

Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование)

Вечорко В. И.¹, Аверков О. В.¹, Гришин Д. В.¹, Зимин А. А.^{1,2}

¹ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О. М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Цель. Исследовать прогностическую способность шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA в предсказании клинических исходов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), госпитализированных в многопрофильный стационар.

Материал и методы. В пилотном ретроспективном когортном исследовании использованы данные 90 больных (52 пациента — подгруппа отделения реанимации и интенсивной терапии, 38 пациентов — подгруппа коечного отделения) с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в ГКБ № 15 им. О. М. Филатова (г. Москва) в период с января по март 2021 г.

Результаты. Вероятность положительного исхода заболевания, значимо отрицательно коррелирует с возрастом пациента ($R=-0,514$; $p=0,0002$). Наилучшую корреляцию с исходом COVID-19 имеет оценка по шкале 4C Mortality Score ($R=0,836$; $p=0,0001$). Логистический регрессионный анализ выявил значимую зависимость параметров «исход» и «возраст» с наибольшей точностью в виде возрастных подгрупп по классификации Всемирной организации здравоохранения с отношением шансов (ОШ)=4,29 ($p=0,0001$). В результате ROC-анализа лучшая предсказательная способность исходов заболевания показана для шкал 4C Mortality Score (AUC — area under curve (площадь под кривой)=0,878; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,782-0,975 ($p=0,00001$) и COVID-GRAM (AUC=0,807; 95% ДИ: 0,720-0,895 ($p=0,00001$); с учетом разделения пациентов на возрастные подгруппы получены оптимальные предиктивные инструменты: в подгруппах 18-44 лет и 45-59 лет — шкала 4C Mortality Score — AUC=0,892, 95% ДИ: 0,762-0,980 ($p=0,002$) и AUC=0,853, 95% ДИ: 0,784-0,961 ($p=0,0014$), соответственно; в подгруппе 60-74 лет — шкала COVID-GRAM — AUC=0,833, 95% ДИ: 0,682-0,990 ($p=0,038$); в подгруппах 75-90 лет и >90 лет — шкала NEWS2 — AUC=0,958, 95% ДИ: 0,807-1,0 ($p=0,002$) и AUC=0,818, 95% ДИ: 0,713-0,996 ($p=0,006$), соответственно. Совместное использование шкал 4C Mortality Score и COVID-

GRAM снижало их прогностическую ценность — AUC=0,784, 95% ДИ: 0,689-0,814 ($p=0,008$). С помощью ROC-анализа показано, что возраст 70 лет является пороговым значением, при превышении которого значительно увеличивается вероятность неблагоприятного исхода COVID-19: ОШ=1,63; 95% ДИ: 9,72-12,06 ($p=0,0052$).

Заключение. Результаты пилотного исследования показали достоверность прогнозирования исхода госпитализации пациентов с тяжелой формой COVID-19. Наилучшей предсказательной точностью обладали шкалы 4C Mortality Score и COVID-GRAM. Специфичность и чувствительность оценок по шкалам зависела от возраста пациента. Возраст 70 лет являлся пороговым значением, при достижении которого риск неблагоприятного исхода значительно увеличивался. На основе данных проведенного пилотного исследования запланировано изучение проблемы прогнозирования течения заболевания с учетом степени тяжести COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, шкалы, прогнозирование, чувствительность, специфичность, исходы заболевания, ROC-анализ регрессионный анализ.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/10-2021

Рецензия получена 22/11-2021

Принята к публикации 31/12-2021



Для цитирования: Вечорко В. И., Аверков О. В., Гришин Д. В., Зимин А. А. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3103. doi:10.15829/1728-8800-2022-3103

NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick scales as outcomes assessment tools for severe COVID-19 (pilot retrospective cohort study)

Vechorko V. I.¹, Averkov O. V.¹, Grishin D. V.¹, Zimin A. A.^{1,2}

¹O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15. Moscow; ²Research Center of Neurology. Moscow, Russia

Aim. To study the predictive ability of the NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM and qSOFA scales in predicting clinical outcomes in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized in a multidisciplinary hospital.

Material and methods. The pilot retrospective cohort study used data from 90 patients (52 — intensive care unit subgroup, 38 — general unit subgroup) with a confirmed diagnosis of COVID-19 hospitalized in the O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15 (Moscow) from January to March 2021.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zimin.alexej82@gmail.com

Тел.: +7 (909) 694-98-08

[Вечорко В. И. — к.м.н., доцент, главный врач, ORCID: 0000-0003-3568-5065, Аверков О. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-3010-755X, Гришин Д. В. — врач-невролог, ORCID: 0000-0002-3810-9971, Зимин А. А.* — к.п.н., аналитик, н.с., ORCID: 0000-0002-9226-2870].

Results. The probability of a positive outcome of the disease significantly negatively correlates with the patient's age ($R=-0,514$; $p=0,0002$). The best correlation with the COVID-19 outcome had a 4C Mortality Score ($R=0,836$; $p=0,0001$). Logistic regression revealed a significant dependence of the "outcome" and "age" parameters with the greatest accuracy in the form of age subgroups according to the World Health Organization classification with odds ratio (OR) of 4,29 ($p=0,0001$). As a result of ROC analysis, the best predictive ability of disease outcomes was shown for the 4C Mortality Score (area under curve (AUC)=0,878; 95% confidence interval (CI): 0,782-0,975 ($p=0,00001$)) and COVID-GRAM (AUC=0,807; 95% CI: 0,720-0,895 ($p=0,00001$)); taking into account the division of patients into age subgroups, optimal predictive tools were obtained: in subgroups 18-44 years old and 45-59 years old — the 4C Mortality Score (AUC=0,892, 95% CI: 0,762-0,980 ($p=0,002$) and AUC=0,853, 95% CI: 0,784-0,961 ($p=0,0014$), respectively); in the subgroup 60-74 years old — the COVID-GRAM (AUC=0,833, 95% CI: 0,682-0,990 ($p=0,038$)); in subgroups 75-90 years and >90 years — NEWS2 (AUC=0,958, 95% CI: 0,807-1,0 ($p=0,002$) and AUC=0,818, 95% CI: 0,713-0,996 ($p=0,006$), respectively). ROC analysis showed that the age of 70 years is the threshold value, above which the probability of an unfavorable COVID-19 outcome increases significantly (OR=11,63; 95% CI: 9,72-12,06 ($p=0,0052$)).

Conclusion. The pilot study showed the significance of predicting the hospitalization outcome of patients with severe COVID-19. The 4C Mortality Score and COVID-GRAM scales had the best predictive

accuracy. The specificity and sensitivity of the scores depended on the age of a patient. The age of 70 years was the threshold value at which the risk of an adverse outcome increased significantly. Based on the data obtained, it is planned to study the problem of predicting the disease course, taking into account the severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, scales, prediction, sensitivity, specificity, disease outcomes, ROC analysis, regression analysis.

Relationships and Activities: none.

Vechorko V.I. ORCID: 0000-0003-3568-5065, Averkov O.V. ORCID: 0000-0002-3010-755X, Grishin D.V. ORCID: 0000-0002-3810-9971, Zimin A.A.* ORCID: 0000-0002-9226-2870.

*Corresponding author: zimin.alexej82@gmail.com

Received: 28/10-2021

Revision Received: 22/11-2021

Accepted: 31/12-2021

For citation: Vechorko V.I., Averkov O.V., Grishin D.V., Zimin A.A. NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick scales as outcomes assessment tools for severe COVID-19 (pilot retrospective cohort study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3103. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3103

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, КО — коечное отделение, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ЧДД — частота дыхательных движений, AUC — area under curve (площадь под кривой), COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SpO₂ — сатурация крови кислородом, NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, SOFA — полная версия шкалы Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA — краткая версия шкалы Sequential Organ Failure Assessment, ШОКС-КОВИД — шкала оценки клинического состояния.

Ключевые моменты

- Построена регрессионная прогностическая модель, оценивающая риск неблагоприятного исхода госпитализации COVID-19.
- Проведен ROC-анализ для оценки шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA для прогноза исходов COVID-19.
- С помощью построения регрессионной модели показан критический возраст больных (70 лет), при превышении которого существенно повышается риск неблагоприятного исхода COVID-19.

Key messages

- A regression predictive model was created to assess the risk of an unfavorable outcome of COVID-19 hospitalization.
- A ROC analysis was carried out to assess the NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM and qSOFA scales for predicting COVID-19 outcomes.
- By creating a regression model, the critical age of patients (70 years) is shown, above which the risk of unfavorable COVID-19 outcome increases significantly.

Введение

Крупнейшая за последние десятилетия пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COrona Virus Disease 2019), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром) коснулась >326 млн человек по всему миру, и повлекла за собой >5,5 млн смертей. Россия по уровню заболеваемости и смертности занимает место в первой пятёрке среди всех стран, количество ле-

тальных исходов составило >320 тыс. (данные на 16 января 2022г) [1].

Вариативность клинической картины заболевания — от бессимптомных до крайне тяжелых форм затрудняет предсказание течения заболевания и выбор лечебной тактики [2, 3]. Для оценки тяжести пациентов и прогнозирования течения заболевания наряду со шкалами, разработанными специально для COVID-19: NEWS2 (National Early Warning Score 2), 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality



Рис. 1 Общий дизайн исследования.

Score, COVID-GRAM, CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure), BCRSS (Brescia-COVID Respiratory Severity Scale) и др., используют общеклинические шкалы: шкалу комы Глазго, полную и краткую версии шкалы Sequential Organ Failure Assessment (SOFA и qSOFA соответственно), APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II. В России также разработаны оценочные инструменты — ШОКС-КОВИД [4] и Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19 [5].

Несмотря на многочисленные международные исследования по разработке прогностических шкал для пациентов с COVID-19, не во всех клинических случаях они дают точную оценку [6-8], что, вероятно, связано с отсутствием в некоторых из них учета возраста и наличия коморбидности пациентов [9]. Кроме того, прогностическая точность шкал снижается при их использовании в условиях, отличных от тех, для которых они разработаны и валидированы [8]. Шкалы, разработанные в условиях стационара, малоприспособлены для использования их в амбулаторной практике и наоборот.

В связи с этим, в нашей клинике было решено выявить наилучший инструмент для прогноза исхода из числа наиболее часто используемых в клинической практике шкал — NEWS2, qSOFA, а также шкал, разработанных на больших выборках больных с COVID-19 — 4C Mortality Score, COVID-GRAM.

Цель — исследовать прогностическую способность шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA в предсказании клинических исходов у пациентов с тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в многопрофильный стационар.

Замысел исследования. Для достижения цели данного исследования решались следующие задачи: определение шкалы с наилучшей предсказательной точностью и выявление различий в точности оценок по шкалам в зависимости от возраста пациента. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Материал и методы

В ретроспективном когортном исследовании приняли участие 90 пациентов, из которых 47 женщин, с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированные в КО, специализирующееся на лечении пациентов с COVID-19 ГКБ №15 им. О.М. Филатова (г. Москва) в период 11.01-10.03.2021г. Критерии включения в исследование: возраст пациентов >18 лет, подтвержденный диагноз COVID-19 с идентификацией вируса. Критерии не включения: гнойная хирургическая патология, онкологические заболевания 4 стадии, беременность.

За время исследования, несмотря на проводимое лечение, состояние 52 пациентов (подгруппа 1) значительно ухудшилось, и потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), показаниями к которому служили: снижение уровня сознания, падение сатурации (насыщения крови кислородом, SpO₂) <90%, наличие тахипноэ — частота дыхательных движений (ЧДД) >30/мин, нестабильная гемодинамика — систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт.ст., острая почечная или печеночная недостаточность, коагулопатия, другие неотложные состояния. Остальные 38 пациентов (подгруппа 2) в течение всего исследования проходили лечение в КО.

Для выявления предикторов исходов заболевания анализировалась вся выборка пациентов (n=90). Из медицинской документации были отобраны следующие данные пациентов: пол, возраст, длительность госпитализации, сопутствующая патология (болезни печени, почек, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и эндокринной систем, а также системные, инфекционные и онкологические заболевания), ЧДД, САД, SpO₂, температура тела, оценки по шкалам NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA.

Из-за небольшого количества пациентов (7-9 больных) в четырех возрастных подгруппах анализ показателей ЧДД, САД, SpO₂ и температуры тела не обладал достаточным уровнем статистической мощности, вследствие чего был ограничен визуальным анализом.

В качестве первичной конечной точки в исследовании использовался исход заболевания с двумя возможными вариантами: выписка пациента или летальный исход. Возраст пациентов в годах и с разделением на подгруппы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) представлен на рисунке 2.

В целом, рассматриваемые шкалы близки по набору оцениваемых параметров, однако различаются по

методикам построения прогностической модели и величинам оценочных баллов. Диапазон возможных оценок этих шкал включает следующие значения: шкала COVID-GRAM ($\geq 0-320$ баллов); шкала 4C Mortality Score (0-21 балл), шкала NEWS2 (0-20 баллов), шкала qSOFA (0-3 балла). Большинство инструментов включают клинические, инструментальные и лабораторные данные. Параметры оценки рассматриваемых шкал представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных. При вычислении объема выборки, проводимом по общепринятому алгоритму [10], показано, что 90 человек обеспечивают достаточный уровень репрезентативности. Характер распределения данных в выборке больных ($n=90$) не соответствовал нормальному, поэтому для анализа применялись непараметрические методы статистики (критерий Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса). При множественном сравнении показателей использовалась поправка Бенджамини-Хохберга.

Возраст пациентов рассматривали в виде простой интервальной шкалы (количество лет), в виде возрастных групп с десятилетним интервалом, а также в соответствии с классификацией возраста по ВОЗ.

Для изучения взаимосвязи между показателями применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. При анализе взаимосвязей переменных с дихотомическим делением использовалась логистическая регрессия с расчетом коэффициента детерминации. Для построения прогностических моделей изучаемых шкал применялся ROC-анализ с расчетом показателя AUC (area under curve — площадь под кривой) и его р-значения, а также показателей чувствительности и специфичности. Для каждой шкалы вычисляли модель прогноза положительного исхода (выписка пациента) и негативного исхода (летальный исход). Во всех

случаях проверки гипотез значимым считали уровень различий $p < 0,05$. Результаты описательной статистики приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Во всех случаях использования доверительного интервала (ДИ) рассматривался 95% уровень точности. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (Chicago, USA).

Результаты

Me (Q25-Q75) длительности госпитализации в подгруппе 1 составила 8 (4-11) сут., в подгруппе 2 — 12 (7-18) сут. Me (Q25-Q75) оценок по шкале NEWS 2 при поступлении больных составила 1 (0-3), что свидетельствует о низком риске тяжелого течения заболевания для большинства пациентов; в то же время для четверти больных отмечен

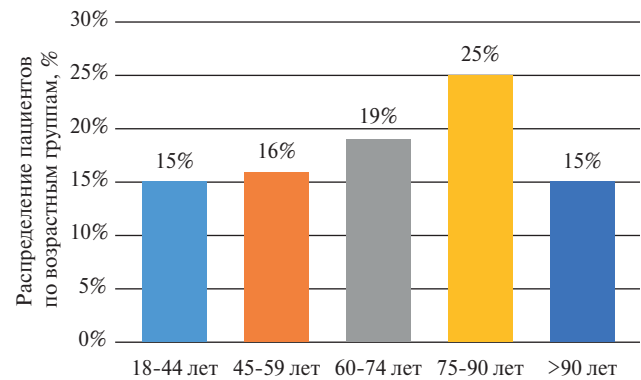


Рис. 2 Распределение пациентов по возрасту по классификации ВОЗ.

Таблица 1

Параметры, включенные в оценку по исследуемым шкалам

Параметры	NEWS2	4C Mortality Score	COVID-GRAM	qSOFA
Возраст		+	+	
Пол		+		
Патология легких по рентгенографии			+	
Коморбидность		+	+	
Онкологические заболевания в анамнезе			+	
САД	+			+
ЧСС	+			
ЧДД, одышка	+	+	+	+
SpO ₂	+	+		
Потребность в кислородной поддержке	+			
Температура тела	+			
Оценка сознания (в т.ч. по ШКГ)	+	+	+	+
Уровень мочевины или азота мочевины крови		+		
С-реактивный белок		+		
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение			+	
Уровень ЛДГ			+	
Уровень прямого билирубина			+	
Кровохарканье			+	

Примечание: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, САД — систолическое артериальное давление, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШКГ — шкала комы Глазго, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Таблица 2

Данные обследованных пациентов с COVID-19 на момент поступления с разделением по полу

Пол	NEWS2, баллы			ШКГ, баллы			Возраст, лет			SpO ₂ , %		
	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола
Медиана (Q25-Q75)	1 (0-3)	1 (0-4)	1 (0-3,3)	15 (15-15)	15 (14,8-15)	15 (15-15)	64 (46-79)	82 (60-90)	71 (54,8-90,0)	95 (93-97)	95 (92-97)	95 (92-97)
p	0,850			0,410			0,006*			0,924		

Примечание: ШКГ — шкала комы Глазго, SpO₂ — сатурация крови кислородом; * — p<0,05 — значимые различия между пациентами мужского и женского пола по возрасту.

Таблица 3

Сравнение данных подгрупп больных ОРИТ и КО на момент госпитализации

Подгруппа больных	Возраст, лет	Пол, м/ж	Длительность госпитализации, сут.	Количество сопутствующих заболеваний*			SpO ₂ , %	ЧДД, количество/мин	Оценка по шкале NEWS2, баллы
				Нет	1	≥2			
ОРИТ, (n=51)	84 (66-91)	25/26	8 (4-11)	2	4	45	93 (90-94)	20 (19-22)	3 (1-5)
КО, (n=39)	56 (38-73)	18/21	12 (7-18)	9	5	25	95 (94-98)	19 (18-20)	0 (0-1)
p	0,00014	0,955^	0,043	0,013*			<0,001	0,03	<0,0001

Примечание: * — учитывали заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и эндокринной систем, а также системные, инфекционные и онкологические болезни. При сравнении пациентов по возрасту, длительности госпитализации, показателям SpO₂, ЧДД и баллам по шкале NEWS2 применяли критерий Манна-Уитни. ^ — использовали критерий χ² с поправкой Йетса. * — использовали точный критерий Фишера. КО — коечное отделение, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧДД — частота дыхательных движений, NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

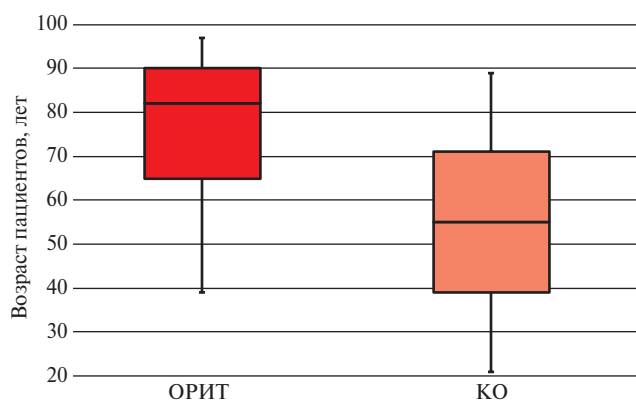


Рис. 3 Возраст в подгруппах пациентов ОРИТ и КО.

высокий риск тяжелого течения заболевания. Ме (Q25-Q75) SpO₂ составила 95% (92-97), однако у 12 из 90 пациентов SpO₂ оказалась ≤90%. Данные обследованных пациентов с COVID-19 на момент поступления в больницу представлены в таблице 2.

Возраст пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составил 84 (66-91) года и был значимо больше (p=0,00014), чем у пациентов КО: 56 (38-73) лет. Количество летальных исходов в ОРИТ составило 17 из 51, в КО — 2 из 39 пациентов. Межгрупповое сравнение показателей подгрупп ОРИТ и КО представлено в таблице 3 и на рисунке 3.

Для выявления параметров, связанных с исходом COVID-19, был проведен корреляционный

анализ, показавший, что показатель “исход заболевания”, выбранный в качестве первичной конечной точки, значимо связан с возрастом пациента (R=-0,514; p=0,0002). Среди шкал наибольшее количество значимых корреляций имеет 4C Mortality Score (R=0,836; p=0,0001). Характеристика взаимосвязей между оцениваемыми показателями у пациентов на момент поступления в больницу представлена в таблице 4.

С учетом вышеуказанных результатов для детальной оценки взаимосвязи параметров “возраст” и “исход” был проведен логистический регрессионный анализ. При этом возраст был рассмотрен в виде трех разных шкал: в годах (например, 30, 31, 32 года и т. д.), в десятилетних интервалах (31-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет и т. д.), в виде подгрупп по классификации ВОЗ (18-44 лет; 45-59 лет, 60-74 и т. д.). Согласно расчетам, получены следующие отношения шансов (ОШ): ОШ₁=1,1, ОШ₂=2,52, ОШ₃=4,29, соответственно (во всех случаях p<0,0001). Таким образом, наиболее значимое влияние возраста, как предиктора исходов заболевания, было показано при использовании ВОЗ-градации данного фактора.

Также показано, что исход заболевания имел значимую корреляцию с возрастом пациентов и оценками по шкалам 4C Mortality Score, COVID-GRAM, что позволило использовать показатель “возраст по ВОЗ” в ROC-анализе в качестве самостоятельного предиктора исхода заболевания. У па-

Таблица 4

Корреляционная матрица взаимосвязей оцениваемых показателей и исхода заболевания обследованных пациентов

	Возраст	ЧДД	SpO ₂	Исход	qSOFA	NEWS2	COVID-GRAM	4C Mortality Score
Возраст		0,138	-0,364*	-0,514*	0,348*	0,306*	0,699*	0,836*
ЧДД	0,138		-0,616*	-0,168	0,450*	0,656*	0,172	0,504*
SpO ₂	-0,364*	-0,616*		0,339*	-0,452*	-0,852*	-0,450*	-0,538*
Исход	-0,514*	-0,168	0,339*		-0,459*	-0,413*	-0,504*	-0,648*
qSOFA	0,348*	0,450*	-0,452*	-0,459*		0,545*	0,282*	0,650*
NEWS2	0,306*	0,656*	-0,852*	-0,413*	0,545*		0,408*	0,522*
COVID- GRAM	0,699*	0,172	-0,450*	-0,504*	0,282*	0,408*		0,707*
4C Mortality Score	0,836*	0,504*	-0,538*	-0,648*	0,650*	0,522*	0,707*	

Примечание: * — $p < 0,05$ — обозначение значимой корреляции. Цвет соответствуют силе корреляционной связи: чем темнее, тем сильнее корреляционная связь. Красный цвет — пересечение одного и того же параметра в корреляционной матрице. ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — сатурация крови кислородом, NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, qSOFA — краткая версия шкалы Sequential Organ Failure Assessment. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

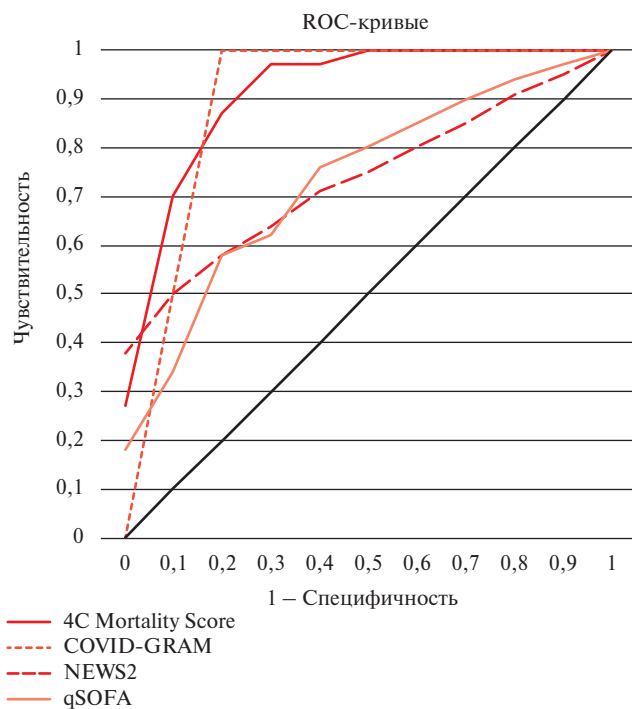


Рис. 4 Показатели чувствительности, специфичности и AUC шкал qSOFA, NEWS2, COVID-GRAM и 4C Mortality Score.

пациентов пожилого возраста исход заболевания обратно коррелировал с показателями шкал COVID-GRAM ($r = -0,670$, $p = 0,003$), в группе старческого возраста коррелировал с показателями температуры тела при поступлении и показателями сатурации крови ($r = -0,840$, $p = 0,0001$ и $r = 0,512$, $p = 0,013$, соответственно).

Визуальный анализ выявил особенности физиологических показателей в зависимости от возраста пациентов. Так, с увеличением возраста отмечался рост вариативности показателей ЧДД, САД и SpO₂, при относительно стабильных значениях медиан.

Таким образом, возраст пациента не только является самостоятельным фактором, ассоцииро-

Таблица 5 Показатели предсказательной точности (AUC) исхода госпитализации по всей выборке пациентов

Шкала	AUC	95% ДИ	p
4C Mortality score	0,878	0,782-0,975	<0,001
Возраст по ВОЗ	0,844	0,751-0,938	<0,001
COVID-GRAM	0,807	0,720-0,895	<0,001
NEWS2	0,784	0,659-0,910	<0,001
qSOFA	0,755	0,612-0,898	<0,001

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, AUC — area under curve (площадь под кривой), NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, qSOFA — краткая версия шкалы Sequential Organ Failure Assessment.

ванным с исходом COVID-19, но значимо влияет на выбор прогностических параметров исхода заболевания.

Прогнозирование исходов COVID-19

В ходе исследования с помощью логистической регрессии и последующего ROC-анализа была построена прогностическая модель, оценивающая риск негативного исхода госпитализации (летальный исход). Показатели ROC-анализа прогностической модели представлены на рисунке 4 и в таблице 5.

Проведено сравнение прогностической значимости рассматриваемых шкал с учетом разделения выборки пациентов по возрастным подгруппам. В результате выявлены шкалы с наилучшими предиктивными показателями, которые представлены в таблице 6. Таким образом, по всей выборке пациентов наилучшая предсказательная способность отмечалась у шкал 4C Mortality Score и COVID-GRAM (AUC=0,878 и 0,807, соответственно), при этом в различных возрастных подгруппах эталонные шкалы варьировали.

Примечательно, что совместное использование нескольких шкал на полной выборке не повы-

Таблица 6

Показатели шкал, обладающих наилучшей предсказательной точностью (AUC) исхода госпитализации в зависимости от возрастной группы пациентов (градация по ВОЗ)

Возраст по ВОЗ	Шкала	AUC	95% ДИ	p
Молодой (18-44 лет)	4C Mortality Score	0,892	0,762-0,980	0,002
Средний (45-59 лет)	4C Mortality Score	0,853	0,784-0,961	0,0014
Пожилой (60-74 лет)	COVID-GRAM	0,833	0,682-0,990	0,038
Старческий (75-90 лет)	NEWS2	0,958	0,807-1	0,002
Долгожители (>90 лет)	NEWS2	0,818	0,713-0,996	0,006

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, AUC — area under curve (площадь под кривой), NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score.

шало уровень предсказательной способности. При комбинации двух шкал, каждая из которых в отдельности обладала высоким уровнем прогностической ценности — 4C Mortality Score и COVID-GRAM, выявлено снижение данного показателя (AUC=0,784). Для определения критического возраста для неблагоприятных исходов COVID-19 был проведен ROC-анализ с последовательным подбором порогового значения возраста (с разделением на десятилетние интервалы). Расчет показал, что возраст 70 лет является тем пороговым значением, при достижении которого риск неблагоприятного исхода значительно увеличивался. ОШ неблагоприятного исхода в подгруппах, полученных при разделении выборки в соответствии с этим возрастом (<70 или ≥70 лет) составило ОШ=11,63, 95% ДИ: 9,72-12,06 (p=0,0052).

Обсуждение

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении пациентов с COVID-19, по-прежнему остаются актуальными вопросы стратификации больных по степени тяжести и прогнозирования течения и исходов заболевания. В ряде случаев шкалы не позволяют получить точную оценку [8]. Одной из причин этого является недостаточное внимание к сопутствующим заболеваниям и, главное, к возрасту пациентов с COVID-19 [9, 11-13].

Как показано в проведенном исследовании, возраст пациента представляет собой параметр, который имеет значимую ассоциацию с исходом заболевания и по своей точности сопоставим со шкалой 4C Mortality Score, что согласуется с литературными данными [14, 15]. При изучении ассоциации возраста и клинических показателей показано, что в более старших возрастных группах закономерно повышаются тяжесть заболевания и вероятность летального исхода. Помимо этого, клинически значимым является тот факт, что в зависимости от возраста меняется “набор” информативных параметров, позволяющих проводить более точную оценку. Наиболее релевантными показателями для пациентов 18-44 лет являются шкала 4C Mortality Score, САД, ЧДД и SpO₂, в группе 60-74 года —

SpO₂, для пациентов ≥75 лет — SpO₂ и температура тела. Очевидно, что эти результаты целесообразно учитывать при маршрутизации пациентов, планировании, и организации медицинской помощи таким пациентам.

Несмотря на то, что шкала NEWS2 рекомендована к использованию на всех этапах лечения пациентов с COVID-19, она уступает по точности прогноза исхода заболевания шкалам 4C Mortality Score и COVID-GRAM, что обосновывает необходимость коррекции организации практической работы и выбора наиболее точных клинических инструментов.

Ограничения исследования. Эта работа имела ретроспективный дизайн, вследствие чего были рассчитаны показатели, ассоциированные с исходом заболевания. Для выявления предикторов исходов и течения заболевания той или иной степени тяжести планируется провести соответствующее проспективное исследование. В силу относительно небольшого объема выборки сравнение подгрупп выборки пациентов по большинству показателей не достигало уровня статистической значимости, поэтому планируется провести исследование на выборке существенно большего размера.

Заключение

Результаты пилотного исследования показали достоверность прогнозирования исхода госпитализации пациентов с тяжелой формой COVID-19. Наилучшей предсказательной точностью обладали шкалы 4C Mortality Score и COVID-GRAM. Специфичность и чувствительность оценок по шкалам зависела от возраста пациента. Возраст 70 лет является тем пороговым значением, при достижении которого риск неблагоприятного исхода значительно увеличивается. На основе данных проведенного пилотного исследования запланировано изучение проблемы прогнозирования течения заболевания с учетом степени тяжести COVID-19.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. COVID-19 Coronavirus pandemic. <http://www.worldometers.info/coronavirus> (16 January 2022).
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report–46. <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (26 October 2021).
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV. How to evaluate the results of treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19)? Clinical Assessment Scale (CAS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;11:35-41. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Бєграмбєкова Ю. Л., Мареєв Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;11:35-41. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1439.
5. Scale for assessing the severity of the condition for patients with COVID-19. (In Russ.) Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19. <http://www.1spbmgmu.ru/ru/klinika/shkala-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya-dlya-patsientov-s-covid-19> (12 October 2021).
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (12 October 2021).
7. Greenhalgh T, Treadwell J, Burrow R, et al. Should we use the NEWS (or NEWS2) score when assessing patients with possible COVID-19 in primary care? Project: COVID-19 Infection Prevention and Control. 2020. doi:10.13140/RG.2.2.26433.10089. https://www.researchgate.net/publication/340934244_Should_we_use_the_NEWS_or_NEWS2_score_when_assessing_patients_with_possible_COVID-19_in_primary_care. (10 October 2021).
8. Benjamin GM, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31:1-10. doi:10.1002/rmv.2146.
9. Interim Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021). (In Russ.) Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 13 (14.10.2021). <https://edu.rosminzdrav.ru/index.php?id=250> (16 октября 2021).
10. D’Arrigo G, Roumeliotis S, Torino C, et al. Sample size calculation of clinical trials in geriatric medicine. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:1209-12. doi:10.1007/s40520-020-01595-z.
11. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, et al. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study. *Heart Lung*. 2020;49:585-91. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.02.047.
12. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med*. 2020;9:1548. doi:10.3390/jcm9051548.
13. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14:375-9. doi:10.1016/j.orcp.2020.06.001.
14. Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Int Med*. 2020;288:469-76. doi:10.1111/joim.13119.
15. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110-8. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006.