита [Hani C. et al., 2020].

Ретикулярные изменения — рентгенологический эквивалент развития интерстициального отека и воспаления [Bao C. et al., 2020]. Feng Z. et al. (2020)

выдвинули гипотезу, согласно которой симптом утолщения интерстиция на КТ легких отражает интенсивное повреждение SARS-CoV-2 клеток эндотелия капилляров с последующим нарушением их проницаемости. Gao Y. et al (2021) отмечают, что ретикулярные изменения при COVID-19 встречаются достоверно чаще, чем при других вирусных пневмониях, что косвенно подтверждает это предположение.

Одной из разновидностей ретикулярных изменений является симптом «булыжной мостовой», представляющий собой сочетание «матового стекла» и утолщенных междольковых перегородок, отражающий частичное заполнение альвеол патологическим субстратом и развитие интерстициального отека, вызванного значительным нарушением проницаемости капилляров [De Wever W. et al., 2011]. Кроме того, данный симптом может отражать и явления альвеолярного геморрагического синдрома. В этом случае «матовое стекло» формируется за счет частичного заполнения альвеол кровью, а утолщенные элементы интерстиция отражают наличие интерстициального отека и расширения лимфатических капилляров [Kligerman S.J. et al., 2013; Leslie K.O., 2009]. Следует учитывать, что симптом «булыжной мостовой» также не является патогномоничным ни для вирусной пневмонии SARS-CoV-2, ни для вирусного поражения легких в целом.

При ОРДС патологические, а следовательно, и рентгенологические изменения сходны. Тем не менее, их сочетание и особенности, в частности, выраженность сосудистого поражения, могут объяснить некоторые специфические рентгенологические симптомы (таблица 1.1).

Пролиферативная фаза ДАП характеризуется обратным развитием изменений с возможным формированием организующейся соединительной ткани и трансформацией ее в участки фиброза [Nur Urer H. et al., 2012; Obadina E.T. et al., 2013]. Поскольку течение этой фазы зависит от объема и тяжести повреждения легочной паренхимы, ее рентгенологические симптомы достаточно разнообразны. Может наблюдаться постепенное уменьшение площади поражения с восстановлением воздушности легочной паренхимы

(простой регресс консолидации в «матовое стекло» с полным последующим разрешением).

Таблица 1.1 - Сопоставление морфологических и КТ симптомов при экссудативной фазе ДАП, вызванном SARS-CoV-2 и ОРДС при COVID-19 [Bosmuller H. et al., 2020; Matthay M.A. et al., 2019]

Изменения		ДАП при COVID-19		ОРДС	
КТ симптомы	Морфология	Характерные признаки	Характерная морфология	Характерные признаки	Морфология
Симптом уплотнения легочной ткани: «матовое стекло», консолидация	Повреждение эндотелиоцитов Нарушение целостности альвеолярно-капиллярной мембраны Частичное заполнение альвеол жидкостью (в т.ч. кровью)	«Матовое стекло» > консолидация Преимущественно периферическое распространение Периваскулярные участки Форма – чаще округлая Расширение сосудов в зоне поражения	Процесс локальный, в месте действия патологического фактора Гиалиновые мембраны Васкулопатия Нормакапническая гипоксия [Bosmuller H. et al., 2020]	Распределение с задне-базальным градиентом Альвеолярные («пятнистые») инфильтраты с тенденцией к сливанию	Процесс диффузный Часто – признаки альвеолярного геммоража Гиперкапническая гипоксия
Ретикулярные изменения	Интерстициальный отек Расширение лимфатических сосудов вследствие повышенной резорбции жидкости	Утолщение междольковых и внутридольковых перегородок в сочетании с симптомом «матового стекла» - симптом «булыжной мостовой»	Капиллярит [Feng Z. et al., 2020]	Утолщение междольковых и внутридольковых перегородок в сочетании с симптомом «матового стекла» - симптом «булыжной мостовой»	-

Кроме того, возможно сохранение объема поражения легких с модификацией КТ-паттерна (например, трансформация «матового стекла» в консолидацию, появление ретикулярных изменений) или постепенное уменьшение площади поражения с модификацией КТ-паттерна и появлением

новых симптомов, свидетельствующих о течении организующейся пневмонии и/или формировании фиброза [Румянцев Д.А. и др., 2022; Kligerman S.J. et al., 2013; Kokosi M.A. et al., 2016].

1.2. Рентгенологическая диагностика при инфекции COVID-19

1.2.1 Методы рентгенологических исследований

Основными методами визуализации поражения легких при вирусной пневмонии SARS-CoV-2 являются обзорная рентгенография и КТ органов грудной клетки. Кроме того, в качестве дополнительного диагностического метода в начале пандемии предложено использовать УЗИ легких, что обусловлено предрасположенностью к вовлечению в патологический процесс периферических отделов легких [Rubin G.D. et al., 2020].

Рентгенография легких в первые дни болезни не отличается высокой чувствительностью. Это связано в первую очередь с суммационным эффектом рентгеновского изображения, который не всегда позволяет визуализировать незначительное снижение пневматизации и интерстициальный отек. Поэтому рентгенография легких не может применяться для исключения COVID-19 в начале заболевания [Nair A. et al., 2020; Revel M.P. et al., 2020; Rubin G.D. et al., 2020].

В исследовании Wong H. et al. (2020) было показано, что чувствительность обзорной рентгенографии легких в первые дни заболевания составляет 69% (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 56-80%), что значительно ниже чувствительности КТ - 97-98%, по данным Ai T. et al. (2019), Fang Y. et al. (2020). Информативность рентгенографии возрастает с течением заболевания по мере распространения процесса и дальнейшего снижения воздушности альвеол в пораженных участках легких. Таким образом, рентгенография является важным диагностическим инструментом для оценки динамики изменений в легких у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с использованием передвижных (палатных)

аппаратов. В большинстве клинических рекомендаций этот метод рассматривается как наиболее доступный и эпидемиологически безопасный способ визуализации [Revel M.P. et al., 2020; Rubin G.D. et al., 2020].

КТ органов грудной клетки из представленных методов визуализации обладает наиболее высокой чувствительностью в диагностике COVID-19. Поэтому данный метод целесообразно использовать для первичной оценки состояния легких у пациентов с клинической картиной вирусной инфекции, предполагаемой или подтвержденной SARS-CoV-2. Кроме того, результаты КТ необходимы для дифференциальной диагностики выявленных изменений и в ряде случаев для оценки динамики процесса.

По данным Bernheim A. et al. (2020), наиболее ранняя визуализация КТ симптомов COVID-19 возможна на 0-4 сутки болезни. В ряде работ показано, что в 15-56% случаях КТ картина остается нормальной в первые три дня COVID-19 при наличии типичных симптомов заболевания и положительной ПЦР [Bernheim A. et al., 2020; Hosseiny M. et al., 2020; Li K. et al., 2020].

При этом у части пациентов даже при наличии отрицательного результата ПЦР на ранней стадии COVID-19, в легких визуализируются характерные изменения, типичные для данной вирусной пневмонии. Xie X. et al. (2020) отмечают, что ПЦР может стать положительной через 2-8 дней после обнаружения на КТ признаков COVID-19. Это наблюдение подтверждается рядом метаанализов. По данным Fang Y. et al. (2020) и Kim H. et al. (2020), КТ имеет более высокую совокупную чувствительность на ранней стадии болезни, чем ПЦР.

Основным недостатком КТ является низкая специфичность, которая редко превышает 60 % в силу выявления многочисленных неопределенных изменений, например небольших участков «матового стекла» или ретикулярных изменений [Гаврилов П.В. и др., 2021; Nair A. et al., 2020; Revel M.P. et al. 2020; Rubin G.D. et al., 2020]. Специфичность КТ также зависит от эпидемиологической обстановки на определенной территории [Гимазиева А.И. и др., 2022; Revel M.P. et al. 2020]. При возрастании заболеваемости в

популяции населения специфичность метода возрастает [Simpson S. et al., 2020].

В силу низкой специфичности ни один из методов визуализации не рекомендован для скрининга патологии органов дыхания у лиц с бессимптомным или малосимптомным течением заболевания [Капишников А.В. и др., 2021; Панина О.Ю. и др., 2022; Nair A. et al., 2020; Revel M.P. et al., 2020; Rubin G.D. et al. 2020]. Ни результаты рентгенографии легких, ни данные КТ органов грудной клетки не используются в качестве самостоятельного инструмента этиологической диагностики инфекции и не могут быть интерпретированы без сопутствующих клинико-лабораторных данных [Гришин О.В., Гришин В.Г., 2020; Кенц А.С. и др., 2021; Rubin G.D. et al., 2020; Simpson S. et al., 2020].

Дополнительным методом визуализации, который не заменяет и не исключает проведение рентгенографии и/или КТ, является УЗИ легких [Лахин Р.Е. и др., 2021]. При соблюдении всех стандартов проведения этого исследования и правильной интерпретации результатов УЗИ легких обладает высокой чувствительностью и позволяет выявить субплеврально расположенные интерстициальные изменения и участки уплотнения легочной ткани, плевральный выпот и пневмоторакс. Однако данные УЗИ не позволяют определить действительную распространенность изменений в легочной ткани и не всегда коррелируют с результатами рентгенографии и КТ [Кармазановский Г.Г. и др., 2020; Митьков В.В. et al., 2020; Piscaglia F. et al., 2020; Soldati G. et al., 2020].

1.2.2 Основные группы КТ- симптомов при COVID-19

Для инфекции SARS-CoV-2 типично поражение легких и, следовательно, в большинстве случаев на КТ визуализируются симптомы вирусной пневмонии. По данным метаанализа Borges do Nascimento I.J. et al. (2019), ни в одном из проведенных исследований частота встречаемости патологических изменений в легких при COVID-19 не была ниже 50% (в

среднем составила 89%, 95% ДИ 83–93%). В двух исследованиях при изучении течения COVID-19 у асимптоматичных пациентов КТ-симптомы поражения легких визуализировались в 50% и 78% случаев [Hu Z. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020]

В многочисленных работах, представленных в литературе на сегодняшний день, проанализирована рентгенологическая симптоматика COVID-19 и выделен ряд симптомов, типичных и дополнительных, свойственных поражению легких при данном заболевании [Дорошенко Д.А. и др., 2021; Сташків В.И., и др., 2020; Cheng Z. et al., 2020; Martínez Chamorro E. et al., 2021; Salehi S. et al., 2020]. В таблице 1.2 на основании литературных данных представлен подход к вероятностной оценке соответствия определенного сочетания КТ-признаков вирусной пневмонии COVID-19.

Наиболее типичным для вирусной пневмонии SARS-CoV-2 является симптом уплотнения легочной ткани, проявления которого отражают патогенез данного заболевания. Обычно изменения визуализируются в нескольких долях легких в виде округлых участков в начале заболевания с их возможным последующим слиянием. Типичным является периферическое и периваскулярное распространение участков поражения с преобладанием в базальных отделах легких. В некоторых случаях участки уплотненной легочной ткани располагаются перибронхиально, с частотой 10,8 % [Bao C. et al., 2020].

В исследовании Song F. et al. (2020) поражение легких было двусторонним в 86% случаев. Кроме того, участки вирусной пневмонии были чаще всего распределены в 4 и более долях легких (63%), преимущественно локализуясь в нижних отделах (90%), в периферической легочной ткани (86%).

В работе Bao C. et al. (2020) продемонстрирована аналогичная частота вовлеченности нескольких долей легких при инфекции COVID-19. У 70% пациентов отмечены изменения более чем в 3 долях легких, которые в 76,95% случаев локализовались в периферических отделах легких. Sharif P.M. et al. (2022) также обратили внимание, что изменения в легких локализуются преимущественно в нижних долях легких (у 67% пациентов).

Таблица 1.2 - Оценка вероятности наличия у пациента вирусной пневмонии COVID-19 на основании визуализируемых изменений на КТ органов грудной клетки

Вероятность	Распространение изменений	КТ признаки
Высокая	• Преимущественно в периферических отделах легких • Преобладание в базальных отделах легких • Билатерально • Полисегментарно	• Симптом «матового стекла» • Сочетание «матового стекла» с консолидацией и/или симптомом «булыжной мостовой» • Участки консолидации (более одного), не обязательно билатеральные. • Симптом воздушной бронхограммы • Сочетание «матового стекла» и консолидации с симптомами организуемой пневмонии (в первую очередь, с симптомом обратного гало)
Средняя	• Диффузное распространение в обоих легких • Преимущественно прикорневая локализация • Односторонняя локализация и/или распространение изменений в пределах одной доли	• Участки «матового стекла» не типичной для COVID-19 округлой формы • Меньшая распространенность «матового стекла» по сравнению с ретикулярными изменениями
Низкая	• Односторонняя локализация • Распространение изменений в пределах одной доли	• Долевая/сегментарная консолидация • Очаговые изменения, в т.ч. симптом «дерева в почках» • Симптом полости • Симптом «сотового легкого» • Лимфаденопатия без изменений в легких • Двухстороннее распространенное утолщение междольковых перегородок в сочетании с жидкостью в плевральной полости

Одностороннее поражение легких при инфекции COVID-19, по данным метаанализов Ghayda R.A. et al. (2021) и Sharif P.M. et al. (2022), встречается

примерно в 22% случаев. При этом доля унилатеральных КТ-симптомов возрастает в педиатрической популяции и составляет около 32% [Sharif P.M. et al., 2022].

Симптом «матового стекла», по данным Saburi A. et al. (2020), Martínez Chamorro E. et al. (2021), является наиболее ранним и самым часто встречающимся признаком заболевания. В ряде систематических обзоров отмечается, что почти у 90% пациентов с COVID-19 обнаруживается симптом «матового стекла» на КТ [Salehi S. et al., 2020; Sharif P.M. et al., 2022].

Консолидация - второй по частоте встречаемости симптом, визуализируемый у 6-68% пациентов [Ghayda R.A. et al., 2021; Martínez Chamorro E. et al., 2021], чаще всего визуализируется вместе с симптомом «матового стекла», реже является единственным признаком заболевания. Ojha V. et al. (2020) в систематическом обзоре отмечают, что консолидация в сочетании с «матовым стеклом» встречается в 44% случаев инфекции, изолированно – у 24% пациентов с COVID-19. Zhou X. et al. (2022) отметили, что на начальных стадиях заболевания изолированная визуализация консолидации встречается у 18% пациентов, а у 48% больных отмечается сочетание симптомов «матового стекла» и консолидации.

Расширение сосудов в зонах «матового стекла» является характерным симптомом инфекции COVID-19 и отражает наличие васкулопатии в сочетании с тромбозом *in situ* [Liu N. et al., 2020; Martínez Chamorro E. et al., 2021; Sharif P.M. et al., 2022]. По результатам метаанализа, проведенного Ghayda R.A. et al. (2021), данный симптом выделен как наиболее часто встречающийся у пациентов с COVID-19 (исследование включало 3768 пациентов). Хотя расширение сосудов в пораженной легочной ткани не является специфическим признаком инфекции SARS-CoV-2, наличие этого симптома позволяет дифференцировать изменения в легких при данной пневмонии от других вирусных поражений легочной ткани [Ghayda R.A. et al., 2021; Li Y., Xia L., 2020].

Ретикулярные изменения, чаще выявляемые в периферических отделах легких, могут визуализироваться изолированно, что чаще бывает при обратном развитии вирусной пневмонии. Также утолщение интерстиция может наблюдаться в структуре участка «матового стекла» в виде симптома «булыжной мостовой» [Кенц А.С. и др., 2021; Ghayda R.A. et al., 2021; Liu N. et al., 2020; Martínez Chamorro E. et al., 2021].

Существует ряд дополнительных КТ-признаков, выделенных на основании систематических обзоров и метаанализов [Игнатенко Г.А. и др., 2021; Кенц А.С. и др., 2021; Karimian M., Azami M., 2021; Martínez Chamorro E. et al., 2021; Ojha V. et al., 2020; Salehi S. et al., 2020; Sharif P.M. et al., 2022], которые могут визуализироваться на фоне типичных изменений COVID-19:

1. Симптом воздушной бронхограммы
2. Утолщение стенок бронхов и/или расширение бронхов в участке пораженной легочной ткани
3. Утолщение прилежащей к участку поражения плевры
4. КТ-симптомы организующейся пневмонии:
 - субплевральные тяжи, параллельные плевре;
 - симптом гало и обратного гало.

Некоторые авторы в качестве дополнительных признаков COVID-19 предлагают выделять лимфаденопатию [Martínez Chamorro E. et al., 2021] и наличие жидкости в плевральной полости [Bao C. et al., 2019].

На сегодняшний день увеличение медиастинальных лимфатических узлов не расценивается как типичный симптом COVID-19. Тем не менее, в систематическом обзоре Taweeseedt P.T., Surani S. et al. (2020) установлено, что лимфаденопатия визуализировалась у 2,8 – 54,8% пациентов с COVID-19 (1155 пациентов). Valette X. et al. (2020), Sardanelli F. et al. (2020) отмечают, что частота визуализации лимфаденопатии достоверно выше у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), этот признак ассоциирован с риском летального исхода. Авторы предположили, что увеличение медиастинальных лимфатических узлов может быть связано не

только с присоединением бактериальной инфекции, но с интенсивностью воспалительного ответа на инфицирование SARS-CoV-2. Поэтому они предлагают называть лимфаденопатию «неатипичным» симптомом COVID-19.

Существует также ряд КТ-симптомов, визуализация которых не характерна для COVID-19 и предполагает наличие альтернативного диагноза. К ним относится, например, локализация симптомов преимущественно в центральных и прикорневых отделах легких. По данным метаанализа Kariman M. et al. (2021), этот признак встречался всего в 3,9 % случаев (ДИ 1,4-10,6). Zhu Z.W. et al. (2020) отметили, что преимущественная локализация изменений в центральных отделах легких в сочетании с утолщением междольковых перегородок статистически чаще встречалась у пациентов с признаками сердечной недостаточности. Соответственно, данные изменения можно расценивать не столько как проявления вирусной пневмонии, сколько в качестве дебюта кардиогенного отека легких.

Нетипичными являются также изменения, не являющиеся морфологическим следствием ДАП и острого легочного повреждения: формирование полостей, очаговые изменения, симптом «дерева в почках», сегментарная или долевая консолидация, фиброзные изменения, в частности, симптом «сотового легкого» и тракционные бронхоэктазы.

1.2.3 Эволюция признаков поражения легких при инфекции COVID-19

Симптомы поражения легких при вирусной пневмонии SARS-CoV-2 эволюционируют в зависимости от патогенетического сценария течения заболевания COVID-19. Так, при развитии избыточного воспалительного ответа при оценке КТ в динамике могут быть выявлены симптомы ОРДС. При относительно благоприятном течении заболевания изменения в легких могут претерпевать как обратное развитие, с постепенным уменьшением объема, так и трансформироваться в организирующую пневмонию.

Хотя патоморфологически при ДАП выделяют всего 2 стадии, для удобства оценки рентгенологической динамики течение COVID-19 условно подразделяют на 4 стадии (в некоторых исследованиях – на 5): 1) ранняя (0-4 сутки); 2) стадия прогрессирования (5-8 сутки); 3) пиковая (9-13 сутки); 4) разрешения/рассасывания (>14 суток) [Bernheim A. et al., 2020; Hosseiny M. et al., 2020; Jin Y.H. et al., 2020].

Первые три стадии отражают преобладающее течение процессов экссудативной фазы ДАП. При этом у большинства пациентов начальные минимальные патоморфологические изменения, развивающиеся в первые два дня заболевания, на КТ не выявляются [Мелехов А.В. и др., 2021; Первушкин С.С. и др., 2022; Bernheim A. et al., 2020; Hosseiny M. et al., 2020; Jin C. et al., 2020; Lomoro P. et al., 2020; Yang R. et al., 2020].

В ранней стадии появляются типичные фокусы снижения пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла», располагающиеся субплеврально, часто округлой формы [Kooraki S. et al., 2020; Li K. et al., 2020; Lomoro P. et al., 2020]. Нередко на фоне «матового стекла» визуализируется утолщенный внутريدольковый, реже междольковый, интерстиций. В некоторых случаях уже на ранней стадии можно увидеть участки консолидации. По мнению некоторых авторов, это можно расценить как неблагоприятный прогностический признак [Lomoro P. et al., 2020].

Стадия прогрессирования характеризуется нарастанием площади поражения, появлением в структуре матового стекла участков консолидации различной формы, усилением выраженности ретикулярных изменений, появлением симптома «булыжной мостовой» [Омарова Ж.Р. и др., 2022; Kooraki S. et al., 2020; Li K. et al., 2020; Lomoro P. et al., 2020]. По данным Liu N. et al. (2020), Wang Y. et al. (2020), максимальная частота визуализации «булыжной мостовой» наблюдается на 6-11 сутки заболевания. Этой рентгенологической стадии соответствует прогрессирование ДАП: увеличение количества внутриальвеолярного экссудата, продолжающееся формирование гиалиновых мембран.

Максимальной распространенности изменения в легких достигают на 9 сутки заболевания [Shen C. et al., 2020], что рассматривается как начало пиковой стадии заболевания, когда начинает преобладать пролиферативная фаза ДАП. Отмечается дальнейшее уплотнение пораженных участков паренхимы легких, расширение просветов бронхов, появление характерных линейных участков консолидации, уплотнения перилобулярного интерстиция различной степени выраженности.

Однако при оценке рентгенологической картины прогрессирующей и пиковой стадий могут возникнуть трудности, поскольку, согласно данным литературы, в этот же временной промежуток на 7-10 сутки заболевания, возможно развитие избыточного воспалительного ответа, цитокинового шторма и тяжелого ОРДС [Ревитшвили А.Ш. и др., 2020; Ратникова А.К. и др., 2021; Dupont A. et al., 2021; Henderson L.A. et al., 2020]. Появление новых участков «матового стекла», нарастание распространенности консолидации и выраженности ретикулярного паттерна свойственно ОРДС, так же как и «естественному» развитию патологического процесса в легких при COVID-19. В этом случае необходимо учитывать дополнительные характеристики КТ симптомов: их распространенность, расположение, сочетание с другими изменениями. Так, при развитии ОРДС протяженность участков «матового стекла» значительно преобладает над консолидацией, отдельные участки «матового стекла» сливаются вплоть до субтотального поражения легких, изменения располагаются без преобладающего распределения, иногда можно отметить вздутие базальных сегментов и градиент уплотнений в зависимости от положения пациента [Cereda M. et al., 2019; Pesenti A. et al., 2016; Stefanidis K. et al., 2020]. В таблице 1.3 представлены варианты эволюции рентгенологической картины в зависимости от течения COVID-19.

При отсутствии гипервоспалительного ответа с развитием полиорганной недостаточности и ОРДС эволюция рентгенологической картины вирусной пневмонии SARS-CoV-2 может следовать нескольким сценариям.

Таблица 1.3 - Типичные изменения в легких на КТ в динамике развития COVID-19 пневмонии

Динамика процесса	КТ признаки
Начальные проявления (0-4 сутки): ранняя стадия	• Двусторонние субплевральные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», иногда в сочетании с консолидацией, чаще округлой формы • Двусторонние округлые перибронховаскулярные участки уплотнения по типу «матового стекла» иногда в сочетании с консолидацией • Возможно утолщение внутридолькового и междолькового интерстиция • В первые 3 дня – возможно отсутствие изменений в легких
Естественное (стабильное) течение COVID-19 (5-13 сутки): прогрессирующая и пиковая стадии	• Незначительное нарастание протяженности изменений, объем «матового стекла» < объема консолидации • Начало эволюции «матового стекла» в консолидацию • Уменьшение размеров уплотнений в легочной ткани • Увеличение выраженности ретикулярных изменений, визуализация симптома «булыжной мостовой» • Формирование картины организующейся пневмонии
Отрицательная динамика: развитие ОРДС (обычно на 6-10 сутки)	• Значительное увеличение протяженности участков уплотнения по типу «матового стекла» с тенденцией к слиянию вплоть до субтотального поражения легких • Объем консолидации < объема «матового стекла» • Вздутие базальных сегментов • Градиент уплотнений в зависимости от положения пациента (на спине, на животе) • Симптом воздушной бронхографии • Увеличение выраженности ретикулярных изменений, появление симптома «булыжной мостовой»
Отрицательная динамика: появление признаков других патологических процессов	• левожелудочковая недостаточность (двухстороннее утолщение междолькового интерстиция, расширение сосудов, утолщение перибронховаскулярного интерстиция, новые участки «матового стекла», преимущественно в прикорневых отделах легких, двусторонний плевральный выпот); • бактериальная пневмония (долевая/сегментарная консолидация, симптомы инфекционного бронхоолита, заполнение содержимым просветов бронхов, формирование полости, односторонний плевральный выпот) • ТЭЛА (визуализация тромба в легочной артерии, участок инфарктной пневмонии, односторонний плевральный выпот) • пневмоторакс и пневмомедиастинум
Разрешение (>14 суток)	• Уменьшение протяженности участков консолидации и «матового стекла» (длительность стадии разрешения > клинического выздоровления) • Разрешение симптомов организующейся пневмонии • Формирование остаточных изменений в легочной ткани: соединительнотканых тяжей, локальных участков пневмофиброза

1. Уменьшение распространенности патологических изменений, обратная трансформация консолидации в «матовое стекло» с последующим разрешением и, соответственно, восстановление воздушности легочной паренхимы. Напоминает обычное разрешение внебольничной пневмонии.

2. Уплотнение участков «матового стекла» с постепенным уменьшением их протяженности – формирование типичной картины организующейся пневмонии.

3. Сохранение или нарастание распространенности патологических изменений в легочной ткани с последующим появлением типичной картины или отдельных признаков организующейся пневмонии.

Первые два варианта не представляют затруднений для оценки динамики патологического процесса в легких и однозначно свидетельствуют о разрешении вирусного поражения легких. Первый сценарий с уменьшением объема изменений наиболее благоприятен, поскольку обычно при таком рентгенологическом течении COVID-19 в легких отсутствуют остаточные изменения. Второй вариант отражает течение репаративной фазы ДАП с формированием грануляционной ткани, следовательно с развитием организующейся пневмонии. Данный процесс оказывается более длительным и потенциально может сопровождаться формированием остаточных изменений в легких. Его длительность не коррелирует с клинической картиной, изменения в легочной ткани могут быть визуализированы и после выздоровления пациента. Долгосрочный прогноз таких изменений пока затруднен в силу отсутствия достаточного количества объективных сведений [Gao Y. et al., 2021; Liu N. et al., 2020; Ojha V. et al., 2020; Shen C. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020].

Организуемая пневмония является стандартной реакцией легочной ткани на повреждение. Гистологически она напоминает грануляционную ткань, формирующуюся, например, при глубоком порезе кожи и подкожно-жировой клетчатки [Kligerman S.J. et al., 2013]. На КТ может проявляться рядом типичных признаков: периферическими (субплевральными) и/или перибронхиальными участками консолидации и/или «матового стекла»,

которые в 11-24% случаев могут быть мигрирующими, утолщением перилобулярного интерстиция, фиброзными тяжами, расположенными параллельно плевре, симптомом ободка (halo sign) или обратного ободка (reversed halo/atoll sign) [Baque-Juston M. et al., 2014; Zare Mehrjardi M. et al., 2017].

Однако организующаяся пневмония не всегда визуализируется на КТ в виде вышеперечисленных типичных симптомов. Это связано с особенностями предшествующего воспалительного процесса (например, воспаление только альвеолярных стенок, без скопления экссудата в просветах альвеол) и его интенсивностью, выраженностью формирования грануляционной ткани и характером ее распределения (равномерно во всей пораженной легочной ткани или, например, только вокруг бронхиол), фазой организующейся пневмонии. Последнее объясняется тем, что в начале грануляционная ткань полностью может заполнять все пораженные альвеолы. По мере выздоровления и снижения интенсивности формирования соединительной ткани альвеолы начинают восстанавливать свою воздушность [Baque-Juston M. et al., 2014; Zare Mehrjardi M. et al., 2017]. Поэтому на КТ эта ткань может проявляться также в виде линейных участки консолидации, напоминающих по форме дисковидный ателектаз, но содержащих воздушную бронхограмму, очагов до 10 мм в диаметре, расположенных по ходу бронховаскулярных пучков, дилатации бронхов и утолщения их стенок [Baque-Juston M, Pellegrin A. et al., 2014].

1.2.4 Оценка выраженности тяжести поражения легких COVID-19 по рентгенологическим признакам

В литературе на сегодняшний день представлены результаты исследований, в которых рассмотрены критерии оценки рентгенограмм и компьютерных томограмм у пациентов с COVID-19. Прежде всего это связано с необходимостью точной и универсальной оценки рентгенологических симптомов у пациентов с вирусной пневмонией SARS-CoV-2, которая коррелировала бы с клинической тяжестью состояния и помогала бы при

прогнозировании течения заболевания [Borghesi A., Maroldi R., 2020; Litmanovich D.E. et al., 2020; Wong H.Y. et al., 2020].

В таблице 1.4 представлен обзор имеющихся рентгенографических шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19. Все авторы используют передне-задние или задне-передние проекции и разделяют легочные поля на ряд зон. Поскольку анатомическое разделение легких по долях на рентгенограмме легких в прямой проекции затруднительно, исследователи используют другие анатомические ориентиры: дугу аорты или границы корней легких. На сегодняшний день ни одна из представленных в таблице шкал не рекомендована к обязательному использованию ассоциациями рентгенологов. Это связано с тем, что основным рентгенологическим инструментом диагностики вирусной пневмонии SARS-CoV-2 является КТ и оценить валидность рентгенографических шкал для прогнозирования течения инфекции и тактику лечения затруднительно.

Несмотря на значительное количество работ, описывающих изменения в легких при вирусной пневмонии SARS-CoV-2, прогностическая значимость выявляемых КТ симптомов дискуссионна [Бао С. et al., 2020]. В связи с этим предпринят ряд попыток объективизировать оценку тяжести COVID-19 на основании данных КТ путем применения различных полуколичественных шкал (таблица 1.5).

Следует отметить, что большинство представленных в литературе шкал учитывают только распространенность изменений в легких, не принимая во внимание характер визуализируемых симптомов [Морозов С.П. и др., 2020; Liu N. et al., 2020; Lyu P. et al., 2020]. Шкалы «Объем поражения при КТ», общего индекса тяжести, индекса КТ легких исследований сравнили Elmokadem A.H. et al. (2022), Inoue A. et al. (2022).

Шкалу «Объем поражения при КТ» заболевания предложили Yang R. et al. (2020) в начале пандемии COVID-19 на основании адаптации метода оценки, использованного при эпидемии SARS в 2005 г. [Chang Y.C. et al., 2005].

Таблица 1.4 - Рентгенографические шкалы оценки тяжести поражения легких

Шкала	Зонирование	Оценка объема поражения	Оценка рентгенологических симптомов	Баллы, min-max
SARI	Нет	нет	1 – норма; 2 – очаги ателектазов и/или гиперинфляция и/или утолщение стенок бронхов; 3 – фокальная консолидация; 4 – мультифокальная консолидация; 5 – диффузные изменения	0-5
RALE	Каждое легкое – 2 зоны (всего – 4 зоны) Граница - горизонтальная линия по нижней границе левого главного бронха	0 баллов – нормальная картина; 1 – 1-25%; 2 – 26-50%; 3 – 51-75% 4 - >75% поражения	Интенсивность затенения легочной ткани: 1 балл – минимальная 2 балла – средняя 3 балла – значительная	0-48
		В каждой зоне значения перемножаются		
Оценка тяжести по Litmanovich D.E.et al. (2020)	Каждое легкое – 3 зоны (всего – 6 зон) Нижняя граница верхней трети – по верхнему краю правого корня легкого, средней трети – нижний край нижней правой легочной вены (или структур корня легкого)	1 балл – наличие изменений в 1-2 зонах 2 балла – локализация изменений в 3-4 зонах 3 балла – наличие изменений в >4 зонах	Нет	0-3
Рентгенографический индекс	Каждое легкое – 3 зоны (всего – 6 зон) Нижняя граница верхней трети – по нижней стенке дуги аорты, средней трети – нижний край нижней правой легочной вены (или структур корня легкого)	Нет	0 – нет изменений 1 – интерстициальные инфильтраты 2 – интерстициальные и альвеолярные инфильтраты (преимущественно интерстициальные) 3 – интерстициальные и альвеолярные инфильтраты (преимущественно альвеолярные)	0-18

Таблица 1.5 - КТ шкалы оценки тяжести поражения легких

Шкала	Зонирование	Оценка объема поражения, %	Оценка рентгенологических симптомов	Балл, (min-max)
«Объем поражения при КТ» [Yang R. et al., 2020]	По сегментам с разделением переднего базального сегмента левого легкого на передний и базальный отделы (всего 20 сегментов)	1 балл - <50% паренхимы сегмента 2 балла - >50% паренхимы сегмента	нет	0-40
Общий индекс тяжести [Li K. et al., 2020]	По долям легких (всего 5 долей)	1 балл – 1-25% 2 балла – 26-50% 3 балла – 51-75% 4 балла - >75%	нет	0-20
Индекс КТ легких [Li K. et al., 2020]	По долям легких (всего 5 долей)	1 балл – < 5% 2 балла – 6-25% 3 балла – 26-50% 4 балла – 51-75% 5 баллов - >75%	нет	0-20
«Объем поражения при КТ» по Feng F. et al. (2014)	Каждое легкое – 3 зоны (всего – 6 зон). Нижняя граница верхней трети – по карине. Нижняя граница средней трети – по нижней легочной вене	1 балл – 1-25% 2 балла – 26-50% 3 балла – 51-75% 4 балла - >75%	1 балл – Норма 2 балла – «Матовое стекло» 3 балла – Консолидация	0-72
		В каждой зоне значения перемножаются		
Визуальная шкала [Временные методические рекомендации., 2021]	Нет (допустимо оценивать каждое легкое в отдельности)	1 балл – 1-25% 2 балла – 26-50% 3 балла – 51-75% 4 балла - >75%	нет	0-4

Целью разработки этого показателя являлась объективизация оценки состояния пациентов при решении вопроса о необходимости госпитализации. Авторы протестировали «Объем поражения при КТ» на 102 пациентах с COVID-19 (53 мужчины, 49 женщин, 15-79 лет), у 84 из которых было заболевание легкой степени тяжести, у 18 COVID-19 - тяжелая форма. Оптимальное пороговое значение объема поражения при КТ для идентификации тяжелого течения COVID-19 составило 19,5 балла (чувствительность 83%, специфичность 94%). Среднее значение

внутриклассового коэффициента корреляции составило 0,936, медиана – 0,925 для 102 пациентов [Yang R. et al., 2020].

Общий индекс тяжести заболевания был предложен Li K. et al. (2020). Целью разработки данного метода было изучение взаимосвязи рентгенологических и клинических манифестаций заболевания. В работе авторы обследовали 78 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. КТ органов грудной клетки оценивались двумя рентгенологами со стажем работы более 5 лет. Авторы показали, что для верификации тяжелого течения COVID-19 пороговым значением является 7,5 балла (чувствительность 82,6%, специфичность 100%, внутриклассовый коэффициент корреляции 0,976) [Li K. et al., 2020].

Индекс КТ легких был предложен Li K. et al. (2020) в марте 2020 г. с целью выделения объективных рентгенологических признаков, позволяющих проводить дифференциацию между легкими и тяжелыми случаями COVID-19. Пороговое значение для идентификации тяжелого течения COVID-19 составляет 7 баллов (чувствительность 80%, специфичность 82,8%).

Визуальная шкала оценки степени тяжести COVID-19 отличается от предыдущих отсутствием зонирования легких, хотя допустимо оценивать степень распространенности поражения легких отдельно для каждого легкого. Данная шкала рутинно используется для оценки степени поражения легочной ткани согласно действующим Методическим рекомендациям [Временные методические рекомендации, 2020].

В работах Морозова С.П. и др. (2020) показана высокая прогностическая значимость данной шкалы для прогноза летального исхода у пациентов с COVID-19, при этом была продемонстрирована не только ценность шкалы в качестве предиктора, но также ее практическая значимость для ведения пациентов в рутинной клинической практике.

Единственная шкала, учитывающая не только распространенность поражения легких, но и характеристику КТ симптомов, - «Объем поражения при КТ» по Feng F. et al. (2014), разработанный в период эпидемии птичьего

гриппа (H7N9) и адаптированный Yuan M. et al. (2020) для оценки рентгенологической степени тяжести пациентов с COVID-19.

При оценке тяжести пневмонии, вызванной вирусом гриппа H7N9, данная шкала продемонстрировала хорошую предсказательную способность. При значениях выше 21 (из 72 возможных баллов) прогноз летального исхода выполнялся с чувствительностью 86% и специфичностью 73% ($AUC = 0,833$). В работе Yuan M. et al. (2020) оптимальный порог чувствительности для прогнозирования летального исхода при COVID-19 составил 21,5 балла, то есть практически не отличался от порогового значения, полученного Feng F. et al. (2014). Значения чувствительности показателя также практически не отличались (85,6% у Yuan M. et al. (2020), 86% у Feng F. et al., 2014), а специфичность данной шкалы была выше при применении ее для оценки тяжести поражения легких при COVID-19 (84,5% у Yuan M. et al., 2020, 73% у Feng F. et al., 2014).

Следует отметить, что до настоящего времени не была проведена сравнительная оценка данного индекса с другими шкалами, поэтому не представляется возможным охарактеризовать его диагностическую ценность относительно предсказательной способности других шкал.

1.3. Возможности, методология и методы прогноза тяжести и исходов инфекции SARS-CoV-2

1.3.1 Связь рентгенологической картины легких при COVID-19 с клинической тяжестью заболевания

КТ органов грудной клетки, выполняемая у пациентов с вирусной пневмонией SARS-CoV-2, дает возможность косвенной оценки прогноза течения заболевания и не является инструментом оценки тяжести течения COVID-19 [Синицын В.Е. и др., 2020]. Степень тяжести COVID-19, определяемая на КТ легких, согласно Временным методическим

рекомендациям, на основании распространенности поражения, не всегда прямо коррелирует с клинической степенью тяжести состояния пациента.

В частности, Gao Y. et al. (2021) провели анализ динамики рентгенологически изменений и клинических проявлений COVID-19, выделив группы с и без ухудшения КТ-картины, которое определялось как нарастание объема уплотнения легочной ткани. Авторы отметили, что достоверных различий частоты ухудшения клинического состояния пациентов с наличием или отсутствием рентгенологического ухудшения выявлено не было. Исследователи сделали заключение, что для пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 динамическая оценка КТ не имеет прогностической значимости. При этом было отмечено, что независимо от наличия рентгенологического ухудшения при проведении динамической КТ (стандартно на 10 сутки пребывания в стационаре) у всех пациентов с «типичным» течением вирусной пневмонии SARS-CoV-2 не было зарегистрировано клинического ухудшения состояния.

Эти данные были подтверждены исследованиями Hu X. et al. (2020), Kumar H. et al. (2021), Zhang B. et al. (2020), которые показали, что некоторые пациенты с распространенным поражением легких не имеют выраженных признаков дыхательной недостаточности, и срок их пребывания в стационаре короче, чем у других пациентов с сходной КТ-картиной. Вероятно, это объясняется предрасположенностью к гипервоспалительному ответу и, соответственно, к развитию «цитокинового шторма», являющемуся ведущей причиной неблагоприятного течения COVID-19 [Chen L.Y. et al., 2020].

Таким образом, как распространенность поражения легких при COVID-19 не всегда достоверно отражает клиническую степень тяжести заболевания, так и КТ-симптомы не всегда демонстрируют связь с клиническим течением болезни. Вероятно, это связано с тем, что всего три КТ-симптома – консолидация, «матовое стекло» и ретикулярные изменения – отражают весь спектр патоморфологических процессов ДАП, что обуславливает отсутствие

статистически достоверных связей между показателями клинической и рентгенологической картины COVID-19 [Kligerman S.J. et al., 2013].

Тем не менее, по результатам метаанализа do Nascimento B. et al. (2020) было отмечено, что частота выявления «матового стекла» снижается с повышением клинической степени тяжести COVID-19 с ~ 90% до 40-47%. Также, как и при вирусной пневмонии, вызванной вирусами SARS и MERS, частота проявлений симптома «матового стекла» продемонстрировала сильную связь с клинической тяжестью заболевания. Saburi A. et al. (2020) отмечает, что у всех пациентов с легким течением COVID-19 начальные проявления вирусной пневмонии представляли собой небольшие субплевральные участки «матового стекла» в отличие от пациентов с более тяжелым течением COVID-19, у которых уже на начальных стадиях заболевания могли визуализироваться участки консолидации.

В других исследованиях было установлено наличие ассоциации консолидации и степени тяжести заболевания [Arentz M. et al., 2020; ; Liu K.C. et al., 2020; Yuan M. et al., 2020]. Однако другие авторы не обнаружили связи между клинической тяжестью заболевания и частотой визуализации консолидации [Li K. et al. 2020; Li Y., Xia L., 2020; Zhou S. et al., 2020]. Это вероятнее всего связано с тем, что консолидация также отражает естественную эволюцию изменений в легких при ДАП: трансформацию начальных явлений альвеолита в более выраженное воспаление со скоплением в альвеолах фибринозного экссудата. Таким образом, если пациенты, включенные в исследование, находятся на более поздних стадиях болезни, то консолидация – характерный признак заболевания, встречающийся у большинства из них, как с тяжелым течением заболевания, так и со стабильным состоянием.

Визуализация ретикулярных изменений также продемонстрировала неоднозначные результаты. Например, по результатам метаанализа, проведенного Borges do Nascimento I.J. et al. (2020), не отмечено связи утолщения интерстиция со степенью клинической тяжести заболевания, однако в других исследованиях были установлены подобные ассоциации [Feng Z. et al.,

2020; Li K. et al., 2020; Martínez Chamorro E. et al., 2021; Zhang N. et al., 2020]. В частности, было показано, что у пациентов с более тяжелым клиническим течением COVID-19 статистически значимо чаще выявляется симптом «булыжной мостовой» [Feng Z. et al., 2020; Gao Y. et al., 2021; Revel M.P., 2020].

Обнаруживаемую в ряде исследований клиничко-рентгенологическую диссоциацию и невозможность однозначной трактовки рентгенологических изменений в легких при COVID-19 подтверждают результаты КТ асимптоматичных пациентов с верифицированной инфекцией SARS-CoV-2. Визуализация изменений в легких у асимптоматичных пациентов и пациентов с легкими симптомами COVID-19 отмечается достаточно часто. Так, в исследовании Varble N. et al. (2021) симптом уплотнения легочной ткани в виде «матового стекла» и/или консолидации обнаружены у 2/3 участников исследования. Также Inui S. et al. (2020) установили, что у 54% пациентов с бессимптомным течением COVID-19 присутствовали изменения в легких на КТ. Наиболее часто встречающимся симптомом у асимптоматичных пациентов был симптом «матового стекла» [Ali R.M., Ghonimy M.B., 2020; Borges do Nascimento I.J. et al., 2020].

1.3.2 Прогностическая значимость КТ-симптомов инфекции COVID-19

На сегодняшний день в литературе не представлено единой концепции, предусматривающей выбор определенных прогностических рентгенологических критериев, которые наравне с клиническими критериями оценки тяжести COVID-19 обладали бы высокой предсказательной способностью в отношении неблагоприятного исхода заболевания. Это свидетельствует о вероятном комплексном влиянии факторов, выявляемых при клиничко-лабораторном и рентгенологическом обследовании, на течение COVID-19.

Так, Chung M. et al. (2020) и Li K. (2020) указывают на общую тенденцию, согласно которой распространенность поражения легких,

оцененная по ряду полуколичественных шкал, положительно коррелирует с тяжестью состояния пациента. Zhang N. et al. (2020) отмечают, что средняя распространенность поражения легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19 составляет 2.2 ± 0.9 балла (по четырехбалльной шкале), при этом у 98% таких больных в патологический процесс вовлечены все доли легких.

Yamada D. et al. (2022) исследуя КТ характеристики 69 пациентов с COVID-19, отмечают, что визуализация двухстороннего диффузного поражения легких при поступлении в стационар ассоциирована с более длительной интубацией, частотой пребывания в ОРИТ и чаще наблюдалась у пациентов с летальным исходом COVID-19 в отличие от наличия такого признака, как периферическое распространение изменений на КТ. Исследователи квалифицировали паттерн распространения изменений в легких в качестве независимого предиктора интубации и, следовательно, тяжелого течения COVID-19.

Симптом уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» считается наиболее часто встречающимся у пациентов с вирусной пневмонией SARS-CoV-2 на начальных стадиях заболевания. Однако, при тяжелом и критическом течении COVID-19 уже на раннем этапе заболевания достоверно чаще визуализируются участки консолидации, которые могут сочетаться с «матовым стеклом» или быть единственным рентгенологическим симптомом. Таким образом, преобладание консолидации на КТ легких, выполненной в начальной стадии заболевания является неблагоприятным прогностическим признаком [Li K. et al., 2020; Lyu P. et al., 2020].

Jin C. et al. (2020) отмечают, что при диффузном распространении повреждения в начале заболевания, с преобладанием консолидации с/без симптома «матового стекла» изменения в легких быстро эволюционировали, с дальнейшим увеличением площади распространения, появлением ретикулярных изменений, в том числе в виде симптома «булыжной мостовой», на фоне сопутствующего прогрессирующего ухудшения состояния пациента. Таким образом, визуализация консолидации в качестве преобладающего

паттерна при поступлении пациента в стационар – неблагоприятный прогностический признак, связанный с летальным исходом в течение 7 дней (ОШ= 18,90, 95% ДИ 1,91–186,60, $p=0,012$).

Li Y. et al. (2020) оценили объем консолидации при первичной КТ легких в качестве наиболее точного прогностического параметра летального исхода COVID-19. Другим симптомом, который при визуализации в начальной стадии заболевания расценивается как прогностический неблагоприятный, является симптом «булыжной мостовой» [Revel M.P. et al., 2020]. Gao Y. et al. (2021) подтверждают данный факт, указывая, что ранняя визуализация ретикулярных изменений является неблагоприятным прогностическим признаком. Вероятно, ранняя визуализация симптома «булыжной мостовой» в контексте ДАП отражает частичное заполнение альвеол патологическим субстратом и развитие интерстициального отека, вызванного значительным нарушением проницаемости капилляров [De Wever W. et al., 2011]. Таким образом, утолщение междольковых перегородок при симптоме «булыжной мостовой» в данном случае является следствием выраженного эндотелиального повреждения. Подобная гипотеза была выдвинута в работе Feng Z. et al. (2020), где было показано, что в группе пациентов с клиническим ухудшением симптом «булыжной мостовой» визуализировался статистически значимо чаще (у 53% пациентов) по сравнению с группой пациентов со стабильным течением COVID-19 (27% пациентов). При этом авторы не оценивали представленность симптома ретикулярных изменений изолированно, без связи уплотнением легочной ткани по типу «матового стекла». Подобная закономерность прослежена в ряде других работ, что дает основания предполагать, что появление интерстициальных изменений, в сочетании с симптомом «матового стекла» или изолированно, может являться важным рентгенологическим маркером для прогнозирования ухудшения состояния пациента и неблагоприятного течения COVID-19 [Li K. et al., 2020; Martínez Chamorro E. et al., 2021; Zhang N. et al., 2020].

Liu N. et al. (2020) отмечают, что при проведении КТ органов грудной клетки в динамике у пациентов с тяжелым течением COVID-19 частота встречаемости консолидации и симптома «булыжной мостовой» возрастала пропорционально снижению частоты визуализации симптома «матового стекла». Эти данные согласуются с результатами исследований Shen C. et al. (2019), Li M. et al (2020), Shi H. et al. (2020), отметивших в своих работах аналогичную закономерность эволюции КТ-симптомов при COVID-19.

Li K. et al. (2020), Zhao W. et al. (2020), также обращают внимание на наличие у пациентов с неблагоприятным течением COVID-19 дилатации бронхов в зоне поражения. Исследователи выдвинули гипотезу о том, что данный симптом может являться отражением выраженности нарушения архитектоники легочной ткани на фоне вирусного воспаления.

1.3.3 Биомаркеры тяжести течения и исхода заболевания

В таблице 1.6 представлены изменения основных лабораторных показателей у пациентов с COVID-19.

Таблица 1.6 – Значения биомаркеров у пациентов с тяжелым течением COVID-19

Гематологические маркеры		Биохимические маркеры		Коагуляция	Воспалительные биомаркеры
↓	↑	↓	↑	↑	↑
Лимфоциты Тромбоциты Эозинофилы Т клетки В клетки NK клетки	Лейкоциты Нейтрофилы Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	Общий белок Альбумин	АЛТ АСТ ЛДГ КФК Креатинин Общий билирубин Мочевина Миоглобин Сердечный тропонин I Глюкоза	Д-димер Протромбиновое время	СРБ СОЭ ПКТ Ферритин Цитокины (ИФН-γ, ФНО-α) Интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-10)

По данным ряда исследований, изменения уровней маркеров воспаления отражает течение распространенной васкулопатии и нарушения коагуляции при

рассматриваемой патологии – процессов, лежащих в основе патогенеза мультиорганного повреждения [Katzenschlager S. et al., 2021; Ponti G. et al., 2020].

СРБ – рутинно используемый маркер воспаления, который вырабатывается печенью в ответ при стимуляции продукции интерлейкина (ИЛ)-6. В большинстве случаев степень нарастания СРБ соотносится с интенсивностью воспалительного ответа. Поскольку SARS-CoV-2 может вызвать у некоторых пациентов реакцию гипервоспаления с развитием «цитокинового шторма», септического шока, нарушений коагуляции и полиорганной недостаточности, уровень СРБ может коррелировать со степенью тяжести COVID-19 [Danwang C. et al., 2020; Feng Z. et al., 2020; Liu Y. et al., 2020; Ponti G. et al., 2020]. В систематическом обзоре Kermali M. et al. (2020) показано, что уровень СРБ в группах пациентов с тяжелым течением COVID-19, а также с летальным исходом заболевания, был статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов с менее тяжелым течением коронавирусной инфекции.

Многие исследователи отмечают, что концентрация иммунологических маркеров воспаления (ферритин, цитокины и интерлейкины), в частности ИЛ-6, статистически значимо выше в как в группах пациентов с летальным исходом COVID-19, так и с тяжелым течением заболевания, по сравнению с соответствующими уровнями у выживших пациентов и группой пациентов с менее тяжелым течением заболевания [Henry B.M. et al., 2020; Mehta P. et al., 2020]. Показана важность оценки ИЛ-6 как прогностического маркера неблагоприятного исхода COVID-19, а также эффективность использования данного показателя при мониторинге ответа пациента на лечение [Henry B.M. et al., 2020; Tian W. et al., 2020; Zeng F. et al., 2020].

Отмечается также повышение уровня других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α) у пациентов с COVID-19 [Catanzaro M. et al., 2020; D'Ardes D. et al., 2020; Samprathi M. et al., 2021]. Однако их терапевтическая и прогностическая значимость не изучены.

Ферритин является неоднозначным маркером прогноза тяжести COVID-19, в отношении его значимости мнения исследователей расходятся. Так, Bellmann-Weiler R. et al. (2020), Lin Z. et al. (2020) установили слабую связь уровня ферритина с необходимостью госпитализации в ОРИТ, потребностью в проведении ИВЛ и летальным исходом при COVID-19. В то же время в метанализе Huang I. et al. (2020) показана прогностическая ценность ферритина для предсказания тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания.

Прокальцитонин (ПКТ) – гликопротеин, пропептид, в нормальных условиях синтезирующийся С-клетками щитовидной железы в минимальном количестве, не детектируемом аппаратом ($<0,1$ нг/мл). При воздействии экзотоксинов и провоспалительных цитокинов его синтез увеличивается, при этом происходит не только в щитовидной железе, но и в печени, поджелудочной железе, почках, легких, кишечнике и даже в лейкоцитах [Ponti G. et al., 2020].

Следует отметить, что некоторые цитокины, например ИФН- γ , вырабатываемые при вирусной инфекции, снижают синтез ПКТ. Поэтому высокие концентрация ПКТ может служить важным диагностическим маркером при дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции. В работе Chen X. et al. (2020) отмечается, что увеличение значения ПКТ почти в 5 раз повышает риск летального исхода у пациентов с COVID-19 (ОШ = 4,76; 95% ДИ = 2.74–8.29).

Lippi G. et al. (2020) по результатам метанализа подтвердили, что у пациентов с неосложненным течением COVID-19 значения ПКТ обычно остаются в пределах референсных значений, а повышение его концентрации свидетельствует о развитии бактериальной суперинфекции или является признаком гипервоспалительного ответа. Необходимо учитывать, что изолированное повышение ПКТ не является надежным прогностическим маркером течения инфекционного заболевания, поскольку может быть связано с наличием коморбидной патологии и должно рассматриваться исключительно в общем клиническом контексте [Yunus I. et al., 2018].

В первые дни заболевания концентрация лимфоцитов остается нормальной или незначительно сниженной. Прогностически важными считаются показатели уровня лимфоцитов на 7-14 сутки заболевания. Развитие лимфопении в данные сроки указывает на начало «цитокинового шторма» и коррелирует с клиническим ухудшением состояния больных COVID-19 [Ponti G. et al., 2020; Samprathi M., Jayashree M., 2021; Tan C. et al., 2020]. Лимфопения связана с повышенным расходом лимфоцитов на периферии, дисрегуляцией, связанной с истощением цитотоксических лимфоцитов, прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2 и сопутствующим лактат-ацидозом, который ингибирует синтез лимфоцитов [Danwang C. et al., 2020; Ponti G. et al., 2020; Soraya G.V., Ulhaq Z.S., 2020]. Malik P. et al. (2021) показали, что лимфопения (количество лимфоцитов $< 1500/\text{мкл}$) ассоциирована с повышением риска летального исхода в 3 раза ($\text{ОШ} = 3,33$; 95% ДИ: 2.51–4.41; $p < 0,001$).

Не только лимфопения может быть расценена как неблагоприятный гематологический прогностический фактор. Qin C. et al. (2020) проанализировали маркеры иммунной дисрегуляции у 450 пациентов с COVID-19 и установили, что у пациентов с тяжелым течением заболевания отмечается не только более низкий уровень лимфоцитов, но и более высокий уровень нейтрофилов и нейтрофильно-лейкоцитарное отношение, сниженное количество моноцитов, эозинофилов и базофилов по сравнению с легкими случаями течения COVID-19 [Qin C. et al., 2020].

Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение – показатель, базирующийся на отношении числа нейтрофилов к количеству лимфоцитов, референсные значения которого находятся в диапазоне от 1 до 3. Он получил широкое применение как один из прогностических маркеров неблагоприятного течения некоторых онкологических заболеваний, а также в оценке риска летального исхода острой сердечно-сосудистой патологии и инфекционных процессов [Болдырева С.Ю., 2021; Moosazadeh M. et al., 2019]. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение рассматривается как один из надежных

прогностических маркеров неблагоприятного исхода COVID-19 [Kermali M. et al., 2020; Qin C. et al., 2020].

Поскольку уровень тромбоцитов – давно известный независимый предиктор летального исхода у пациентов, находящихся в ОРИТ, его также пытаются использовать для прогноза неблагоприятного течения COVID-19 [Hui P. et al., 2011; Khurana D. et al., 2017; Vanderschueren S. et al., 2000]. В ряде работ показано, что тромбоцитопения – прогностический маркер ухудшения состояния и неблагоприятного прогноза COVID-19 [Danwang C. et al., 2020; Ponti G. et al., 2020; Samprathi M., Jayashree M., 2021].

Уменьшение количества тромбоцитов связывают с прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2 на клетки костного мозга и ингибированием синтеза тромбоцитов, а также с повышенным потреблением тромбоцитов в связи с нарушениями коагуляции, связанными в первую очередь с эндотелиальным повреждением [Gajendra S., 2022].

Д-димер – продукт распада фибрина является маркером активации коагуляции и фибринолиза [Kermali M. et al., 2020]. В большом количестве сообщений продемонстрирована важность определения Д-димера для прогноза течения COVID-19 [Danwang C. et al., 2020; Huang I. et al., 2020; Samprathi M., Jayashree M., 2021; Zhang L. et al., 2020]. Terpos E. et al. (2020) показали, что состояние гиперкоагуляции регистрировалось практически у всех пациентов, скончавшихся от COVID-19. Удлиненное протромбиновое время, высокие значения Д-димера на фоне выраженной тромбоцитопении – маркеры развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В работах Danwang C. et al. (2020), Kermali M. et al. (2020), Samprathi M. et al. (2021), Zhang Z.L. et al. (2020) была показана связь значений Д-димера и протромбинового времени с высокой вероятностью летального исхода инфекции COVID-19.

При развитии полиорганной недостаточности повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ассоциировано с критическими изменениями в параметрах, отражающих почечную функцию (мочевина, креатинин) [Ponti G. et al., 2020]. Эти сдвиги

являются маркерами повреждения гепатоцитов. По данным литературы, поражение печени при COVID-19 происходит чаще при вторичном воздействии, в частности, при развитии системного воспалительного ответа и гипоксии, которая может спровоцировать развитие гепатоцеллюлярного некроза в результате выделения гепатоспецифичных токсических факторов [Gajendra S., 2022; Malik P. et al., 2021]. Кроме того, по данным ряда исследований, SARS-CoV-2 может связываться с АПФ2-положительными холангиоцитами [Chai X. et al., 2020]. В некоторых работах оценка уровня активности АСТ показала высокую значимость этого показателя в прогнозе неблагоприятного исхода COVID-19 [Danwang C. et al., 2020; Lei F. et al., 2020].

На повышение уровня билирубина как на маркер повреждения печени у пациентов с COVID-19 обращают внимание реже. В исследовании Liu Z. et al. (2020) этот признак был отмечен у небольшой группы пациентов (69 из 1788, 3,86%). Хотя в исследовании показана прямая достоверная корреляция уровня общего билирубина и летального исхода, но в связи с небольшим объемом выборки, экстраполяция его прогностической значимости на общую популяцию должна проводиться с осторожностью.

В качестве предиктора неблагоприятного течения COVID-19 ряд авторов отмечают и активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – фермента, участвующего в метаболизме углеводов. Его уровень возрастает при различных заболеваниях, для которых характерно обширное повреждение клеток и тканей [Feng Z. et al., 2020; Katzenschlager S. et al., 2021; Kermali M. et al., 2020; Ponti G. et al., 2020]. В одном из исследований продемонстрирована негативная корреляция уровня ЛДГ с быстротой наступления летального исхода [Wu C. et al., 2020].

Метанализ, проведенный Malik P. et al. (2021), показал, что повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) повышает риск летального исхода почти в 2,5 раза (ОШ = 2,42; 95% ДИ = 1.35–4.32; $p=0.003$).

Повышение уровня мочевины и креатинина при инфекции COVID-19 пока достоверно не объяснено с патогенетической точки зрения, предполагают, что изменения этих параметров связаны с воздействием SARS-CoV-2 на

почечную паренхиму [Amraei R., Rahimi N., 2020; Cheng Y. et al., 2020; Danwang C. et al., 2020; Diao B. et al., 2020]. Метаанализ, проведенный Malik P. et al. (2021), показал, что при повышении уровня креатинина в 2,6 раза повышается риск неблагоприятного исхода. Кроме того, было отмечено, что хроническая болезнь почек ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19 [Henry B.M. et al., 2020].

Установлено, что показатели глюкозы были статистически значимо выше у пациентов с ухудшением состояния в процессе госпитализации. Гипергликемия вероятнее всего связана не только с повреждением поджелудочной железы (поскольку рецептор АПФ 2 экспрессируется в эндокринной и экзокринной порциях железы), но и с нарушением метаболизма углеводов. Последнее обусловлено повышенной концентрацией ангиотензина II, следствием чего является сниженная толерантность к глюкозе и развитие инсулинорезистентности [Ceriello A. et al., 2020; Chhabra K.N. et al., 2013; Drucker D.J., 2020].

1.3.4 Возможности прогноза течения инфекции COVID-19 на основании ассоциации рентгенологических и лабораторных показателей

Несмотря на большое количество исследований течения и прогноза COVID-19, представленных в литературе на сегодняшний день, эти работы сфокусированы преимущественно на одном типе данных: лабораторных или рентгенологических. Существует ограниченное количество исследований, оценивающих связь рентгенологических симптомов и параметров биохимического и клинического анализа крови. При этом, как отмечают Wypants L. et al. (2020), точность прогноза тяжести течения и исхода COVID-19 зависит от характера использованных данных. Так, изолированное использование рентгенологических параметров, интерпретация которых в той или иной мере субъективна, повышает риск погрешности прогностических моделей. Поэтому нежелательно использовать данные КТ органов грудной клетки как единственный критерий прогноза. Кроме того, одной из ведущих

причин смерти от COVID-19 выступает полиорганная недостаточность, развитие которой невозможно предсказать, опираясь исключительно на данные КТ легких [Elezkurtaj S. et al., 2021]. В связи с этим ряд авторов целью своих исследований ставили выявление ассоциаций рентгенологических и лабораторных параметров, которые могли бы наиболее полно отразить течение COVID-19 и точно оценить вероятность неблагоприятного течения заболевания [Васильев Ю.А. и др., 2022; Ермакова С.М., Граудина В.Е., 2022; Замятина К.А. и др., 2021; Katzenschlager S. et al., 2021; Wynants L. et al., 2020].

Согласно системе MuLBSTA, разработанной в 2019 г. для прогнозирования тяжелого течения при вирусной пневмонии, предикторами летального исхода являются многодолевое поражение легких по данным КТ, уровень лимфоцитов $\leq 0.8 \times 10^9/\text{л}$, бактериальная суперинфекция, курение или курение в анамнезе, возраст ≥ 60 лет [Guo L. et al., 2019]. Как видно из представленных данных, единственным включенным в данную систему рентгенологическим параметром, вероятно, в силу его максимальной объективности, было распространение изменений в легких более чем в одной доле.

Согласно имеющимся литературным данным об исследовании прогностической значимости ассоциации лабораторных и рентгенологических биомаркеров, авторы, как правило, не изучали связи каждого выявленного рентгенологического симптома с лабораторными показателями. Большинство работ, также как и проект MuLBSTA, посвящено ассоциациям рентгенологической степени тяжести COVID-19, оцененной по полуколичественным шкалам, с показателями общего и биохимического анализа крови. Так же, как и при прогнозе неблагоприятного течения вирусной пневмонии, уровень лимфоцитов продемонстрировал наиболее сильную связь с объемом поражения легких [Филиппова Ю.А., Сеницын В.Е., 2021; Feng Z. et al., 2020; Tan C. et al., 2020; Wu J. et al., 2020; Zhang Z.L. et al., 2020]. Feng Z. et al. (2020) отмечают, что определение высоких значений шкалы «Объем поражения при КТ» при поступлении пациента в стационар в сочетании с

лимфопенией и высоким нейтрофильно-лимфоцитарным отношением может выступать в роли прогностического критерия неблагоприятного течения заболевания. Авторы считают, что в целом их исследование демонстрирует закономерности, сходные с системой MuLBSTA, поэтому они предлагают использовать данную шкалу в качестве предиктора летального исхода при COVID-19.

Тан С. et al. (2020) провели ретроспективное исследование 27 пациентов с верифицированной инфекцией SARS-CoV-2, распределенных в 2 группы: стабильное течение (n=21) и тяжелое прогрессирующее течение (n=6) COVID-19. Исследователи показали, что уровень СРБ, СОЭ, количество нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение положительно коррелируют, а уровень лимфоцитов негативно коррелирует с шкалой «Объем поражения при КТ». Данное наблюдение подтверждается работами Li K. et al. (2020) и Wu J. et al. (2020). В целом анализ данных литературы показал, что на сегодняшний день не представлены результаты исследований наличия взаимосвязи отдельных рентгенологических симптомов и лабораторных параметров при инфекции COVID-19. Только в работе Yamada D. et al. (2022) была оценена взаимосвязь распространенности рентгенологических симптомов с лабораторными маркерами, при этом авторы отмечают связь диффузного распространения изменений в легких с уровнем лимфоцитов, нейтрофилов, СРБ, ЛДГ.

Согласно данным систематического обзора Wynants L. et al. (2020), на сегодняшний день существует 232 прогностические модели, оценивающие определенные характеристики течения COVID-19. 7 из них направлены на оценку риска инфицирования COVID-19 в общей популяции. 118 моделей разработаны с целью дифференцировать клинические и/или рентгенологические симптомы инфекции SARS-CoV-2 от вирусной инфекции другой этиологии. Среди этой группы моделей в 43 используются клинические данные, в 75 - данные рентгенограмм и/или КТ органов грудной клетки. Соответственно, в данной группе не представлено ни одной прогностической

модели, в рамках которой были бы использованы оба типа данных одновременно. Наконец, разработано 107 моделей для прогнозирования тяжести течения исхода COVID-19 [Wynants L. et al., 2020].

Прогностические модели использовались для оценки вероятности летального исхода, эволюции COVID-19 в критические формы течения, необходимости госпитализации в ОРИТ, потребности в проведении ИВЛ и общей длительности госпитализации. Точность разработанных моделей в отношении прогноза каждой из этих конечных точек были сопоставимы. Предикторами в данных алгоритмах выступали как клиничко-лабораторные, так и рентгенологические параметры. Однако наиболее частыми категориями данных, используемых для прогноза неблагоприятного течения COVID-19, служили демографические характеристики, данные физикального обследования, уровни СРБ, ЛДГ и лимфоцитов, а также рентгенологические признаки [Wynants L. et al., 2020; Yang L. et al., 2021].

В абсолютном большинстве случаев при построении моделей использованы три алгоритма: метод опорных векторов (support vector machine, SVM), метод «случайного леса» (random forest, RF) и методы, основанные на обучении глубоких нейронных сетей (deep neuronal networks), которые достаточно широко применяются при анализе рентгеновских и КТ-изображений [Александров И.А. и др., 2021; An C. et al., 2021; Gao Y. et al., 2021; Lassau N. et al., 2021; Li D. et al., 2020].

Риск погрешностей прогностических моделей повышается при:

1) Валидации моделей на небольших региональных когортах, составляющих менее 10 000 человек. Потенциально это может привести к погрешностям при использовании данных прогностических моделей на выборках пациентов из других регионов [An C. et al., 2021; Assaf D. et al., 2020; Burdick H. et al., 2020; Gao Y. et al., 2021; Li D. et al., 2020].

2) Использовании большого количества предикторов [Gianfrancesco M.A. et al., 2018; Sheppard J.P. et al., 2021]. Хотя использование большого количества факторов для прогноза тяжести течения COVID-19 повышает

точность, чувствительность и специфичность, оно делает воспроизведение результатов данной модели достаточно сложным и повышает риск погрешностей.

3) Изолированное использование качественных данных, например, факта наличия определенных коморбидных заболеваний и визуализация того или иного рентгенологического симптома [Singh V. et al., 2021; Wynants L. et al., 2020; Yang L. et al., 2021].

В заключение следует отметить, что определение рентгенологических признаков, которые на ранних стадиях COVID-19 свидетельствовали бы о высокой вероятности неблагоприятного течения заболевания, представляется крайне важной задачей, решение которой поможет глубже понять механизмы развития неблагоприятного течения заболевания и повысить точность прогнозирования неблагоприятного исхода инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 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» Департамента здравоохранения города Москвы». Проведено обсервационное клиническое исследование, в основу которого положен анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных 162 пациентов, выбранных методом простого случайного отбора.

Дизайн исследования, представленный на рисунке 2.1, разработан с учётом положений Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также в соответствии с регламентами локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (протокол № 14 27.10.2021) и ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (протокол №19-206 02.07.2020). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Перед началом сбора данных с целью сохранения конфиденциальности пациентов согласно требованиям Хельсинкской декларации и HIPAA был сформирован сводный список идентификационных номеров (ID) пациентов, каждый из которых в дальнейшем присвоен одному человеку по номеру электронной медицинской карты. Данный список доступен только исполнителю и со-исследователям. Номера участников присвоены при составлении списка ID последовательно, начиная с 001.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст пациентов от 18 лет и старше.
2. Диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19), подтвержденный выявлением РНК SARS-CoV-2 с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот в мазках из носоглотки [Временные методические рекомендации, 2021].

3. Наличие результатов КТ органов грудной клетки, выполненной при поступлении пациента в стационар.

4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.



Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наличие хронической тяжелой бронхолегочной патологии, сопровождающейся дыхательной недостаточностью, или туберкулеза в анамнезе

2. Наличие системного заболевания соединительной ткани или васкулита.

3. Психические заболевания, алкоголизм или наркомания в анамнезе.

4. Наличие положительного теста на ВИЧ.

5. Прием лекарственных препаратов с возможной нежелательной лекарственной реакцией в виде поражения легочной ткани.

6. Отказ пациента от участия в исследовании.

Стратификация пациентов проводилась с использованием двух типов классификации.

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 (таблица 2.1): 1) группа 1 – «Легкое течение» (n=29); 2) группа 2 – «Среднетяжелое течение» (n=87); 3) группа 3 – «Тяжелое течение» (n=37); 4) группа 4 – «Крайне тяжелое течение» (n=9)

Всем пациентам проводилась КТ органов грудной клетки в первые сутки поступления в стационар. Всего проведено 162 КТ-исследования. Все данные КТ органов грудной клетки участников исследования были сохранены в формате DICOM в базе данных. По данным рентгенологического исследования, все пациенты были стратифицированы на группы в соответствии с распространенностью поражения легких по данным КТ: 1) группа 1 – «Минимальный объем» (n=39); 2) группа 2 – «Средний объем» (n=62); 3) группа 3 – «Значительный объем» (n=47); 4) группа 4 – «Субтотальный объем» (n=14).

К **ограничениям исследования** следует отнести: отсутствие данных о концентрации прокальцитонина и ферритина у обследуемых пациентов, поскольку это не входило в программу исследования в данном стационаре.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-anamнестические и лабораторные методы исследования

Проводили анализ клинико-лабораторных и анамнестических данных на основании историй болезни пациентов, поступивших в стационар с

подтвержденным диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19».

Таблица 2.1 - Критерии клинической тяжести COVID-19

Клиническая степень тяжести	Группа пациентов	Критерии
Легкая	Легкое течение	• Температура более 38 °С, кашель, слабость, боли в горле • Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения
Средняя	Среднетяжелое течение	• Температура более 38 °С • ЧДД > 22/мин • Одышка при физической нагрузке • Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний) • SpO₂ < 95% • С-реактивный белок >10 мг/л
Тяжелая	Тяжелое течение	• ЧДД > 30/мин • SpO₂ ≤ 93% • PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст. • Снижение уровня сознания, ажитация • Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч) • Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4) • Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л • qSOFA > 2 балла
Крайне тяжелая	Крайне тяжелое течение	• Стойкая фебрильная лихорадка • ОРДС • Острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких) • Септический шок • Полиорганная недостаточность • Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный;
Примечания: SpO ₂ – сатурация крови кислородом; PaO ₂ /FiO ₂ – индекс оксигенации; qSOFA (Sequential Organ Failure Assessment [Quick]) - динамическая оценка органной недостаточности (быстрая)		

Изучали демографические характеристики, анамнез пациентов, в том числе сведения о сопутствующих заболеваниях.

При исследовании течения заболевания в период стационарного лечения пациента использовали такие критерии, как

- «ухудшение состояния за время госпитализации», под которым подразумевали комплекс признаков: нарастание симптомов дыхательной недостаточности, развитие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний, двух-трехростковую цитопению, нарастание уровня СРБ, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипофибриногемии;
- факт пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- потребность в проведении инвазивной (ИВЛ) или неинвазивной (НИВЛ) вентиляции легких;
- исход заболевания;
- длительность пребывания в стационаре.

Анализировали лабораторные показатели, в том числе общего клинического анализа (уровни эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, тромбоцитов, гематокрит) и биохимического анализа крови (содержание общего белка, альбумина, креатинина, глюкозы, концентрация натрия, калия, кальция, активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, общей КФК, уровни Д-димера, С-реактивного белка).

2.2.2 Рентгенологические методы исследования

Методика проведения КТ органов грудной клетки. Исследование выполнялось на мультidetекторных сканерах Toshiba Aquilion One 160 and Toshiba CXL 64 с использованием стандартного протокола: напряжение на трубке 120 kVp, сила тока 110-250 mAs, толщина среза 2,0 мм, питч 1,33. Сканирование проводилось в положении пациента на спине с заведенными за голову руками в кранио-каудальном направлении от уровня верхушек легких до нижней точки гемидиафрагмы при задержке дыхания на вдохе.

В соответствии с требованиями СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009» предел эффективной дозы для населения составляет 1 мЗв/год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 мЗв/год. В соответствии с «Европейским руководством по критериям качества компьютерной томографии» для нативной КТ органов грудной полости допустимые значения DLP (Dose Length Product, произведение дозы на длину) составляют 650 мГрхсм, $CTDI_w$ (Computed Tomography Dose_{weighted}, Компьютерно-томографический индекс дозы_{взвешенный}) – 30 мГр, E_{DLP} (нормализованная эффективная доза для органов грудной полости) – 0,017 мЗв/мГр х см [European Guidelines.,1999].

Эффективную дозу (мЗв) рассчитывали по формуле:

$$E = DLP \times E_{DLP} \quad (2.1)$$

где E – эффективная доза

При проведении КТ органов грудной полости среднее значения DLP составило 272,35 мГр х см, средний $CTDI_w$ – 9,33 мГр, средняя эффективная доза – 4,62 мЗв. Уровни этих показателей не превышали норм радиационной безопасности.

При анализе изображений использованы следующие параметры легочного и мягкотканого 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 (таблица 2.2) и полуколичественной 40-балльной шкалы «Объем поражения при КТ» (CT severity score) (таблица 2.3) [Yang R., 2020].

Визуальная шкала использовалась в ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3» Департамента здравоохранения города Москвы для рутинной

оценки степени поражения легочной ткани согласно действующим Методическим рекомендациям.

Таблица 2.2 - Визуальная шкала оценки степени поражения легких «КТ 0-4»

Группа	Примерный объем поражения обоих легких, выявленный визуально (%)	Степень поражения легких
1	0-25	1 (Минимальный объем)
2	26-50	2 (Средний объем)
3	51-75	3 (Значительный объем)
4	>75	4 (Субтотальный объем)

Таблица 2.3 - Полуколичественная шкала оценки тяжести поражения легких «Объем поражения при КТ»

Примерный процент (объем) поражения каждого из 20 отделов легких	Балл
Поражение отсутствует	0
Поражение менее 50% отдела	1
Поражение более 50% отдела	2
20 отделов – суммарный балл (20х) – от 0 до 40 баллов	

Для более точной оценки степени распространенности поражения легких помимо автора исследования результаты КТ были оценены двумя врачами-рентгенологами ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3» Департамента здравоохранения города Москвы Д.С. и М.А. со стажем работы более 10 лет.

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.

КТ-симптомы дифференцировали согласно определениям сообщества Fleischner [Hansell D.M. et al., 2008]:

1. «Матовое стекло»: повышение плотности легочной ткани с сохранением дифференцировки сосудов и стенок бронхов на ее фоне (рисунок 2.2).

2. Консолидация: повышение плотности легочной ткани с отсутствием дифференцировки сосудов и стенок бронхов на ее фоне (рисунок 2.3).

3. Симптом «булыжной мостовой»: утолщение междольковых перегородок на фоне участка «матового стекла» (рисунок 2.4).

4. Ретикулярный паттерн: утолщение междольковых или внутридольковых перегородок (рисунок 2.4).

5. Перилобулярный ретикулярный паттерн: утолщение легочного интерстиция вдоль междольковых перегородок (рисунок 2.4).

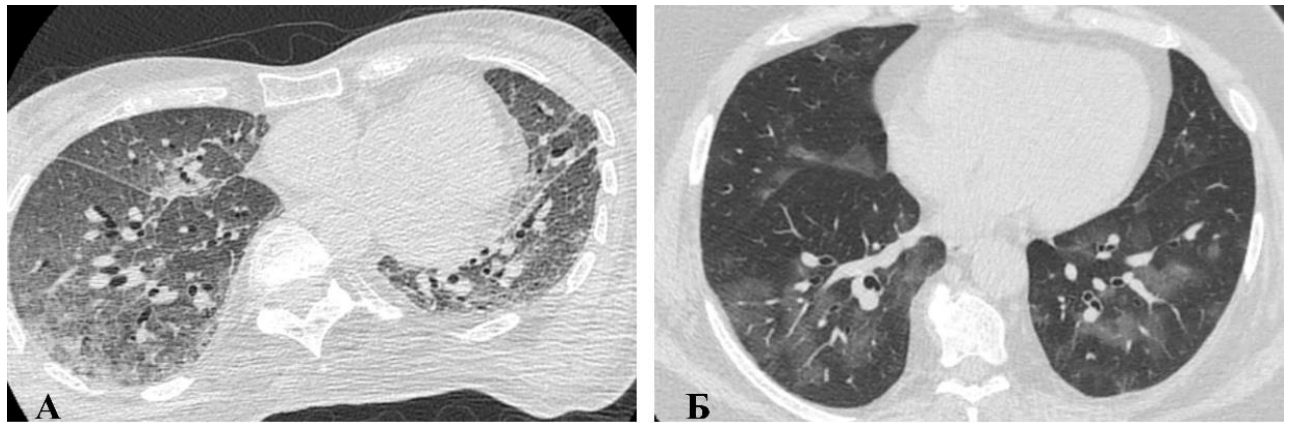


Рисунок 2.2 – Варианты распространенности симптома «матового стекла»: А – симптом «матового стекла» без преобладающей локализации с переднезадним градиентом и ретикулярными изменениями в задних отделах легких; Б – периваскулярное распространение симптома «матового стекла»

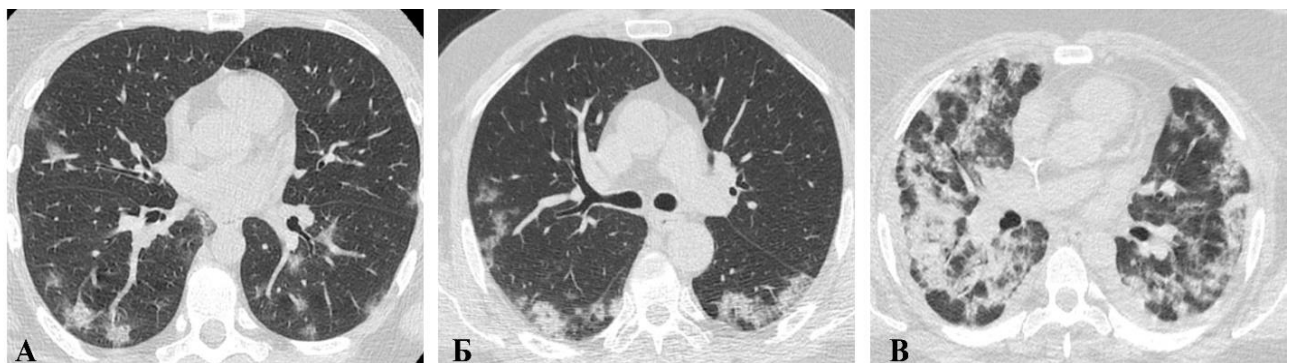


Рисунок 2.3 – Варианты распространенности симптома консолидации: А – периваскулярное распределение симптома консолидации; Б – симптом консолидации, распространенный преимущественно в периферических отделах легких; В – распространение симптома консолидации без преобладающей локализации

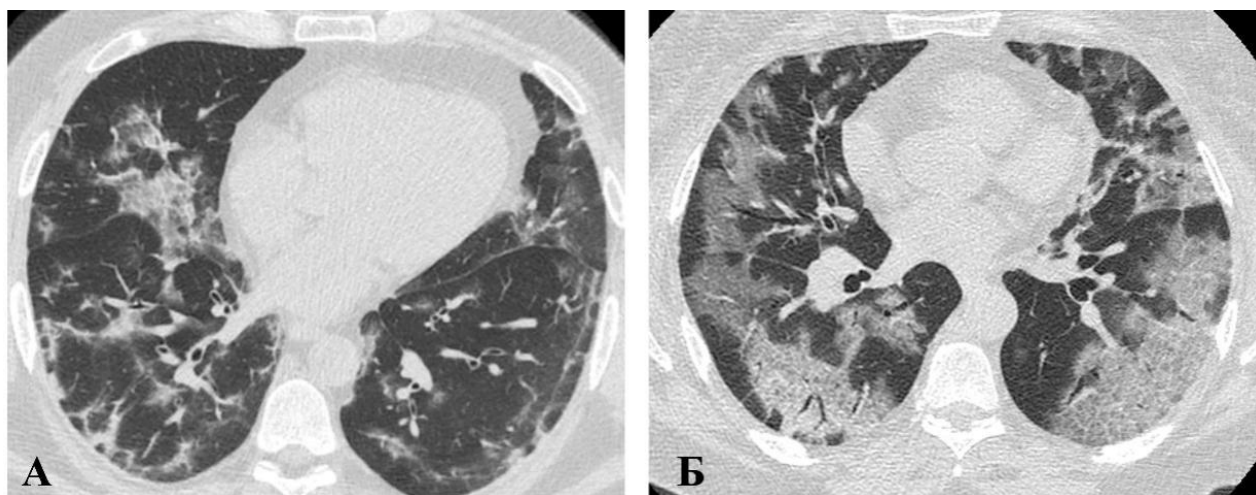


Рисунок 2.4 – Варианты ретикулярных изменений, визуализируемых при COVID-19. А – перилобулярный паттерн, междольковый ретикулярный паттерн; Б – симптом «булыжной мостовой»

Учитывали преобладающий паттерн поражения легочной паренхимы, который представлял собой КТ-симптом, занимавший, согласно визуальной оценке, более 50% пораженной ткани легких, и сопутствующий (дополнительный) паттерн, занимавший согласно визуальной оценке менее 50% пораженной легочной ткани. В случае, когда объем консолидации и объем «матового стекла» были сопоставимы, выделяли преобладающий паттерн «сочетание признаков» (рисунок 2.5). Также учитывали характер распространения изменений в легких (периферический, периваскулярный, центральный) и наличие дополнительных изменений (дилатации бронхов в зоне поражения, лимфаденопатии, плеврального выпота, пневмоторакса).

2.3 Методы статистической обработки результатов исследования

Для систематизации и анализа результатов клинико-лабораторного и рентгенологического исследования в среде «Microsoft Excel» была создана база данных, в которую заносили все антропометрические показатели, клинические и лабораторные данные участников исследования, результаты КТ органов грудной клетки. Статистический анализ проводили с использованием языка программирования R [R Core Team., 2021]. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{Standard}$

Deviation, $M \pm SD$). Качественные данные представлены 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.

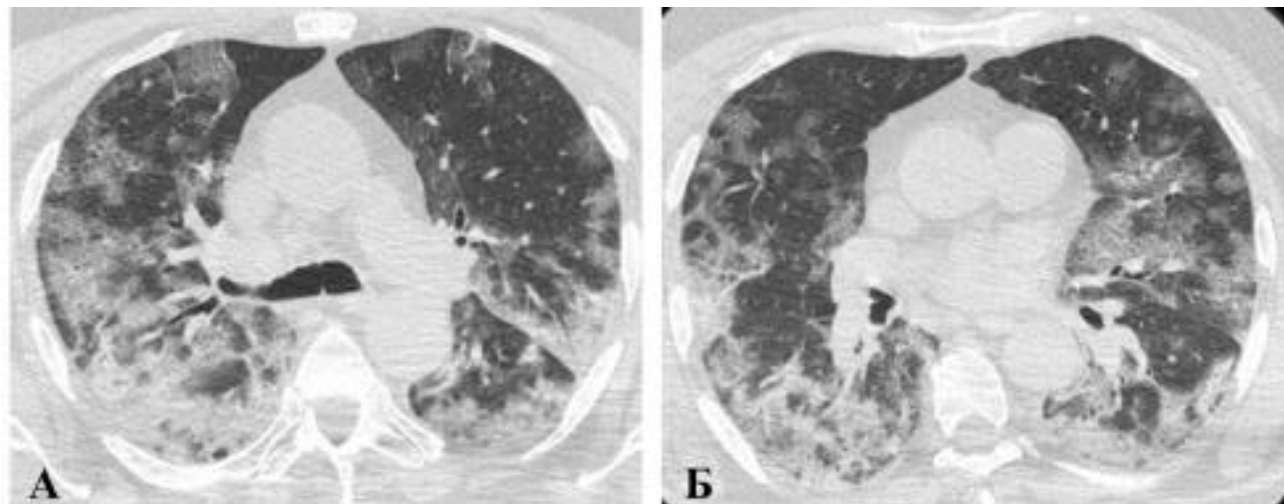


Рисунок 2.5 – КТ паттерн «сочетание признаков»: сопоставимый объем консолидации и объем «матового стекла»

Для сравнения количественных показателей использованы непараметрические критерии. В случае оценки различия средних – критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test). Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 (Chi-square) с поправкой Йетса (Yates corrected Chisquare). Для оценки меры сопряженности двух качественных признаков использовали критерий χ^2 (Chi-square), коэффициент сопряженности (коэффициент Пирсона, CP).

Для анализа связей качественных и количественных переменных использовали 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 применяли регрессионный анализ. В случае ранговой зависимой переменной использовали упорядоченную регрессию [Venables W.N., Ripley B.D., 2002], в остальных случаях применяли непараметрическую ранговую регрессию [Kloke J.D., McKean J.W., 2012]. Порог статистической значимости устанавливали на уровне $p < 0,05$, при множественном тестировании к p-значениям применялась поправка Бенджамини-Хокберга.

Визуализацию, в том числе создание графиков, выполняли с использованием пакета ggplot2 языка R [Wickham H., 2010].

Для разработки прогностической модели, позволяющей прогнозировать тяжесть течения и исходы 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, то есть признаков, по которым различия между группами были максимальными, проводили с использованием пакета Caret языка программирования R и алгоритма RFE (Recursive Feature Elimination - рекурсивное исключение переменных). Данные признаки использовали в процессе обучения классифицирующих моделей.

Обучение моделей проводили с использованием пакета Caret языка R. В качестве классифицирующих моделей рассматривали применение градиентного бустинга и искусственной нейронной сети с сигмоидной активационной функцией. Качество обучения контролировали с помощью таких параметров, как точность ($\frac{\text{число верных предсказаний}}{\text{общее число предсказаний}}$) 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, использовавшуюся для проверки качества получаемых моделей. Данные, входящие в состав той или иной выборки, были отобраны случайно, как в обучающей, так и в валидационной выборках, пациенты различных клинических групп тяжести входили в них в одинаковых пропорциях.

ГЛАВА 3. БИОМАРКЕРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ COVID-19 И ИХ ПРОНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ (результаты собственных исследований)

3.1 Общая характеристика выборки пациентов с COVID-19 и типы ее стратификации

В ходе исследования выполнен статистический анализ исходных характеристик выборки пациентов с COVID-19, в которую были включены 162 пациента - 85 (52,5%) мужчин и 77 (47,5%) женщин. Средний возраст участников исследования составил $63,5 \pm 15,3$ года. Ухудшение состояния в ходе госпитализации 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.

Наиболее распространенными коморбидными заболеваниями участников исследования являлись: сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия) у 113 (69,8%) пациентов, хронические заболевания легких, не сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, - у 27 (16,7%) человек и сахарный диабет у 33 (20,4%) пациентов.

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: 1 группа – «легкое течение», 2 группа – «среднетяжелое течение», 3 группа – «тяжелое течение», 4 группа – «крайне тяжелое течение»;

- **второй тип стратификации:** на основании оценки рентгенологических симптомов COVID-19, визуализируемых на КТ органов

грудной клетки и эмпирической «визуальной» шкале участники исследования были разделены на 4 группы: 1 группа – «минимальный объем», 2 группа – «средний объем», 3 группа – «значительный объем» и 4 группа – «субтотальный объем».

3.2 Клинико-анамнестическая 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 3.1).

Таблица 3.1 - Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации по клинической степени тяжести
[Временные методические рекомендации, 2021]

Показатель		Общая выборка (n=162)	Легкое течение (n=29)	Средне-тяжелое течение (n=87)	Тяжелое течение (n=37)	Крайне тяжелое течение (n=9)	p-value
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

При анализе спектра сопутствующих заболеваний установлено, что артериальная гипертензия статистически значимо ($p < 0,05$) чаще встречалась у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Распространенность других коморбидных патологий достоверно не отличалась в группах с различной клинической тяжестью COVID-19. Длительность заболевания до госпитализации статистически значимо не различалась в группах пациентов с различной клинической тяжестью течения COVID-19.

Частота выявления критериев ухудшения состояния пациентов с COVID-19, основанных на оценке степени дыхательной недостаточности и характеристик гемодинамики, представлена в таблице 3.2. 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 3.2 - Клинические критерии ухудшения состояния у пациентов с COVID-19 при стратификации по клинической степени тяжести

Показатель	Общая выборка (n=162)	Легкое течение (n=29)	Средне-тяжелое течение (n=87)	Тяжелое течение (n=37)	Крайне тяжелое течение (n=9)	p-value
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						

Как видно, ухудшение состояния статистически значимо чаще ($p = 0,004$) наблюдалось у пациентов с более тяжелым течением заболевания. В группе

«Тяжелое течение» оно было зафиксировано у 30 (81,1%) пациентов, в группе «Крайне тяжелое течение» у всех 9 (100%) больных было отмечено ухудшение состояния за время госпитализации. Госпитализация в ОРИТ, потребность в проведении ИВЛ и летальный исход также статистически значимо ($p < 0,001$) чаще регистрировались у пациентов с более тяжелым течением заболевания.

В ОРИТ находились 9 (100%) пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 и 35 (94,6%) пациентов с тяжелым течением болезни. В ИВЛ нуждались все пациенты группы «Крайне тяжелое течение» - 9 (100%) человек, а также 22 (59,5%) пациента группы «Тяжелое течение». Летальный исход COVID-19 наступил у 9 (100%) пациентов группы «Крайне тяжелое течение» и у 30 (81,1%) пациентов группы «Тяжелое течение».

Для получения достоверных результатов при проведении попарного сравнения страты «Тяжелое течение» и «Крайне тяжелое течение» были объединены ввиду выраженных различий по количеству пациентов с крайне тяжелым течением заболевания и с более легкими формами COVID-19. При попарном сравнении характеристик группы «Среднетяжелое течение» и объединенной группы «Тяжелое и крайне тяжелое течение» были установлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия по частоте госпитализации в ОРИТ, потребности в ИВЛ и по частоте летального исхода заболевания.

При сравнении лабораторных данных пациентов, стратифицированных в соответствии с клинической тяжестью заболевания, выявлен ряд статистически значимых различий (таблица 3.3).

У пациентов с легкой степенью тяжести заболевания отмечен достоверно ($p < 0.05$) более низкий уровень показателей количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови по сравнению с пациентами с тяжелым течением заболевания. При проведении попарного сравнения установлено, что 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». Кроме того, в группе «Среднетяжелое течение» количество лимфоцитов был достоверно

($p < 0,05$) выше, чем в объединенной страте «Тяжелое и Крайне тяжелое течение», тогда как статистически значимых различий при межгрупповом сравнении данного показателя выявлено не было.

Таблица 3.3 - Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов с COVID-19 при стратификации по клинической степени тяжести ($M \pm SD$)

Лабораторный показатель	Легкое течение (n=29)	Среднетяжелое течение (n=87)	Тяжелое течение (n=37)	Крайне тяжелое течение (n=9)	p
Гемоглобин, г/л	128,1±23,2	128,3±15,0	132,5±17,8	137,9±21,4	0,092
Гематокрит, %	38,7±6,7	38,7±5,2	38,7±6,4	40,9±7,0	0,634
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3±0,7	4,3±0,5	4,3±0,5	4,5±0,7	0,414
Лейкоциты, $10^9/л$	6,4±3,2	7,7±4,9 ¹	8,6±3,2	9,5±5,4	0,025
Нейтрофилы, $10^9/л$	4,4±2,9	5,6±4,7 ¹	6,9±3,0	8,0±4,9	0,007
Лимфоциты, $10^9/л$	1,3±0,6	1,3±0,9 ¹	1,0±0,7	0,8±0,6	0,054
Моноциты, $10^9/л$	0,5±0,2	0,5±0,3	0,5±0,3	0,4±0,4	0,277
Базофилы, $10^9/л$	0,08±0,02	0,2±0,2	0,09±0,02	0,18±0,31	0,874
Эозинофилы, $10^9/л$	0,08±0,07	0,09±0,13	0,08±0,06	0,06±0,07	0,775
Тромбоциты, $10^9/л$	182,7±54,4	201,8±86,7	213,8±73,3	148,7±77,9	0,584
Общий белок, г/л	65,5±7,0	64,6±6,3	63,0±5,5	58,1±6,6	0,006
Альбумин, г/л	36,3±5,8	34,3±5,0 ¹	32,6±4,9	28,5±4,9	<0,001
Мочевина, ммоль/л	7,3±7,7	6,9±4,0 ¹	9,3±6,5	16,4±8,1	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	125,3±119,2	114,6±78,1	121,7±62,2	179,0±85,6	0,389
АЛТ, МЕ/л	41,8±51,9	43,3±41,3	63,9±97,8	54,2±41,7	0,117
АСТ, МЕ/л	57,9±88,6	53,5±42,3	91,2±119,5	104,7±67,8	0,015
ЛДГ, МЕ/л	742,9±495,5	816,3±416,4	1014,7±472,8	970,6±611,0	0,015
КФК, МЕ/л	189,9±198,3	348,7±462,0	371,3±339,4	520,4±502,5	0,069
Калий, ммоль/л	3,9±0,8	3,8±0,7	3,8±0,6	4,4±1,2	0,674
Натрий, ммоль/л	139,2±4,6	138,8±4,3	139,1±6,1	138,3±10,8	0,828
Кальций, ммоль/л	0,98±0,44	0,92±0,44	0,85±0,18	0,47±0,18	0,009
Глюкоза, ммоль/л	7,14±2,43	7,60±3,35	8,34±3,81	13,24±5,22	0,001
Д-димер, нг/мл	1776±1684	1476±1310	1386±1118	1509±996	0,456
С-реактивный белок, мг/л	98,7±85,4	110,5±83,6	139,9±105,7	148,0±51,0	0,028
Примечание: ¹ — статистически значимые различия при сравнении групп «Среднетяжелое течение» и объединенной группы «Тяжелое течение+Крайне тяжелое течение», $p < 0,05$ (кр. Краскела-Уоллиса)					

Оценка параметров биохимического анализа крови показала, что пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания имели статистически значимо ($p<0.05$) более низкие концентрации общего белка, альбумина и кальция, чем больные с легкой и средней степенью тяжести COVID-19.

Содержание мочевины, уровни активности АСТ и ЛДГ, концентрации СРБ и глюкозы в крови были статистически значимо ($p<0.05$) выше у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 по сравнению с соответствующими уровнями этих показателей у пациентов с более легким течением заболевания. Парное сравнение показало, что уровень альбумина был статистически значимо ($p<0.05$) ниже, а уровень мочевины статистически значимо ($p<0.05$) выше у пациентов объединенной страты «Тяжелое и Крайне тяжелое течение» по сравнению с пациентами страты «Среднетяжелое течение».

3.3 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, в таблице 3.4 представлена их клинико-anamnestическая характеристика. При анализе сопутствующих заболеваний было установлено, что статистически значимо ($p<0,05$) различались только показатели частоты выявления артериальной гипертензии в группах пациентов с COVID-19, так же, как и при стратификации по клинической тяжести. Данная патология чаще встречалась у пациентов с более тяжелым поражением легких по данным КТ:

12 случаев (85,7%) в группе «Субтотальный объем» и 33 случая (70,2 %) в группе «Значительный объем» против 50 (52,6%) в группе «Минимальный объем».

Таблица 3.4 - Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации в соответствии с критериями шкалы «КТ 0-4»

Показатель		Общая выборка (n=162)	Минимальный объем (n=39)	Средний объем (n=62)	Значительный объем (n=47)	Субтотальный объем (n=14)	P
Возраст, лет M±SD		63,5±15,3	60,1± 18,8	64,3± 12,9	66,0±14,9	62,3±16,3	0,172
Пол, n(%)	Мужской	85 (52,5)	18 (46,1)	33 (53,2)	26 (55,3)	8 (57,1)	0,479
	Женский	77(47,5)	21 (53,9)	29 (46,8)	21 (44,7)	6 (42,9)	
АГ, n(%)		108 (66,7)	50 (52,6)	43 (69,4)	33 (70,2)	12 (85,7)	0,029
ИБС, n(%)		87 (53,7)	17 (44,7)	38 (61,3)	25 (53,2)	7 (50,0)	0,701
ХСН, n(%)		63 (38,9)	12 (31,6)	27 (43,5)	21 (44,7)	3 (21,4)	0,781
Сахарный диабет, n(%)		33 (20,4)	5 (13,2)	15 (24,2)	12 (25,5)	1 (7,1)	0,641
ХЗЛ, n(%)		27 (16,7)	6 (15,8)	12 (19,4)	6 (12,8)	3 (21,4)	0,892
Длительность COVID-19 до госпитализации, дней, M±SD		5,9±2,8	4,9±2,9	6,2±2,7	6,7±2,5	5,6±3,3	0,026

Частота встречаемости остальных сопутствующих заболеваний достоверно не отличалась в группах пациентов с различной степенью поражения легких. Длительность заболевания до госпитализации была статистически значимо ($p<0,05$) больше у пациентов группы «Значительный объем» относительно соответствующего значения в других группах. В то же время при распределении по клинической степени тяжести достоверных отличий по данному признаку выявлено не было.

Как представлено на рисунке 3.1, клиническая оценка степени тяжести не всегда соответствовала рентгенологической страте. 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 минимальным и средним объемом поражения легких (21 (24,1%) и 37 (42,5%) пациентов соответственно) вошли участники исследования с значительным (24 (27,6%) пациентов) и субтотальным (5 (5,7%) пациентов) поражением легких.

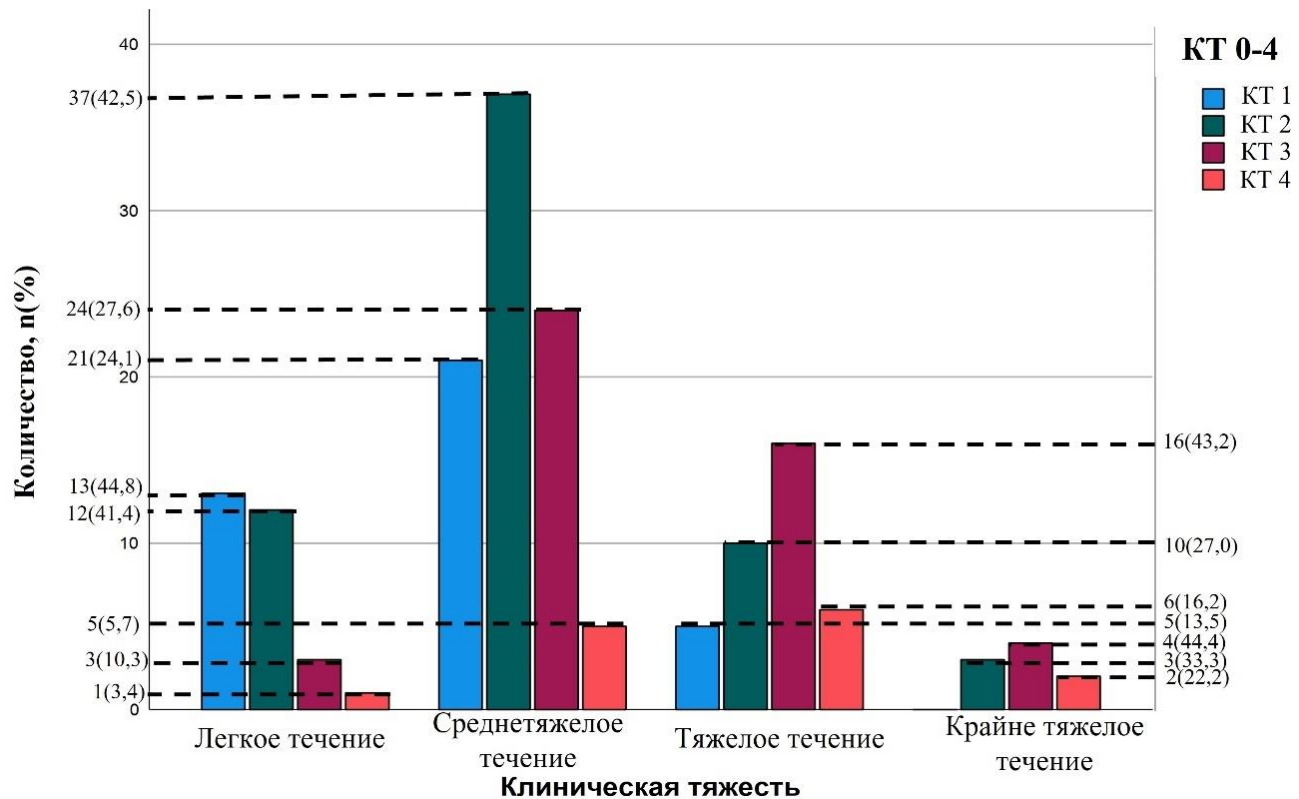


Рисунок 3.1 - Диаграмма распределения пациентов с различной степенью поражения легких согласно шкале «КТ 0-4» в группах с различной клинической тяжестью течения COVID-19

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

При этом в группу «Тяжелое течение» вошли пациенты с минимальным и средним объемом поражения легочной ткани (5(13,5%) и 10(27,0%) пациентов соответственно), а в группу «Крайне тяжелое течение» - 3 (33,3%) участника исследования с среднетяжелым поражением легких. Несмотря на выявленное неполное соответствие между клинической тяжестью инфекции COVID-19 и рентгенологической степенью поражения легких, уровень сопряженности между этими показателями составил (CP= 0,358, p= 0,005).

На рисунке 3.2 представлены клинические случаи, на примере которых продемонстрирована имевшая место у некоторых участников исследования клинико-рентгенологическая диссоциация.

Клинический случай 1. Пациентка Д., 74 года.

Поступила в стационар на 5 сутки заболевания с фебрильной лихорадкой и сухим кашлем (группа «Легкое течение»). На КТ органов грудной клетки выявлены распространенные изменения по типу «матового стекла», утолщение междольковых и внутридольковых перегородок. Примерный объем поражения легочной ткани составил более 75%, «Объем поражения при КТ» - 33. За время госпитализации и нахождения в ОРИТ в проведении вентиляции легких пациентка не нуждалась. Исход – пациентка выписана на 10 сутки в удовлетворительном состоянии с объемом поражения легочной ткани менее 25 %.

Клинический случай 2. Пациентка, М., 59 лет.

Госпитализирована на 5 сутки заболевания в тяжелом состоянии (снижение уровня сознания, фебрильная лихорадка, одышка, дыхательная недостаточность 1 степени, гипотензия). Находилась в ОРИТ на ИВЛ (группа «Крайне тяжелое течение»). При этом на КТ органов грудной клетки при поступлении в стационар определялись округлые, периваскулярно расположенные участки «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Поражено 25-50% легких, «Объем поражения при КТ» – 13. Исход – пациентка скончалась на 5 сутки пребывания в стационаре в связи с нарастающей полиорганной недостаточностью.

Анализ характера течения и признаков ухудшения состояния показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,01$) по частоте ухудшения состояния, потребности в госпитализации в ОРИТ, проведении ИВЛ, а также частоте летального исхода при стратификации пациентов с COVID-19 в соответствии с шкалой «КТ 0-4» (таблица 3.5). Установленные различия аналогичны зависимостям, выявленным при стратификации пациентов по клинической степени тяжести.

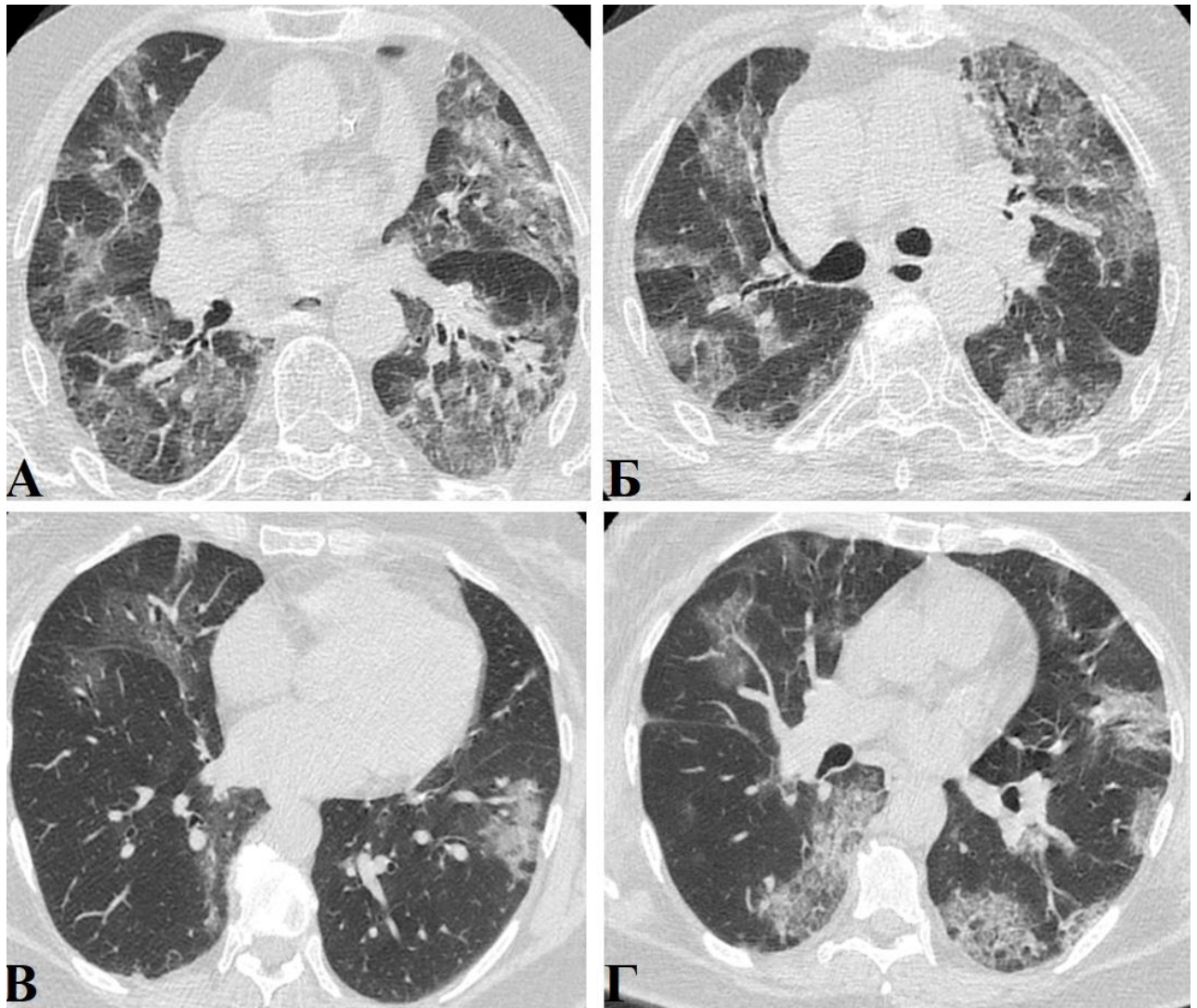


Рисунок 3.2 - Варианты клинико-рентгенологической диссоциации COVID-19

А,Б. Пациентка Д., 74 г. Распространенные изменения по типу «матового стекла» в сочетании с междольковыми и внутридольковыми ретикулярными изменениями, поражено более 75% легочной ткани (группа «Субтотальный объем»)

В,Г. Пациентка К., 59 л. Округлые участки «матового стекла» и консолидации, расположенные периваскулярно, в сочетании с ретикулярными изменениями, поражено 25-50% легких (группа «Средний объем»)

Клиническое состояние ухудшалось статистически значимо ($p < 0,001$) чаще в группах пациентов с более тяжелым поражением легких по данным КТ. Так, в группе «Значительный объем» зарегистрировано 38 (80,9%) подобных случаев, в группе «Субтотальный объем» все 14 (100%) пациентов продемонстрировали ухудшение состояния. При этом при проведении попарного сравнения групп с различной рентгенологической степенью

поражения легких достоверных различий по частоте ухудшения состояния не выявлено.

Все критерии ухудшения состояния за исключением потребности в НИВЛ статистически значимо ($p < 0,01$) чаще встречались у пациентов с более тяжелым поражением легких по данным КТ. Практически все пациенты группы «Субтотальный объем» (13 человек - 92,9%) и «Значительный объем» (42 - 89,4%) проходили лечение в ОРИТ. Более половины пациентов (41 - 66,4%) в группе «Средний объем» также нуждались в наблюдении и терапии в условиях ОРИТ. При попарном сравнении групп установлено, что участники группы «Значительный объем» были госпитализированы в ОРИТ статистически значимо ($p < 0,05$) чаще, чем пациенты группы «Средний объем».

Таблица 3.5 - Клинические критерии ухудшения состояния пациентов с COVID-19 при стратификации в соответствии с шкалой «КТ 0-4», n (%)

Показатель	Общая выборка (n=162)	Минимальный объем (n=39)	Средний объем (n=62)	Значительный объем (n=47)	Субтотальный объем (n=14)	p
Ухудшение состояния	113 (69,8)	18 (47,4)	43 (69,4)	38 (80,9)	14 (100,0)	<0,001
Госпитализация в ОРИТ	113 (69,8)	17 (44,7)	41 (66,1) ¹	42 (89,4)	13 (92,9)	0,001
НИВЛ	6 (3,7)	2 (5,3)	2 (3,2)	2 (4,3)	-	-
ИВЛ	73 (45,1)	10 (26,3)	25 (40,3) ¹	33 (70,2)	5 (35,7)	0,002
Летальный исход	85 (52,5)	12 (31,6)	28 (45,2) ¹	34 (72,3)	11 (78,6)	<0,001
Примечание: ¹ – статистически значимые различия при сравнении групп «Средний объем» и «Значительный объем», $p < 0,05$ НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких						

Проведение ИВЛ было необходимо большинству пациентов группы «Значительный объем» (33 - 70,2%). Однако только 5 (35,7%) пациентам группы «Субтотальный объем» проводилась ИВЛ, что может быть объяснено наличием в этой группе большой доли больных с высоким риском внезапной сердечной смерти [Национальные рекомендации., 2018], что было подтверждено

результатами вскрытия - 9 случаев (64,3%) в группе «Субтотальный объем», 20 случаев (42,5%) в группе «Значительный объем», 3 (4,8%) случая в группе «Средний объем», в то время как в группе «Минимальный объем» таких случаев не было. При проведении попарного сравнения статистически значимые ($p < 0,05$) различия по частоте проведения ИВЛ были выявлены только между показателями групп «Средний объем» и «Значительный объем».

Заболевание заканчивалось летальным исходом статистически значимо ($p < 0.001$) 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%) таких случаев. При попарном сравнении статистически значимые различия ($p < 0,05$) по частоте летальных исходов выявлены только при сравнении показателей групп «Средний объем» и «Значительный объем».

Клинический случай, демонстрируемый на рисунке 3.3, демонстрирует динамику КТ изменений у пациента, умершего от COVID-19.

Клинический случай 3. Пациент К., 69 лет

Госпитализирован на 2 сутки заболевания состоянии средней тяжести (фебрильная лихорадка, одышка, SpO_2 91%). При этом на КТ органов грудной клетки при поступлении в стационар (рисунок 3.3 А,В) визуализировались небольшие участки «матового стекла» слева, расположенные периваскулярно. Поражено 0-25% легких, «Объем поражения при КТ» – 8 (группа «Минимальный объем»). К концу 1 суток состояние резко ухудшилось, пациент переведен в ОРИТ на ИВЛ. На КТ органов грудной клетки в динамике перед переводом в ОРИТ – выраженная отрицательная динамика в виде нарастания объема поражения, уплотнения участков «матового стекла», появления ретикулярных изменений. Исход – пациент скончался на 12 сутки пребывания в ОРИТ в связи с нарастающей полиорганной недостаточностью.

Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов, стратифицированных в соответствии с шкалой «КТ 0-4», позволил выявить ряд достоверных различий, часть которых согласуется с аналогичными результатами, полученными при анализе данных пациентов, стратифицированных по клинической тяжести течения COVID-19 (таблица 3.6).

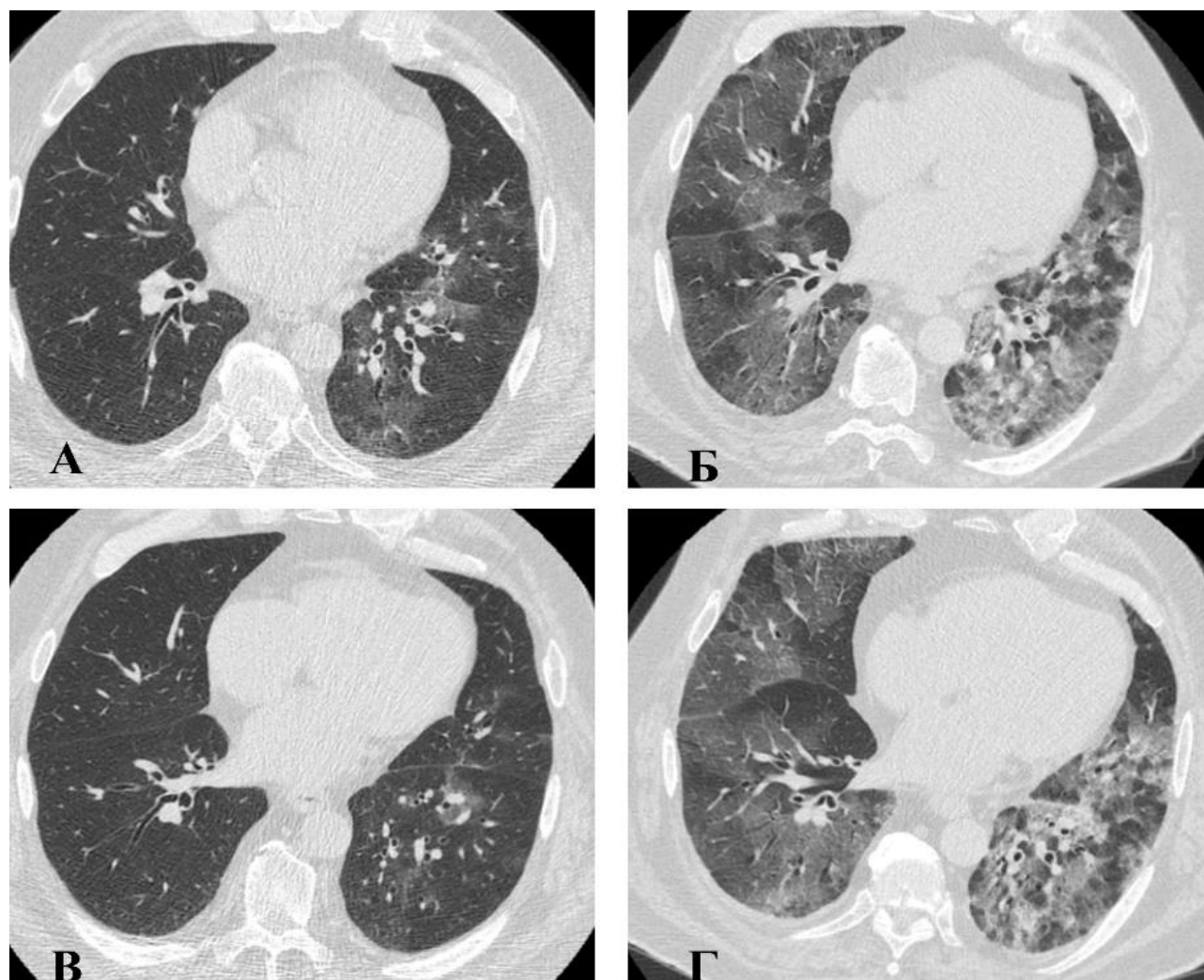


Рисунок 3.3 – Динамика изменений на КТ при ухудшении состояния пациента К., 69 лет

А,В. КТ органов грудной клетки при поступлении. Небольшие округлые периваскулярные участки «матового стекла» слева, поражено менее 25% легочной ткани (группы «Легкое течение», «Минимальный объем»). Б,Г. КТ органов грудной клетки через 12 часов. выраженная отрицательная динамика в виде нарастания объема поражения, уплотнения участков «матового стекла», появления ретикулярных изменений.

Данные в таблице показывают, что уровень лимфоцитов и моноцитов в периферической крови у пациентов с менее распространенным поражением легких статистически значимо ($p < 0.05$) выше, чем у пациентов с более высокой

степенью поражения легких по шкале «КТ 0-4». Установлено также, что содержание лимфоцитов и моноцитов у пациентов группы «Средний объем» было достоверно ($p < 0.05$) выше, чем в группе «Значительный объем».

Таблица 3.6 - Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов при стратификации в соответствии с шкалой «КТ 0-4», $M \pm SD$

Лабораторный показатель	Минимальный объем (n=39)	Средний объем (n=62)	Значительный объем (n=47)	Субтотальный объем (n=14)	p-value
Гемоглобин, г/л	129,6±22,5	129,2±17,6	131,0±14,5	129,6±16,0	0,742
Гематокрит, %	38,1±8,5	38,8±5,1	39,4±4,5	39,2±4,6	0,301
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,29±0,65	4,36±0,52	4,28±0,55	4,46±0,46	0,742
Лейкоциты, $10^9/л$	7,16±4,67	7,76±4,99	8,18±3,28	8,12±4,37	0,291
Нейтрофилы, $10^9/л$	4,89±4,41	5,90±4,78	6,21±3,06	6,87±4,34	0,095
Лимфоциты, $10^9/л$	1,57±0,70	1,14±0,58	1,24±1,09	0,69±0,36	0,003
Моноциты, $10^9/л$	0,57±0,31	0,54±0,35 ¹	0,47±0,27	0,31±0,13	0,014
Базофилы, $10^9/л$	0,05±0,13	0,17±0,34	0,15±0,27	0,20±0,30	0,086
Эозинофилы, $10^9/л$	0,11±0,13	0,07±0,08	0,09±0,13	0,08±0,08	0,392
Тромбоциты, $10^9/л$	189,2±87,7	186,5±75,6	217,6±77,8	208,6±72,5	0,072
Общий белок, г/л	65,6±6,6	63,8±6,8	63,2±5,9	63,0±6,2	0,091
Альбумин, г/л	36,5±5,4	33,9±4,9	32,3±5,6	32,6±4,4	<0,001
Мочевина, ммоль/л	7,3±4,4	7,9±6,7	8,6±6,2	9,4±6,3	0,228
Креатинин, мкмоль/л	132,5±112,2	125,7±91,9	110,4±57,8	113,3±25,2	0,228
АЛТ, МЕ/л	32,8±38,8	48,7±72,5	49,4±51,5	71,6±79,3	0,179
АСТ, МЕ/л	48,3±67,1	71,9±96,1	63,4±49,9	97,0±88,8	0,167
ЛДГ, МЕ/л	662,6±426,1	825,9±430,9 ¹	902,2±405,1	1326,4±553,7	<0,001
КФК, МЕ/л	317,6±415,3	253,9±246,9	348,3±308,2	678,0±781,3	0,012
Калий, ммоль/л	4,02±0,56	3,73±0,78	3,93±0,79	3,64±0,59	0,397
Натрий, ммоль/л	139,6±4,9	138,6±4,1	138,6±6,2	140,0±7,0	0,756
Кальций, ммоль/л	1,06±0,40	0,90±0,44	0,80±0,33	0,73±0,21	0,002
Глюкоза, ммоль/л	7,11±3,07	7,79±3,25	8,44±3,51	10,10±6,10	0,006
Д-димер, нг/мл	1097±1320	1754±1445	1448±1132	1616±1039	0,569
С-реактивный белок, мг/л	55,4±49,1	117,2±77,6	155,5±92,4	162,3±114,6	<0,001

Примечание: ¹ – статистически значимые различия при сравнении групп «Средний объем» и «Значительный объем», $p < 0,05$ (Кр. Краскела-Уоллиса)

При этом в отличие от групп пациентов, стратифицированных по клинической тяжести заболевания, уровни лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов, стратифицированных по рентгенологической степени поражения легких, статистически значимо не различались.

Среди параметров биохимического анализа крови статистически значимые ($p < 0.05$) 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 меньшим объемом поражения легочной ткани. Активность ЛДГ, КФК, уровни глюкозы и СРБ были статистически значимо ($p < 0.05$) выше в группах пациентов с более высокой степенью поражения легких по шкале «КТ 0-4». При попарном сравнении уровень активности ЛДГ был статистически значимо ($p < 0.05$) ниже в группе «Средний объем» по сравнению с группой «Значительный объем».

3.4 Сравнительный анализ рентгенологических маркеров COVID-19 у пациентов при распределении по клинической степени тяжести

Данные о характере распространенности КТ симптомов в группах пациентов с различной степенью клинической выраженности заболевания COVID-19 представлены в таблице 3.7.

При анализе представленных характеристик не получено статистически значимых различий между группами. Обращает на себя внимание частотное преобладание двух основных типов распределения: периваскулярного, что согласуется с особенностями патогенеза новой коронавирусной инфекции, а также паттерна «без преобладания». Последнее, возможно, связано с тем, что у пациентов с распространением поражения легких более 50% (КТ-3 и КТ-4 степени) отдельные участки повреждения легочной ткани сливаются. Это делает сложным более точное описание локализации КТ-признаков и привязку их к анатомическим ориентирам.

Таблица. 3.7 Частота выявления КТ-симптомов COVID-19 у пациентов, стратифицированных в соответствии с клинической тяжестью заболевания, n (%)

Характер распространения	Легкое течение (n=29)	Средне-тяжелое течение (n=87)	Тяжелое течение (n=37)	Крайне тяжелое течение (n=9)	p-value
Нет изменений	1 (3,4)	-	-	-	-
Периферический	7 (24,1)	23 (26,4)	6 (16,2)	1 (11,1)	0,838
Периваскулярный	11 (37,9)	27 (31,0)	8 (21,6)	2 (22,2)	0,201
Центральный	3 (10,3)	12 (13,8)	5 (13,5)	1 (11,1)	0,856
Без преобладания	7 (24,1)	25 (28,7)	18 (48,6)	5 (55,6)	0,103

Анализ объема поражения по данным КТ показал, что его значения у пациентов с клинически более тяжелым заболеванием были статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у участников исследования с легкими формами заболевания. При этом пациенты групп «Тяжелое течение» и «Крайне тяжелое течение» практически не отличались по средним значениям «Объема поражения при КТ» ($24,54 \pm 8,58$ и $24,44 \pm 9,72$ соответственно).

При попарном сравнении установлено, что среднее значение Объема поражения при КТ у пациентов страты «Легкое течение» было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже среднего значения шкалы «Объем поражения при КТ» в группах «Среднетяжелое течение», «Тяжелое течение» и «Крайне тяжелое течение». КТ-данные больных, входящих в группы «Среднетяжелое течение» и «Крайне тяжелое течение», также достоверно ($p < 0,001$) различались по величинам объема поражения при КТ.

Далее был проведен сравнительный анализ частоты выявления рентгенологических симптомов у пациентов с различной клинической тяжестью COVID-19. В таблице 3.8 представлены данные, которые в абсолютном большинстве случаев демонстрируют отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по оцененным КТ симптомам. Исключение составила дилатация бронхов в зоне поражения, которая статистически значимо чаще ($p = 0,043$) встречалась у пациентов в группах «Тяжелое течение» и «Крайне тяжелое течение». При этом в ходе проведения попарного сравнения

групп достоверных различий по частоте встречаемости данного признака выявлено не было.

Таблица 3.8 - Сравнительная рентгенологическая характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации по клинической степени тяжести

Рентгенологический симптом	Легкое течение (n=29)	Среднетяжелое течение (n=87)	Тяжелое течение (n=37)	Крайне тяжелое течение (n=9)	p-value
«Объем поражения при КТ»*	12,6±8,9 ^{2,3,4}	20,4±8,4 ⁶	24,5±8,6	24,4±9,7	<0,001
Основные рентгенологические симптомы					
Нет изменений, п(%)	1 (3,4)	-	-	-	-
«Матовое стекло», п(%)	18 (62,1)	45 (51,7)	20 (54,1)	4 (44,4)	0,451
Консолидация, п(%)	7 (24,1)	21 (24,1)	7 (18,9)	2 (22,2)	0,914
Сочетание признаков, п(%)	3 (10,3)	21 (24,1)	10 (27,0)	3 (33,3)	0,379
Дополнительные рентгенологические симптомы					
Ретикулярные изменения, п(%)	21 (72,4)	56 (64,4)	20 (54,1)	6 (66,7)	0,503
Перилобулярный ретикулярный паттерн, п(%)	1 (3,4)	2 (2,3)	1 (2,7)	-	0,918
Симптом «бульжной мостовой», п(%)	3 (10,3)	16 (18,4)	10 (27,0)	2 (22,2)	0,379
Дилатация бронхов в зоне поражения, п(%)	6 (20,7)	31 (35,6)	20 (54,1)	5 (55,6)	0,043
Унилатеральные изменения, п(%)	4 (13,8)	3 (3,4)	2 (5,4)	-	0,170
Лимфаденопатия, п(%)	2 (6,9)	5 (5,7)	1 (2,7)	-	0,748
Плевральный выпот, п(%)	2 (6,9)	8 (9,2)	2 (5,4)	3 (33,3)	0,070
Пневмоторакс, п(%)	-	1 (1,1)	1 (2,7)	-	0,769
Примечание: * - результаты представлены в виде M±SD ** - характеристика «ретикулярные изменения» включала в себя наличие утолщения внутридолькового или междолькового интерстиция ² – статистически значимые различия при сравнении страты «Группа 1» и страты «Группа 2», p<0,001 ³ – статистически значимые различия при сравнении страты «Группа 1» и страты «Группа 3», p<0,001 ⁴ – статистически значимые различия при сравнении страты «Группа 1» и страты «Группа 4», p<0,001 ⁶ – статистически значимые различия при сравнении страты «Группа 2» и страты «Группа 4», p<0,001					

3.5 Сравнительный анализ рентгенологических маркеров COVID-19 у пациентов при распределении в соответствии с шкалой «КТ 0-4»

При анализе данных, полученных при проведении КТ органов грудной клетки у пациентов, распределенных по рентгенологической степени поражения легких в соответствии с шкалой «КТ 0-4», вначале был оценен характер распространения симптомов поражения легких, результаты представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - 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					

Полученные данные свидетельствуют о статистически значимых различиях (p<0,05) практически по всем типам распространения у пациентов с различными степенями поражения легких по шкале «КТ 0-4». В группах «Минимальный объем» и «Средний объем» был выявлен типичный для данного заболевания периваскулярный характер распространения, который наблюдался у 20 (51,3%) и 24 (38,7%) пациентов соответственно. При этом в

группах «Значительный объем» и «Субтотальный объем» поражение легких локализовалось периваксулярно достоверно ($p < 0.001$) реже, чем у пациентов с менее распространенным поражением. В данных группах статистически значимо ($p < 0.001$) чаще регистрировалось отсутствие преобладающего характера распространения. В группе «Субтотальный объем» данная характеристика была присуща практически всем - 13 (92,9%) участникам исследования.

Величины «Объема поражения при КТ» статистически были значимо ($p < 0.001$) выше у пациентов с более высокой степенью поражения легких по шкале «КТ 0-4» (таблица 3.10). В группах «Значительный объем» и «Субтотальный объем» были выявлены статистически значимые ($p < 0.001$) различия по уровням данного показателя, которые составили $26,6 \pm 5,9$ и $33,9 \pm 5,2$, соответственно. Других различий при попарном сравнении групп получено не было.

Анализ связей между степенью тяжести COVID-19 по данным КТ и значениями «Объема поражения при КТ» как потенциальными маркерами тяжести течения COVID-19, выполненный с использованием коэффициента корреляции Спирмена, продемонстрировал статистически значимую сильную положительную корреляцию ($r = 0,753$, $p < 0,001$). Это подтверждает, что классификационный подход к определению рентгенологической степени поражения легких объективно определяет распространенность поражения легочной ткани при COVID-19.

В таблице 3.10 приведены результаты сравнительного анализа КТ-симптомов поражения легких у пациентов, стратифицированных в соответствии с значениями шкалы «КТ 0-4». Наиболее часто выявляемым у пациентов всех групп был симптом «матового стекла» - 23 случая (60,5%) в группе «Минимальный объем», у 39 пациентов (62,9%) - группы «Средний объем», у 19 (40,4%) пациентов группы «Значительный объем» и у 6 (42,9%) - в группе «Субтотальный объем».

У пациентов с более распространенным поражением легких в группах «Значительный объем» и «Субтотальный объем» этот признак встречался статистически значимо ($p < 0.05$) реже, чем в других группах участников исследования. Сочетание «матового стекла» и консолидации (симптом «сочетание признаков») статистически значимо выявлялось у пациентов групп «Значительный объем» и «Субтотальный объем» ($p = 0,002$). При попарном сравнении групп пациентов с различной степенью поражения легких не было выявлено статистически значимых отличий по основным рентгенологическим симптомам.

Из дополнительных рентгенологических признаков обращают на себя внимание симптом «булыжной мостовой», а также дилатация бронхов в зоне поражения, которые статистически значимо чаще встречались у пациентов с более высокой степенью поражения легких по шкале «КТ 0-4» COVID-19. Кроме того, несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых различий по частоте обнаружения ретикулярных изменений при попарном сравнении было установлено, что группы «Минимальный объем» и «Значительный объем», группы «Минимальный объем» и «Субтотальный объем», группы «Средний объем» и «Значительный объем» и группы «Средний объем» и «Субтотальный объем» статистически значимо ($p < 0.001$) различалось по частоте встречаемости ретикулярных изменений.

Перилобулярный ретикулярный паттерн оценивался независимо от двух других видов ретикулярных изменений (внутридолькового и междолькового), поскольку в контексте данного заболевания он отражает отдельный патологический процесс – пролиферативную фазу ДАП. Перилобулярный паттерн был зарегистрирован лишь у 4 участников исследования - в 2 случаях (5,3%) в группе «Минимальный объем», у одного пациента (1,6%) группы «Средний объем» и в одном случае (2,1%) в группе «Значительный объем»). У всех пациентов с момента появления первых симптомов COVID-19 прошло 6 и более суток.

Таблица 3.10 - Сравнительная рентгенологическая характеристика пациентов с COVID-19 при стратификации в соответствии с шкалой «КТ 0-4»

Рентгенологический симптом	Минимальный объем (n=39)	Средний объем (n=62)	Значительный объем (n=47)	Субтотальный объем (n=14)	p-value
«Объем поражения при КТ»*	11,6±7,4	17,8±5,9	26,6±5,9 ¹	33,9±5,2	<0,001
Основные рентгенологические симптомы					
Нет изменений, n (%)	1 (2,5)	-	-	-	-
«Матовое стекло», n (%)	23 (60,5)	39 (62,9)	19 (40,4)	6 (42,9)	0,030
Консолидация, n (%)	11 (28,9)	12 (19,4)	11 (23,4)	3 (21,4)	0,603
Сочетание признаков, n (%)	4 (10,5)	11 (17,7)	17 (36,2)	5 (35,7)	0,002
Дополнительные рентгенологические симптомы					
Ретикулярные изменения, n (%)**	27 (71,1) ^{3,4}	39 (62,9) ^{5,6}	32 (68,1)	5 (35,7)	0,172
Перилобулярный ретикулярный паттерн, n (%)	2 (5,3)	1 (1,6)	1 (2,1)	-	0,281
Симптом «булыжной мостовой», n (%)	-	7 (11,3)	18 (38,3)	6 (42,9)	<0,001
Дилатация бронхов в зоне поражения, n (%)	4 (10,5)	19 (30,6) ^{5,6}	28 (59,6)	11 (78,6)	<0,001
Унилатеральные изменения, n (%)	5 (13,2)	3 (4,8)	1 (2,1)	-	0,186
Лимфаденопатия, n (%)	1 (2,6)	2 (3,2)	4 (8,5)	1 (7,1)	0,682
Плевральный выпот, n (%)	4 (10,5)	3 (4,8)	5 (10,6)	2 (21,4)	0,381
Пневмоторакс, n (%)	-	1 (1,6)	-	1 (7,1)	0,272
Примечание: * - результаты представлены в виде M±SD ** - характеристика «ретикулярные изменения» включала в себя наличие утолщения внутридолькового или междолькового интерстиция ¹ – статистически значимые различия при сравнении страты «Значительный объем» и страты «Субтотальный объем», p<0,001 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					

С целью демонстрации течения пролиферативной фазы ДАП представляется клинический случай 3 (рисунок 3.4).

Клинический случай 4. Пациент Б., 44 года, госпитализирован в стационар на 7 сутки заболевания с фебрильной лихорадкой и сухим кашлем (группа «Легкое течение»). На КТ органов грудной клетки выявлены небольшие округлые участки «матового стекла» и консолидации, перилобулярные ретикулярные изменения преимущественно в периферических отделах легких и тяжжи, параллельные плевре. Примерный объем поражения легочной ткани составил 25-50%, «Объем поражения при КТ» - 15. За время госпитализации пациент не нуждался в нахождении в ОРИТ и проведении вентиляции легких. Исход – выписан на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии с объемом поражения легочной ткани менее 25 %.

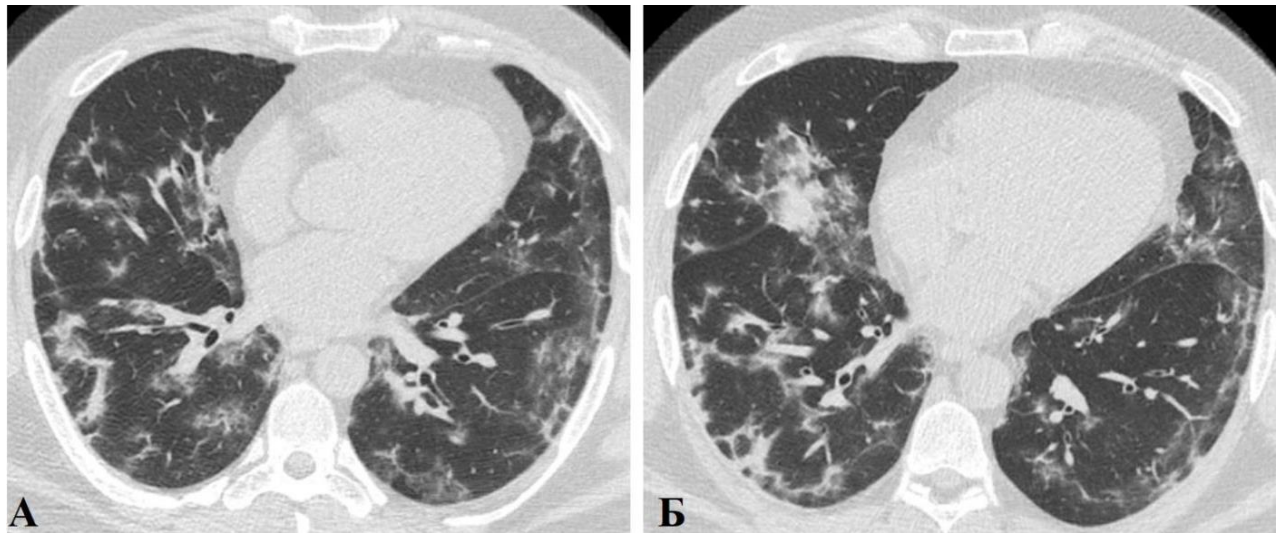


Рисунок 3.4 - Пациент Б., 44 г., 7 сутки заболевания. Перилобулярный ретикулярный паттерн. Визуализируются перилобулярные ретикулярные изменения, выраженные в периферических отделах, небольшие участки «матового стекла» и консолидации, поражено 25-50% легких (группа «Средний объем»)

Симптом «булыжной мостовой» в противоположность ретикулярным изменениям встречался статистически значимо ($p < 0.001$) чаще у пациентов с более тяжелым поражением легких по данным КТ.

Дилатация бронхов в зоне поражения достоверно ($p < 0.001$) чаще встречалась также у пациентов с более выраженным легочным повреждением. Установлено, что данный симптом встречался статистически значимо ($p < 0,001$) чаще у пациентов группы «Значительный объем» по сравнению с

соответствующим показателем в группе «Средний объем», а также у пациентов группы «Субтотальный объем» по сравнению с группой «Средний объем».

3.6 Оценка прогностической значимости ассоциаций клинико-лабораторных и рентгенологических маркеров COVID-19

Клинико-лабораторные и рентгенологические параметры, по которым в ходе сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия между группами с различной клинической тяжестью заболевания и рентгенологическими степенями поражения легких, рассматривали как потенциально значимые для прогнозирования исхода COVID-19. С целью оценки значимости различия между средними значениями отобранных на предыдущем этапе работы лабораторных маркеров (количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, концентрации белка, альбумина, мочевины, активности ЛДГ, АСТ, КФК, уровни кальция, глюкозы, СРБ) в группах пациентов с наличием или отсутствием того или иного рентгенологического параметра (симптомов «матового стекла», «сочетание признаков», «булыжной мостовой», дилатации бронхов в зоне поражения, периферического типа распространения изменений и отсутствия преобладающего типа распространения изменений) проведен дисперсионный анализ.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с дилатацией бронхов в зоне поражения концентрация общего белка ($62,3 \pm 6,1$ г/л) и альбумина ($32,4 \pm 4,8$ г/л) (рисунок 3.5), количество лимфоцитов ($1,02 \pm 0,81 \cdot 10^9$ /л) (рисунок 3.6) и уровень кальция ($0,81 \pm 0,29$ ммоль/л) (рисунок 3.7) были статистически значимо ($p < 0,05$), ниже, чем у пациентов без дилатации бронхов ($65,1 \pm 6,4$ г/л, $34,9 \pm 5,5$ г/л, $1,37 \pm 0,86 \cdot 10^9$ /л, $0,94 \pm 0,44$ ммоль/л, соответственно). Кроме того, при наличии дилатации бронхов концентрация глюкозы ($9,09 \pm 4,69$ ммоль/л) и активность ЛДГ (10686 ± 528 МЕ/л) была статистически значимо ($p < 0,01$) выше соответствующих значений у пациентов с отсутствием данного КТ-симптома ($7,33 \pm 2,65$ ммоль/л и 722 ± 354 МЕ/л, соответственно) (рисунок 3.8). Указанные лабораторные маркеры, по данным литературы, являются

предикторами тяжелого течения COVID-19 и повышают риск летального исхода заболевания.

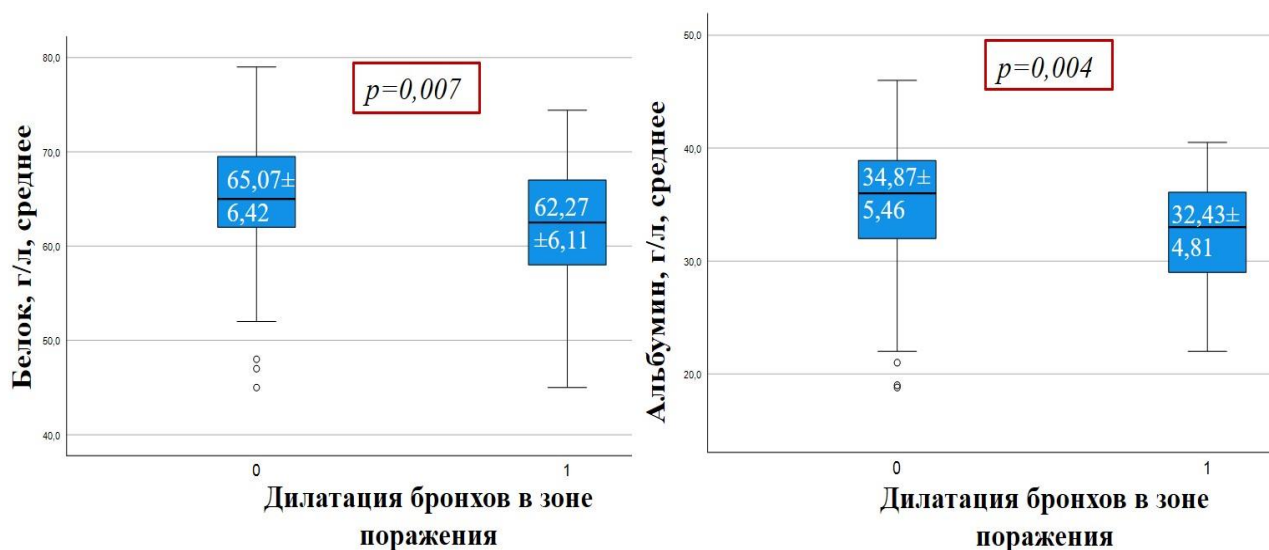


Рисунок 3.5 - Значимые лабораторные биомаркеры при распределении пациентов общей выборки по признаку дилатации бронхов в зоне поражения

Примечания: 0 – нет дилатации бронхов; 1 – есть дилатация бронхов; * - на рисунке представлены только связи с уровнем статистической значимости $p<0,05$; данные представлены в виде $M\pm SD$

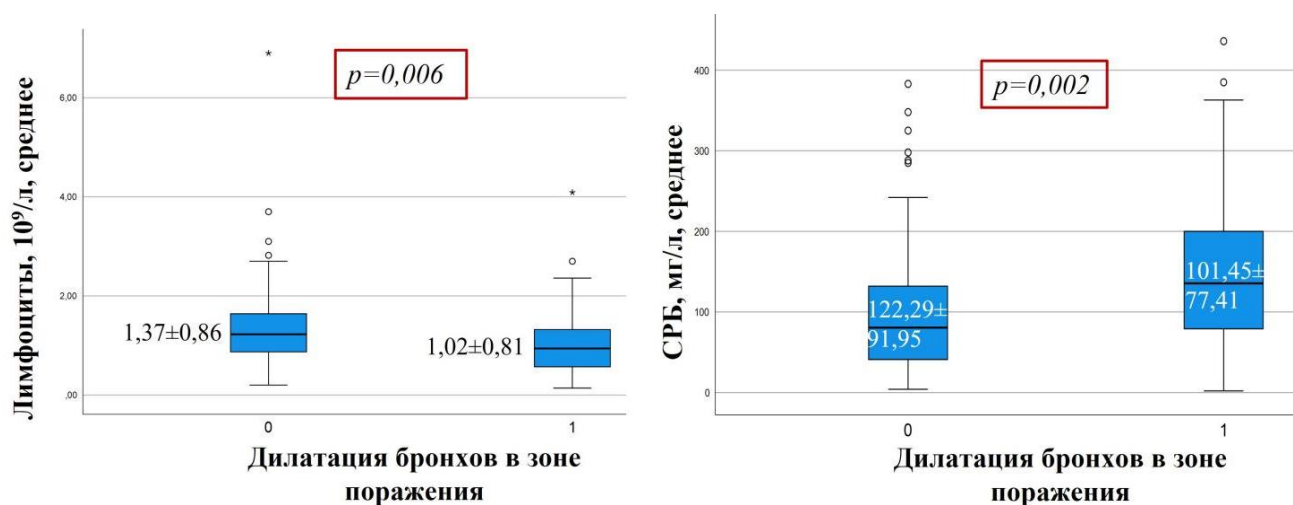


Рисунок 3.6 - Значимые лабораторные биомаркеры при распределении пациентов общей выборки по признаку дилатации бронхов в зоне поражения

Примечания: 0 – нет дилатации бронхов; 1 – есть дилатация бронхов; * на рисунке представлены только связи с уровнем статистической значимости $p<0,05$; данные представлены в виде $M\pm SD$

Аналогичные закономерности выявлены и в отношении уровня альбумина, глюкозы и СРБ ($p<0,01$) при сравнении групп пациентов,

стратифицированных в соответствии с отсутствием преобладающего характера распространения изменений в легких (рисунок 3.8).

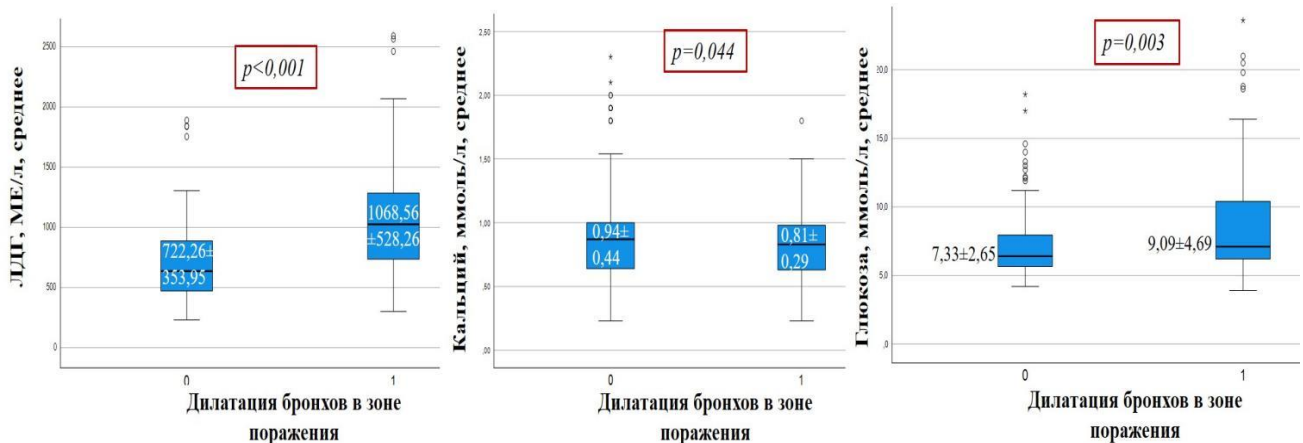


Рисунок 3.7 - Значимые лабораторные биомаркеры при распределении пациентов общей выборки по признаку дилатации бронхов в зоне поражения

Примечания: 0 – нет дилатации бронхов; 1 – есть дилатация бронхов; * на рисунке представлены только связи с уровнем статистической значимости $p < 0,05$; данные представлены в виде $M \pm SD$

У пациентов с наличием симптома «булыжной мостовой» уровень кальция ($0,73 \pm 0,24$ ммоль/л) был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, а уровни СРБ ($152,4 \pm 72,2$ мг/л) и ЛДГ (1085 ± 462 МЕ/л) статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов без данного КТ-признака ($0,92 \pm 0,42$ ммоль/л, $108,9 \pm 90,5$ мг/л, $808 \pm 450,3$ МЕ/л, соответственно) (рисунок 3.9).

У пациентов с периферическим типом распространения поражения легких обращают на себя внимание достоверно ($p < 0,01$) более высокий уровень кальция ($1,09 \pm 0,48$ ммоль/л) и альбумина ($35,5 \pm 4,7$ г/л) и более низкий уровень глюкозы ($6,65 \pm 1,95$ ммоль/л), чем у пациентов без данного характера распространенности изменений в легких ($0,82 \pm 0,34$ ммоль/л, $33,4 \pm 5,5$ г/л и $8,45 \pm 3,97$ ммоль/л, соответственно) (рисунок 3.10).

Из основных рентгенологических признаков статистически значимые ассоциации были выявлены только в отношении симптома «матового стекла» и сочетания «матового стекла» и консолидации с единственным лабораторным биомаркером – уровнем СРБ, отражающим степень активности воспалительного процесса (рисунок 3.11). У пациентов с симптомом «матового

стекла», выступающего в качестве наиболее раннего и основного рентгенологического проявления COVID-19, его уровень был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов без данного симптома ($101,8 \pm 71,9$ и $135,1 \pm 102,7$ мг/л, соответственно). У пациентов с сочетанием «матового стекла» и консолидации» концентрация СРБ была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных без данного симптома ($146,3 \pm 101,9$ и $108,6 \pm 83,1$ мг/л, соответственно).

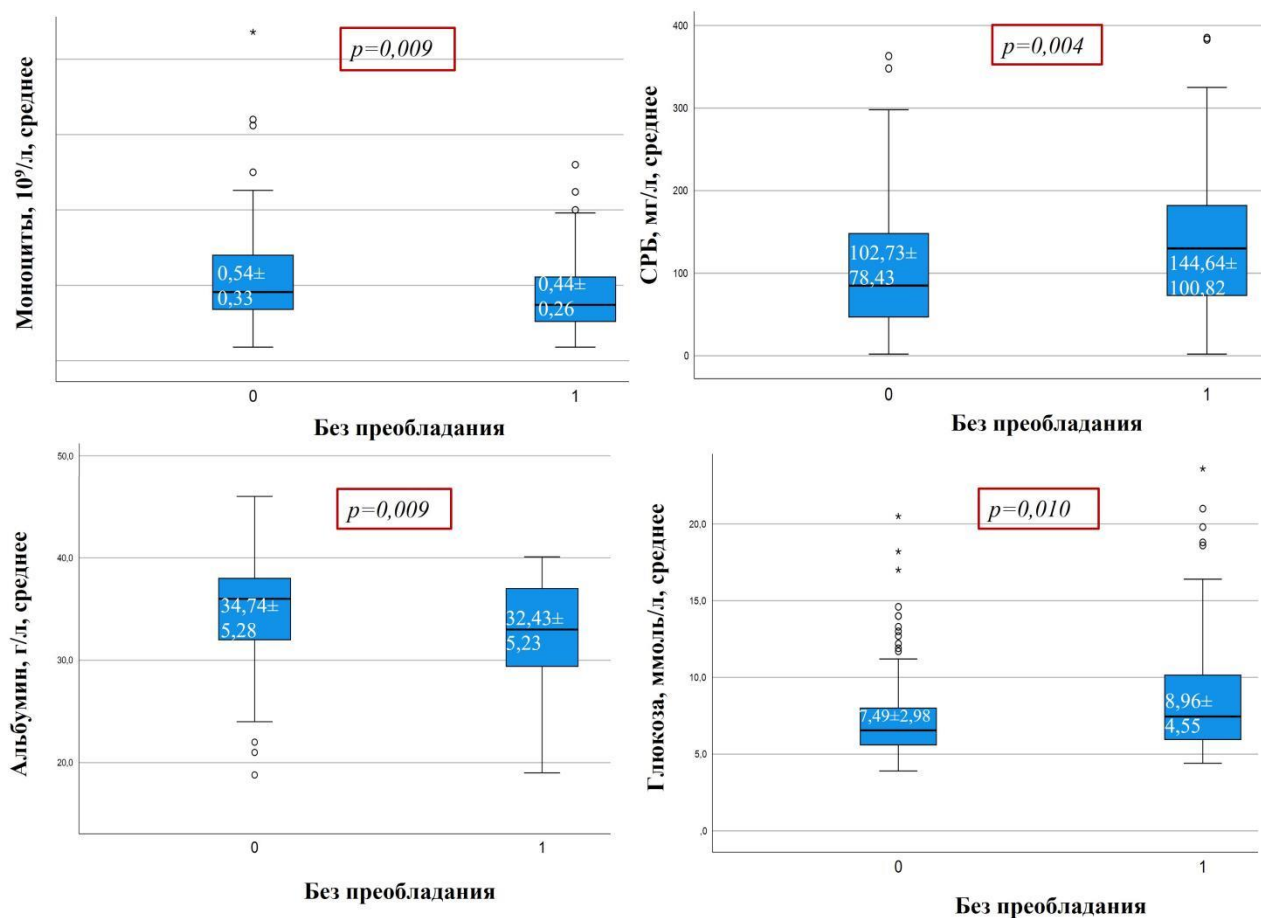


Рисунок 3.8 - Значимые лабораторные биомаркеры при распределении пациентов общей выборки по отсутствию преобладающего характера распространения изменений в легких *

Примечания: 0 – любой характер распространения изменений в легких; 1 – отсутствие преобладающего характера распространения изменений в легких; * на рисунке представлены только связи с уровнем статистической значимости $p < 0,05$; данные представлены в виде $M \pm SD$

Стоит учитывать, что при дисперсионном анализе данные были распределены неравномерно, что могло повлиять на объективность результатов.

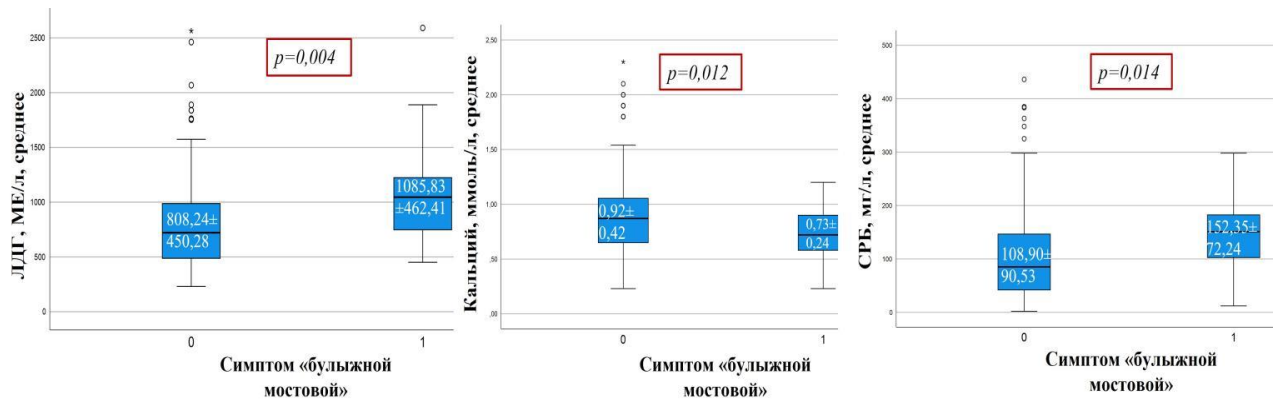


Рисунок 3.9 - Значимые лабораторные биомаркеры при распределении пациентов общей выборки по наличию симптома «бульжной мостовой»*

Примечания: 0 – нет симптома «бульжной мостовой»; 1 – есть симптом «бульжной мостовой»; * на рисунке представлены только связи с уровнем статистической значимости $p < 0,05$; данные представлены в виде $M \pm SD$

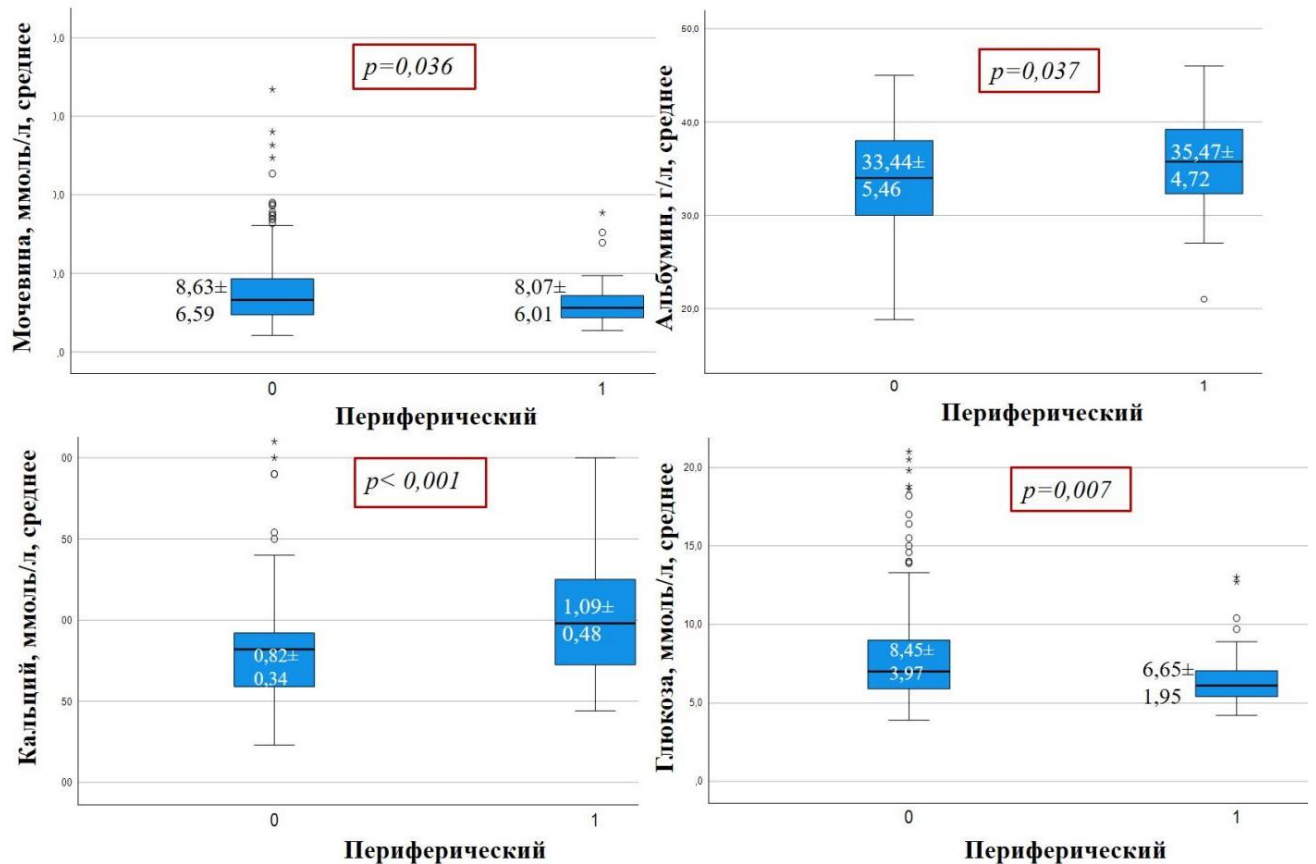


Рисунок 3.10 - Значимые лабораторные биомаркеры при распределении пациентов общей выборки по наличию периферического характера распространения изменений в легких *

Примечания: 0 – любой другой характер распространения изменений в легких; 1 – периферический характер распространения изменений в легких; * на рисунке представлены только связи с уровнем статистической значимости $p < 0,05$; данные представлены в виде $M \pm SD$

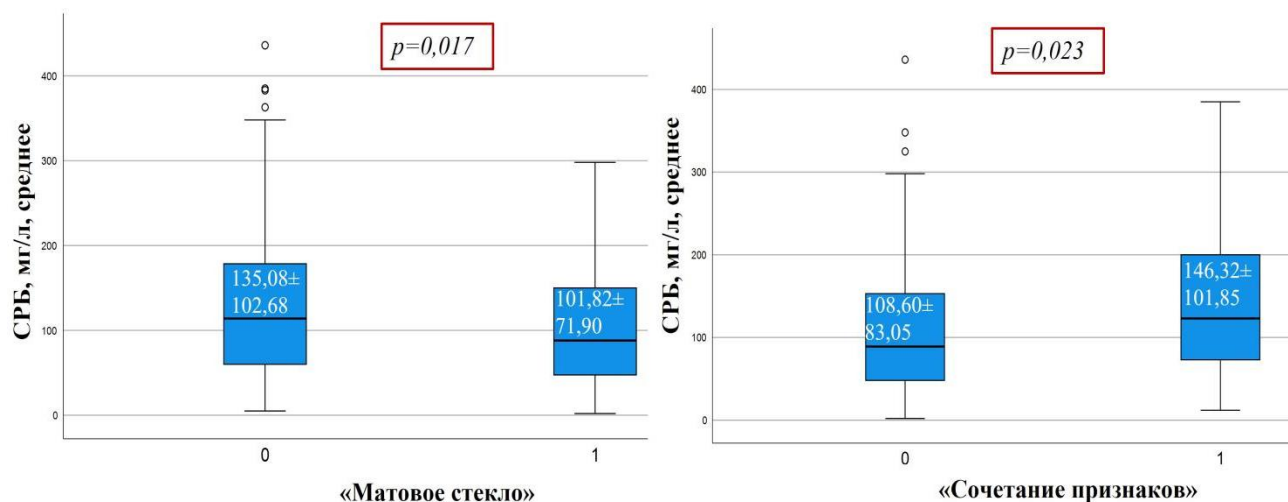


Рисунок 3.11 - Значимые лабораторные биомаркеры при распределении пациентов общей выборки по наличию симптомов «матового стекла» и «сочетание признаков»*

Примечания: 0 – нет симптома; 1 – есть симптом; * на рисунке представлены только связи с уровнем статистической значимости $p < 0,05$; данные представлены в виде $M \pm SD$

Для уточнения полученных результатов на следующем этапе работы был выполнен анализ связей между отобранными значимыми клинико-лабораторными и рентгенологическими маркерами COVID-19 и критериями ухудшения состояния и прогнозом заболевания у этих пациентов.

При анализе значимых ассоциаций с критериями ухудшения состояния с использованием коэффициента корреляции Спирмена (таблица 3.11) установлено, что с ухудшением состояния пациента и всеми его критериями (госпитализация в ОРИТ, проведение ИВЛ, летальный исход) достоверно ($p < 0,05$) ассоциированы степень КТ-тяжести COVID-19, значения шкалы «Объем поражения при КТ», периферический характер распространения поражения легких, отсутствие преобладающего характера распространения и дилатация бронхов в зоне поражения. Кроме того, с вероятностью летального исхода были умеренно достоверно связаны паттерн «сочетание признаков» и симптом «булыжной мостовой». Далее была проведена оценка риска развития клинического ухудшения и летального исхода на основании используемых в

исследовании КТ шкал степени тяжести, результаты представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.11 - Результаты поиска взаимосвязей признаков ухудшения состояния пациентов с инфекцией COVID-19 со значимыми рентгенологическими характеристиками (коэффициенты корреляции Спирмена, r)

КТ- параметры	Ухудшение состояния пациента	Госпитализация в ОРИТ	Проведение ИВЛ	Летальный исход
«КТ 0-4»	0,429 ($p<0,001$)	0,378 ($p<0,001$)	0,378 ($p<0,001$)	0,516 ($p<0,001$)
«Объем поражения при КТ»	0,355 ($p<0,001$)	0,395 ($p<0,001$)	0,434 ($p<0,001$)	0,382 ($p<0,001$)
Периферическое распространение	0,287 ($p=0,006$)	0,380 ($p=0,002$)	0,406 ($p<0,001$)	0,327 ($p=0,004$)
Распространение без преобладания	0,278 ($p=0,033$)	0,456 ($p=0,040$)	0,369 ($p=0,004$)	0,442 ($p=0,029$)
Дилатация бронхов в зоне поражения	0,384 ($p=0,006$)	0,277 ($p<0,001$)	0,335 ($p=0,004$)	0,258 ($p<0,001$)
Паттерн «сочетание признаков»	0,592 ($p<0,001$)	0,467 ($p<0,001$)	0,419 ($p<0,001$)	0,471 ($p=0,036$)
Симптом «бульбной мостовой»	0,450 ($p<0,001$)	0,390 ($p<0,001$)	0,322 ($p<0,001$)	0,524 ($p<0,001$)

Площадь под кривой (AUC – Area Under Curve) при прогнозировании ухудшения состояния пациента для визуальной шкалы степени тяжести составила 0,732 (95% ДИ = 0,652 - 0,813, $p<0.001$) при оптимальном пороговом значении 2, для Объема поражения при КТ - 0,764 (95% ДИ = 0,686 - 0,842, $p<0.001$) при оптимальном пороговом значении 191. Прогностическая точность представленных шкал была сопоставима, различие величин AUC не было статистически значимым (0,032, 95% ДИ -0,0297 - 0,0934, $p = 0.311$).

AUC при прогнозировании летального исхода для визуальной шкалы степени тяжести составила 0,691 (95% ДИ = 0,614 - 0,768, $p<0,001$) при оптимальном пороговом значении 2, для Объема поражения при КТ - 0,736

(95% ДИ = 0,658 - 0,813, $p < 0,001$) при оптимальном пороговом значении 22. При сравнении ROC кривых двух использованных шкал, представленных на рисунке 3.12, не было получено различий по их прогностической точности (разница AUC = 0,045, 95% ДИ = -0,0386 - 0,0934).

Таблица 3.12 - 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						

Также был проведен анализ связи значимых лабораторных маркеров и критериев ухудшения состояния пациентов (таблица 3.13). Из представленных данных видно, что с фактом ухудшения состояния, необходимостью госпитализации в ОРИТ, потребностью в ИВЛ и летальным исходом статистически значимо ($p < 0,05$) ассоциировано большинство лабораторных

параметров: количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, концентрация общего белка, альбумина, мочевины, активность АСТ, уровни кальция, глюкозы и СРБ. С каждым из критериев ухудшения состояния пациента статистически значимо умеренно коррелировали практически идентичные лабораторные параметры.

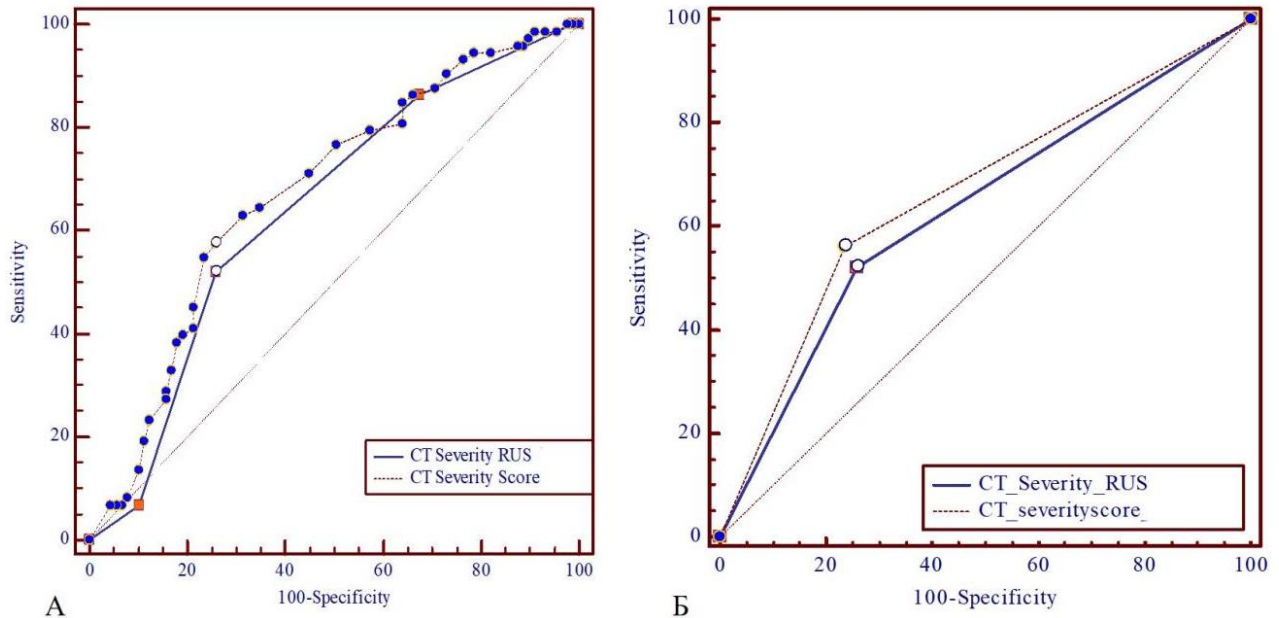


Рисунок 3.12 - Сравнительный анализ прогностической ценности рентгенологических шкал степени тяжести COVID-19 для оценки вероятности ухудшения состояния пациента (А) и летального исхода (Б)

На следующем этапе был выполнен ROC-анализ с целью установления прогностической значимости лабораторных биомаркеров в отношении риска ухудшения состояния пациентов с COVID-19 (таблица 3.14). Максимально высокая точность по сравнению с другими параметрами была характерна для следующих показателей: количество нейтрофилов (выше $4,7 \times 10^9/\text{л}$), концентрация кальция в крови (ниже 0,98 ммоль/л), активность ЛДГ (выше 815 МЕ/л) и уровень СРБ (выше 85 мг/л). При анализе данных маркеров AUC достоверно ($p < 0,001$) превышала 75%. При этом прогноз ухудшения состояния пациента на основании комбинации показателей: уровня СРБ, количества лимфоцитов, уровня кальция в сыворотке крови и Объема поражения при КТ >22 - обладал наиболее высокой точностью при оптимальном балансе чувствительности (85,9%) и специфичности (79,2%).

Таблица 3.13 - Результаты поиска взаимосвязей ухудшения состояния пациента с инфекцией COVID-19 со значимыми лабораторными характеристиками (коэффициенты корреляции Спирмена, r)

Лабораторные показатели	Ухудшение состояния пациента	Госпитализация в ОРИТ	Проведение ИВЛ	Летальный исход
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,367 ($p=0,014$)	0,422 ($p<0,001$)	0,455 ($p<0,001$)	0,410 ($p<0,001$)
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,354 ($p=0,003$)	0,261 ($p<0,001$)	0,347 ($p<0,001$)	0,348 ($p<0,001$)
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	– 0,296 ($p=0,013$)	– 0,328 ($p=0,028$)	– 0,317 ($p=0,010$)	– 0,357 ($p=0,008$)
Белок, г/л	– 0,320 ($p=0,007$)	– 0,445 ($p<0,001$)	– 0,273 ($p<0,001$)	– 0,348 ($p<0,001$)
Альбумин, г/л	– 0,290 ($p<0,001$)	– 0,390 ($p<0,001$)	– 0,308 ($p<0,001$)	– 0,375 ($p<0,001$)
Мочевина, ммоль/л	0,421 ($p<0,001$)	0,356 ($p<0,001$)	0,367 ($p<0,001$)	0,364 ($p<0,001$)
АСТ, МЕ/л	0,371 ($p=0,010$)	0,442 ($p=0,007$)	0,250 ($p=0,010$)	0,410 ($p<0,001$)
ЛДГ, МЕ/л	0,469 ($p=0,002$)	0,370 ($p<0,001$)	0,483 ($p<0,001$)	0,399 ($p<0,001$)
КФК, МЕ/л	0,385 ($p<0,001$)	0,249 ($p=0,049$)	0,377 ($p<0,001$)	0,473 ($p<0,001$)
Кальций, ммоль/л	– 0,269 ($p<0,001$)	– 0,371 ($p<0,001$)	– 0,286 ($p<0,001$)	– 0,359 ($p<0,001$)
Глюкоза, ммоль/л	0,387 ($p=0,004$)	0,262 ($p=0,002$)	0,354 ($p<0,001$)	0,240 ($p<0,001$)
СРБ, мг/л	0,448 ($p<0,001$)	0,430 ($p<0,001$)	0,395 ($p<0,001$)	0,426 ($p=0,003$)

При анализе прогностической ценности лабораторных маркеров в отношении наступления летального исхода показано, что максимальной прогностической ценностью обладает концентрация мочевины выше 5,4 ммоль/л: AUC = 0,786 (95% ДИ = 0,717 - 0,856, чувствительность - 81,2%, специфичность - 81,2, $p<0,001$) (таблица 3.15). Лабораторные показатели, обладавшие лучшей прогностической точностью при оценке вероятности ухудшения состояния пациента с COVID-19 (количество нейтрофилов, активность ЛДГ, уровни кальция и СРБ) с AUC > 75%, при прогнозировании летального исхода также показали достаточно высокую точность.

Таблица 3.14 - Прогностическая ценность лабораторных показателей в отношении оценки вероятности ухудшения состояния пациентов с COVID-19

Параметр	Площадь под ROC кривой (ДИ 95%)	p-value	Оптимальное пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,666 (0,574 - 0,757)	<0.001	$\leq 1,21$	65,6	65,1	0,307
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,743 (0,661 - 0,824)	<0.001	>6,9	54,6	83,7	0,383
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,776 (0,699 - 0,852)	<0.001	>4,67	61,3	81,4	0,427
Альбумин, г/л	0,747 (0,667 - 0,828)	<0.001	<36	73,1	67,4	0,406
Глюкоза, ммоль/л	0,697 (0,597 - 0,797)	<0.001	>5,7	84,0	51,2	0,352
ЛДГ, МЕ/л	0,751 (0,664 - 0,838)	<0.001	> 815	53,4	92,3	0,457
Мочевина, ммоль/л	0,736 (0,654 - 0,818)	<0.001	>5,4	70,6	69,8	0,404
Кальций, ммоль/л	0,805 (0,724 - 0,885)	<0.001	<0,98	86,2	61,9	0,481
С-реактивный белок, мг/л	0,756 (0,671 - 0,840)	<0.001	>85	66,4	74,4	0,408
СРБ лимфоциты кальций «Объем поражения при КТ»	+ + + 0,863 (0,823 - 0,918)	<0.001	-	85,9	79,2	0,489
Примечание : Для оценки значения лабораторных и рентгенологических показателей, прогнозирующих тяжесть течения и краткосрочный прогноз заболевания, был принят уровень значимости $p < 0,001$; ДИ- доверительный интервал						

Однако только для показателей количества нейтрофилов (пороговое значение $3,8 \times 10^9/\text{л}$) и уровня кальция (пороговое значение 0,9 ммоль/л) значение AUC превысило 70% и только прогноз на основании количества нейтрофилов характеризовался достаточно высокими уровнями чувствительности (76,5%) и специфичности (61,0%).

Таблица 3.15 - Прогностическая ценность лабораторных показателей для оценки вероятности летального исхода у пациентов с COVID-19

Параметр	Площадь под ROC кривой (ДИ 95%)	p-value	Оптимальное пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,714 (0,634 - 0,794)	<0.001	≤0,9	54,12	84,4	0,385
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,684 (0,602 - 0,766)	<0.001	>6,9	58,8	71,4	0,303
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	0,720 (0,641 - 0,800)	<0.001	>3,8	76,5	61,0	0,375
Общий белок, г/л	0,672 (0,590 - 0,754)	<0.001	≤61	45,9	84,4	0,303
Альбумин, г/л	0,742 (0,666 - 0,818)	<0.001	<34	69,4	72,7	0,421
Креатинин, мкмоль/л	0,628 (0,542 - 0,714)	<0.001	>103	52,9	71,4	0,244
Д-димер, нг/мл	0,613 (0,505 - 0,721)	<0.001	>390	89,3	41,2	0,305
Глюкоза, ммоль/л	0,737 (0,660 - 0,814)	<0.001	>6,2	80,0	58,4	0,384
ЛДГ, МЕ/л	0,681 (0,594 - 0,768)	<0.001	> 815	58,8	74,6	0,334
Мочевина, ммоль/л	0,786 (0,717 - 0,856)	<0.001	>5,4	81,2	81,2	0,448
Кальций, ммоль/л	0,724 (0,645 - 0,803)	<0.001	≤0,9	80,7	53,3	0,341
С-реактивный белок, мг/л	0,663 (0,578 - 0,748)	<0.001	>122	51,8	76,6	0,284
Лимфоциты + кальций + «Объем поражения при КТ»	0,832 (0,767 - 0,856)	<0.001	-	82,1	75,6	0,445
Примечание: Для оценки значения лабораторных и рентгенологических показателей, прогнозирующих тяжесть течения и краткосрочный прогноз заболевания принят уровень статистической значимости p<0,001; ДИ- доверительный интервал						

Использование комбинации количества лимфоцитов, уровня кальция и шкалы «Объем поражения при КТ» > 22 показало высокую диагностическую

ценность: $AUC = 0,832$ (95% ДИ = $0,767 - 0,856$) в отношении прогноза летального исхода у пациентов с COVID-19. Данные результаты демонстрируют, как и в случае с прогнозированием ухудшения состояния пациента, что комбинированное использование лабораторных и рентгенологических параметров обладает большей точностью, чем изолированное использование тех или иных показателей.

С целью установления взаимосвязей значимых рентгенологических и лабораторных маркеров при оценке состояния пациентов с COVID-19 был проведен анализ связей ранее отобранных показателей. 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 3.16).

Таблица 3.16 – 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 * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$	

Выявлена 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 «Объема 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 (рисунок 3.13).

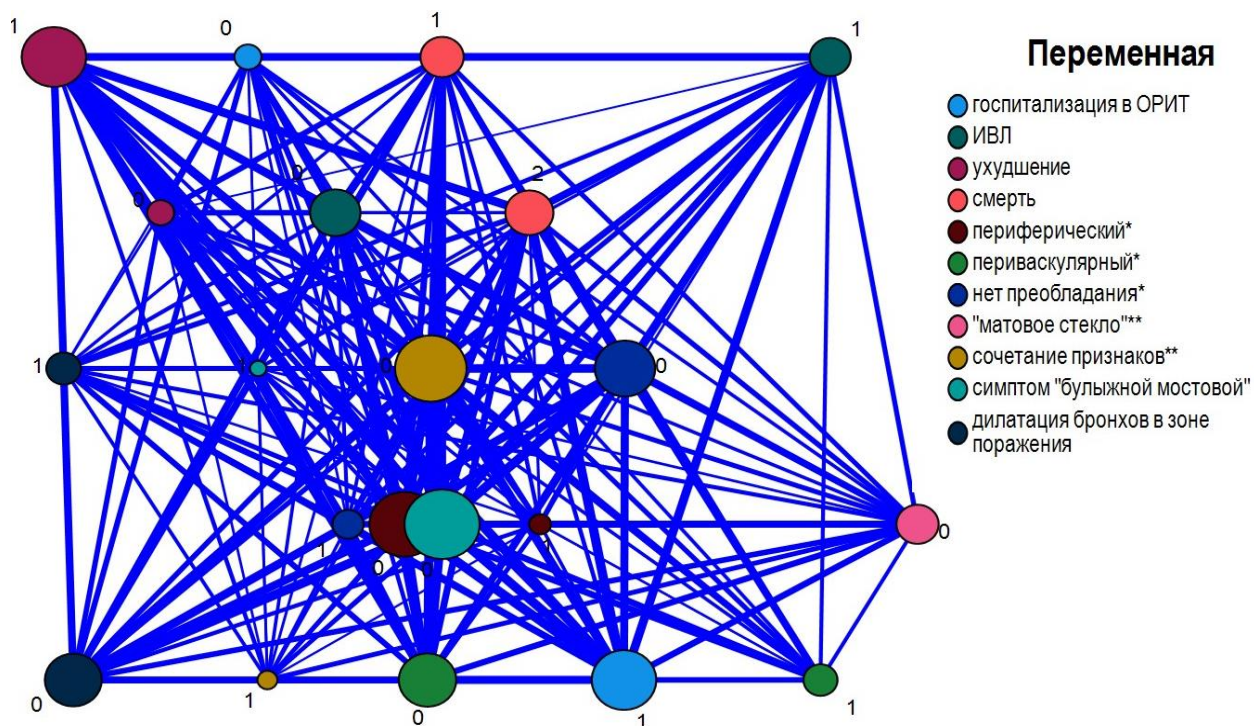


Рисунок 3.13 - Карта сети зависимостей, отражающей взаимосвязь ухудшения состояния и его характеристик со статистически значимыми ($p < 0.05$) показателями КТ легких у пациентов с COVID-19

Примечания: * - характер распространения изменений; ** - КТ признаки из группы «основные рентгенологические симптомы»

3.7 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.

Недавние достижения в области градиентного бустинга – нового интегрированного алгоритма машинного обучения, показали, что это надежный метод для выявления сложных нелинейных взаимосвязей между несколькими переменными [Kagiyama N. Artificial research in cardiovascular disease. 2019], а также высокую способность к обобщению модели, которая в нашем случае может быть применена для анализа клинических и рентгенологических симптомов, ассоциированных с COVID-19, для повышения точности при принятии сложных клинических решений.

При создании 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 капли Коэна 0,46; для прогноза госпитализации в ОРИТ медиана точности составила 78,6%, капля Коэна – 0,56; для прогноза исхода заболевания медиана точности составила 73,6% при капле Коэна 0,55; для прогноза потребности в ИВЛ медиана точности составила 72,3%, капля Коэна – 0,43 (таблица 3.17).

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 капле Коэна 0,47, по необходимости госпитализации в ОРИТ с медианой точности 75,7%, каплей 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 (таблица 3.18).

Таблица 3.17 - Результаты обучения моделей. Точность классификации

Классификатор/точность	Min	Q ₂₅	Me	M	Q ₇₅	Max
GBM: ухудшение Состояния	0,5	0,7105	0,7198	0,7559	0,8543	0,9113
GBM: госпитализация в ОРИТ	0,5714	0,7147	0,7857	0,7789	0,8657	0,9356
GBM: исход заболевания	0,5414	0,7191	0,7357	0,7569	0,8567	0,9333
GBM: потребность в ИВЛ	0,4488	0,7043	0,7233	0,7487	0,8461	0,9341
NNET: ухудшение Состояния	0,5005	0,7295	0,7517	0,7591	0,8429	0,9431
NNET: госпитализация в ОРИТ	0,5698	0,7367	0,7567	0,7602	0,8643	0,9411
NNET: исход заболевания	0,5659	0,7345	0,7512	0,7532	0,8637	0,9286
NNET: потребность в ИВЛ	0,4488	0,7102	0,7137	0,7191	0,8246	0,9034

Таблица 3.18 - Результаты обучения моделей. Каппа Коэна

Классификатор/точность	Min	Q ₂₅	Me	M	Q ₇₅	Max
GBM: ухудшение состояния	0	0,4286	0,4644	0,5159	0,7241	0,8569
GBM: госпитализация в ОРИТ	0,1429	0,4325	0,5614	0,5509	0,7321	0,8674
GBM: исход заболевания	0,125	0,4286	0,5476	0,5329	0,7241	0,8571
GBM: потребность в ИВЛ	0	0,4156	0,4343	0,5086	0,6979	0,8476
NNET: ухудшение состояния	0,104	0,4179	0,4712	0,5246	0,7257	0,8475
NNET: госпитализация в ОРИТ	0,1423	0,4299	0,5397	0,5534	0,7287	0,8673
NNET: исход заболевания	0,1191	0,423	0,5356	0,5294	0,7146	0,8526
NNET: потребность в ИВЛ	0	0,4154	0,4451	0,4997	0,7012	0,8395

После проведения обучения оба классификатора проверены на валидационной выборке (n=115). Оценивалась точность классификации, чувствительность, специфичность, каппа Коэна (таблица 3.19).

Таблица 3.19 - Результаты проверки классифицирующих моделей на валидационной выборке

Модель	Точность, % (ДИ 95%)	Каппа Коэна	Чувстви- тельность, %	Специфич- ность, %
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 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 такого события, как госпитализация в ОРИТ, хотя и обладал достаточно высокой точностью (89,6%). Тем не менее при максимальном 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%), 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 3.14):

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».

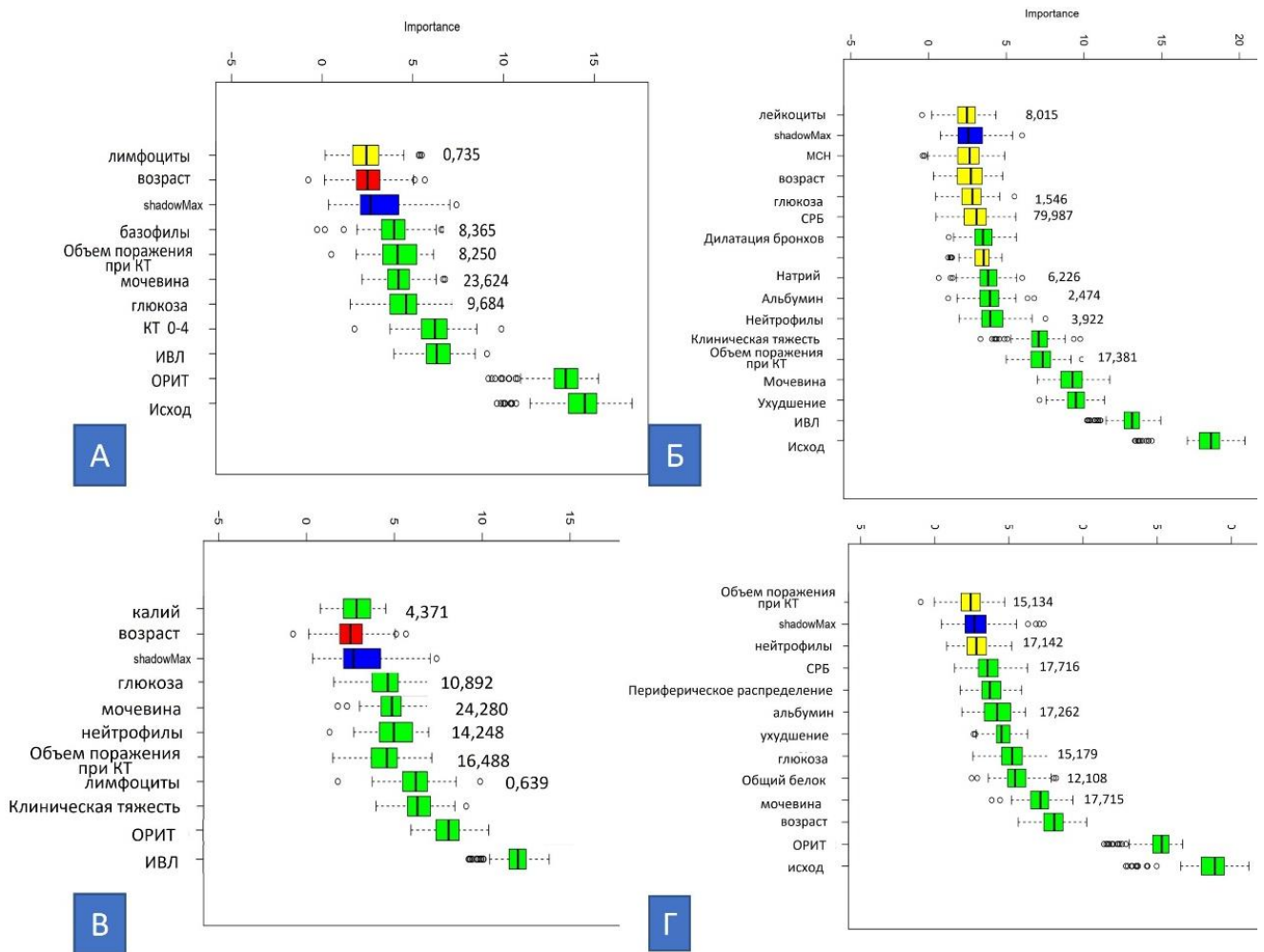


Рисунок 3.14. Предикторы ухудшения состояния (А), госпитализации пациента в ОРИТ (Б), неблагоприятного исхода (В) и потребности в ИВЛ (Г) с их пограничными значениями, ранжированные по коэффициенту усиления

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. Эти результаты свидетельствуют о преимуществах полученной математической модели, которые обеспечивают повышение точности классификации и эффективность идентификации риска ухудшения состояния пациента с COVID-19.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Одним из важнейших направлений совершенствования комплекса мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 является улучшение точности и своевременности проводимой диагностики и прогноза течения заболевания. Повышение эффективности диагностики, безусловно, способствует снижению нагрузки на систему здравоохранения. В связи с этим большое значение имеет раннее выявление и стратификация пациентов в зависимости от риска неблагоприятного течения заболевания, поскольку это позволяет при необходимости проводить интенсивную терапию и тем самым улучшать результаты лечения пациентов. Более того, раннее выявление пациентов с наличием факторов риска развития критического состояния позволяет специалистам и организаторам здравоохранения определять приоритеты в распределении ограниченных ресурсов в период пиковых нагрузок при поступлении большого потока больных и тем самым оптимизировать процесс принятия управленческих решений.

В связи с этим актуальной представляется разработка прогностических инструментов, в частности, математических моделей позволяющих осуществлять быструю и точную стратификацию пациентов с COVID-19, прогнозирование риска развития критических состояний и неблагоприятных исходов.

Одним из методов математического моделирования, получивших в последние годы широкое распространение, является машинное обучение - подход, который в настоящее время достаточно часто стал использоваться в области медицинской визуализации и анализа изображений. Использование в рамках этого подхода технологий глубокого обучения позволяет улучшить идентификацию различных диагностических характеристик для описания результатов применения этих методов, в частности, рентгенологических - КТ [Kong B. et al., 2020; Xia C. et al., 2019]. Машинное обучение представляет

собой популярный метод анализа данных, который использует различные алгоритмы обучения, позволяющие «научить компьютер» выполнению ряда связанных задач. Эти методы могут быть разделены на три группы: контролируемое (классификация, регрессия и сборка), неконтролируемое обучение (ассоциация, кластеризация и уменьшение размерности) и обучение с подкреплением. Каждая группа включает разные методы, применяемые для достижения для конкретных целей, в частности, построения алгоритмов, проведения регрессионного анализа, создания классификаторов, применяемых в клинической практике.

Результаты ряда исследований продемонстрировали возможность использования методов машинного обучения в диагностике заболеваний, например, для диагностики и дифференциации бактериальной и вирусной пневмонии на основании рентгенографических изображений грудной клетки [Ramani V., Shendure J., 2016].

В контексте диагностики и прогнозирования инфекции COVID-19 в последние годы предложены различные модели, применение которых внесло существенный вклад в совершенствование деятельности систем здравоохранения разных стран, поскольку способствовало повышению эффективности диагностики и улучшению результатов лечения заболевания. В то же время исследования в этом направлении продолжаются, поступает новая информация, на основании проводимых работ происходит уточнение и совершенствование предложенных моделей, а также разрабатываются новые подходы к прогнозу течения заболевания.

В связи с вышеизложенной **целью нашего исследования** явилась разработка классифицирующей модели на основе ассоциаций рентгенологических и клинико-лабораторных признаков у пациентов с COVID-19, характерных для неблагоприятных исходов заболевания.

В рамках проведенного исследования был выполнен анализ характеристик 162 пациентов с COVID-19 (средний возраст - $63,5 \pm 15,3$ года), из которых ухудшение состояния в ходе госпитализации было отмечено 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. В этой выборке было зафиксировано 85 (52,2%) летальных исходов.

Пациенты были стратифицированы по степени тяжести COVID-19 и по фенотипам заболевания на основании клинико-лабораторных критериев, а также на основании оценки рентгенологических симптомов COVID-19 (КТ органов грудной клетки). В целом оценка частоты выявления критериев ухудшения состояния пациентов с COVID-19, основанных на степени дыхательной недостаточности и характеристиках гемодинамики, показала, 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.

Сравнение лабораторных данных пациентов, стратифицированных в соответствии с клинической тяжестью заболевания, позволило установить ряд статистически значимых различий изучаемых показателей. Так, у пациентов с легкой степенью тяжести заболевания был отмечен более низкий уровень показателей количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови по сравнению с пациентами с тяжелым течением инфекции, содержание лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов группы «Среднетяжелое течение» было статистически значимо 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 более низкие концентрации общего белка, альбумина и кальция, чем больные с легкой и средней степенью тяжести COVID-19. При этом было установлено, что уровни мочевины, СРБ и глюкозы, а также активность ЛДГ и трансаминаз в крови были существенно повышены у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 по сравнению с

соответствующими уровнями этих показателей у пациентов с более легким течением заболевания.

Анализ данных КТ у больных, включенных в исследование, позволил стратифицировать пациентов с учетом критериев шкалы «КТ 0-4». Следует отметить, что клиническая оценка степени тяжести не всегда соответствовала рентгенологической. Например, в группу «Тяжелое течение» вошли пациенты с минимальным и средним объемом поражения легочной ткани (5(13,5%) и 10(27,0%) пациентов соответственно), а в группу «Крайне тяжелое течение» - 3 (33,3%) участника исследования с среднетяжелым поражением легких. Тем не менее, был отмечен статистически значимый уровень сопряженности ($SP=0,358$, $p=0,005$), несмотря на неполное соответствие клинической тяжести инфекции и рентгенологической степени поражения легких.

Изучение особенностей течения заболевания показало наличие статистически значимых различий по частоте ухудшения состояния, потребности в госпитализации в ОРИТ, проведении ИВЛ, а также частоте летального исхода при стратификации пациентов с COVID-19 по шкале «КТ 0-4». Выявленные различия были аналогичны таковым, выявленным при стратификации пациентов по клинической степени тяжести. Отмечено, что клиническое состояние больных ухудшалось статистически значимо чаще в группах пациентов с более тяжелым поражением легких по данным КТ.

Все критерии ухудшения состояния за исключением потребности в ИВЛ статистически значимо чаще встречались у пациентов с более тяжелым поражением легких по данным КТ. Практически все пациенты группы «Субтотальный объем» (13 человек - 92,9%) и «Значительный объем» (42 - 89,4%) проходили лечение в ОРИТ. Более половины пациентов (41 - 66,4%) в группе «Средний объем» также нуждались в наблюдении и терапии в условиях ОРИТ. Пациенты группы «Значительный объем» закономерно чаще были госпитализированы в ОРИТ, чем пациенты группы «Средний объем».

Заболевание заканчивалось летальным исходом статистически значимо 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 статистически значимые различия по частоте летальных исходов были выявлены только при сравнении показателей групп «Средний объем» и «Значительный объем».

Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов, стратифицированных по рентгенологической степени поражения легких, также позволил выявить ряд достоверных различий, часть которых согласуется с аналогичными результатами, полученными при анализе данных пациентов, стратифицированных по клинической тяжести течения COVID-19. В частности, установлено, что количество лимфоцитов и моноцитов в периферической крови у пациентов с менее распространенным поражением легких было статистически значимо выше, чем у пациентов с более высокой рентгенологической степенью поражения легких в соответствии с шкалой «КТ 0-4».

Среди параметров биохимического анализа крови статистически значимые различия были установлены при сравнении концентрации альбумина, активности ЛДГ, КФК, уровней кальция, глюкозы и СРБ. Так, у пациентов с более распространенным поражением легких концентрации альбумина и кальция были статистически значимо ниже, чем у пациентов с менее распространенным объемом поражения легочной ткани. Активность ЛДГ, КФК и уровни глюкозы и СРБ были статистически значимо выше в группах пациентов с более высокой рентгенологической степенью поражения легких при COVID-19.

Полученные нами данные согласуются с таковыми, представленными в работах других авторов. В частности, в исследовании Yan L. et al. (2020) с участием 375 пациентов с COVID-19 было установлено три пороговых значения ключевых биомаркеров (ЛДГ < 365 ЕД/л, количество лимфоцитов > 14,7%, уровень высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) < 41,2 мг/л), которые

надежно предсказывали благоприятный прогноз. По результатам исследования была построена модель, которая позволила прогнозировать выживаемость пациентов с тяжелым течением COVID-19 с точностью свыше 90% [Yan L. et al., 2020]. В других работах было показано, что увеличение концентрации СРБ отдельно или в сочетании с другими биомаркерами может рассматриваться в качестве предиктора тяжести COVID-19 [Li Q. et al., 2020; Wang G. et al., 2020; Zhu Z. et al., 2019], при этом описана положительная корреляция между повышенными уровнями СРБ и выраженными отклонениями от нормы результатов КТ [Tan C. et al., 2020].

Поскольку заболевание, вызванное вирусом COVID-19, может сопровождаться усиленным высвобождением цитокинов - ключевых медиаторов воспалительной реакции, было высказано предположение, что обнаружение повышенных уровней про- и противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов-6 и 10, может иметь большое значение для раннего выявления тяжелых осложнений у этих пациентов [Chen T. et al., 2020; Li S. et al., 2020; Price-Haywood E.G. et al., 2020]. По результатам метаанализа было показано, что соотношение ИЛ-6/ИФН- γ было значительно повышено у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V., 2020].

Анализ значений шкалы «Объем поражения при КТ», проведенный в рамках нашего исследования, показал, что уровни этого показателя при более тяжелом течении заболевания были достоверно выше, чем у пациентов с легкими формами болезни. При попарном сравнении было установлено, что среднее значение Объема поражения при КТ у пациентов страты «Легкое течение» было статистически значимо ниже среднего значения показателя «Объем поражения при КТ» в группах «Среднетяжелое течение», «Тяжелое течение» и «Крайне тяжелое течение». КТ-данные больных, входящих в группы «Среднетяжелое течение» и «Крайне тяжелое течение», также достоверно различались по значениям Объема поражения при КТ.

Следует отметить, что в настоящее время предложены прогностические модели для стратификации риска у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV 2, учитывающие динамику содержания лимфоцитов в периферической крови, в которых изменения уровня лимфоцитов у пациентов классифицировались следующим образом:

- если процентное содержание лимфоцитов у пациента составляло $>20\%$ в течение 10-20 дней после появления симптомов, заболевание могло быть средней степени тяжести;

- если процентное содержание лимфоцитов у пациента снизилось до 5–20 % в течение 10–20 дней после появления симптомов, можно было прогнозировать тяжелое прогрессирование заболевания;

- если процентное содержание лимфоцитов у пациента снизилось до $<5\%$, в течение 17 - 19 дней можно прогнозировать высокий риск летального исхода [Tan L. et al., 2020].

Использование методов машинного обучения в отношении результатов КТ основано на том, что данные, которые получают с помощью этого метода, имеют трехмерную природу. В связи с этим обычно применяется два подхода. Первый представляет собой подход, основанный на независимом анализе каждого среза КТ-изображения, после чего на этапе принятия решения происходит квалификация полученных данных для решения вопроса, относятся ли наблюдаемые признаки к COVID-19-положительному классу или COVID-19-отрицательному. При втором подходе все срезы КТ используются для построения 3D-изображения [Pu J. et al., 2020; Wang J. et al., 2020].

В ряде исследований было показано, что методы, в рамках которых используются подходы на основе оценки КТ-срезов, более эффективны с точки зрения диагностики COVID-19. Так, Pu J. et al. (2020) предложили три 3D-модели для классификации случаев пневмонии и COVID-19 с помощью компьютерной томографии. Авторы проанализировали 498 КТ пациентов с COVID-19 и 497 КТ пациентов с пневмонией. Таким образом, 256 срезов каждого КТ были использованы в качестве входных данных для моделей. Хотя

результаты показали, что модель, учитывающая большие количества срезов, имела наилучшие характеристики по показателю площади под кривой (AUC) 0,7, тем не менее с помощью такой модели сложно было поражение легких при COVID-19 и при пневмониях другой этиологии.

Среди подходов на основе использования КТ-срезов применение метода Ardakani A.A. et al. (2020) показало наилучшие результаты в отношении прогноза с точностью 0,99 и чувствительностью 1,0. Авторы использовали 1020 срезов для того, чтобы дифференцировать COVID-19 от других пневмоний. Разработанная модель продемонстрировала максимальную чувствительность и была признана в качестве эффективной в отношении прогноза и диагностики COVID-19 на основании данных КТ.

El Asnaoui K., Chawki Y. (2020) использовали различные дескрипторы КТ-признаков, такие как локальный двоичный паттерн, матрица совпадения уровней серого и дискретное вейвлет-преобразование. Было установлено, что этот метод может обеспечить чувствительность на уровне 0,93 и специфичности - 1,0.

На следующем этапе нашей работы была выполнена оценка прогностической значимости ассоциаций клинико-лабораторных и рентгенологических маркеров COVID-19. При этом были установлены статистически значимые различия в зависимости от клинической степени тяжести заболевания и рентгенологической степени поражения легких, которые квалифицировали как потенциально значимые в отношении прогнозирования исхода COVID-19. Корреляционный анализ показал наличие ряда статистически значимых связей между отобранными значимыми клинико-лабораторными и рентгенологическими маркерами COVID-19, с одной стороны, и критериями ухудшения состояния и прогнозом заболевания у этих пациентов, с другой.

В литературе представлен ряд сообщений, в которых авторы описывают попытки разработки прогностических моделей на основе комплекса различных данных - антропометрических, клинических, рентгенологических,

лабораторных. Так, в исследовании Mei X. et al. (2020) при анализе показателей КТ 905 пациентов с подозрением на COVID-19 авторы использовали также такие данные, как возраст, пол, выраженность клинических симптомов и лабораторные параметры. В итоге было установлено, что предложенная модель достигла точности AUC 0,86.

Сложность анализа рентгенологических изображений и клинических данных, а также необходимость получения оптимальных результатов при диагностике и прогнозе течения COVID-19 способствовали попыткам разработки алгоритмов обучения на нейронных сетях, а также алгоритмов глубокого обучения для осуществления стратификации рисков и прогноза у этого контингента пациентов. Однако такой подход требует достаточного количества данных для тонкой настройки параметров сети.

Проведенный в рамках нашего исследования корреляционный анализ показал наличие значимых ассоциаций с критериями ухудшения состояния больных с рядом клинических, визуализационных и лабораторных показателей. В частности, установлено, что с ухудшением состояния и всеми его критериями (госпитализация в ОРИТ, проведение ИВЛ, летальный исход) достоверно ассоциированы степень КТ тяжести COVID-19, «Объем поражения при КТ», периферический характер распространения поражения легких, отсутствие преобладающего характера распространения и дилатация бронхов в зоне поражения. Также установлено, что AUC в отношении прогнозирования ухудшения состояния пациента для визуальной шкалы степени тяжести составила 0,732, для Объема поражения при КТ - 0,764. AUC при прогнозировании летального исхода для визуальной шкалы степени тяжести составила 0,691, для Объема поражения при КТ - 0,736.

Также была оценена прогностическая точность визуальной шкалы КТ 0-4 и шкалы «Объем поражения при КТ» для прогноза клинической степени тяжести заболевания. Анализ полученных ROC-кривых показал, что использованные КТ-шкалы поражения легких при вирусной пневмонии SARS-CoV-2 продемонстрировали практически одинаковую точность прогноза: AUC

= 0,695 и AUC = 0,686, соответственно, а также сопоставимые чувствительность (59,9% и 60,9% соответственно) и специфичность (70,3% и 71,6% соответственно) прогноза.

Затем был проведен анализ связей значимых лабораторных маркеров и критериев ухудшения состояния пациентов. Установлено, что с фактом ухудшения состояния, необходимостью госпитализации в ОРИТ, потребностью в ИВЛ и летальным исходом статистически значимо ассоциировано большинство лабораторных параметров: количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, концентрация общего белка, альбумина, мочевины, АСТ, кальция, глюкозы и СРБ. С каждым из критериев ухудшения статистически значимо умеренно коррелировали практически идентичные лабораторные параметры.

Также был выполнен ROC-анализ с целью установления прогностической значимости лабораторных биомаркеров в отношении риска ухудшения состояния пациентов с COVID-19 и наступления летального исхода. Показано, что при прогнозировании ухудшения состояния пациентов с вирусной пневмонией SARS-CoV-2 максимальная точность была характерна для следующих показателей: количество нейтрофилов (выше $4,7 \times 10^9/\text{л}$), концентрация кальция в крови (ниже 0,98 ммоль/л), активность ЛДГ (выше 815 МЕ/л) и уровень СРБ (выше 85 мг/л). При анализе данных маркеров AUC достоверно ($p < 0,001$) превышала 75%. При этом оптимальным балансом чувствительности и специфичности обладал только показатель уровня СРБ (66,4% и 74,4% соответственно). При этом прогноз ухудшения состояния пациента на основании комбинации уровня СРБ, количества лимфоцитов, уровня кальция в сыворотке крови и «объема поражения при КТ» обладал наиболее высокой точностью при оптимальном балансе чувствительности (85,9%) и специфичности (79,2%).

Использование комбинации количества лимфоцитов, уровня кальция и «объема поражения при КТ» показало высокую диагностическую ценность: AUC = 0,832 в отношении прогноза летального исхода у пациентов с COVID-

19. Данные результаты демонстрируют, как и в случае с прогнозированием ухудшения состояния пациента, что комбинированное использование лабораторных и рентгенологических параметров обладает большей точностью, чем изолированное использование тех или иных показателей. 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 значимы ассоциации этих параметров с частотой выявления ряда критериев ухудшения состояния пациента с инфекцией COVID-19 (госпитализация в ОРИТ, потребность в ИВЛ, летальный исход).

На следующем этапе работы с целью разработки и реализации алгоритма решения прогнозирования тяжелого течения COVID-19 на основании выявленных ранее ассоциаций и характера взаимосвязей 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 ($n=47$) 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 капле 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 капле Коэна 0,54; по потребности в проведении ИВЛ с медианой точности 71,3%, каппой Коэна 0,44.

Оценка характеристик моделей показала, что максимальную 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%). 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 нами данные в значительной мере сходны с моделями, представленными в работах других авторов. Так, Vaid A. et al. (2020) разработали модель для прогнозирования смертности и критических событий у госпитализированных пациентов с COVID-19. В исследовании использовался набор данных 4098 пациентов из пяти больниц Нью-Йорка. Для построения модели прогноза были использованы алгоритм машинного обучения XGBoost и базовые модели сравнения, было установлено, что модель достигла значений AUCROC в отношении летального исхода 0,89 через 3 дня, 0,85 - через 5 и 7 дней и 0,84 - через 10 дней; кроме того, для прогнозирования критических событий были получены значения AUCROC 0,80 через 3 дня, 0,79 - через 5 дней, 0,80 через 7 дней и 0,81 - через 10 дней.

Исследование показало, что критическими признаками для прогнозирования смертности были пожилой возраст и уровень СРБ, в то время как наиболее сильными эффекторами для прогнозирования критического события были острая почечная недостаточность при поступлении, повышенный уровень ЛДГ, тахипноэ и гипергликемия через 7 дней. Yan L. et al. (2020) разработали модель для прогнозирования тяжести заболевания и летального исхода у пациентов с COVID-19. В исследовании были использованы данные 375 пациентов (201 выживший) из больницы Тунцзи в Ухане. Был использован алгоритм машинного обучения XGBoost, точность которого составила 93%. В этой модели ключевыми характеристиками для прогнозирования риска смертности были: ЛДГ, количество лимфоцитов и уровень СРБ.

Bertsimas D. et al. (2020) был предложен инструмент оценки риска смертности от COVID-19 с использованием алгоритма XGBoost для прогнозирования смертности. Эта модель была создана с использованием набора данных 3927 пациентов с положительным результатом на COVID-19 из 33 различных медицинских центров Европы и США. Модель была проверена в трех когортах больных, значения AUC были в диапазоне от 0,92 до 0,81. Исследование показало, что основными факторами риска смертности были

пожилой возраст, снижение насыщения тканей кислородом, повышенные уровни СРБ, азота мочевины и креатинина в крови.

Booth A.L. et al. (2021) разработали модель для прогнозирования смертности у пациентов с COVID-19, используя только мультиплекс сывороточных биомаркеров, которые можно использовать в рутинной практике большинства клинических центров. Набор данных Медицинского отделения Техасского университета был собран у 398 пациентов (355 выживших и 43 летальных исходов после COVID-19) для прогнозирования смертельного исхода в течение 48 ч. В исследовании использовались методы машинного обучения LR и SVM для построения модели прогнозирования. Из 26 параметров, которые были первоначально собраны, были отобраны пять наиболее взвешенных лабораторных показателей: уровни СРБ, клиренс креатинина, сывороточный кальций, альбумин и молочная кислота. Модель SVM достигла 91% чувствительности и 91% специфичности ($AUC = 0,93$) в отношении прогнозирования смерти пациентов. Исследование показало, что уровни СРБ, молочной кислоты и кальция в сыворотке крови вносили наибольший вклад в итоговый результат при проверке модели.

Hu C. et al. (2020) разработали модель для раннего прогнозирования риска смертности пациентов с COVID-19. При этом был использован набор данных о 183 пациентах (115 выживших и 68 неживших после COVID-19) из Уханя. Для проверки окончательной прогностической модели было использовано в общей сложности 64 пациента (33 выживших и 31 умерший после COVID-19). Наиболее важными четырьмя переменными, отобранными в модели, явились возраст пациента, уровень СРБ, количество лимфоцитов и уровень D-димера. Производительность модели оценивалась с использованием как 10-кратной перекрестной проверки набора обучающих данных, так и независимого тестирования с использованием набора внешней проверки. Значения AUC, чувствительности и специфичности достигли 89,5%, 89,2% и 68,7% при перекрестной проверке и 88,1%, 83,9% и 79,4% при независимом тестировании соответственно. По результатам работы был предложен веб-

инструмент для расчета оценки риска у больных COVID-19 на основе четырех отобранных переменных (возраст, уровень СРБ, количество лимфоцитов и уровень D-димера), что может позволить осуществить выбор тактики лечения как можно раньше.

Zhu Z. et al. (2020) разработали модель для оценки тяжести заболевания у пациентов с COVID-19. В исследовании использовался набор данных 127 пациентов (16 тяжелых), на основании которых была построена модель прогнозирования риска, которая достигла AUC 90,0%. Установлено, что при усилении тяжести состояния больных наблюдалось значительное увеличение процентного содержания нейтрофилов, отношения нейтрофилов к лимфоцитам, фибриногена, уровней СРБ, интерлейкинов ИЛ-6 и 10, интерферона-гамма, pO_2 и pCO_2 , а также снижение процентного содержания лимфоцитов и абсолютных количеств лимфоцитов и тромбоцитов. Независимыми факторами риска в отношении оценки тяжести состояния пациентов были: высокий уровень цитокина ИЛ-6 в периферической крови, уровень СРБ и наличие артериальной гипертензии.

de Terwangne C. et al. (2020) была предложена модель под названием COVID-19 EPI-SCORE для прогнозирования классификации тяжести состояния пациентов, госпитализированных с COVID-19 (на основе классификации тяжести заболевания по ВОЗ). Используемый набор данных был получен от 295 пациентов с COVID-19 с положительным результатом ПЦР. Моделирование на основе машинного обучения и байесовский сетевой анализ были использованы при построении модели EPI-SCORE.

Шесть характеристик, которые внесли наибольший вклад и были автоматически выбраны моделью, включали: классификацию тяжести ВОЗ, острую почечную недостаточность, возраст, уровень ЛДГ, количество лимфоцитов и активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ). Исследование показало, что классификация тяжести ВОЗ является надежным инструментом для прогнозирования тяжелых исходов у пациентов с COVID-19. Более того, добавление нескольких клинических и лабораторных функций

может значительно повысить характеристики модели так, как это было сделано при разработке модели EPI-SCORE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 [Понежева Ж.Б. и др., 2022; Соловьев А.В. и др., 2022; Li L. et al., 2020]. 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 [Исмаилова М.Х., Жонибеков Ж.Ж., 2021; Ядренцева С.В. и др., 2021; Rubin G.D. et al., 2020; Ai T. et al., 2020; Nair A. et al., 2020].

Поскольку одним из основных проявлений инфекции COVID-19 является поражение легких, то данные, полученные с помощью различных методов лучевой диагностики, прежде всего, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, представляют собой важнейшую диагностическую информацию [Абельская И.С. и др., 2021; 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]. Однако, несмотря на высокую чувствительность метода, от 15% до 56% пациентов с легкой степенью COVID-19 могут иметь в первые дни заболевания нормальную КТ-картину [Алексеева Т.А. и др., 2021; Кудрявцев Ю.С. и др., 2021; Revel M.P. et al., 2020; Li Bernheim A. et al., 2020].

Возможна и обратная ситуация, когда, при наличии изменений в легких на КТ, отсутствуют клинические проявления COVID-19 [Гаус А.А. и др., 2021; Li K. et al., 2020; Chen H. et al., 2020]. 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].

Подобная диссоциация между клиническими, рентгенологическими и лабораторными данными, возникающая в ряде случаев, позволяет

предположить комплексное влияние факторов, выявляемых при клинико-лабораторном и рентгенологическом обследовании, на течение COVID-19. При этом на сегодня отсутствует единая концепция прогнозирования тяжелого течения COVID-19, что затрудняет выбор терапевтической тактики на ранних этапах госпитализации. Необходимость всесторонней разработки этой проблемы стала причиной проведения данной научной работы, **целью** которой явилось совершенствование диагностики и прогноза течения инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV 2 на основании разработки классифицирующей модели, основанной на учете ассоциаций рентгенологических и клинико-лабораторных признаков. Для достижения поставленной цели сформулирован ряд **задач**: 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) оценить прогностическую значимость изменений лабораторных показателей, визуальной шкалы «КТ 0-4» и полуколичественной шкалы «Объем поражения при КТ» в отношении 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.

Для решения поставленных задач мы запланировали и провели одноцентровое исследование, в которое вошли 162 госпитализированных в

стационар пациента с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV2, выбранных методом простого случайного отбора.

При анализе клинических 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, гипофибриногеномию; 2) факт пребывания пациента в ОРИТ; 3) потребность в проведении ИВЛ; 4) исход заболевания.

При анализе лабораторных данных оценивали результаты общего клинического анализа (уровни эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, тромбоцитов, гематокрит) и биохимического анализа (содержание общего белка, альбумина, креатинина, глюкозы, концентрация натрия, калия, кальция, АЛТ, АСТ, ЛДГ, общей КФК, Д-димера, С-реактивного белка) крови.

КТ органов грудной клетки выполнялась всем участникам исследования при поступлении в стационар. 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 «Индекс КТ тяжести» (CT severity score) [Yang R., 2020]. КТ-симптомы дифференцировали согласно определениям сообщества Fleischner [Hansell D.M. et al., 2008].

Результаты проведенного исследования позволили выявить ряд значимых клинико-лабораторных признаков клинического течения и исхода инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV2, в частности, наличия артериальной гипертензии, сдвигов показателей количества лимфоцитов, концентраций альбумина, кальция, С-реактивного белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы в крови пациентов при поступлении в стационар. Выявлены достоверные различия длительности заболевания до госпитализации

($p=0,026$; максимально в группе «Значительный объем» - $6,7\pm 2,5$ дней), уровня активности КФК ($p=0,012$; максимально в группе «Субтотальный объем» $678,0\pm 781,3$ МЕ/л) при стратификации по объему поражения легочной ткани. Дополнительно установлены различия по количеству лейкоцитов ($p=0,025$; максимально в группе «Субтотальный объем» - $9,5\pm 5,4 \times 10^9/\text{л}$) и по абсолютному количеству нейтрофилов ($p=0,007$; максимально в группе «Субтотальный объем» - $8,0\pm 4,9 \times 10^9/\text{л}$) в группах с разной рентгенологической степенью поражения легких.

Полученные данные свидетельствовали, что КТ-степень поражения легких не отражала клиническую тяжесть течения заболевания, но в то же время могла рассматриваться в качестве важного фактора прогноза течения болезни. Показано, что у пациентов с различной клинической степенью тяжести течения COVID-19 дилатация бронхов в зоне поражения статистически значимо чаще ($p=0,043$) встречалась в группах «Тяжелое течение» (20 случаев - 54,1%) и «Крайне тяжелое течение» (5 случаев - 55,6%). У пациентов, распределенных в соответствии с шкалой «КТ 0-4», наиболее часто выявляемым во всех группах был симптом «матового стекла». Симптом «сочетание признаков» статистически значимо чаще встречался у пациентов групп «Значительный объем» (17 случаев 36,2%) и «Субтотальный объем» (5 случаев - 35,7%) ($p=0,002$). Симптомы дилатация бронхов, ретикулярных изменений и «булыжной мостовой» в зоне поражения достоверно чаще выявлялись у больных в группе «Значительный объем» ($p<0.001$; 28 случаев - 59,6%, 32 случая - 68,1%, 18 случаев 38,3%, соответственно).

Таким образом, клинико-лабораторные и рентгенологические параметры, по которым в ходе сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия между группами с различной клинической тяжестью заболевания и рентгенологической степенью поражения легких, можно рассматривать как потенциально значимые для прогнозирования исхода COVID-19. На следующем этапе работы данная гипотеза была проверена.

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 статистически 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 статистически значимо ($p < 0,01$) 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 характера распространения изменений в легких.

У пациентов с наличием симптома «булыжной мостовой» уровень кальция ($0,73 \pm 0,24$) был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, а уровни СРБ ($152,4 \pm 72,2$) и ЛДГ (1085 ± 462) статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов без данного КТ признака ($0,92 \pm 0,42$, $108,9 \pm 90,5$, $808 \pm 450,3$ соответственно).

У пациентов с периферическим типом распространения поражения легких обращали на себя внимание достоверно ($p < 0,01$) более высокий уровень кальция ($1,09 \pm 0,48$) и альбумина ($35,5 \pm 4,7$) и более низкий уровень глюкозы ($6,65 \pm 1,95$), чем у пациентов без данного характера распространенности изменений в легких ($0,82 \pm 0,34$, $33,4 \pm 5,5$ и $8,45 \pm 3,97$ соответственно).

Корреляционный анализ позволил выявить ряд статистически значимых ассоциаций средней силы (r от 0,3 до 0,699; $p < 0,001$) между критериями ухудшения состояния (госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, проведение искусственной вентиляции легких, летальный исход), с одной стороны, и шкалами «КТ 0-4», «Объем поражения при КТ», отсутствием преобладающего характера распространения, симптомом «булыжной

мостовой» и большинством лабораторных параметров, с другой. Выявлена отрицательная корреляция средней силы показателя шкалы «Объем поражения при КТ» с абсолютным количеством лимфоцитов ($r = -0,320$; $p < 0,01$), а также положительные корреляции средней силы с показателями активности аспаратаминотрансферазы ($r = 0,350$; $p < 0,01$), лактатдегидрогеназы ($r = 0,494$; $p < 0,01$), уровнями глюкозы ($r = 0,304$; $p < 0,01$) и С-реактивного белка ($r = 0,350$; $p < 0,01$).

При построении сети зависимостей ухудшения состояния и наличия 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 значимы ассоциации этих параметров с частотой выявления ряда критериев ухудшения состояния пациента с инфекцией COVID-19 (госпитализация в ОРИТ, потребность в ИВЛ, летальный исход).

Установлено, что наибольшей прогностической ценностью в отношении ухудшения состояния пациента и неблагоприятного исхода COVID-19 обладают следующие показатели: концентрация мочевины (выше 5,4 ммоль/л), абсолютное количество нейтрофилов (выше $4,7 \times 10^9$ /л), концентрация кальция в крови (ниже 0,98 ммоль/л), активность лактатдегидрогеназы (выше 815 МЕ/л) и уровень С-реактивного белка (выше 85 мг/л). При анализе данных маркеров AUC достоверно ($p < 0,001$) превышала 75%. Максимальной точностью в отношении прогнозирования ухудшения состояния больных обладает комбинация показателей: абсолютного количества лимфоцитов, концентрации С-реактивного белка и кальция в сыворотке крови, значения шкалы «Объем поражения при КТ» выше 19: 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

характеризуется комбинация абсолютного количества лимфоцитов, уровня кальция и «Объема поражения при КТ» >22 : $AUC = 0,832$ (95% ДИ = $0,767 - 0,856$). Используемые шкалы оценки поражения легких при вирусной пневмонии SARS-CoV-2 характеризуется практически одинаковой прогностической ценностью: различия величин AUC при этом статистически незначимы ($p > 0,05$).

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

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%).

В целом полученные нами данные, как и результаты других авторов, 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. Кроме того, раннее прогнозирование тяжести и смертности помогает расставить приоритеты у лиц с высоким риском, предоставить им наилучший уход и, возможно, улучшить результаты их лечения.

Для улучшения интерпретируемости моделей прогнозирования необходимо уменьшить их сложность и повысить точность. В целом полученные результаты свидетельствуют, что о необходимости дальнейшего совершенствования методов прогнозирования течения COVID-19 и состояния пациентов, в том числе путей разработки моделей на основании использования современных алгоритмов машинного обучения. Результаты нашего исследования, как и работы других авторов, свидетельствуют о высоком потенциале проведения углубленных исследований в этом направлении на

основе интеграции различных типов данных, в том числе антропометрических, клинических, рентгенологических, лабораторных для повышения точности прогнозов заболевания.

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 ($AUC > 75\%$) 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» ($AUC = 0,863$ (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 СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АКМ – альвеолярно-капиллярная мембрана
- АлАТ - аланинаминотрансфераза
- АПФ-II - ангиотензин-превращающий фермент II
- АсАТ - аспаратаминотрансфераза
- ВВП - внутренний валовый продукт
- ДАП - диффузное альвеолярное 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абельская И.С., Никитина Л.И., Рудас Е.В. и др. КТ-визуализация органов грудной клетки в диагностике COVID-19-ассоциированной пневмонии // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2021. - № 2. - С. 4-14.
2. Александров И.А., Умысков А.А., Татарканов А.А. и др. Программное средство автоматизированного определения объема поражения легких пациента по снимкам, полученным методом компьютерной томографии (PREDICT). Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021662208, 23.07.2021. Заявка № 2021661173 от 14.07.2021.
3. Алексеева Т.А., Луцай Е.Д., Железнов Л.М. и др. Особенности инструментальной диагностики и предикторы распространенного поражения легких при COVID-19 // Вятский медицинский вестник. - 2021. - № 3 (71). - С.106-110.
4. Болдырева С.Ю. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на сердечно-сосудистую систему // Молодежный инновационный вестник. — 2021. — Т. 10, № 1. — С. 354-357.
5. Буйневич И.В., Рузанов Д.Ю., Давидовская Е.И. и др. Клиническая характеристика пациентов со среднетяжелым течением инфекции COVID-19 // Рецепт. — 2020. — Т. 23, № 5. — С. 643-647.
6. Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Галимов Р.Р. и др. Основные критерии определения тактики ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Медицинский вестник Башкортостана. — 2021. — Т. 16, № 1 (91). — С. 61-66.
7. Васильев Ю.А., Петровский М.И., Машечкин И.В., Панкратьева Л.Л. Прогнозирование степени поражения легких при COVID-19 на основе методов машинного обучения // Программирование. - 2022. - № 4. - С.3-16.
8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9

(26.10.2020)» (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации) [интернет]. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/8/846_mrC19pdl261020.pdf. Дата обращения: 15.01.2021.].]

9. Гаврилов П.В., Строгонов Е.А., Азаров А.А. Вариативность экспертной оценки объема поражения легочной ткани при COVID-19 по данным компьютерной томографии // Лучевая диагностика и терапия. - 2021. - № 1 (12). - С. 63-64.

10. Гайдабура Е.А., Золотавина М.Л., Братова А.В. Биохимические методы маркеров воспаления крови как альтернатива методов компьютерной томографии для определения степени поражения легочной ткани при новой коронавирусной инфекции // Актуальные вопросы биологической физики и химии. - 2021. - Т. 6, № 2. - С. 311-314.

11. Гаус А.А., Климова Н.В., Гаус И.А. Рентгеноморфологические динамические изменения легочной ткани при COVID-19 // Вестник СурГУ. Медицина. - 2021. - № 2 (48). - С. 42-47.

12. Гимазиева А.И., Жирнов Б.О., Салимьянов Б.Р., Фаршатов Р.С. Сопутствующая патология, выявляемая на КТ-обследовании больных с COVID-19 // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2022. - № 2. - С. 11-15.

13. Гришин О.В., Гришин В.Г. Клиническое значение пульсоксиметрии у взрослых // Медицинский алфавит. — 2020. — № 25. — С. 13-21.

14. Дорошенко Д.А., Румянцев Ю.И., Шапсигова О.А. и др. Диагностические находки у пациентов с болью в груди, кашлем и одышкой во время пандемии COVID-19: что ещё, кроме пневмонии? // Здравоохранение Российской Федерации. — 2021. — Т. 65, № 1. — С. 24-29.

15. Ермакова С.М., Граудина В.Е. Сопутствующие изменения бронхолегочной системы по данным компьютерной томографии у инфицированных SARS-COV-2 // Международный научно-исследовательский журнал. - 2022. - № 3-1 (117). - С. 111-117.

16. Замятина К.А., Михайлюк К.А., Курочкина А.И., Демидова В.С., Кармазановский Г.Г. COVID19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР // Медицинская визуализация. - 2021. - № 25 (1).- С.14–26.
17. Игнатенко Г.А., Первак М.Б., Усов В.Ю. и др. Компьютерно-томографическая диагностика изменений в легких при COVID-19: Сопоставление с клиническими данными // Университетская клиника. - 2021. - № 4 (41). - С. 50-58.
18. Исмаилова М.Х., Жонибеков Ж.Ж. Мульти模альная лучевая диагностика пневмонии при возбудителе коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная онкология. - 2021. - № 2. - С. 61-64.
19. Капишников А.В., Суровцев Е.Н., Пышкина Ю.С., Гафси Н. МРТ-картина поражения легких при пневмонии, ассоциированной с COVID-19 // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2021. - Т. 11, № 3. - С.7-14.
20. Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташків В.И. и др. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе «Госпиталя COVID-19» на базе Федерального специализированного медицинского научного центра // Медицинская визуализация. - 2020. - № 24 (2). - С.11–36.
21. Кенц А.С., Хамад Ю.А., Симонов К.В., Кругляков А.С. Методика интерпретации патологических изменений легких с использованием компьютерной томографии для диагностики COVID-19 // Медицина и высокие технологии. - 2021.- № 1. - С. 14-23.
22. Кенц А.С., Хамад Ю.А., Симонов К.В., Мацулев А.Н. Текстуальный анализ патологических изменений легких с использованием компьютерной томографии для диагностики COVID-19// Медицина и высокие технологии. - 2021. - № 1. - С. 24-40.

23. Корб Т.А., Гаврилов П.В., Чернина В.Ю. и др. Специфичность компьютерной томографии органов грудной клетки при пневмонии, ассоциированной с COVID-19: Ретроспективное исследование // Альманах клинической медицины. - 2021. - Т. 49, № 1. - С.1-10.

24. Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2021. - Т. 102, № 5. - С. 296-303.

25. Лахин Р.Е., Жирнова Е.А., Щеголев А.В. и др. Ультразвук легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: Сравнение с данными компьютерной томографии. Обсервационное проспективное клиническое исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. - 2021. - № 2. - С. 82-93.

26. Мелехов А.В., Сайфуллин М.А., Петровичев В.С. и др. Сопоставление данных компьютерной томографии с исходами, клиническими и лабораторными характеристиками пациентов с COVID-19 // Архивъ внутренней медицины. - 2021. - Т. 11, № 6 (62). - С.447-456.

27. Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д. и др. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2020. - № 1.- С.24–45.

28. Морозов С.П., Решетников Р.В., Гомболевский В.А. и др. Диагностическая точность компьютерной томографии для определения необходимости госпитализации пациентов с COVID-19 // Digital Diagnostics. - 2021. - Т. 2, № 1. - С. 5–16.

29. Мурашко М.А. Первая пандемия цифровой эпохи: уроки для национального здравоохранения // Национальное здравоохранение. - 2020. - № 1. - С.4-8.

30. Омарова Ж.Р., Першина Е.С., Самсонова М.В. и др. Прицельная морфологическая характеристика легких при COVID-19 на основании

компьютерной томографии // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2022. - № 1. - С. 22-28.

31. Панина О.Ю., Никитенко И.Р., Васильев Ю.А., Ахмад Е.С. Использование магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки при выявлении очагов SARS-COV-2 пневмонии // Digital Diagnostics. - 2022. - Т. 3, № 1. - С. 27-28.

32. Первушкин С.С., Зельтер П.М., Крамм Е.К., Сартакова Е.А. Сравнение уровня экспертного согласия в оценке объема поражения при COVID-19-ассоциированной пневмонии на компьютерной томографии грудной клетки // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2022. - Т. 77, № 2. - С. 97-106.

33. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Алимова Л.К. и др. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции // Терапия. — 2022. — Т. 8, № 3 (55). — С. 7-13.

34. Ратникова А.К., Гриневич В.Б., Козлов К.В. и др. Современные возможности и перспективы использования компьютерной томографии в диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Лучевая диагностика и терапия. - 2021. - № 3 (12). - С. 7-15.

35. Ревিশвили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Плотников Г.П. и др. Динамика легочного повреждения и экстракорпоральные методы гемокоррекции у пациентов с SARS-COV-2 // Медицинская визуализация. - 2020. - № 24 (3). - С. 12–25.

36. Румянцев Д.А., Блохин И.А., Гончар А.П. и др. Низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки в диагностике COVID-19 // Digital Diagnostics. - 2022.- Т. 3, № 1. - С. 18-19.

37. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Черняк А.В. и др. Диффузионная способность легких при обследовании пациентов, перенесших COVID-19 // Практическая пульмонология. — 2020. — № 4. — С. 34-38.

38. Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества

рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2020. - Vol. 101 (2). - P.72–89.

39. Соловьев А.В., Коденко М.Р., Решетников Р.В. и др. Заболеваемость COVID-19 в Москве на основании данных компьютерной томографии: Сравнение моделей прогнозирования // Digital Diagnostics. - 2022. - Т. 3, № 1. - С. 8-9.

40. Сосновская А.А., Кононов С.И., Замяткина О.В. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов молодого возраста // Innova. — 2021. — № 2 (23). — С. 61-64.

41. Сташків В.І., Замятина К.А., Шантаревич М.Ю. и др. КТ-семиотика пневмонии у пациентов с COVID-19, получающих терапию тоцилизумабом: обзор зарубежной литературы // Медицинская визуализация. - 2020. - № 24 (2). - С. 96–97

42. Султанова М.Д. Возможности радиодиагностических методов в диагностике COVID-19 пневмонии // Медицинские новости. - 2021. - № 8 (323). - С. 41-43.

43. Усов В.Ю., Нуднов Н.В., Игнатенко Г.А., Воробьева В.О., Таркова А.Р., Берген Т.А., Шелковникова Т.А., Калюжин В.В., Первак М.Б., Кармазановский Г.Г. Прогнозирование постковидной легочной артериальной гипертензии по данным магнитно-резонансной томографии легких // Атеросклероз. - 2021. - Т. 17, № 3. - С. 42.

44. Утаров Ж.К., Куракбае К.К. Роль дозировки дексаметазона при лечении COVID-19 и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС): системный обзор // Фармация Казахстана. — 2021. — № 5. — С. 21-26.

45. Филиппова Ю.А., Сеницын В.Е. Сравнение программ искусственного интеллекта для количественной оценки поражений легких у пациентов с COVID-19 // StudNet. - 2021. - Т. 4, № 6.

46. Черноротов В.А., Гришин М.Н., Костенич В.С., Гришин М.М. Анализ компьютерной томографии легких при динамическом наблюдении больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19 // Крымский терапевтический журнал. - 2021. - № 3. - С.51-55.

47. Шаймерденов Ш.Д. Лучевая диагностика COVID-19-ассоциированной пневмонии // Universum: медицина и фармакология. - 2022. - № 7 (90). - С. 4-11.

48. Ядренцева С.В., Нуднов Н.В., Гасымов Э.Г., Пронькина Е.В. КТ-диагностика осложнений, возникающих при естественном течении и терапии COVID-19 // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2021. - Т. 102, № 3. - С. 183-195.

49. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // N Engl J Med. - 2020. - Vol.383(2). - P.120-128.

50. Ai T., Yang Z., Hou H. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases // Radiology. - 2020. - Vol.296(2). - P.32-40.

51. Ali R.M., Ghonimy M.B. Radiological findings spectrum of asymptomatic coronavirus (COV.ID-19) patients // Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. - 2020. - Vol.51(1). - P.156

52. Amraei R., Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction // Cells. - 2020. - Vol.9(7). - P.1652.

53. An C., Oh H.C., Chang J.H. et al. Development and validation of a prognostic model for early triage of patients diagnosed with COVID-19 // Sci Rep. - 2021.- Vol.11(1). - P.21923.

54. Ardakani A.A., Kanafi A.R., Acharya U.R. et al. Application of deep learning technique to manage COVID-19 in routine clinical practice using CT images: Results of 10 convolutional neural networks // Comput. Biol. Med. - 2020. - Jun;121:103795.

55. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. (2020) Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State // JAMA. - 2020. - Vol.323(16). - P.1612-1614.
56. Assaf D., Gutman Y., Neuman Y. et al. Utilization of machine-learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19 // Intern. Emerg. Med. - 2020. - Vol.15(8). - P.1435-1443.
57. Astuti I., Ysrafil Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response // Diabetes Metab Syndr. - 2020.- Vol.14(4). - P.407-412.
58. Bai X., Fang C., Zhou Y. et al. Predicting COVID-19 malignant progression with AI techniques // medRxiv 2020:e. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20037325>
59. Bao C., Liu X., Zhang H. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis // J Am Coll Radiol. - 2020. - Vol.17(6). - P.701-709.
60. Baque-Juston M., Pellegrin A., Leroy S. et al. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review // Diagn. Interv. Imaging. - 2014. - Vol.95(9). - P.771-777.
61. Bellmann-Weiler R., Lanser L., Barket R. et al. Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 Infection // J. ClinMed. - 2020. - Vol.9. - E2429.
62. Bernheim A., Mei X., Huang M. et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection // Radiology. - 2020. - Vol.295 (3).- P. 200463.
63. Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L. et al. COVID-19 mortality risk assessment: an international multi-center study // PloS One. - 2020. - Vol.15. - e0243262.
64. Booth A.L., Abels E., McCaffrey P. Development of a prognostic model for mortality in covid-19 infection using machine learning // Mod. Pathol. - 2021.- Vol.34 (3). - P.522-531.

65. Borges do Nascimento I.J., von Groote T.C., O'Mathúna D.P. et al. International Task Force Network of Coronavirus Disease 2019 (InterNetCOVID-19). Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses // PLoS One. - 2020. - Vol.15(9):e0239235.
66. Borghesi A., Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression // Radiol Medica. - 2020. - Vol.125.- P.509-513.
67. Borghesi A., Zigliani A., Masciullo R. et al. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients // Radiol Medica. - 2020. - Vol.125. - P.461-464.
68. Bosmuller H., Traxler S., Bitzer M. et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation // Virchows Arch. - 2020. - Vol. 477. - P.349–357.
69. Burdick H., Lam C., Mataraso S. et al. Prediction of respiratory decompensation in Covid-19 patients using machine learning: The READY trial // Comput. Biol. Med. - 2020. - Vol.124. - e103949.
70. Cappellini F., Brivio R., Casati M. et al. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients // Clin. Chem. Lab. Med. - 2020. - Vol.58(9). - P.171-173.
71. Catanzaro M., Fagiani F., Racchi M. et al. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2 // Signal Transduct Target Ther. - 2020. - Vol. 5. - P.84.
72. Cereda M., Xin Y., Goffi A. et al. Imaging the Injured Lung: Mechanisms of Action and Clinical Use // Anesthesiology. - 2019. - Vol.131 (3). - P.716-749.
73. Ceriello A., De Nigris V., Prattichizzo F. Why is hyperglycaemia worsening COVID-19 and its prognosis? // Diabetes Obes Metab. - 2020. - Vol.22(10).- P.1951-1952.

74. Chan P.K., Tang J.W., Hui D.S. SARS: clinical presentation, transmission, pathogenesis and treatment options // Clin Sci (Lond). - 2006.- Vol.110(2). - P.193-204.
75. Chang Y.C., Yu C.J., Chang S.C. et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT // Radiology - 2005. - Vol. 236. - P. 1067-1075.
76. Chen H., Ai L., Lu H., Li H. Clinical and imaging features of COVID-19 // Radiol. Infect. Dis. - 2020. - Vol.7(2). - P.43-50.
77. Chen L.Y.C., Hoiland R.L., Stukas S. et al. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome // Eur. Respir J. - 2020. - Vol.56(4):2003006.
78. Chen X., Yang Y., Huang M. et al. Differences between COVID-19 and suspected then confirmed SARS-CoV-2-negative pneumonia: a retrospective study from a single center // J. Med. Virol. - 2020. - Vol.92(9). - P.1572-1579.
79. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 // Kidney Int. - 2020. - Vol.97(5). - P.829-838.
80. Cheng Z., Lu Q., Cao L. et al. Clinical features and chest CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a single-center study in Shanghai, China // AJR Am. J. Roentgenol. - 2020. - Vol.215(1).- P.121-126.
81. Chhabra K.H., Chodavarapu H., Lazartigues E. Angiotensin converting enzyme 2: a new important player in the regulation of glycemia // IUBMB Life. - 2013. - Vol.65. - P.731–738.
82. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) // Radiology. - 2020. -Vol.295. - P.202–207.
83. Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Biomark. Res. - 2020. - Aug 31;8:37.
84. D'Ardes D., Boccatonda A., Rossi I. et al. COVID-19 and RAS: unravelling an unclear relationship // Int. J. Mol. Sci. - 2020. - Vol.21. - P.3003.

85. De Wever W., Meersschaert J., Coolen J. et al. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation // *Insights Imaging*. - 2011. - Vol.2(2). - P.117-132.
86. Delignette-Muller M., Dutang C. Fitdistrplus: An R Package for Fitting Distributions // *Journal of Statistical Software*. - 2015. - Vol. 64(4). - P. 1-34.
87. de Terwangne C., Laouni J., Jouffe L. et al. Predictive accuracy of COVID-19 world health organization (who) severity classification and comparison with a bayesian-method-based severity score (epi-score) // *Pathogens*. - 2020. - Vol.9. - P.880.
88. Diao B., Wang C., Wang R. et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2) Infection // *medRxiv*. - 2020; 2020.03.04.20031120.
89. Drucker D.J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes— Shared Pathways with Therapeutic Implications // *Endocr. Rev.* - 2020. - Vol.41(3). - P.11.
90. Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q. et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol.55(5).
91. Dupont A., Rauch A., Staessens S. et al. Covid Research Network (LICORNE). Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2021. - Vol.41(5). - P.1760-1773.
92. El Asnaoui K., Chawki Y. Using X-ray images and deep learning for automated detection of coronavirus disease // *J. Biomol. Struct. Dyn.* - 2021. - Vol.39 (10) . - P.3615-3626.
93. Elezkurtaj S., Greuel S., Ihlow J. et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 // *Sci Rep.* - 2021. - Vol. 11. - P.4263.
94. Elmokadem A.H., Mounir A.M., Ramadan Z.A. et al. Comparison of chest CT severity scoring systems for COVID-19 // *Eur. Radiol.* - 2022. - Vol.32(5). - P.3501-3512.

95. European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography, Report EUR 16262, Luxembourg, 1999.
96. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR // Radiology. - 2020. - Vol.296. - P.115-117.
97. Feng F., Jiang Y., Yuan M. et al. Association of radiologic findings with mortality in patients with avian influenza H7N9 pneumonia // PLoS One. - 2014. - Vol.9 (4): e93885.
98. Feng Z., Yu Q., Yao S. et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics // Nat Commun. - 2020. - Vol.11(1). - P.4968.
99. Gajendra S. Spectrum of hematological changes in COVID-19 // Am. J. Blood Res. - 2022. - Vol.12(1). - P.43-53.
100. Gao Y., Hu Y., Zhu J. et al. The value of repeated CT in monitoring the disease progression in moderate COVID-19 pneumonia: A single-center, retrospective study // Medicine (Baltimore). - 2021. - Vol.100(10):e25005.
101. Ghayda R.A., Lee K.H., Kim J.S. et al. Chest CT abnormalities in COVID-19: a systematic review // Int. J. Med. Sci. - 2021. - Vol.18(15). - P.3395-3402.
102. Gianfrancesco M.A., Tamang S., Yazdany J., Schmajuk G. Potential Biases in Machine Learning Algorithms Using Electronic Health Record Data // JAMA Intern. Med. - 2018. - Vol.178(11). - P.1544-1547.
103. Guo L., Wei D., Zhang X. et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: the MuLBSTA Score // Front Microbiol. - 2019. - Vol.10.- P.2752.
104. Haagmans B.L., Kuiken T., Martina B.E. et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques // Nat Med. - 2004. - Vol. 10. - P.290–293.
105. Hani C., Trieu N.H., Saab I. et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis // Diagn. Interv. Imag. - 2020.- Vol.101 (5). - P.263–268.

106. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging // Radiology. - 2008. - Vol.246(3). - P.697-722.

107. Harapan H., Itoh N., Yufika A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review // J. Infect. Public Health. - 2020. - Vol.13(5). - P.667-673.

108. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S. et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19 // Arthritis Rheumatol. - 2020. - Vol.72(7). - P.1059-1063.

109. Henkel M., Weikert T., Marston K. et al. Lethal COVID-19: Radiologic-Pathologic Correlation of the Lungs // Radiol. Cardiothorac. Imaging. - 2020. - Vol.19;2(6):e200406.

110. Henry B.M., Oliveira M.H., de Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // Clin. Chem. Lab. Med. - 2020. - Vol.58(7). - P.1021-1028.

111. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad A. et al. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from severe acute respiratory syndrome and middle east respiratory syndrome // Am. J. Roentgenol. - 2020. - Vol. 214 (5). - P.1078–1082.

112. Hu C., Liu Z., Jiang Y. et al. Early prediction of mortality risk among patients with severe COVID-19, using machine learning // Int. J. Epidemiol. - 2020. - Vol.49(6). - P.1918–1929.

113. Hu X., Chen J., Jiang X. et al. CT imaging of two cases of one family cluster 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia: inconsistency between clinical symptoms amelioration and imaging sign progression // Quant Imaging Med Surg. - 2020. - Vol.10(2). - P.508-510.

114. Hu Z., Song C., Xu C. et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China // Sci China Life Sci. - 2020. - Vol.63(5). - P.706-711.

115. Huang I., Pranata R., Lim M.A. et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* - 2020. - Vol.14:1753466620937175.

116. Hughes K.T., Beasley M.B. Pulmonary Manifestations of Acute Lung Injury: More Than Just Diffuse Alveolar Damage // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2017. - Vol.141(7). -P.916-922.

117. Hui P., Cook D.J., Lim W. et al. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review // *Chest.* - 2011. - Vol.139(2). - P.271–278.

118. Inoue A., Takahashi H., Ibe T. et al. Comparison of semiquantitative chest CT scoring systems to estimate severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia // *Eur. Radiol.* - 2022. - Vol.32(5). - P.3513-3524.

119. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship “Diamond Princess” with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* - 2020. - Vol.2 (2): e200110.

120. Jin C., Tian C., Wang Y. et al. A Pattern Categorization of CT Findings to Predict Outcome of COVID-19 Pneumonia // *Front Public Health.* - 2020. - Vol.18 (8). - e567672.

121. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.C. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) // *Mil. Med. Res.* - 2020. - Vol. 7 (1). - P. 41.

122. Karimian M., Azami M. Chest computed tomography scan findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis // *Pol. J. Radiol.* - 2021. - Vol. 86.- P.31-49.

123. Katzenschlager S., Zimmer A.J., Gottschalk C. et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? // *PLoS One.* - 2021. - Vol.16(7):e0255154.

124. Kermali M., Khalsa R.K., Pillai K. et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review // *Life Sci.* - 2020. - Vol.254. - P.117788.

125. Khurana D., Deoke S.A. Thrombocytopenia in critically ill patients: clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization // *Indian J. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol.21(12). - P.861–864.

126. Kianzad A., Meijboom L.J., Nossent E.J. et al. COVID-19: Histopathological correlates of imaging patterns on chest computed tomography // *Respirology.* - 2021. - Vol.26(9). - P.869-877.

127. Kim H., Hong H., Yoon S.H. Diagnostic performance of CT and reverse Transcriptase-Polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: A meta-analysis // *Radiology.* - 2020. - Vol. 296 (3). - P.145–155.

128. Kligerman S.J., Franks T.J., Galvin J.R. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia // *Radiographics.* - 2013. - Vol.33(7). - P.1951-1975.

129. Kloeke J.D., Mckean J.W. Rfit: Rank-based estimation for linear models // *The R Journal.* - 2012. - Vol.4. -P. 57-64.

130. Kokosi M.A., Nicholson A.G., Hansell D.M., Wells A.U. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP // *Respirology.* - 2016. - Vol.21(4). - P.600-614.

131. Kooraki S., Hosseiny M., Myers L., Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know // *J. Am. Coll. Radiol.* - 2020. - Vol.17(4). - P.447-451.

132. Kong B., Wang X., Bai J. et al. Learning tree-structured representation for 3D coronary artery segmentation // *Comput. Med. Imaging Graph.* - 2020. - Mar;80:101688.

133. Kumar H., Fernandez C.J., Kolpattil S. et al. Discrepancies in the clinical and radiological profiles of COVID-19: A case-based discussion and review of literature // *World J Radiol.* - 2021. - Vol.13(4). - P.75-93.

134. Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients // J. Med. Virol. - 2020. - Vol.6736. - P.19.

135. Lassau N., Ammari S., Chouzenoux E. et al. Integrating deep learning CT-scan model, biological and clinical variables to predict severity of COVID-19 patients // Nat Commun. - 2021. - Vol.12(1). - P.634.

136. Lei F., Liu Y.M., Zhou F. et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China // Hepatology. - 2020. - Vol.72(2).- P.389-398.

137. Leslie K.O. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns // J. Clin. Pathol. - 2009. - Vol.62 (5). - P.387–401.

138. Li D., Zhang Q., Tan Y. et al. Prediction of COVID-19 Severity Using Chest Computed Tomography and Laboratory Measurements: Evaluation Using a Machine Learning Approach // JMIR Med Inform. - 2020. - Vol.8(11). - P.21604.

139. Li L., Qin L., Xu Z. et al. Artificial Intelligence Distinguishes COVID-19 from Community Acquired Pneumonia on Chest CT // Radiology. - 2020. - Vol.296(2). - e200905.

140. Li K., Fang Y., Li W. et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19) // Eur. Radiol. - 2020. - Vol.30 (8). - P. 4407–4416.

141. Li K., Wu J., Wu F. et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia // Invest. Radiol. - 2020. - Vol.55(6).- P.327-331.

142. Li S., Jiang L., Li X. et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19 // JCI Insight. - 2020. - Jun 18;5(12):e138070.

143. Li M., Lei P., Zeng B. et al. Coronavirus disease (COVID-19): Spectrum of CT findings and temporal progression of the disease // Acad Radiol. - 2020. - Vol.27(5). - P.603–608.

144. Li Q., Cao Y., Chen L. et al. Hematological features of persons with COVID-19 // *Leukemia*. - 2020. - Vol.34(8). - P.2163-2172.
145. Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *N Engl J Med*. - 2020. - Vol. 383. - P.120–128.
146. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *J. Allergy Clin Immunol*. - 2020. - Vol.146(1). - P.110-118.
147. Li Y., Shang K., Bian W. et al. Prediction of disease progression in patients with COVID-19 by artificial intelligence assisted lesion quantification // *Sci Rep*. - 2020. - Vol. 10. - e22083.
148. Li Y., Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management // *AJR Am. J. Roentgenol*. - 2020. - Vol.214. - P. 1280-1286.
149. Lin Z., Long F., Yang Y. et al. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients // *J. Infect*. - 2020. - Vol.81. - P.647–679.
150. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis // *Clin. Chim. Acta*. - 2020. - Vol.505. - P.190–191.
151. Litmanovich D.E., Chung M., Kirkbride R.R. et al. Review of chest radiograph findings of COVID-19 pneumonia and suggested reporting language // *J. Thorac. Imaging*. - 2020.- Vol.35(6). - P.354-360.
152. Liu K., Chen Y, Lin R., Han K. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients // *J. Infect*. - 2020. - Vol.80(6). -P.14-18.
153. Liu K.C., Xu P., Lv W.F. et al. CT manifestations of coronavirus disease-2019: A retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur J Radiol*. - 2020. - Vol. 126. - P.108941.

154. Liu N., He G., Yang X. et al. Dynamic changes of Chest CT follow-up in Coronavirus Disease-19 (COVID-19) pneumonia: relationship to clinical typing // BMC Med Imaging. - 2020. - Vol.20(1). - P.92.

155. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // Sci China Life Sci. - 2020.- Vol.63(3). - P.364-374.

156. Liu Z., Li J., Long W. et al. Bilirubin levels as potential indicators of disease severity in coronavirus disease patients: a retrospective cohort study // Front Med (Lausanne). - 2020. - Vol.7. - P. 598870.

157. Lomoro P., Verde F., Zerboni F. et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review // Eur. J. Radiol. Open. - 2020. - Vol.7.- P.100231.

158. Lyu P., Liu X., Zhang R. et al. The performance of chest CT in evaluating the clinical severity of COVID-19 pneumonia: Identifying critical cases based on CT characteristics // Invest. Radiol. - 2020. - Vol.55 (7). - P.412–421.

159. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis // BMJ Evid Based Med. - 2021. - Vol.26(3). - P.107-108.

160. Martines R.B., Ritter J.M., Matkovic E. et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States // Emerg. Infect. Dis. - 2020. - Vol. 26. - P.2005–2015.

161. Martínez Chamorro E., Díez Tascón A., Ibáñez Sanz L. et al. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19 // Radiologia. - 2021. - Vol.63(1). - P.56–73.

162. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A. et al. Acute respiratory distress syndrome // Nat. Rev. Dis. Primers. - 2019. - Vol.5(1). - P.18.

163. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. - 2020. - Vol.395(10229). - P.1033–1034.

164. Mei X., Lee H., Diao K. et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19 // *Nat Med.* - 2020. - Vol.26(8). - P.1224–1228.

165. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology.* - 2020. - Vol. 77. - P.198–209.

166. Moosazadeh M., Maleki I., Alizadeh-Navaei R. et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort // *Caspian J. Intern. Med.* - 2019. - Vol.10(3). - P.320-325.

167. Nair A., Rodrigues J.C.L., Hare S. et al. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic // *Clin. Radiol.* - 2020. - Vol.75 (5). - P.329–334.

168. Nemati M., Ansary J., Nemati N. Machine-learning approaches in COVID-19 survival analysis and discharge-time likelihood prediction using clinical data // *Patterns.* - 2020 - Aug 14;1(5):100074.

169. Nicholls J.M., Poon L.L., Lee K.C. et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome // *Lancet.* - 2003. - Vol.361(9371). - P.1773-1778.

170. Nur Urer H., Ersoy G., Yilmazbayhan E.D. Diffuse alveolar damage of the lungs in forensic autopsies: assessment of histopathological stages and causes of death // *Scientific World J.* - 2012;2012:657316.

171. Obadina E.T., Torrealba J.M., Kanne J.P. Acute pulmonary injury: high-resolution CT and histopathological spectrum // *Br. J. Radiol.* - 2013. - Vol.86(1027). - P.20120614.

172. Ojha V., Mani A., Pandey N.N. et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients // *Eur. Radiol.* - 2020. - P.1–10.

173. Pesenti A., Musch G., Lichtenstein D. et al. Imaging in acute respiratory distress syndrome // *Intensive Care Med.* - 2016. - Vol.42(5). - P.686-698.

174. Piscaglia F., Stefanini F., Cantisani V. et al. Benefits, open questions and challenges of the use of ultrasound in the COVID-19 pandemic era. The views of a panel of worldwide international experts // *Ultraschall Med.* - 2020. - Vol.41 (3). - P. 228–236.

175. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* - 2020. - Vol.57(6). - P.389-399.

176. Price-Haywood E.G., Burton J., Fort D., Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* - 2020. - Vol.382. - P.2534.

177. Pu J., Leader J., Bandos A. et al. Any unique image biomarkers associated with COVID-19? // *Eur. Radiol.* - 2020. - Vol.30(11). - P.6221–6227.

178. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* - 2020. - Vol.71(15). - P.762-768.

179. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. - Vienna, 2021.

180. Ramani V., Shendure J. Smash and DASH with Cas9 // *Genome Biol.* - 2016. - Vol.17. - P.42.

181. Revel M.P., Parkar A.P., Prosch H. et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI) // *Eur. Radiol.* - 2020. - Vol.30(9). -P.4903–4909.

182. Richards F., Kodjamanova P., Chen X. et al. Economic Burden of COVID-19: A Systematic Review // *ClinicoEconomics and Outcomes Research.* - 2022. - Vol.14. - P.293-307.

183. Rubin G.D., Ryerson C.J., Haramati L.B. et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society // *Chest.* - 2020. - Vol.158(1). - P.106-116.

184. Ruhl L., Pink I., Kühne J.F. et al. Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks // *Signal Transduct Target Ther.* - 2021. - Vol.6(1). - P.418.

185. Saburi A., Schoepf U.J., Ulversoy K.A. et al. From Radiological Manifestations to Pulmonary Pathogenesis of COVID-19: A Bench to Bedside Review // *Radiol. Res Pract.* - 2020. - Dec 4;2020:8825761.

186. Samprathi M., Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review // *Front Pediatr.* - 2021. - Vol.8. - P.607-647.

187. Sánchez-Oro R., Torres Nuez J., Martínez-Sanz G. Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19) // *Medicina Clinica.* - 2020. - Vol.155(1). - P.36-40.

188. Sardanelli F., Cozzi A., Monfardini L. et al. Association of mediastinal lymphadenopathy with COVID-19 prognosis // *Lancet Infect Dis.* - 2020. - Vol.20(11). - P.1230-1231.

189. Sharif P.M., Nematizadeh M., Saghazadeh M. et al. Computed tomography scan in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Pol. J. Radiol.* - 2022. - Vol.87. - P.1-23.

190. Shen C., Yu N., Cai S. et al. Evaluation of dynamic lung changes during coronavirus disease 2019 (COVID-19) by quantitative computed tomography // *J. Xray Sci Technol.* - 2020. - Vol.28(5). - P.863-873.

191. Shen C., Yu N., Cai S. et al. Quantitative computed tomography analysis for stratifying the severity of Coronavirus Disease 2019 // *J. Pharm. Anal.* - 2020. - Vol.10(2). - P.123–129.

192. Sheppard J.P., Nicholson B.D., Lee J. et al. Association Between Blood Pressure Control and Coronavirus Disease 2019 Outcomes in 45 418 Symptomatic Patients With Hypertension: An Observational Cohort Study // *Hypertension.* - 2021. - Vol.77(3). - P.846-855.

193. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet Infect. Dis.* - 2020. - Vol.20(4). - P.425–434.

194. Simpson S., Kay F.U., Abbata S. et al. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA – Secondary Publication // J. Thorac. Imaging. - 2020. - Vol.35 (4). - P.219–227.

195. Singh V., Kamaleswaran R., Chalfin D. et al. A deep learning approach for predicting severity of COVID-19 patients using a parsimonious set of laboratory markers. // Science. - 2021. - Vol.24(12). - P.103523.

196. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19: A simple, quantitative, reproducible method // J. Ultrasound Med. - 2020. - Vol.39 (7). - P.1413–1419.

197. Song F., Shi N., Shan F. et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia // Radiology. - 2020. - Vol.295. - P. 210-217.

198. Soraya G.V., Ulhaq Z.S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis // Med. Clin. (Barc). - 2020. - Vol.155(4). - P.143-151.

199. Stefanidis K., Moser J., Vlahos I. Imaging of Diffuse Lung Disease in the Intensive Care Unit Patient // Radiol. Clin. North Am. - 2020. - Vol.58(1). - P.119-131.

89. Tan C., Huang Y., Shi F. et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early // J. Med. Virol. - 2020. - Vol.92(7). - P.856-862.

90. Tan L., Wang Q., Zhang D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study // Signal Transduct. Target Ther. - 2020. - Vol.5(1):33.

91. Taweessedt P.T., Surani S. Mediastinal lymphadenopathy in COVID-19: A review of literature // World J. Clin. Cases. - 2021. - Vol.9 (12). - P.2703-2710.

92. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am. J. Hematol.* - 2020. - Vol.95(7). - P.834-847.

93. Tian W., Jiang W., Yao J. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* - 2020.- Vol.92. - P.1875–1883.

94. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. et al. Into the eye of the cytokine storm // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2012. - Vol.76(1). - P.16-32.

95. Vaid A., Somani S., Russak A. et al. Machine learning to predict mortality and critical events in COVID-19 positive New York city patients: a cohort study // *J. Med. Internet Res.* - 2020. - Vol.49(6). - P.1918–1929.

200. Valette X., du Cheyron D., Goursaud S. Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19 // *Lancet Infect. Dis.* - 2020. - Vol.20(11). - P.1230.

201. Vanderschueren S., De Weerd A., Malbrain M. et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care // *Crit. Care Med.* - 2000. - Vol.28. - P.1871–1876.

202. Varble N., Blain M., Kassin M. et al. CT and clinical assessment in asymptomatic and pre-symptomatic patients with early SARS-CoV-2 in outbreak settings // *Eur. Radiol.* - 2021.- Vol.31(5). - P.3165-3176.

203. Venables W.N., Ripley B.D. *Modern Applied Statistics with S*. Fourth Edition. Springer, New York, 2002.

204. Verschakelen J.A., De Wever W. *Computed tomography of the lung. A pattern approach.* – Berlin: Springer, 2007. – 193 p.

205. Verschuur J., Koks E., Hall J. Global economic impacts of COVID-19 lockdown measures stand out in high-frequency shipping data // *PLoS ONE.* - 2020.- Vol.16(4): e0248818.

206. Wang C., Dong Y., Hu C. et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study // *Radiology.* - 2020. - Vol.296(2). - P.55-64.

207. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. - 2020. - Vol.323(11). - P.1061-1069.

208. Wang G., Wu C., Zhang Q. et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation // Open Forum Infect Dis. - 2020. - Vol.7(5):ofaa153.

209. Wang J., Bao Y., Wen Y. et al. Prior-attention residual learning for more discriminative COVID-19 screening in CT images // IEEE Trans Med Imaging. - 2020.- Vol.39 (8). - P.2572–2583.

210. Wang Y., Dong C., Hu Y. et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study // Radiology. - 2020. - Vol.296(2). - P.55-64.

211. Wang Y., Liu Y., Liu L. et al. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China // J. Infect. Dis. - 2020. - Vol.221(11). - P.1770-1774.

212. Wickham H. A Layered Grammar of Graphics // J. Computational and Graphical Statistics. - 2010. - Vol. 1.

213. Wong H.Y., Lam H.Y., Fong A.H. et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19 // Radiology. - 2020. - Vol.296(2). - P.72-78.

214. Wu C., Hu X., Song J. et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019(COVID-19) // medRxiv. 2020.

215. Wu J., Wu X., Zeng W. et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features // Invest. Radiol. - 2020. - Vol.55(5). - P.257-261.

216. Wynants L., Van Calster B., Collins G. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal // BMJ. - 2020.- Vol.7. - P.369.

217. Xia C., Li X., Wang X. et al. A multi-modality network for cardiomyopathy death risk prediction with CMR images and clinical information.

Lect Notes Comput Sci (including Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinformatics) // Springer. - 2019. - Vol.14. - P.585–577.

218. Xie X., Zhong Z., Zhao W. et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing // Radiology. - 2020. - Vol.296 (2). - P.41–45.

219. Yamada D., Ohde S., Imai R. et al. Visual classification of three computed tomography lung patterns to predict prognosis of COVID-19: a retrospective study // BMC Pulm Med. - 2022. - Vol.22(1):1.

220. Yan L, Zhang H-T, Xiao Y, et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan // medRxiv. - 2020. - <https://www.medrxiv.org/content/>

221. Yang L., Wang Q., Cui T. et al. Reporting of coronavirus disease 2019 prognostic models: the transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis statement // Ann. Transl. Med. - 2021. - Vol.9(5). - P.421.

222. Yang R., Li X., Liu H. et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19 // Radiol Cardiothorac Imaging. - 2020. - Vol.30;2(2):e200047.

223. Yuan M., Yin W., Tao Z. et al. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // PLoS One. - 2020. - Vol.15 (3): e0230548.

224. Yunus I., Fasih A., Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics // PLoS One. - 2018. - Vol.13(11):e0206527

225. Zare Mehrjardi M., Kahkouee S., Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review // Br. J. Radiol. - 2017. - Vol.90(1071). - e20160723.

226. Zeng F., Huang Y., Guo Y. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis // *Int J Infect Dis.* - 2020. - Vol.96. - P.467–474.

227. Zhang B., Zhang J., Chen H. et al. Unmatched clinical presentation and chest CT manifestation in a patient with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Quant. Imaging Med Surg.* - 2020. - Vol.10(4). - P.871-873.

228. Zhang H., Li H.B., Lyu J.R. et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection // *Int. J. Infect. Dis.* - 2020. - Vol.96. - P.19-24.

229. Zhang L., Yan X., Fan Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 // *J Thromb Haemost.* - 2020. - Vol.18(6). - P.1324-1329.

230. Zhang N., Xu X., Zhou L.Y. et al. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients // *Eur. Radiol.* - 2020. - Vol.30(11).- P.6151-6160.

231. Zhang Z.L., Hou Y.L., Li D.T., Li F.Z. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Scand J Clin Lab Invest.* - 2020. - Vol.80(6).- P.441-447.

232. Zhao C., Bai Y., Wang C. et al. Risk factors related to the severity of COVID-19 in wuhan // *Int. J. Med. Sci.* - 2021.- Vol.18. - P.120–127.

233. Zhao W., Zhong Z., Xie X. et al. Relation between chest ct findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study // *AJR.* - 2020. - Vol.214. - P.1072–1077.

234. Zhao Y, Qin L, Zhang P, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1Ra and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease // *JCI Insight.* - . 2020. - Vol.5(13):e139834.

235. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis // *J. Infect.* - 2020. - Vol.81(2). - P.16-25.

236. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. - 2020. - Vol.395(10229). - P.1054-1062.

237. Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China // AJR Am J Roentgenol. - 2020. -Vol.214(6). - P.1287-1294.

238. Zhou X., Pu Y., Zhang D. et al. CT findings and dynamic imaging changes of COVID-19 in 2908 patients: a systematic review and meta-analysis // Acta Radiol. - 2022. -Vol.63(3). - P.291-310.

239. Zhu W., Tang J., Chai X.P. et al. Comparison of heart failure and 2019 novel corona virus pneumonia in chest CT features and clinical characteristics // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. - 2020. - Vol. 48 (6). - P. 467–471.

240. Zhu Z., Cai T., Fan L. et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 // Int. J. Infect. Dis.- 2020. - Vol.95. - P.332–339.