

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID87621>

Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19

И.А. Лизинфельд¹, Н.Ю. Пшеничная¹, О.В. Буняева², И.М. Шилкина², О.А. Шмайленко³,
Г.В. Гопаца¹, Д.М. Сизякин^{3, 4}, Е.В. Чигаева^{3, 4}

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

² Домодедовская центральная городская больница, Домодедово, Российская Федерация

³ Городская больница № 1 имени Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁴ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Накоплены сведения о многочисленных предикторах тяжёлого течения и неблагоприятного прогноза COVID-19, однако для быстрого принятия решения врачу необходимо иметь определённый набор данных, который он сможет использовать в практике для прогнозирования исхода у пациентов с этим заболеванием.

Цель исследования — разработать и описать прогностическую модель для определения неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, основываясь на возрасте, объективных, лабораторно-инструментальных данных и коморбидной патологии.

Материалы и методы. В исследование было включено 447 пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19, проходивших стационарное лечение в период с марта 2020 г. по январь 2021 г. Для построения прогностической модели использовались дискриминантный анализ и перекрёстная проверка.

Результаты. На основе дискриминантного анализа разработана прогностическая модель для прогнозирования исхода у пациентов с COVID-19. Оценка клинических данных, таких как частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, уровень насыщения крови кислородом (SpO_2), лабораторных показателей и результатов компьютерной томограммы при поступлении в стационар показала их значимость в качестве предикторов неблагоприятного исхода. Константа дискриминации составила 0,4435. Чувствительность модели — 96,4%, специфичность — 90,4%.

Заключение. Разработанная модель поможет медицинским учреждениям прогнозировать исход заболевания при поступлении пациента в стационар и на этой основе оптимизировать и приоритезировать оказание необходимой медицинской помощи.

Ключевые слова: COVID-19; прогностическая модель; предикторы неблагоприятного исхода; лабораторные данные.

Как цитировать

Лизинфельд И.А., Пшеничная Н.Ю., Буняева О.В., Шилкина И.М., Шмайленко О.А., Гопаца Г.В., Сизякин Д.М., Чигаева Е.В. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т. 27, № 1. С. 5–14.
DOI: <https://doi.org/10.17816/EID87621>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID87621>

Clinical and laboratory predictors of poor outcome in COVID-19 patients

Irina A. Lizinfeld¹, Natalia Yu. Pshenichnaya¹, Olga V. Bunyaeva², Irina M. Shilkina², Olga A. Shmailenko³, Galina V. Gopatsa¹, Dmitrii M. Siziakin^{3, 4}, Evgeniia V. Chigaeva^{3, 4}

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

² Domodedovo Central City Hospital, Domodedovo, Russian Federation

³ City Hospital № 1 N.A. Semashko, City Hospital No. 1 named after N.A. Semashko of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Many researchers have reported numerous predictors of severe COVID-19 and poor prognosis. However, to make a quick decision, the doctor needs to have a certain set of data that he can use in routine practice to predict the outcome in patients with this disease.

AIMS: This study aimed to develop and describe a predictive model for determining an unfavorable outcome in COVID-19 patients based on age, objective, laboratory and instrumental data, and comorbid pathology.

MATERIALS AND METHODS: The study included 447 patients with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 who underwent inpatient treatment in the period from March 2020 to January 2021. Discriminant analysis was used with cross-validation to build a predictive model.

RESULTS: Based on discriminant analysis, a predictive model was developed to predict the outcome in patients with COVID-19. Evaluation of clinical findings, such as respiratory rate, heart rate, SpO₂, laboratory data, and computed tomography results on admission to the hospital, showed their significance as predictors of poor outcome. The discrimination constant was 0.4435. The sensitivity of the model is 96.4%, and the specificity is 90.4%.

CONCLUSION: The developed model will help medical institutions predict the outcome of the disease when a patient is admitted to the hospital and, on this basis, optimize and prioritize the provision of necessary medical care.

Keywords: COVID-19; predictive model; predictors of poor outcome; laboratory data.

To cite this article

Lizinfeld IA, Pshenichnaya NYu, Bunyaeva OV, Shilkina IM, Shmailenko OA, Gopatsa GV, Siziakin DM, Chigaeva EV. Clinical and laboratory predictors of poor outcome in COVID-19 patients. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(1):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID87621>

ОБОСНОВАНИЕ

Распространение COVID-19 создало чрезмерную нагрузку на систему здравоохранения во всём мире, в том числе в России.

Большинство исследований по оценке рисков развития тяжёлого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 проведено в Китае [1–3], Италии [4], Испании [5], Бразилии [6], и значимость отдельных факторов риска для исходов COVID-19 в разных регионах мира различается [7]. В Российской Федерации продолжается анализ вопросов влияния сопутствующей патологии, анамнестических, клинических и лабораторных данных при новой коронавирусной инфекции [8, 9].

Несмотря на знания об особенностях патогенеза и клинической картины COVID-19, роль отклонений лабораторных параметров в прогнозе заболевания до конца неясна. Тем не менее метаанализ 78 статей показал, что пониженная концентрация лимфоцитов и повышенная — лейкоцитов, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, С-реактивного белка, D-димера являются предикторами неблагоприятного исхода [10].

Компьютерная томограмма (КТ) грудной клетки стала главным клиническим инструментом в диагностике и, соответственно, выборе лечения заболевания. Результаты КТ при COVID-19 были описаны как двусторонние поражения лёгочной ткани в виде матового стекла с преобладанием периферической локализации [11]. Помимо симптомов болезни, количественная оценка объёма поражения лёгких на КТ может дать информацию о клинической тяжести заболевания и прогнозе [12].

Прогностическая оценка клинических и лабораторных параметров у пациентов с COVID-19 при госпитализации в стационар поможет более точно оценить степень тяжести заболевания и оптимизировать ведение больных.

Цель исследования — разработать и описать прогностическую модель для определения неблагоприятного исхода у пациентов COVID-19, основываясь на возрасте, объективных, лабораторно-инструментальных данных и коморбидной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное многоцентровое ретроспективное выборочное исследование 447 пациентов с COVID-19.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с COVID-19, госпитализированные в стационар, имеющие сопутствующую патологию, данные о дате начала заболевания, с лабораторно подтверждённым методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагнозом.

Критерии исключения: отрицательный результат исследования на РНК SARS-CoV-2, отсутствие какого-либо

параметра из вышеперечисленных лабораторных данных и результатов КТ.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница», инфекционное отделение; МБУЗ «ГБ № 1 имени Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону»; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Продолжительность исследования

Отобраны карты больных, находившихся на стационарном лечении с марта 2020 по январь 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам выполнены лабораторные и инструментальные исследования: развёрнутый анализ крови, биохимический анализ, ПЦР (набор реагентов «Ампли-Сенс Cov-Bat-FL»; ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) на определение РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо-/ротоглотки, а также КТ органов грудной клетки. Исследования проводили во время поступления в стационар и в динамике через 7–10 дней.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Для разработки прогностической модели неблагоприятного исхода применяли метод дискриминантного анализа для определения риска летального исхода в зависимости от анамнестических данных и лабораторно-инструментальных исследований.

Дополнительные исходы исследования. Как при поступлении, так и при выписке проводили исследования клинического анализа крови (концентрации эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов), определение показателей аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, ферритина, D-димера, фибриногена; КТ-исследование грудной клетки, основанное на визуальной шкале оценки объёма поражения (КТ0 — нет поражения, КТ1 — <25%, КТ2 — 25–50%, КТ3 — 50–75%, КТ4 — 75% вовлечённости).

Анализ в подгруппах

Пациентов распределили в соответствии с исходом заболевания. Сравнительный анализ проведён между пациентами с благоприятным исходом заболевания ($n=282$) и умершими от заболевания пациентами ($n=165$).

Методы регистрации исходов

Регистрацию исхода заболевания COVID-19 осуществляли на основании записи в истории болезни об исходе заболевания: выздоровление или констатация смерти. Регистрровали также клинические, лабораторные и инструментальные данные в день поступления больного и на момент наступления исхода.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, протокол № 117 от 28 сентября 2020 г.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки. Размер выборки рассчитывали с помощью программы G*Power Version 3.1.9.6 (Franz Faul, Universitat Kiel, Германия): при мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05 размер выборки составил 398. Мы увеличили нашу выборку до 447 пациентов.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.3.0 (ООО «Статтех», Россия), пакета программы IBM SPSS Statistics 26 (США).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и описывали с использованием медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни; сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

На основании факторов, представленных в числовом формате для определения риска неблагоприятного исхода COVID-19, использовали дискриминантный анализ путём пошагового исключения факторов. Для оценки прогностической модели рассчитывали показатели её чувствительности и специфичности. Выполнена перекрёстная проверка.

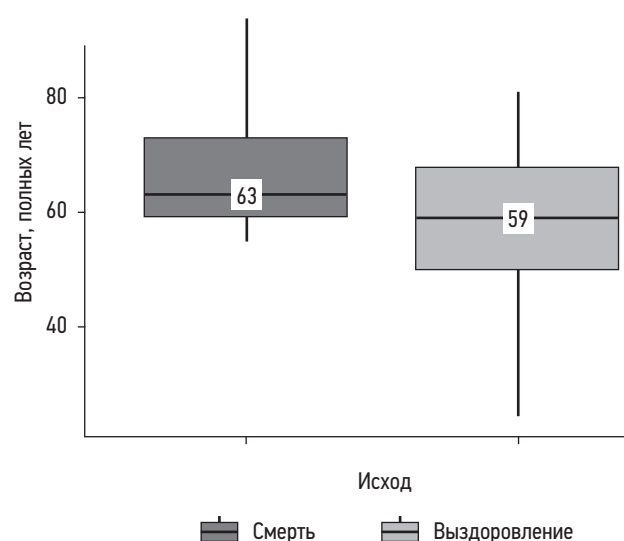


Рис. Медиана возраста больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания.

Fig. Age analysis in COVID-19 patients based on outcome.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 447 больных COVID-19, имеющих сопутствующие заболевания. При анализе возраста (рисунок) в группе с благоприятным исходом медиана составила 59 лет (Q_1 – Q_3 : 50–68), а в группе неблагоприятного прогноза — 63 года (Q_1 – Q_3 : 59–73). Мужчины преобладали, и их доля составила 56,4. В отделении реанимации находились 40,3% пациентов.

Наиболее частыми симптомами были повышение температуры тела (100%), слабость (95,3%), кашель (99,3%), утомляемость (63,1%), заложенность носа (60,4%), одышка (55,7%), потеря обоняния (51%), боль в грудной клетке (36,9%), потеря вкуса (33,6%).

Описательные статистические данные исследуемой группы приведены в табл. 1.

Пенсионеры и неработающие имели более высокий риск летального исхода; на прогноз заболевания также существенно влияла тяжесть заболевания при поступлении в стационар. Пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще доставляли в стационар по линии скорой помощи, что напрямую было связано с тяжестью их состояния (см. табл. 1).

Медиана частоты дыхательных движений (ЧДД) при поступлении у пациентов с благоприятным исходом составила 18 дыхательных движений в минуту (Q_1 – Q_3 : 18–20), при неблагоприятном исходе — 22 (Q_1 – Q_3 : 20–25) ($p < 0,001$); частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении — 76 (Q_1 – Q_3 : 70–84) уд./мин и 84 (Q_1 – Q_3 : 78–90) ($p < 0,001$), сатурация крови кислородом (SpO_2) при поступлении — 96% (Q_1 – Q_3 : 96–98) и 94% (Q_1 – Q_3 : 90–95) соответственно ($p < 0,001$).

Медиана со дня начала болезни и до момента госпитализации у пациентов с благоприятным исходом составила 5 дней (Q_1 – Q_3 : 4–6), в группе с неблагоприятным исходом — 5 дней (Q_1 – Q_3 : 4–7).

Как видно из табл. 2, более обширное поражение лёгких на КТ при поступлении (КТ-3–4) повышало риски летального исхода в последующем. Лабораторные обследования у пациентов при поступлении также напрямую зависели от исхода.

Основные результаты исследования

Методом дискриминантного анализа для определения риска летального исхода в зависимости от анамнестических данных и лабораторно-инструментальных исследований нами разработана прогностическая модель неблагоприятного исхода. Отбор предикторов для прогностической модели осуществлялся пошаговым методом. В результате получено следующее уравнение:

$$Y_{\text{смерть}} = 0,023 \times X_{\text{возраст}} - 0,351 \times X_{\text{ЧДД}} + 0,066 \times X_{\text{ЧСС}} - 0,198 \times X_{\text{SpO}_2\%} - 0,469 \times X_{\text{эритр}} + 0,163 \times X_{\text{лейк}} - 0,003 \times X_{\text{тромб}} + 0,028 \times X_{\text{лимф}} + 0,002 \times X_{\text{ферритин}} + 0,005 \times X_{\text{Ср}} + 0,513 \times X_{\text{D-димер}} - 0,223 \times X_{\text{фибрин}} + 1,124 \times X_{\text{КТ}} - 0,155 \times X_{\text{день госпит}} + 17,857, (1)$$

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование**Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Параметр	Благоприятный прогноз n=282 (%)	Неблагоприятный прогноз n=165 (%)	p
Кем доставлен			
скорая медицинская помощь	147 (52,1)	114 (69,1)	0,002*
самостоятельно	52 (18,4)	18 (10,9)	
направление	83 (29,4)	33 (20,0)	
Социальный статус			
учащийся	48 (17,0)	0 (0,0)	<0,001*
работающий	132 (46,8)	42 (25,5)	
пенсионер	102 (36,2)	72 (43,6)	
безработный	0 (0,0)	51 (30,9)	
Тяжесть при поступлении			
средняя	261 (92,6)	54 (32,7)	<0,001*
тяжёлое	21 (7,4)	111 (67,3)	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Все p -значения рассчитаны с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Note: Here and in Tables 2, 3: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$). All p -values calculated using the Mann–Whitney U-test.

Таблица 2. Характеристика данных компьютерно-томографического обследования больных, включённых в исследование**Table 2.** Characteristics of computed tomogram examination data in patients included in the study

Данные КТ	При поступлении		p	При наступлении исхода		p
	Выздоровление n=282 (%)	Неблагоприятный прогноз n=165 (%)		Выздоровление n=282 (%)	Неблагоприятный прогноз n=165 (%)	
КТ1	96 (34,0)	6 (3,6)	<0,001*	117 (41,5)	0 (0,0)	<0,001*
КТ2	135 (47,9)	3 (1,8)		165 (58)	3 (1,8)	
КТ3	51 (18,1)	120 (72,7)		0 (0,0)	51 (30,9)	
КТ4	0 (0,0)	36 (21,8)		0 (0,0)	111 (67,3)	

Примечание. КТ1–КТ4 — стандарт классификации вирусных пневмоний по степени тяжести с помощью компьютерной томографии.

Note: КТ1–КТ4 — is a standard for the classification of viral pneumonia by severity using computed tomography.

где $Y_{\text{смерть}}$ — дискриминантная функция, характеризующая вероятность фатального исхода; $X_{\text{возраст}}$ — возраст (полных лет); $X_{\text{SpO}_2\%}$ — показатели сатурации при поступлении (%); $X_{\text{эритро}}$ — количество эритроцитов; $X_{\text{день госп}}$ — сокращение срока развития симптомов заболевания до достижения показаний к госпитализации; $X_{\text{ЧДД}}$ — частота дыхательных движений при поступлении; $X_{\text{ЧСС}}$ — ЧСС при поступлении; $X_{\text{лейк}}$ — количество лейкоцитов; $X_{\text{тромб}}$ — количество тромбоцитов; $X_{\text{лимф}}$ — количество лимфоцитов, $X_{\text{ферритин}}$ — ферритин;

$X_{\text{Ср}}$ — С-реактивный белок; $X_{\text{D-димер}}$ — D-димер; $X_{\text{фибрин}}$ — фибриноген; $X_{\text{КТ}}$ — компьютерная томография (0-КТ0, 1-КТ1, 2-КТ2, 3-КТ3, 4-КТ4).

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Исходя из значений коэффициентов предикторов, включённых в модель, выходит, что увеличение возраста, повышение ЧСС, концентрации лейкоцитов, лимфоцитов, ферритина, С-реактивного белка, D-димера, ухудшение показателей КТ, а также снижение показателей $\text{SpO}_2\%$

ниже 94, отклонение ЧДД от нормы, снижение количества эритроцитов, тромбоцитов, уровня фибриногена и сокращение срока развития симптомов заболевания до достижения показаний к госпитализации являются факторами риска развития летального исхода.

Константа дискриминации для модели (1) составила 0,4435. Следовательно, при значениях дискриминантной функции $Y_{\text{смерть}}$ выше 0,4435 делался вывод о высоком риске летального исхода, а при значении функции менее 0,4435 — о низком риске.

Чувствительность полученной модели составляла 96,4% (159 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). После перекрёстной проверки прогностической значимости модели чувствительность снизилась до 94,5% (156 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность осталась в тех же границах — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). Незначительное снижение показателей прогностической значимости свидетельствует об устойчивости модели и позволяет рекомендовать её для дальнейшего использования.

Среди пациентов с благоприятным исходом и умерших были значительные различия в лабораторных исследованиях при поступлении, включая гемоглобин ($p=0,004$), концентрации эритроцитов ($p<0,001$), лейкоцитов ($p=0,007$), тромбоцитов ($p=0,004$), нейтрофилов ($p<0,001$), лимфоцитов ($p<0,001$), мочевины ($p<0,001$), креатинина ($p=0,001$), аланинаминотрансферазы ($p=0,002$), аспартатаминотрансферазы ($p<0,001$), С-реактивного белка ($p<0,001$), ферритина ($p<0,001$), фибриногена ($p<0,001$). По параметрам D-димера различий не было ($p=0,232$): критическое повышение показателя отмечалось только на более поздней стадии заболевания.

В течение суток до наступления летального исхода лабораторные значения этих пациентов демонстрировали значительный лейкоцитоз ($p<0,001$), нейтрофилиз ($p<0,001$), лимфопению ($p<0,001$), повышенные уровни мочевины и креатинина ($p<0,001$), С-реактивного белка ($p=0,001$), ферритина ($p<0,001$), D-димера ($p<0,001$) и фибриногена ($p=0,002$) (табл. 3).

У пациентов с ишемической болезнью сердца различия шансов благоприятного и неблагоприятного исхода не были статистически значимыми (ОШ 0,870; 95% доверительный интервал 0,592–1,278). По сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом шансы неблагоприятного исхода были выше у пациентов с сопутствующей патологией: с артериальной гипертензией (АГ) — в 3,739 раза (95% ДИ 2,415–5,789), хроническим бронхитом — в 11,500 (95% ДИ 4,703–28,123), сахарным диабетом — в 2,431 (95% ДИ 1,618–3,651), гипотиреозом — в 3,033 (95% ДИ 0,156–0,696), заболеваниями мочеполовой системы — в 11,867 (95% ДИ 6,472–21,757), онкологическими заболеваниями — в 5,000 (95% ДИ 2,481–10,075), заболеваниями

нервной системы — в 3,671 (95% ДИ 2,255–5,976), ожирением — в 8,381 (95% ДИ 4,724–14,867). Различия шансов были статистически значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Минимальный набор доступных во врачебной практике лабораторных и инструментальных исследований в сочетании с объективными данными может быть простым, экономичным, быстрым и общедоступным методом, который позволит оперативно проводить сортировку пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести и риска летального исхода и, исходя из этого, своевременно оптимизировать терапию.

Обсуждение основного результата исследования

Объективные и лабораторные данные, доступные при поступлении пациента в стационар, в сочетании с результатами КТ являются предикторами неблагоприятного исхода. Используя дискриминантный анализ, была получена статистически значимая ($p<0,001$) модель, чувствительность которой составила 96,4%, а специфичность — 90,4%.

Многие исследователи для построения модели использовали логистическую регрессию и различный набор клинических и лабораторных данных. Так, например, E. Burian и соавт. [13] установили, что потребность в лечении в отделении интенсивной терапии независимо связана с поражённым объёмом лёгких, уровнем С-реактивного белка и интерлейкина 6 [14]. Среди предикторов неблагоприятного прогноза авторы отмечают пожилой возраст и снижение уровня лимфоцитов. Это подтверждается результатами исследователей из Китая, которые показали, что соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов было наиболее важным прогностическим фактором ухудшения течения заболевания, следующим по значимости фактором был пожилой возраст пациентов [15].

Снижение количества тромбоцитов является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Аналогичные данные были получены в метаанализе G. Lipri и соавт. [16]: низкое количество тромбоцитов связано с повышенным риском тяжёлого заболевания и смертности у пациентов с COVID-19 и, таким образом, может служить клиническим индикатором ухудшения состояния во время госпитализации. Механизм тромбоцитопении у пациентов с COVID-19, вероятно, многофакторный. При SARS было высказано предположение, что сочетание вирусной инфекции и искусственной вентиляции лёгких приводит к повреждению эндотелия, вызывая активацию и агрегацию тромбоцитов, способствуя повышенному тромбообразованию в лёгких

Таблица 3. Сравнение лабораторных исследований среди больных COVID-19 с различным исходом заболевания**Table 3.** Comparison of laboratory tests among COVID-19 patients with different disease outcomes

Лабораторные показатели	При поступлении			При наступлении исхода		
	Выздоровление n=282	Неблагоприятный прогноз n=165	p	Благоприятный прогноз n=282	Неблагоприятный прогноз n=165	p
	Me Q ₁ –Q ₃	Me Q ₁ –Q ₃		Me Q ₁ –Q ₃	Me Q ₁ –Q ₃	
Гемоглобин, г/л	137,5 131,0–152,0	134,0 112,0–143,0	0,004*	135,00 121,00–141,00	105,00 98,00–112,00	<0,001*
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,60 4,33–4,80	4,00 3,44–4,40	<0,001*	4,48 4,20–4,50	3,50 3,15–4,14	<0,001*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,20 4,70–7,40	4,70 3,50–9,40	0,007*	6,50 5,60–10,50	12,70 8,90–15,50	<0,001*
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	193,00 156,00–250,00	168,00 145,00–219,00	0,004*	248,00 172,00–321,00	198,00 114,00–234,00	<0,001*
Нейтрофилы, %	62,70 58,70–79,50	76,00 70,10–92,00	<0,001*	73,80 60,60–80,70	78,00 67,00–83,00	<0,001*
Лимфоциты, %	33,50 16,10–39,20	23,00 15,70–32,00	<0,001*	23,00 16,40–36,20	19,10 9,50–30,50	<0,001*
Мочевина	6,50 5,40–7,20	8,30 5,60–20,00	<0,001*	5,60 3,90–7,10	23,00 8,30–36,10	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	94,00 80,00–105,00	105,00 87,50–180,50	<0,001	93,00 74,00–109,00	129,00 93,00–198,00	<0,001*
АЛТ, Ед/л	26 19–36	29 18–61	0,002*	35,60 29,00–73,80	45,00 34,20–51,60	0,211
АСТ, Ед/л	20 19–36	35 32–50	<0,001*	24,90 19,00–51,20	34,00 21,70–65,00	0,001*
Ферритин, нг/мл	229 183–342	456 234–657	<0,001*	213,00 112,00–455,00	1148,00 987,00–1342,00	<0,001*
СРБ, мг/л	30,70 8,60–61,10	92,40 25,00–294,17	<0,001*	16,70 7,40–40,00	213,00 175,60–267,61	<0,001*
D-димер, мкг/мл	0,39 0,22–0,93	0,54 0,22–0,76	0,232	0,59 0,23–0,71	1,30 1,00–2,40	<0,001*
Фибриноген, г/л	5,20 3,50–5,80	5,70 4,90–7,70	<0,001*	3,40 2,20–5,00	4,44 2,70–5,80	0,002*

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок.

Note: АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; СРБ — C-reactive protein.

с участием преимущественно тромбоцитарного звена гемостаза и вызывая в дальнейшем чрезмерное потребление тромбоцитов [17].

Исследователями из Израиля также была построена модель прогнозирования неблагоприятного исхода COVID-19 с чувствительностью 88,0%, специфичностью 92,7% и точностью 92,0%. Самыми важными переменными, которые вошли в эту модель, были время

от появления симптомов до госпитализации, сатурация кислорода и концентрация лейкоцитов и лимфоцитов в крови [18], что подтверждается и результатами нашего исследования.

Преимуществом представленной нами модели является то, что среди целого ряда клинических, лабораторных и инструментальных данных с помощью дискриминантного анализа методом пошагового исключения была

отобрана совокупность значимых предикторов летального исхода COVID-19, доступная для использования во врачебной практике.

Ограничения исследования

Ретроспективные когортные исследования в отличие от проспективных требуют особой осторожности, поскольку ошибки из-за искажения и систематической ошибки встречаются чаще. В ретроспективных исследованиях временные отношения часто трудно оценить. Однако целью исследования являлось раннее выявление критических случаев, ориентированное на своевременное принятие решений. Ожидается, что модель прогнозирования риска развития летального исхода при COVID-19 позволит оптимизировать помощь пациентам. Для подтверждения наших выводов необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование прогностической модели во врачебной практике при помощи имеющихся клинических, лабораторных данных и компьютерной томографии может повлиять на скорость принятия решения в выборе того или иного места лечения и прогноза заболевания, что является актуальным для практического здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.А. Лизинфельд и Н.Ю. Пшеничная являются совместными первыми авторами; Н.Ю. Пшеничная — дизайн исследования, реализация, обсуждение рукописи и критическая редакция; И.А. Лизинфельд — создание базы данных, статистический анализ и его интерпретация, написание разделов «Результаты» и «Обсуждение»; О.В. Буняева, И.М. Шилкина, Г.В. Гопаца, О.А. Шмайленко, Д.М. Сизякин, Е.В. Чигаева — сбор материала, анализ литературы; Г.В. Гопаца, О.А. Шмайленко — перевод текста на английский язык; Д.М. Сизякин, Е.В. Чигаева — написание раздела «Обоснование».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.A. Lizinfeld and N.Y. Pshenichnaya are joint first authors; N.Y. Pshenichnaya contributed to the research design, implementation, discussion of the manuscript and critical editing; I.A. Lizinfeld created a database, conducted statistical analysis and interpreted it, wrote the results and discussion section; O.V. Bunyaeva, I.M. Shilkina, G.V. Gopatsa, O.A. Shmailenko, D.M. Siziakina, E.V. Chigaeva conducted a collection material, analyzed the literature; G.V. Gopatsa, O.A. Shmailenko worked with the translation of the text into English; D.M. Siziakina, E.V. Chigaeva wrote the introduction section.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 13. P. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Shi C., Wang L., Ye J., et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 663. doi: 10.1186/s12879-021-06369-0
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 16. P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394
- Sisó-Almirall A., Kostov B., Mas-Heredia M., et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: a case series from Barcelona // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 8. P.e0237960. doi: 10.1371/journal.pone.0237960
- De Souza F.S., Hojo-Souza N.S., Batista B.D., et al. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: a data-driven study using the major Brazilian database // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 3. P. e0248580. doi: 10.1371/journal.pone.0248580
- Lai C.C., Wang C.Y., Wang Y.H., et al. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status // *Int J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 55, N 4. P. 105946. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В., и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 11. С. 17–23. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000780
- Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих

в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 2. С. 6–20. doi: 10.17816/clinpract34182

10. Kiss S., Gede N., Hegyi P., et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Med Microbiol Immunol*. 2021. Vol. 210, N 1. P. 33–47. doi: 10.1007/s00430-020-00696-w

11. Chung M., Bernheim A., Mei X., et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) // *Radiology*. 2020. Vol. 295, N 1. P. 202–207. doi: 10.1148/radiol.20200230

12. Durhan G., Düzgün A.S., Demirkazık B.F., et al. Visual and software-based quantitative chest CT assessment of COVID-19: correlation with clinical findings // *Diagn Interv Radiol*. 2020. Vol. 26, N 6. P. 557–564. doi: 10.5152/dir.2020.20407

13. Burian E., Jungmann F., Kaissis G.A., et al. Intensive care risk estimation in COVID-19 pneumonia based on clinical and imaging parameters: experiences from the munich cohort // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, N 5. P. 1514. doi: 10.3390/jcm9051514

14. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 от 26.10.2020. Москва, 2020. 236 с.

15. Liu J., Liu Y., Xiang P., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage // *J Transl Med*. 2020. Vol. 18, N 1. P. 206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0

16. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis // *Clin Chim Acta*. 2020. Vol. 506. P. 145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022

17. Yang M., Ng M.H., Li C.K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review) // *Hematology*. 2005. Vol. 10, N 2. P. 101–105. doi: 10.1080/10245330400026170

18. 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, N 8. P. 1435–1443. doi: 10.1007/s11739-020-02475-0

REFERENCES

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

3. Shi C, Wang L, Ye J, et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):663. doi: 10.1186/s12879-021-06369-0

4. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394

5. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: a case series from Barcelona. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237960. doi: 10.1371/journal.pone.0237960

6. De Souza FS, Hojo-Souza NS, Batista BD, et al. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: a data-driven study using the major Brazilian database. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248580. doi: 10.1371/journal.pone.0248580

7. Lai CC, Wang CY, Wang YH, et al. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105946. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946

8. Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Risk factors for the early development of septic shock in patients with severe COVID-19. *Ther Arch*. 2020;92(11):17–23. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2020.11.000780

9. Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Clin Pract*. 2020;11(2):6–20. (In Russ). doi: 10.17816/clinpract34182

10. Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol*. 2021;210(1):33–47. doi: 10.1007/s00430-020-00696-w

11. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202–207. doi: 10.1148/radiol.20200230

12. Durhan G, Düzgün AS, Demirkazık BF, et al. Visual and software-based quantitative chest CT assessment of COVID-19: correlation with clinical findings. *Diagn Interv Radiol*. 2020;26(6):557–564. doi: 10.5152/dir.2020.20407

13. Burian E, Jungmann F, Kaissis GA, et al. Intensive care risk estimation in COVID-19 pneumonia based on clinical and imaging parameters: experiences from the munich cohort. *J Clin Med*. 2020; 9(5):1514. doi: 10.3390/jcm9051514

14. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations. Version 9 from 26.10.2020. Moscow; 2020. 236 p. (In Russ).

15. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0

16. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022

17. Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology*. 2005;10(2): 101–105. doi: 10.1080/10245330400026170

18. 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;15(8):1435–1443. doi: 10.1007/s11739-020-02475-0

ОБ АВТОРАХ

*** Пшеничная Наталья Юрьевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Лизинфельд Ирина Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8114-1002>;
eLibrary SPIN: 2046-1407; e-mail: irinalizinfeld@gmail.com

Буняева Ольга Владимировна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4889-5566>;
eLibrary SPIN: 3452-1760; e-mail: olya-bunyaeva@mail.ru

Шилкина Ирина Михайловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-038X>;
eLibrary SPIN: 2186-1798; e-mail: shim-48@mail.ru

Шмайленко Ольга Анатольевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-590X>;
eLibrary SPIN: 2731-1995; e-mail: Shmailenko@mail.ru

Гопаца Галина Витальевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-7671>;
eLibrary SPIN: 2191-1590; e-mail: GopatsaG@mail.ru

Сизякин Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>;
eLibrary SPIN: 2331-1965; e-mail: Siziakin@gmail.com

Чигаева Евгения Владимировна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-399X>;
eLibrary SPIN: 2731-1395; e-mail: ChigaevaEV@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Natalia Yu. Pshenichnaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 3A, Novogireyevskaya street, Moscow, 111123, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Irina A. Lizinfeld, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8114-1002>;
eLibrary SPIN: 2046-1407; e-mail: irinalizinfeld@gmail.com

Olga V. Bunyaeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4889-5566>;
eLibrary SPIN: 3452-1760; e-mail: olya-bunyaeva@mail.ru

Irina M. Shilkina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-038X>;
eLibrary SPIN: 2186-1798; e-mail: shim-48@mail.ru

Olga A. Shmailenko, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-590X>;
eLibrary SPIN: 2731-1995; e-mail: Shmailenko@mail.ru

Galina V. Gopatsa, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-7671>;
eLibrary SPIN: 2191-1590; e-mail: GopatsaG@mail.ru

Dmitrii V. Siziakin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>;
eLibrary SPIN: 2331-1965; e-mail: Siziakin@gmail.com

Evgeniia V. Chigaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-399X>;
eLibrary SPIN: 2731-1395; e-mail: ChigaevaEV@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author