

# Прогнозирование исхода среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 при проведении противовоспалительной терапии

И. М. Сухомлинова<sup>1,2</sup>, И. Г. Бакулин<sup>2</sup>, М. Ю. Кабанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> СПбГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн»;

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

sukhomlinova2021@list.ru

**Аннотация.** Высокая летальность среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 побудила человечество к созданию прогностических инструментов для определения предикторов летальности и эффективности проводимой терапии с целью своевременной коррекции проводимого лечения и снижения смертности. Применение антицитокиновых препаратов «off label» с согласия пациента, как ведущего направления патогенетического лечения среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 позволило спасти не один десяток тысяч жизней. Данные о сравнительной эффективности препаратов дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб и тоцилизумаб, а также о наличии инструментов для прогнозирования исхода COVID-19 при проведении противовоспалительной терапии данными препаратами в опубликованной литературе отсутствуют.

**Ключевые слова:** COVID-19; противовоспалительная терапия; тоцилизумаб; дексаметазон; олокизумаб; барицитиниб; нейросеть; дерево принятия решений; прогнозирование

## I. ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 побудила к развитию и совершенствованию человечеством всех существующих инструментов прогнозирования с целью оптимизации первичной сортировки пациентов и своевременного выявления групп риска наступления неблагоприятного исхода заболевания, требующих более тщательного динамического наблюдения, а также своевременной коррекции терапии для снижения смертности. Разработанные за период пандемии прогностические шкалы и методики прогнозирования исхода COVID-19 являются суммацией и классификацией накопленных за короткий период знаний и представляют собой интегрированный в практическую врачебную деятельность математический анализ. Тем не менее, на фоне изменяющегося течения COVID-19 развитие искусственного интеллекта значительно улучшило качество прогностических моделей ввиду применения их в условиях неопределенных рисков, изменения подходов к лечению и активному внедрению вакцинации.

## II. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Формирование способов прогноза эффективности противовоспалительной терапии (ПВТ) с использованием препаратов дексаметазон, олокизумаб, барицитиниб и тоцилизумаб методом множественного регрессионного анализа и методом «дерева принятия решений» (нейросеть), их клиническая апробация с

последующей оценкой прогностической значимости созданных способов прогнозирования.

## III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из 2 этапов: 1 этап – ретроспективный, 2 этап – проспективный. На 1 этапе проведен ретроспективный анализ 229 законченных случаев тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, требующих противовоспалительной терапии препаратами олокизумаб, дексаметазон, барицитиниб, тоцилизумаб на базе СПб ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн» (г. Санкт-Петербурге). В ходе исследования выполнен анализ исходов COVID-19 при проведении ПВТ исследуемыми препаратами в зависимости от коморбидности, половозрастных характеристик и показателей тяжести заболевания. Проведен анализ клинико-лабораторных данных, инструментальных исследований, данных анамнеза и объективного осмотра у больных к старту назначения антицитокиновых препаратов дексаметазон, олокизумаб, тоцилизумаб и барицитиниб. Полученные в результате ретроспективного исследования данные были обезличены и систематизированы в единую базу данных, с учетом соблюдения требований Локального этического комитета (ЛЭК) и Закона «О защите персональных данных», согласно внутренним нормативным актам СПб ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн», должностным инструкциям и законодательству Российской Федерации. Статистически установлена значимость влияния каждого из исследованных факторов на исход COVID-19 при проведении ПВТ исследуемыми препаратами для использования данных факторов в качестве предикторов прогноза эффективности.

Формирование прогностических моделей осуществлялось параллельно 2 методами: множественной логистической регрессией и методом «дерева принятия решений».

Данные пошагового регрессионного анализа позволили сформировать формулу расчета вероятности наступления летального исхода, на основании которой создан «Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» (Патент 2770357 РФ, дата выдачи 28.10.2021) и программа ЭВМ «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» (Свидетельство о регистрации 2022611745 дата выдачи 01.02.2022).

На основании проведенного анализа разработана программа «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» (Свидетельство о регистрации 2021668598 дата выдачи 18.11.2021). Формирование программы выполнено с использованием версии python 3.8.10 (default, Jun 2021, 10:49:15) [GCC 9.4.0] версии установленных пакетов: pandas 1.3.3, numpy 1.21.2, sklearn 0.24.2, matplotlib 3.4.3, catboost 0.26.1, seaborn 0.11.2. с последующим преобразованием в доступные форматы выведенных на экран данных и оценкой корреляции признаков с последующим формированием визуализированной матрицы коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (рис. 1) и удалением наиболее значимо коррелирующих признаков.

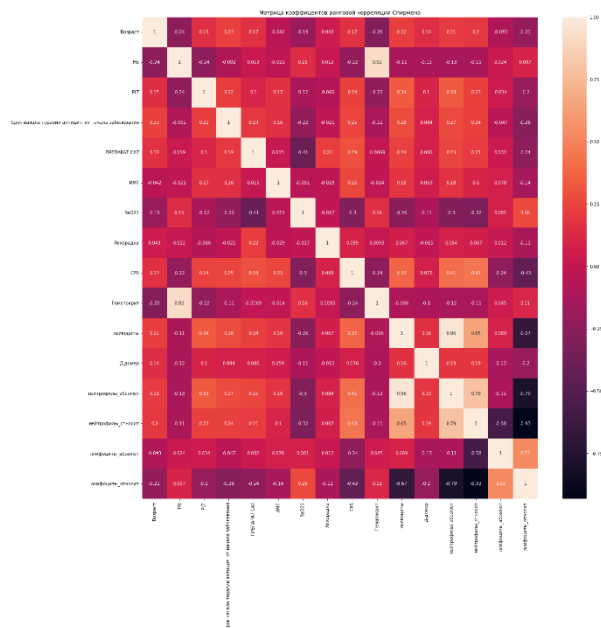


Рис. 1.

На 2 этапе с целью апробации полученных в ходе проведенного исследования методов прогнозирования выполнено проспективное открытое сравнительное исследование на базе СПбГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн», в том числе временный госпиталь для оказания помощи больным с COVID-19 «Ленэкспо» с участием 108 человек.

Статистический анализ результатов выполнен в программе SAS VA 9.4, SAS: 6.1 M1HF17 (6.100.0.4406). Статистически значимыми приняты вычисления с достоверностью 95% и выше ( $p < 0,05$ ). Показатели количественные, имеющие нормальное распределение (возраст) оценены по критерию Колмогорова–Смирнова в группе выживших, в группе летального исхода – с использованием критерия Шапиро–Уилка. Показатели, имеющие ненормальное распределение, были описаны нами через медиану и квартили. Анализ исследуемых групп с однородными показателями выполнен с использованием критерия Манна–Уитни, при сравнении качественных показателей применен точный критерий Фишера. Вероятность наступления смерти оценена с использованием пошагового регрессионного анализа (метод – прямой, условный), заверченный на 4 шаге. Рассчитан  $X^2$  для предикторов, соответствующий значению 64,931 при 4 степенях свободы,  $p < 0,001$ , что безусловно отражает взаимосвязь с наступлением смерти

хотя бы одного из исследуемых факторов. Оценка прогностической ценности сформированных моделей выполнена на основании ROC-анализа.

#### IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный ретроспективный анализ 229 случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 позволил создать «Способ прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» [1, 2]. На основании проведенного ROC-анализа, данный способ имеет специфичность 93,2 %, чувствительность 78,3 % при установлении оптимального порога классификации по ROC-кривой 0,193. Для облегчения применения данного способа в рутинной клинической практике была создана и зарегистрирована программа ЭВМ «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2022610745 от 01.02.2022) [3]. Полученное числовое значение в данной программе интерпретируется как «плохой» или «хороший» прогноз, исходя из процентного соотношения: риск менее или равный 19,3 % – вероятность смерти пациента является «хорошим», более 19,4 % – неблагоприятным прогнозом.

С целью повышения значимости формируемого прогноза в условиях неопределенных рисков на фоне изменения клинического течения COVID-19, низкой изученности данного заболевания – создана программа с использованием метода «дерево принятия решений».

При формировании основы программы было произведено разделение пациентов по известному исходу лечения – выписка (улучшение) и летальный исход, что составило 206 случаев благополучного исхода к 23 случаям летального исхода. С целью обучения программы было произведено разделение группы пациентов с исходом «Выздоровление» дополнительно на «тренировочную» и «проверочную» выборки, выполнено обучение сформированной модели на основе логистической регрессии и последующей проверкой ее на тестовом наборе и выведением оптимального уровня чувствительности и специфичности. Данная программа получила название «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» (свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2021668598 от 18.11.2021) [4]. Среднее значение принимаемых решений (micro average precision-recall) при обучении многоклассового классификатора составило 0,76 (76 %) с расчетом в рамках установленных основных пакетных программ (рис. 2). При этом качество решений программы при анализе по каждому из исследуемых препаратов показало неравномерность: для тоцилизумаба точность составила 59 %, для олокизумаба – 89 %, для барицитиниба – 87 % и для дексаметазона – 65 %.

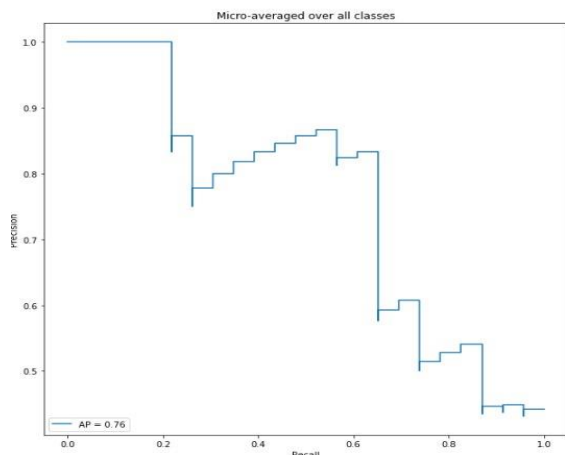


Рис. 2. График зависимости точности принимаемых решений от точности решений в полном классе выборки (метод прогнозирования «дерево принятия решений»)

В ходе проведения апробации сформированных прогностических методов для установления их прогностической значимости было проведено проспективное открытое сравнительное исследование на той же клинической базе с участием 108 пациентов. В ходе исследования осуществлен расчет риска наступления летального исхода и прогностической эффективности препаратов для ПВТ (дексаметазон, олокизумаб, барицитиниб, тоцилизумаб) в день старта терапии с использованием созданных нами методов прогноза, и сопоставлен с наступившим (реальным) исходом заболевания, так же выполнен анализ врачебной тактики по выбору оптимального препарата для проведения ПВТ с учетом динамики течения заболевания.

Для оценки прогностической ценности сформированных методов выполнен ROC-анализ с оценкой площади под характеристической кривой (AUC) для оценки качества модели. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 1.

ТАБЛИЦА I. ИТОГОВЫЕ ДАННЫЕ ROC-АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗОВ СФОРМИРОВАННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОЗДАННЫХ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Расчет оценки»	«Способ	0,683	0,091	0,047	
ИЭ дексаметазон		0,716	0,069	0,019	0,580
ИЭ барицитиниб		0,728	0,074	0,013	0,584
ИЭ олокизумаб		0,321	0,076	0,053	0,173
ИЭ тоцилизумаб		0,695	0,082	0,038	0,531

Примечание ИЭ – «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19»

Качество распознавания модели «Способа прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии», а так же программа ЭВМ «Оценка прогноза эффективности

противовоспалительной терапии при COVID-19» оценено по площади под характеристической кривой по шкале AUC как «хорошее», тем не менее, данный метод требует усовершенствования с учетом выхода критического уровня принимаемых решений за пределы 5 % ( $p > 0,05$ ). Оценка эффективности программы ЭВМ «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» произведена по анализу качества принятия решений в отношении каждого из исследуемого препарата. В результате качество решений по шкале AUC для дексаметазона и барицитиниба имеет «хорошее» качество прогностической модели (0,7) и имеют место значимые принятия решения ( $p = 0,025$  и  $0,035$ ), при этом в случае принятия решений по олокизумабу и тоцилизумабу имеет место низкая значимость ( $p > 0,05$ ), не смотря на «хорошее» по шкале AUC качество модели в отношении препарата тоцилизумаб (0,7).

## V. ВЫВОДЫ

Созданные на основе проведенного поэтапного исследования методы прогнозирования являются инструментом для оценки не только риска развития летального исхода у конкретного пациента, но и определения наиболее эффективного препарата для проведения ПВТ.

С учетом анализа прогностической значимости созданных нами методов – метод на основе нейросети представляется более перспективным, ввиду большей значимости принимаемых решений, а также возможности внесения коррекций с учетом изменчивости течения COVID-19 и подходов к патогенетической терапии в основную модель, что способствует совершенствованию уровня прогностической значимости данного метода и актуальности принимаемых программой решений.

## VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностические инструменты являются опорой лечащему врачу в определении тактики ведения больного, коррекции проводимой терапии и необходимости дополнительного обследования и динамического наблюдения. Сформированные с использованием нейросетей прогностические модели (программы) на основании проведенного сравнительного анализа представляются более универсальным инструментом в условиях малой изученности COVID-19, прогрессивному развитию подходов к проводимой патогенетической и этиотропной терапии, расширению спектра антицитокинных препаратов, используемых для проведения ПВТ, а также доступности вакцинации населению.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Патент РФ № 2770357 // И.Г. Бакулин, И.М. Сухомлинова, М.Ю. Кабанов. Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии, опубл. 15.04.2022 заявитель ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Бюл. № 11.
- [2] Сухомлинова И. М. Клинико-лабораторные и инструментальные предикторы эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 / И.М. Сухомлинова, И.Г. Бакулин, М.Ю. Кабанов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14. № 3. С. 53-60. DOI 10.17816/mechnikov109536.

- [3] Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611745, / И.М. Сухомлинова, И.Г. Бакулин, М.Ю. Кабанов, Е.В. Тетерин. Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19: дата гос. регистрации в Реестре баз данных 01.02.2022 правообладатель ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Бюл. 2.
- [4] Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668598 / И.М. Сухомлинова, И.Г. Бакулин, М.Ю. Кабанов, А.А. Ивашов, М.Б. Алексеев. Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19: дата гос. регистрации в Реестре баз данных 10.02.2022 правообладатель ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Бюл. 2.
- [5] Liu Y., Wang Z., Ren J. et al. A COVID-19 Risk Assessment Decision Support System for General Practitioners: Design and Development Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e19786. doi: 10.2196/19786.
- [6] Максименко В.И., Эртель Д. Прогнозирование в науке и технике. М.: Финансы и статистика; 1982.
- [7] Тарасова С.А. Математические методы прогнозирования в медицине. Актуальные проблемы и перспективы преподавания математики: Сборник научных статей. Курск: Юго-Западный государственный университет; 2013:162-166.
- [8] Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/799.html>.
- [9] Эволюция пандемии COVID-19: монография / Н.А. Беляков, С.Ф. Багненко, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова и др. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.: ил.
- [10] Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611745. / И.М. Сухомлинова, И.Г. Бакулин, М.Ю. Кабанов, Е.В. Тетерин. Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 : № 2022610740 : заявл. 25.01.2022 : опубл. 01.02.2022; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- [11] Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668598. / И.М. Сухомлинова, И.Г. Бакулин, М.Ю. Кабанов, А.А. Ивашов; Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 : № 2021667856 : заявл. 12.11.2021: опубл. 18.11.2021 заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- [12] Sayganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(2):27-38. <https://doi.org/10.17816/mechnikov34932>
- [13] Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. *Lancet* 2020; 395: 1054–62 Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [14] Сухомлинова И.М. Противовоспалительная терапия при новой коронавирусной инфекции: эффективность и предикторы ответа / И.М. Сухомлинова, И.Г. Бакулин, М.Ю. Кабанов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14. № 1. С. 59-68. DOI 10.17816/mechnikov96603.
- [15] Сухомлинова И.М. Тоцилизумаб, барицитиниб, олокизумаб и дексаметазон: сравнительная характеристика и прогноз эффективности при COVID-19 / И.М. Сухомлинова, И.Г. Бакулин, М.Ю. Кабанов // Терапия. 2022. № 7. С. 110-116. URL: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.110-116>.