



# Прогностическое значение рентгенологических и лабораторных биомаркеров для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19

Струтынская А.Д.<sup>1</sup>, Карнаушкина М.А.<sup>2</sup>, Дворецкий Л.И.<sup>3</sup>, Тюрин И.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

**Струтынская Анастасия Дмитриевна**, аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;  
<http://orcid.org/0000-0001-9325-5587>

**Карнаушкина Мария Александровна**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;  
<http://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

**Дворецкий Леонид Иванович**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);  
<http://orcid.org/0000-0003-3186-0102>

**Тюрин Игорь Евгеньевич**, д. м. н., главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;  
<http://orcid.org/0000-0003-3931-1431>

## Резюме

**Цель:** изучить взаимосвязи лабораторных и рентгенологических маркеров COVID-19, создать прогностическую модель ухудшения состояния и летального исхода у пациента с COVID-19.

**Материал и методы.** Исследование включало 162 пациента с COVID-19, стратифицированных в соответствии с наличием или отсутствием ухудшения состояния за время госпитализации. Проанализированы данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, оцененные эмпирически и с применением полуколичественной шкалы, показатели общего клинического анализа и биохимического анализа крови. Прогностическая модель построена с использованием градиентного бустинга и искусственной нейронной сети с сигмоидной активационной функцией.

**Результаты.** С ухудшением состояния и его критериями сопряжены как КТ-параметры (симптом «булыжной мостовой», дилатация бронхов в зоне поражения, периферический характер распространения симптомов, отсутствие преобладающего характера распределения, степень и объем поражения), так и большинство лабораторных маркеров. Объем поражения при КТ показал положительные корреляции с уровнем лейкоцитов, нейтрофилов, мочевины, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, глюкозы, С-реактивного белка и отрицательные корреляции с концентрациями альбумина, кальция и количеством лимфоцитов. По итогам отбора и обучения классифицирующих моделей оптимальным для классификации пациентов с COVID-19 по признакам ухудшения состояния за время госпитализации, необходимости перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, проведения искусственной вентиляции легких и неблагоприятного исхода явился метод градиентного бустинга.

**Заключение.** Полученная в исследовании прогностическая модель, основанная на комбинации рентгенологических и лабораторных параметров, позволяет с высокой достоверностью прогнозировать характер течения COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; компьютерная томография; повреждение легких; прогностическая модель. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Дворецкий Л.И., Тюрин И.Е. Прогностическое значение рентгенологических и лабораторных биомаркеров для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2022; 103(4–6): 78–87. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-78-87>

**Для корреспонденции:** Струтынская Анастасия Дмитриевна, E-mail: [strutynskaya@yandex.ru](mailto:strutynskaya@yandex.ru)

Статья поступила 10.06.2022

После доработки 07.09.2022

Принята к печати 08.09.2022

# Prognostic Value of Radiological and Laboratory Biomarkers for Assessing Risk of Adverse Outcome in Patients with COVID-19

Anastasia D. Strutynskaya<sup>1</sup>, Maria A. Karnaushkina<sup>2</sup>, Leonid I. Dvoretzkiy<sup>3</sup>, Igor E. Tyurin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Academy of Continuing Professional Education,  
ul. Barrikadnaya, 2/1, str. 1, Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia,  
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

**Anastasia D. Strutynskaya**, Postgraduate, Chair of Radiology and Radiology, Russian Academy of Continuing Professional Education;  
<http://orcid.org/0000-0001-9325-5587>

**Maria A. Karnaushkina**, Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Internal Medicine with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after academician V.S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia;  
<http://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

**Leonid I. Dvoretzkiy**, Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);  
<http://orcid.org/0000-0003-3186-0102>

**Igor E. Tyurin**, Dr. Med. Sc., Chief Freelance Specialist in Radiation and Instrumental Diagnostics of the Ministry of Health of Russia, Chief of Chair of Radiology, Russian Academy of Continuing Professional Education;  
<http://orcid.org/0000-0003-3931-1431>

## Abstract

**Objective:** to study associations between laboratory and radiological biomarkers of COVID-19, to develop prognostic model of deterioration and lethal outcome in a patient with COVID-19.

**Material and methods.** The study included 162 patients with COVID-19 stratified according to the presence or absence of deterioration during hospitalization. We evaluated chest computed tomography (CT) data, assessed empirically and using a semi-quantitative scale, blood cell counts and parameters of biochemical blood test. The predictive model was built using gradient boosting and artificial neural network with sigmoid activation function.

**Results.** Both CT signs (crazy-paving pattern, bronchial dilatation inside a lesion, peripheral distribution of symptoms, absence of a predominant distribution pattern, lesion grade and extent), and most of laboratory markers were associated with deterioration and its criteria. The CT severity index correlated positively with the levels of leukocytes, neutrophils, urea, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase, glucose, C-reactive protein, and negatively with the concentrations of albumin, calcium and the number of lymphocytes. Based on the results of the selection and training of classifying models, the optimal method for stratifying patients with COVID-19 on the basis of deterioration during hospitalization, the need for transfer to the intensive care unit, mechanical ventilation, and adverse outcome was gradient boosting.

**Conclusion.** The prognostic model obtained in our study, based on a combination of radiological and laboratory parameters, makes it possible to predict the nature of COVID-19 course with high reliability.

**Keywords:** COVID-19; computed tomography; lung injury; prognostic model.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Strutynskaya AD, Karnaushkina MA, Dvoretzkiy LI, Tyurin IE. Prognostic value of radiological and laboratory biomarkers for assessing risk of adverse outcome in patients with COVID-19. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022; 103(4–6): 78–87 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-78-87>

**For corresponding:** Anastasia D. Strutynskaya, E-mail: [strutynskaya@yandex.ru](mailto:strutynskaya@yandex.ru)

Received June 10, 2022

Revised September 7, 2022

Accepted September 8, 2022

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) остается ведущим инфекционным заболеванием в мире и представляет серьезную проблему для мировой системы здравоохранения. С момента начала пандемии в декабре 2019 г. количество за-

регистрированных случаев заражения составило более 75 млн, число летальных исходов приближается к 1 млн [1].

Клинически значимая часть случаев COVID-19 (в некоторых исследованиях до 80%) протекает в легкой и среднетяжелой формах. При этом

тяжелое и крайне тяжелое течение имеет место примерно в 13,8% и 6,1% случаев заболевания соответственно [2–4]. В условиях чрезмерной нагрузки на все службы системы здравоохранения стратификация риска тяжелого и потенциально летального течения COVID-19 представляется одной из важнейших проблем.

Сегодня активно предлагаются различные ассоциации клинических и лабораторных биомаркеров. Однако точность этих показателей и их прогностическая значимость не всегда оказывается высокой и варьируется в различных исследованиях [5–7]. Данный факт может быть объяснен неоднородностью изучаемых популяций пациентов, различием используемых критериев тяжести заболевания, методов обследования и тактик ведения пациентов [8].

При этом ассоциация клинико-лабораторных биомаркеров и рентгенологических симптомов изучалась в ограниченном количестве работ. Дальнейшее исследование лабораторных и рентгенологических характеристик пациентов с COVID-19 и их связи с клиническим ухудшением состояния поможет глубже понять механизмы развития неблагоприятного течения заболевания, улучшить точность прогнозирования неблагоприятного исхода и своевременно назначать адекватную терапию.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязи лабораторных и рентгенологических маркеров COVID-19 и создать прогностическую модель ухудшения состояния и летального исхода у пациента с COVID-19.

## Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное когортное исследование проведено с учетом положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также в соответствии с регламентами локального этического комитета ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 14 от 27.10.2021 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании.

В рамках исследования 162 пациента стратифицированы в соответствии с наличием или отсутствием ухудшения состояния за время госпитализации. Факт ухудшения состояния оценивали по значениям лабораторных параметров (двух- и трехростковая цитопения, нарастание уровней ферритина, С-реактивного белка (СРБ), аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипофибриногенемия) [9], а также на основании необхо-

димости госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), летального исхода заболевания.

В группах пациентов с наличием и отсутствием ухудшения состояния проанализированы лабораторные данные, представленные показателями общего клинического анализа и биохимического анализа крови.

Оценку распространенности поражения легких проводили с использованием эмпирической визуальной шкалы согласно требованиям временных методических рекомендаций Минздрава России [9] и полуколичественной 40-балльной шкалы для оценки объема поражения при компьютерной томографии (КТ) (CT Severity Score, CT-SS [10]). Для оценки распространенности поражения легочной паренхимы по CT-SS 19 сегментов обоих легких разделены на 20 отделов (табл. 1).

Таблица 1

### Полуколичественная шкала оценки объема поражения легких при компьютерной томографии

Table 1

#### Semi-quantitative Computed Tomography Severity Score for assessing the volume of lung lesion

Объем поражения каждого из 20 отделов легких / Volume of lesion for each of 20 lung segments	Баллы / Score
Поражение отсутствует / No lesion	0
Менее 50% / Less than 50%	1
Более 50% / More than 50%	2
<b>Суммарный балл (все 20 отделов) / Total score (all 20 segments)</b>	<b>0–40</b>

Дефиницию КТ-симптомов проводили согласно рекомендациям сообщества Fleischner [11]. В случае если объемы консолидации и «матового стекла» были сопоставимы, выделяли паттерн «сочетание признаков».

Для статистической обработки лабораторных и рентгенологических данных использовали язык программирования R. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), качественные – в виде относительных (в процентах) и абсолютных величин. Анализируемые в работе данные имели распределение, отличное от нормального ( $p \leq 0,05$ ). При сравнении количественных показателей применяли критерий Манна–Уитни, качественных – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для оценки сопряженности двух качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  и коэффициент сопряженности Пирсона. Оценку связей качественных и количественных переменных выполняли с помощью однофактор-

ного дисперсионного анализа с применением критерия Тьюки для множественных сравнений.

Для создания классификаторов применяли метод градиентного бустинга (gradient boosting machine, GBM) и однослойную искусственную нейронную сеть (neural network, NNet) с сигмоидной активационной функцией. Обучение классифицирующих моделей проводили с использованием пакета caret языка R. Контроль качества обучения осуществляли с помощью оценки точности и коэффициента к Коэна (оценка согласованности классификации).

## Результаты

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ групп пациентов с COVID-19, стратифицированных в соответствии с фактом ухудшения состояния за время госпитализации с целью выявить потенциально важные лабораторные и рентгенологические маркеры для прогнозирования ухудшения состояния и исхода заболевания. Всего зарегистрировано 113 (69,8%) случаев ухудшения состояния и 49 (30,2%) случаев без ухудшения. В ОРИТ госпитализированы 113 (69,8%) больных, проведение ИВЛ потребовалось 73 (45,1%) пациентам, летальный исход наступил в 85 (52,2%) случаях.

Пациенты с ухудшением состояния статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от участников исследования без ухудшения состояния по уровням лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, концентрациям общего белка, альбумина, мочевины, АСТ, ЛДГ, КФК, кальция, глюкозы и СРБ (табл. 2).

При сравнительной межгрупповой оценке показателей общего анализа крови наиболее значимыми являлись различия уровней лейкоцитов и лимфоцитов. У больных с ухудшением состояния концентрация лейкоцитов была статистически значимо ( $p < 0,01$ ) выше ( $8,32 \pm 4,58 \times 10^9/\text{л}$ ), а концентрация лимфоцитов – достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже ( $1,13 \pm 0,84 \times 10^9/\text{л}$ ), чем у пациентов без ухудшения состояния ( $6,49 \pm 3,64 \times 10^9/\text{л}$  и  $1,47 \pm 0,67 \times 10^9/\text{л}$  соответственно). В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание статистически значимо ( $p < 0,001$ ) более низкая концентрация альбумина ( $32,91 \pm 5,51 \text{ г/л}$ ), а также достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокие концентрации ЛДГ ( $930,00 \pm 486,98 \text{ МЕ/л}$ ) и СРБ ( $132,37 \pm 90,91 \text{ мг/л}$ ) у пациентов с ухудшением состояния.

Далее проанализированы данные КТ легких пациентов в группах с наличием и отсутствием ухудшения состояния. Выявлено несколько значимых межгрупповых различий по частоте встречаемости ряда рентгенологических симптомов

Таблица 2

Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов с COVID-19 при стратификации по факту ухудшения состояния за время госпитализации

Table 2

Comparative analysis of laboratory parameters of COVID-19 patients at stratification by the fact of deterioration during hospitalization

Показатель / Indicator	Ухудшение состояния, n / Deterioration, n		p
	Есть / Yes (n = 113)	Нет / No (n = 49)	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ // Leukocytes, $10^9/\text{L}$	$8,32 \pm 4,58$	$6,49 \pm 3,64$	0,003
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$ // Neutrophils, $10^9/\text{L}$	$6,47 \pm 4,39$	$4,33 \pm 3,32$	0,009
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ // Lymphocytes, $10^9/\text{L}$	$1,13 \pm 0,84$	$1,47 \pm 0,67$	0,003
Общий белок, г/л // Total protein, g/L	$63,12 \pm 6,69$	$66,04 \pm 5,33$	0,031
Альбумин, г/л // Albumin, g/L	$32,91 \pm 5,51$	$36,31 \pm 4,09$	< 0,001
Мочевина, ммоль/л // Urea, mmol/L	$9,17 \pm 6,66$	$5,52 \pm 2,88$	0,023
АСТ, МЕ/л // AST, IU/L	$76,04 \pm 89,95$	$42,02 \pm 25,50$	0,016
ЛДГ, МЕ/л // LDG, IU/L	$930,00 \pm 486,98$	$642,64 \pm 290,417$	< 0,001
КФК, МЕ/л // CPK, IU/L	$368,61 \pm 431,289$	$233,85 \pm 242,85$	0,012
Кальций, ммоль/л // Calcium, mmol/L	$0,77 \pm 0,28$	$1,20 \pm 0,46$	0,002
Глюкоза, ммоль/л // Glucose, mmol/L	$8,55 \pm 3,84$	$6,75 \pm 2,85$	0,006
СРБ, мг/л // CRP, mg/L	$132,37 \pm 90,91$	$82,27 \pm 73,30$	< 0,001

**Примечание.** В таблице представлены только показатели, по которым получены статистически значимые межгрупповые различия. АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК – креатинфосфокиназа; СРБ – С-реактивный белок.

**Note.** Only the indicators for which statistically significant intergroup differences were obtained are presented. AST – aspartate aminotransferase; LDG – lactate dehydrogenase; CPK – creatine phosphokinase; CRP – C-reactive protein.



**Сравнительный анализ компьютерно-томографических симптомов пациентов с COVID-19  
при стратификации по факту ухудшения состояния за время госпитализации**

Table 3

**Comparative analysis of computed tomographic symptoms of COVID-19 patients  
at stratification by the fact of deterioration during hospitalization**

Критерий / Criterion	Ухудшение состояния / Deterioration		p
	Есть / Yes (n=113)	Нет / No (n=49)	
Степень тяжести, n (%) / Severity, n (%)			
КТ-1 / CT1	18 (15,9)	21 (42,8)	< 0,001
КТ-2 / CT2	43 (38,1)	19 (38,8)	
КТ-3 / CT3	38 (33,6)	9 (18,4)	
КТ-4 / CT4	14 (12,4)	0 (0,0)	
Объем поражения, % / Volume of lesion, %	22,28 ± 9,27	15,33 ± 7,82	< 0,001
«Матовое стекло», n (%) / Ground glass pattern, %	55 (48,7)	32 (65,3)	0,031
Сочетание признаков, n (%) / Combination of signs, n (%)	28 (24,8)	9 (18,4)	0,045
Симптом «булыжной мостовой», n (%) / Crazy-paving pattern, n (%)	24 (21,2)	7 (14,2)	0,029
Дилатация бронхов в зоне поражения, n (%) / Bronchial dilatation inside a lesion, n (%)	51 (45,1)	11 (22,4)	0,009
Периферический, n (%) / Peripheral, n (%)	15 (13,3)	30 (61,2)	0,013
Без преобладания, n (%) / No predominance, n (%)	61 (54,0)	6 (12,2)	0,007

**Примечание.** В таблице представлены только показатели, по которым получены статистически значимые межгрупповые различия.

**Note.** Only the indicators for which statistically significant intergroup differences were obtained are presented.

COVID-19 («матовое стекло», «сочетание признаков», симптом «булыжной мостовой», дилатация бронхов в зоне поражения;  $p < 0,05$ ), степени КТ-тяжести и значению индекса КТ-тяжести заболевания ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Из данных, представленных в таблице 3, видно, что у пациентов без ухудшения состояния статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще регистрировался симптом «матового стекла», чем у больных с ухудшением состояния (32 (65,3%) и 55 (48,7%) соответственно). В противоположность этому симптом «сочетание признаков» визуализировался достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще в группе пациентов с ухудшением состояния (в 28 (24,8%) случаях). Кроме того, в данной группе статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще отсутствовал преобладающий характер распространения КТ-симптомов и достоверно ( $p < 0,01$ ) реже встречалось периферическое распределение патологических изменений.

Оценка сопряженности отобранных маркеров с ухудшением состояния и его критериями (нахождение в ОРИТ, потребность в ИВЛ, летальный исход) продемонстрировала значимую ( $p < 0,05$ )

связь только с симптомом дилатации бронхов в зоне поражения, периферическим характером распространения симптомов, отсутствием преобладающего характера распределения, а также степенью и индексом КТ-тяжести. Особо обращает на себя внимание, что дилатация бронхов в зоне поражения является единственным КТ-признаком, связанным со всеми критериями ухудшения состояния, тогда как симптом «булыжной мостовой» достоверно ( $p < 0,05$ ) сопряжен только с летальным исходом COVID-19.

Большинство лабораторных параметров (концентрации лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, общего белка, альбумина, мочевины, АСТ, кальция, глюкозы, СРБ) статистически значимо ( $p < 0,05$ ) сопряжены с ухудшением состояния и каждым из его критериев. Для уровня ЛДГ выявлена достоверная ( $p < 0,001$ ) связь с фактом ухудшения состояния, госпитализацией в ОРИТ и летальным исходом, а для концентрации КФК – только с переводом пациента в ОРИТ ( $p < 0,05$ ).

На следующем этапе изучены соотношения между отобранными значимыми рентгенологиче-

скими и лабораторными маркерами. Анализ корреляционных связей индекса КТ-тяжести с лабораторными параметрами позволил выявить слабые положительные корреляции с уровнями лейкоцитов ( $p < 0,01$ ;  $r = 0,179$ ), нейтрофилов ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,252$ ), мочевины ( $p < 0,01$ ;  $r = 0,157$ ), КФК ( $p < 0,01$ ;  $r = 0,284$ ) и положительные корреляции средней силы ( $p < 0,01$ ) с концентрациями АСТ ( $r = 0,350$ ), ЛДГ ( $r = 0,494$ ), глюкозы ( $r = 0,304$ ), СРБ ( $r = 0,350$ ). Объем поражения при КТ также показал слабые отрицательные корреляции ( $p < 0,01$ ) с концентрациями альбумина ( $r = -0,221$ ) и кальция ( $r = -0,222$ ) и отрицательные корреляции средней силы с количеством лимфоцитов ( $p < 0,01$ ;  $r = -0,320$ ).

Далее оценена значимость различия между средними лабораторных маркеров и отобранных ранее КТ-симптомов («матовое стекло», «сочетание признаков», «булжная мостовая» и дилатация бронхов в зоне поражения). При визуализации у пациента симптома «матового стекла» уровень СРБ был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем при его отсутствии. При наличии «сочетания признаков» концентрация СРБ была значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем при его отсутствии. У больных с симптомом «булжной мостовой» концентрация кальция была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, а уровни СРБ и ЛДГ достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у пациентов без данного КТ-признака. При наличии дилатации бронхов в зоне поражения концентрации лимфоцитов, общего белка, альбумина, кальция и СРБ были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, а концентрации глюкозы и ЛДГ выше ( $p < 0,01$ ), чем при ее отсутствии.

С целью разработки и реализации алгоритма прогнозирования тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 на основании выявленных ранее ассоциаций и характера взаимосвязи лабораторных и рентгенологических параметров проведены отбор и обучение классифицирующих моделей. Для создания классификаторов использовали методы GBM и Nnet с сигмоидной активационной функцией. После проведения обучения (обучающая выборка – 47 пациентов) оба классификатора проверяли на валидационной выборке (115 больных). Оценивали точность классификации, чувствительность, специфичность, коэффициент Козэна (табл. 4).

При прогнозировании ухудшения состояния пациентов оба классификатора продемонстрировали идентичную чувствительность (71,43%), практически одинаковую специфичность (81,81% для GBM и 84,85% для NNet) и точность классификации (78,72% для GBM, 80,85% для NNet). При прогнозировании потребности пациентов в ИВЛ, обладая одинаковой с NNet чувствительностью (61,54%), GBM демонстрировал более высокие специфичность (90,48%) и точность (74,47%).

Прогнозирование необходимости госпитализации пациента в ОРИТ с наиболее высокой точностью при оптимальном балансе чувствительности и специфичности выполняли при помощи GBM (точность 82,98%, чувствительность 85,71%, специфичность 81,81%). При этом классификатор, основанный на применении однослойной NNet, для данного признака обладал несколько меньшими точностью (78,72%), чувствительностью (78,57%) и специфичностью (78,79%).

Классификатор GBM при предсказании исхода заболевания продемонстрировал меньшую сбалансированность, чем при прогнозировании факта госпитализации в ОРИТ, хотя и обладал достаточно высокой точностью (89,58%). Тем не менее при наиболее высоком значении специфичности (100%) он обладал средней чувствительностью (78,26%). Использование классификатора NNet для предсказания данного параметра также характеризовалось сравнительно высокими точностью и специфичностью (85,42% и 96,0% соответственно) при меньшей чувствительности (73,91%).

Таким образом, метод GBM оказался оптимальной моделью для классификации пациентов с COVID-19 по признакам ухудшения состояния за время госпитализации, необходимости перевода в ОРИТ, потребности в проведении ИВЛ и неблагоприятного исхода заболевания.

## Обсуждение

Данные, полученные в ходе проведенного нами исследования, соотносятся с результатами опубликованных работ по прогнозированию течения COVID-19 на основании рентгенологических и лабораторных биомаркеров. Так, авторы нескольких исследований 2020 г. указывают на общую тенденцию, согласно которой распространенность поражения легких, оцененная по ряду полуколичественных шкал, положительно коррелирует с тяжестью состояния пациента [4, 12–14]. N. Zhang et al. (2020 г.) отмечают, что средняя распространенность поражения легких у больных с тяжелым течением COVID-19 составляет  $2,2 \pm 0,9$  балла (при использовании 4-балльной шкалы) [15]. Согласно нашим данным у пациентов с ухудшением состояния распространенность изменений в легких составляла в среднем немногим более 50% –  $22,28 \pm 9,27$  балла (при использовании 40-балльной шкалы).

Кроме того, N. Zhang et al. сообщают, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 чаще поражаются все отделы легких, а не только периферические зоны (средние отделы – 87% случаев, медиальные отделы – 62%) [15]. В нашей работе также более чем у половины больных (61 (54,0%)) с неблагоприятным течением в патологический процесс были вовлечены все отделы легких. При

## Результаты проверки классифицирующих моделей на валидационной выборке

Table 4

## Results of checking classifying models on a validation sample

Признак / Sign	Точность, % (95% ДИ) / Accuracy, % (95% CI)	Коэффициент к Коэна / Cohen's kappa coefficient	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %
<b>GBM</b>				
Ухудшение состояния / Deterioration	78,72 (64,34–89,30)	0,5114	71,43	81,82
Госпитализация в ОРИТ / Hospitalization in ICU	82,98 (69,19–92,35)	0,6240	85,71	81,82
Исход заболевания / Outcome	89,58 (77,34–96,53)	0,7895	78,26	100,0
Потребность в ИВЛ / Need for mechanical ventilation	74,47 (59,65–86,06)	0,5018	61,54	90,48
<b>NNet</b>				
Ухудшение состояния / Deterioration	80,85 (66,74–90,85)	0,5514	71,43	84,85
Госпитализация в ОРИТ / Hospitalization in ICU	78,72 (64,34–89,30)	0,530	78,57	78,79
Исход заболевания / Outcome	85,42 (72,24–93,93)	0,7053	73,91	96,0
Потребность в ИВЛ / Need for mechanical ventilation	68,09 (52,88–80,91)	0,3688	61,54	76,19

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал; GBM – модель градиентного бустинга; NNet – искусственная нейронная сеть с сигмоидной активационной функцией; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

**Note.** CI – confidence interval; GBM – gradient boosting machine; NNet – artificial neural network with sigmoid activation function; ICU – intensive care unit.

этом изолированное поражение периферической легочной ткани встречалось всего в 13,3% случаев (15 пациентов).

При анализе рентгенологических симптомов COVID-19 в нашем исследовании установлено, что у пациентов с ухудшением состояния чаще определялись симптом «сочетание признаков», симптом «бульжной мостовой» и дилатация бронхов в зоне поражения. В работах других авторов рентгенологическими симптомами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, были консолидации, ретикулярные изменения, симптом «бульжной мостовой» и утолщение стенок бронхов [13, 15]. В ходе проведенного литературного поиска мы не нашли единого объяснения данному факту. Однако Z. Feng et al. (2020 г.) выдвинули гипотезу, согласно которой ретикулярные изменения являются отражением интенсивного повреждения SARS-CoV-2 клеток эндотелия капилляров с последующим нарушением их проницаемости и, следовательно,

могут свидетельствовать о тяжести диффузного альвеолярного повреждения [16]. Связь распространенности эндотелиального повреждения и тяжести течения COVID-19 показана в ряде исследований [17–19], что косвенно подтверждает предположение Z. Feng et al.

Тем не менее в представленном исследовании изолированная визуализация интерстициальных изменений не продемонстрировала статистически значимых различий по частоте встречаемости в группах с ухудшением состояния и со стабильным течением COVID-19 (78 (69%) и 25 (51%) пациентов соответственно,  $p = 0,503$ ).

С другой стороны, симптом «бульжной мостовой», являющийся одной из разновидностей ретикулярных изменений, статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) встречался у исследуемых с ухудшением состояния. Кроме того, данный симптом достоверно ( $p < 0,05$ ) сопряжен с вероятностью летального исхода. Возможно, это связано с тем, что визуа-

лизация симптома «бульжной мостовой» является следствием ряда патологических процессов, в том числе диффузного альвеолярного повреждения, и отражает частичное заполнение альвеол патологическим субстратом и развитие интерстициального отека, вызванного значительным нарушением проницаемости капилляров [20]. 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 [13, 15, 21].

На дилатацию бронхов в зоне поражения как на релевантный рентгенологический симптом обратили внимание только W. Zhao et al. (2020 г.) [14]. В нашем исследовании она являлась единственным КТ-признаком, ассоциированным со всеми критериями ухудшения состояния пациента.

Однако изолированное использование рентгенологических маркеров, оцениваемых субъективно, в прогностических моделях течения COVID-19 повышает риск погрешности [5]. Кроме того, КТ легких не дает возможности оценить полную картину течения новой коронавирусной инфекции, в первую очередь не позволяет спрогнозировать риск развития полиорганной недостаточности, являющейся одной из ведущих причин летального исхода [22]. Поэтому рядом авторов рекомендовано учитывать в качестве прогностических маркеров течения COVID-19 также релевантные лабораторные маркеры [5, 23], что и было выполнено в нашем исследовании.

По данным литературы, большинство исследователей изучали связь параметров общего и биохимического анализов крови с рентгенологической степенью тяжести COVID-19, оцененной по полуколичественным шкалам. Основными лабораторными показателями, коррелировавшими с индексом КТ-тяжести, являлись концентрации СРБ, ЛДГ, скорость оседания эритроцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и уровень лимфоцитов [4, 16, 24].

Особое внимание обращается на взаимосвязь лимфопении и распространенности поражения легких. В результате нашего анализа показана отрицательная корреляция средней силы индекса КТ-тяжести COVID-19 с количеством лимфоцитов. Это согласуется с данными других исследователей, которые пришли к заключению, что определение высокого индекса КТ-тяжести при поступлении пациента в стационар в сочетании с лимфопенией может выступать в роли прогностического критерия неблагоприятного течения заболевания [16].

По нашим данным, сегодня не существует исследований, в которых представлен развернутый анализ соотношения отдельных рентгенологических симптомов с данными клинического и биохимического анализов крови. Только в работе D. Yamada et al. (2022 г.) [25] изучается взаимосвязь распространенности рентгенологических симптомов с лабораторными маркерами. Ученые отмечают связь диффузного распространения изменений в легких (что в нашем исследовании соответствует паттерну «без преобладания») с уровнями лимфоцитов, нейтрофилов, СРБ, ЛДГ. При этом авторы включили в исследование ограниченный набор лабораторных биомаркеров (уровни лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, концентрации ЛДГ, СРБ и D-димера) [25]. Таким образом, не были учтены потенциальные прогностические параметры неблагоприятного течения COVID-19 (значения АСТ, мочевины, КФК, глюкозы, кальция, общего белка, альбумина) [2, 16, 23, 26–28].

В ходе проведенного нами исследования было установлено наличие значимо более высоких концентраций СРБ в группах пациентов с симптомами «сочетание признаков», «бульжная мостовая» и дилатацией бронхов, то есть тех рентгенологических симптомов, которые чаще визуализировались у больных с ухудшением состояния. Данное соотношение может свидетельствовать о том, что указанные симптомы в некоторой мере отражают интенсивность воспалительного ответа, так же как и уровень СРБ. Полученные результаты косвенно подтверждаются регистрацией высоких значений ЛДГ у пациентов с визуализацией симптома «бульжной мостовой» и дилатации бронхов в зоне поражения, поскольку ЛДГ является ферментом, уровень которого возрастает при заболеваниях, характеризующихся обширным повреждением клеток и тканей [2, 16, 29].

В настоящий момент мы не можем объяснить тот факт, что по данным нашего исследования при стратификации пациентов по признаку наличия дилатации бронхов выявлено больше различий, чем при стратификации по другим КТ-симптомам.

## Заключение

Таким образом, созданная нами прогностическая модель включает лабораторные и рентгенологические параметры, которые по отдельности являются ранними независимыми предикторами ухудшения состояния пациента и неблагоприятного исхода COVID-19.

Выделенные лабораторные маркеры отражают интенсивность воспаления (уровни лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, концентрации СРБ, ЛДГ), нарушения функции печени и почек (АСТ, КФК, мочевина, креатинин), метаболические



изменения (глюкоза, кальций, белок, альбумин). Отобранные рентгенологические параметры (объем поражения при КТ и степень КТ-тяжести, симптом «сочетание признаков», симптомы «матового стекла» и «буллезной мостовой», дилатация бронхов в зоне поражения, периферическое распространение симптомов и отсутствие преобладающего типа распространения поражения легких) демонстрируют характер воспаления и диффуз-

ного альвеолярного повреждения, дополнительно характеризуя общие иммунологические процессы и реактивность в ответ на действие SARS-CoV-2 с точки зрения патоморфологии.

Показанная нами связь лабораторных и рентгенологических маркеров повышает точность прогноза заболевания. Следовательно, их комбинация позволяет с высокой достоверностью прогнозировать характер течения COVID-19.

## Литература [References]

- Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home> (accessed February 3, 2022).
- Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020; 8: 37. <http://doi.org/10.1186/s40364-020-00217-0>.
- Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(18): 1757–66. <http://doi.org/10.1056/NEJMc2009249>.
- 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; 55(5): 257–61. <http://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000670>.
- Wynants L, Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020; 369: m1328. <http://doi.org/10.1136/bmj.m1328>.
- An C, Oh HC, Chang JH, et al. Development and validation of a prognostic model for early triage of patients diagnosed with COVID-19. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 21923. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-01452-7>.
- Incerti D, Rizzo S, Li X, et al. Prognostic model to identify and quantify risk factors for mortality among hospitalized patients with COVID-19 in the USA. *BMJ Open.* 2021; 11(4): e047121. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047121>.
- Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 2000524. <http://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные\\_MP\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf) (дата обращения 03.02.2022). [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (February 8, 2021). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные\\_MP\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf) (in Russ) (accessed February 3, 2022).]
- Yang R, Li X, Liu H, et al. Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020; 2(2): e200047. <http://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246(3): 697–722. <http://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020; 295(1): 202–7. <http://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>.
- 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; 55(6): 327–31. <http://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>.
- 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 Am J Roentgenol.* 2020; 214(5): 1072–7. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>.
- Zhang N, Xu X, Zhou LY, et al. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *Eur Radiol.* 2020; 30(11): 6151–60. <http://doi.org/10.1007/s00330-020-06955-x>.
- 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; 11(1): 4968. <http://doi.org/10.1038/s41467-020-18786-x>.
- Koo HJ, Lim S, Choe J, et al. Radiographic and CT features of viral pneumonia. *Radiographics.* 2018; 38(3): 719–39. <http://doi.org/10.1148/rg.2018170048>.
- Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch.* 2021; 478(1): 137–50. <http://doi.org/10.1007/s00428-021-03053-1>.
- Kommoss FKF, Schwab C, Tavernar L, et al. The pathology of severe COVID-19-related lung damage. Mechanistic and therapeutic implications. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117(29–30): 500–6. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0500>.
- De Wever W, Meerschaert J, Coolen J, et al. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation. *Insights Imaging.* 2011; 2(2): 117–32. <http://doi.org/10.1007/s13244-010-0060-5>.
- Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, et al. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed).* 2021; 63(1): 56–73. <http://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.001>.
- Elezkurtaj S, Greuel S, Ihlow J, et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 4263. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-82862-5>.
- Katzenschlager S, Zimmer AJ, 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; 16(7): e0255154. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0255154>.

24. 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; 92(7): 856–62. <http://doi.org/10.1002/jmv.25871>.
25. 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; 22: 1. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01813-y>.
26. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>.
27. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020; 155(4): 143–51. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.05.004>.
28. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020; 80(6): 441–7. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>.
29. 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. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028589>.