

Модель для передбачення тяжкості перебігу COVID-19 у госпіталізованих хворих за даними кардіоваскулярного анамнезу та початкового клінічного стану

О.В. Шумаков¹, О.М. Пархоменко¹, О.А. Голубовська²

¹ ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи – у популяції пацієнтів із COVID-19 визначити прогностично значущу сукупність анамнестичних (насамперед кардіоваскулярних) факторів ризику і показників початкового клінічного стану, на основі яких розробити шкалу оцінки клінічного стану для виявлення хворих із тяжким подальшим перебігом захворювання для індивідуалізації тактики лікування.

Матеріали і методи. В аналіз було введено дані з первинної медичної документації про 104 хворих на COVID-19 середньої тяжкості (50 чоловіків та 54 жінки, віком 24–84 роки), які протягом 2020–2021 років лікувалися (принаймні 16 діб) у клініках України в межах програми з вивчення ефективності лікування COVID-19. Оцінювали фактори ризику (похилий вік, запальні захворювання, серцево-судинна патологія: гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, персистентна або постійна фібриляція передсердь), динаміку клінічного стану (частота скорочень серця, температура тіла, артеріальний тиск, SpO_2 , частота дихання, клінічні симптоми та ознаки з боку усіх систем організму). За динамікою клінічного стану (за спеціально розробленою шкалою) хворі розподілені на групи: А – 66 хворих з важким госпітальним перебігом COVID-19; Б – 38 хворих з легшим варіантом перебігу COVID-19 середньої тяжкості.

Результати та обговорення. Серед анамнестичних факторів ризику (ФР) важкого госпітального перебігу COVID-19 середньої тяжкості інформативнішими за інші були вік > 53 роки, анамнез ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, а також модель, побудована з урахуванням усіх оцінених ФР згідно з їхньою значущістю. Серед клінічних маркерів (КМ) у першу добу найбільшу інформативність мали частота дихання > 20 за 1 хв, температура тіла $> 37,8$ °C та модель з вісьмома КМ. Отримані шкали були адитивними: об'єднана шкала ФР та КМ у першу добу COVID-19 мала чутливість 76 % та специфічність 76 % у передбаченні важкого госпітального перебігу COVID-19 середньої тяжкості протягом наступних 16 діб.

Висновки. Розроблена система оцінки ризику, побудована на клініко-анамнестичних даних, дає змогу в першу добу лікування COVID-19 передбачити тяжкість подальшого перебігу хвороби. Отримані дані потребують подальшого вивчення в проспективному дослідженні.

Ключові слова: COVID-19, госпітальний перебіг, фактори ризику, прогнозування, шкала.

Наразі відомо, що клінічні прояви COVID-19 дуже варіативні як за важким ураженням певних органів та систем, так і за тяжкістю перебігу (охоплюючи весь спектр від безсимптомного носійства до вкрай

тяжких, летальних форм перебігу хвороби) [11]. До того ж в умовах, коли від своєчасної та точної оцінки подальших перспектив хворого може залежати його життя, поки що не існує чіткої та широкодоступної скринінгової системи, яка б

дозволяла передбачати подальші ризики з високою точністю [6].

Перш за все, попри наявність даних щодо тяжчого перебігу COVID-19 у деяких категорій пацієнтів (похилий вік, куріння, обструктивні захворювання легень (ОЗЛ), хвороби нирок, онкологічні новоутворення, надмірна маса тіла, а також супутня кардіоваскулярна патологія, зокрема, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС)), немає практики широкого застосування об'єднаної моделі оцінки ризику за сукупністю цих анамнестичних факторів [5, 7, 12]. Крім того, оцінка прогнозу подальшого перебігу COVID-19 у пацієнтів за клінічними показниками та симптомами на початку захворювання (температура тіла, артеріальний тиск (АТ), кашель, функція дихання та ознаки порушень інших систем) також не має чітких алгоритмів. Попри виявлену високу інформативність у цьому сенсі деяких лабораторних маркерів [3], їхнє рутинне використання також певним чином обмежене через технічні складнощі та відсутність єдиної стратегії. Ще одним з можливих джерел прогностичної інформації може бути поверхнева ЕКГ [4].

Мета роботи – у популяції пацієнтів із COVID-19 визначити прогностично значущу сукупність анамнестичних (насамперед кардіоваскулярних) факторів ризику і показників початкового клінічного стану, на основі яких розробити шкалу оцінки клінічного стану для виявлення хворих із тяжчим подальшим перебігом захворювання для індивідуалізації тактики лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджено репрезентативну вибірку зі 104 хворих на COVID-19 (50 чоловіків та 54 жінки, віком 24–84 роки, в середньому $(54,9 \pm 1,1)$ року, що є типовим для популяції хворих, госпіталізованих із вказаним діагнозом), які протягом 2020–2021 рр. лікувалися (щонайменше 16 діб) в інфекційних клініках України в межах програми з вивчення ефективності лікування COVID-19 («Відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з подальшим застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії») [1]. COVID-19 діагностували на підставі PLR-тестування (SARS-CoV-2 анти-

ген), клінічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями [2]. У всіх хворих отримували інформовану згоду на проведення додаткових інструментальних і лабораторних досліджень. При госпіталізації у всіх хворих отримано анамнестичну інформацію (вік, стать, наявність супутньої патології та станів, а саме: куріння, ОЗЛ, хвороби нирок, інші запальні захворювання, надлишкова маса тіла, АГ, ЦД, ІХС, серцева недостатність (СН), історія персистування або постійної форми фібриляції передсердь (ФП)). Протягом госпітального періоду (щонайменше 16 діб) хворі проходили стандартне лікування та обстеження згідно з указаним протоколом. Зокрема, щоденно оцінювали вітальні показники (частота скорочень серця (ЧСС), температура тіла, АТ, неінвазивна сатурація кисню (SpO_2), частота дихання (ЧД), клінічні симптоми та ознаки захворювання з боку усіх систем організму, слабкість за 100-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)).

У дослідження не залучали пацієнтів з вихідним станом гострої СН, тяжкими порушеннями функції нирок, печінки, тяжкою анемією. Не було пацієнтів з відомостями про онкологічні захворювання. Всі пацієнти пройшли стаціонарний курс лікування, який становив принаймні 16 діб. Серед пацієнтів, які увійшли до досліджуваної когорти, не було таких з ускладненнями та ознаками, притаманними тяжкому/критичному перебігу COVID-19 (смерть, шоківий стан, потреба в штучній вентиляції легень, розвиток загострень ІХС або тяжка недостатність деяких систем організму), проте у хворих із середньою тяжкістю COVID-19 були різні тяжкості перебігу захворювання та строки покращання стану. Тому з метою об'єктивізації оцінки хворих за тяжкістю госпітального перебігу захворювання нами була створена «шкала тяжкості перебігу» COVID-19 (ШВП) на основі показників динаміки клінічного стану (для бінарного показника підраховували кількість днів існування відповідного симптому чи ознаки, тоді як для кількісного показника обчислювали відношення кінцевого (середнє за 13–16-ту добу) значення до початкового (середнє за 1–2-гу добу); надалі отриманий результат порівнювали із середнім значенням для всієї групи хворих за цим показником, із присудженням відповідного бала; наприкінці всі отримані бали в кожного хворого додавали і отримували загальний результат «тяжкості перебігу» за шкалою). Крім того, серед якісних показників (згідно з протоколом дослідження) враховували наявність небажаних клінічних явищ (НКЯ) або відхилень від норми (при клінічному огляді), що стосувалися загального стану (мали всі хворі), серцево-судинної системи, органів черевної порожнини, поверхневих лімфовузлів або, окремо – наяв-

Таблиця 1

Клінічна шкала оцінки тяжкості перебігу госпітального періоду лікування хворих з COVID-19 загальної групи

№	Показник	Оцінка, бали
1	Слабкість (якщо тривалість > 8 діб)	1
2	Слабкість за ВАШ (13–16-та доба) / Слабкість за ВАШ (1–2-га доба) > 0,39	1
3	ЧСС (13–16-та доба) / ЧСС (1–2-га доба) > 0,88	2
4	ЧД (13–16-та доба) / ЧД (1–2-га доба) > 0,82	1
5	Тахіпное (> 20 за 1 хв, якщо тривалість > 4 діб)	1
6	SpO ₂ (13–16-та доба) / SpO ₂ (1–2-га доба) < 1,03	1
7	SpO ₂ < 95 % (якщо тривалість > 3 діб)	1
8	Температура тіла (13–16-та доба) / ЧД (1–2-га доба) > 0,97	1
9	Температура тіла (> 36,7 °C, якщо тривалість > 6 діб)	1
10	CAT > 139 мм рт. ст. і DAT > 89 мм рт. ст. (хоча б один раз за стаціонарний період)	1
11	CAT > 139 мм рт. ст. або DAT > 89 мм рт. ст. (хоча б три дні за стаціонарний період)	1
НКЯ		
12	Загальний клінічний стан (якщо зберігається погіршення протягом > 11 діб)	2
13	Органи черевної порожнини (якщо є ознаки відхилення від норми протягом > 2 діб)	1
14	Периферійні лімфатичні вузли (якщо є ознаки відхилення від норми протягом > 2 діб)	1
15	Серцево-судинна система (якщо є ознаки відхилення від норми протягом > 5 діб)	1
16	Якщо є інші ознаки відхилення від норми клінічного стану протягом > 1 доби	1

Граничні значення для показників були отримані як середнє арифметичне (при нормальному розподілі) або медіана (при ненормальному розподілі) для варіаційного ряду значень цього показника в загальній групі хворих. CAT – систолічний АТ; DAT – діастолічний АТ.

ність НКЯ з боку інших органів чи систем. Ці показники також були введені до аналізу (табл. 1).

Отже, створена шкала складається з 16 критеріїв, за якими можна отримати результат у діапазоні від 0 до 18 балів. На практиці за цією шкалою хворі загальної групи мали від 1 до 12 балів (нормальний розподіл, середнє значення становило $(6,8 \pm 0,2)$ бала). Надалі, згідно з отриманим середнім значенням, усі хворі були розподілені за ШВП на групу А (66 хворих з важчим перебігом COVID-19, ≥ 7 балів) та групу Б (38 хворих з легшим перебігом COVID-19, < 7 балів).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета Microsoft Excel 2016 та програми Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) з використанням методів описової статистики: t-критерію Стюдента, критеріїв Манна – Вітні та Вілкоксона, коефіцієнтів кореляції Пірсона (для випадків нормального розподілу) і Спірмена (для випадків ненормального розподілу), критерію хі-квадрат і точного тесту Фішера. Для визначення граничних значень діагностичних або прогностичних критеріїв

їх використали розроблений нами автоматизований алгоритм покрокового підбору оптимального граничного значення (за показниками чутливості, специфічності та їхньої суми (інформативність), позитивної (ППЦ) та негативної (НПЦ) прогностичної цінностей, а також відносного ризику (BP) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ)) на базі Microsoft Excel 2016 та методику побудови ROC-кривих з пакета SPSS Statistics (версія 17.0). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі роботи в загальній групі ($n=104$) було проведено аналіз зв'язку між відомими і широко досліджуваними на теперішній час демографічними й анамnestичними показниками та динамікою госпітального перебігу COVID-19. Характеристику хворих досліджуваної когорти за демографічними та анамnestичними даними (із

Таблиця 2

Клініко-анамнестична і демографічна характеристика хворих на COVID-19

Показник	Група А (n=66)	Група Б (n=38)
Вік, роки	57,3±1,4**	50,7±1,7
Чоловіки	32 (48,5 %)	18 (47,4 %)
АГ	35 (53,0 %)	13 (34,2 %)
ЦД	10 (15,2 %)	4 (10,5 %)
Ожиріння	2 (3,0 %)	1 (2,6 %)
ІХС	19 (28,8 %)*	4 (10,5 %)
Стенокардія	2 (3,0 %)	1 (2,6 %)
СН	9 (13,6 %)*	0 (0,0 %)
ФП в анамнезі	2 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Серцево-судинна патологія	44 (66,7 %)**	14 (36,8 %)
Запальні захворювання (в тому числі ОЗЛ)	5 (7,6 %)	2 (5,3 %)
Серцево-судинна патологія і запальні захворювання	46 (69,7 %)*	17 (44,7 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$. Те саме в табл. 4. Показник статистично значуще відрізняється від такого в групі Б: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 3

Діагностичні властивості анамнестичних факторів ризику у хворих на COVID-19 щодо виявлення схильності до важкого перебігу госпітального періоду хвороби

Фактор ризику	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Інформативність, %	ВР (95 % ДІ)	p
Вік > 53 роки	71,2	65,8	78,3	56,8	126,7	1,83 (1,11–3,02)	<0,05
Чоловіки	48,5	52,6	64,0	37,04	101,1	1,02 (0,76–1,36)	H3
АГ	53,0	65,8	72,9	44,6	118,8	1,32 (0,98–1,76)	<0,1
ЦД	15,2	89,5	71,4	37,8	104,6	1,15 (0,79–1,66)	H3
Ожиріння	3,0	97,4	66,7	36,6	100,4	1,05 (0,47–2,37)	H3
ІХС (зокрема безболіова)	28,8	89,5	82,6	42,0	118,3	1,42 (1,09–1,85)	<0,05
Стенокардія	3,0	97,4	66,7	36,6	100,4	1,05 (0,47–2,37)	H3
СН	13,6	100,0	100,0	40,0	113,6	1,67 (1,41–1,96)	<0,05
ФП в анамнезі	3,0	100,0	100,0	37,0	103,0	1,59 (1,37–1,85)	<0,1
Супутні запальні захворювання	7,6	94,7	71,4	37,1	102,3	1,14 (0,69–1,86)	H3

Таблиця 4

Показники клінічного стану хворих обстежених груп у першу добу госпітального лікування COVID-19

Показник	Група А (n=66)	Група Б (n=38)
ЧСС за 1 хв	89,5±1,8	86,5±2,0
ЧД за 1 хв	22,4±0,2**	21,3±0,3
SpO ₂ , %	94,4±0,2	94,5±0,2
Температура тіла, °С	37,9±0,1**	37,6±0,1
САТ, мм рт. ст.	133,1±1,2*	128,8±1,6
ДАТ, мм рт. ст.	84,1±0,9	82,6±1,3
Слабкість за ВАШ, бали	76,8±1,4	75,5±1,8
НКЯ		
Загальний клінічний стан	66 (100,0 %)	38 (100,0 %)
Органи черевної порожнини	22 (33,3 %)**	2 (5,3 %)
Периферійні лімфатичні вузли	5 (7,6 %)	5 (13,2 %)
Серцево-судинна система	37 (56,1 %)*	11 (28,9 %)
Інші відхилення від норми	3 (4,5 %)	3 (7,9 %)

Показник статистично значуще відрізняється від такого в групі Б: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$.

порівнянням значень відповідно до тяжкості клінічного перебігу госпітального періоду COVID-19 у групах А та Б) наведено в *табл. 2*

Тягар супутніх хвороб у досліджуваній когорті був досить значним – загалом це 63 (60,6 %) хворих, з яких 58 (55,8 %) хворих з кардіоваскулярною патологією, що свідчить про значний вплив серцево-судинної коморбідності та пов'язаних з нею факторів ризику на клінічний перебіг COVID-19. У групі А було очікувано більше хворих із супутніми факторами ризику (особливо – із кардіоваскулярними). У групах статистично значуще відрізнялася кількість хворих з ІХС (відповідно 19 (28,8 %) і 4 (10,5 %), $p < 0,05$) та СН (відповідно 9 (13,6 %) і 0 %, $p < 0,05$). Хворі групи А були старші за віком (відповідно $57,3 \pm 1,4$) і $(50,7 \pm 1,7)$ року, $p < 0,01$).

Після порівняльної характеристики оцінювали інформативність демографічних та анамнестичних факторів щодо виявлення ризику важчого клінічного перебігу госпітального періоду COVID-19. Для кількісних факторів шляхом автоматизованого покрокового підбору за характеристиками ROC-кривої були обрані найбільш інформативні граничні значення критеріїв. Результати монофакторної оцінки наведені в *табл. 3*.

Згідно з результатами деякі супутні фактори ризику мали помірну інформативність щодо передбачення важчого перебігу госпітального періоду COVID-19. Інформативнішими за інші

були вік (площа під ROC-кривою 0,68), наявність ІХС та СН.

У процесі обробки отриманих даних створено шкалу факторів ризику (ШФР), при обчисленні якої використовуються (із відповідними ваговими коефіцієнтами) такі фактори ризику (наявність фактора – 1, відсутність – 0):

$$\begin{aligned} \text{ШФР} = & (\text{вік понад 53 роки}) \cdot 10,5 + (\text{ІХС}) \cdot 5,25 + \\ & (\text{стенокардія}) \cdot 0,75 + (\text{СН}) \cdot 4,5 + (\text{АГ}) \cdot 2,25 + \\ & + (\text{ФП}) \cdot 2,25 + (\text{запальні захворювання}) \cdot 1,5 + \\ & + (\text{ожиріння}) \cdot 0,5 + (\text{діабет}) \cdot 0,5. \end{aligned}$$

За отриманим значенням шкали оцінюється ризик важчого клінічного перебігу госпітального періоду COVID-19 (площа під ROC-кривою 0,725, значення понад 3 ум. од. мали чутливість 72,7 %, специфічність 65,8 %, ППЦ 78,7 %, НППЦ 58,2 %, ВР 1,88 (1,37–2,74), $p < 0,0005$). Згідно з ваговими коефіцієнтами, найбільш значущими в цій моделі були такі фактори серцево-судинного ризику: похилий вік, наявність ІХС, СН, ГХ та пов'язане з ними таке порушення ритму, як ФП. Водночас фактор наявності ЦД та ожиріння не мали великого самостійного впливу на перебіг госпітального періоду хвороби (те саме стосувалося і супутніх запальних захворювань, у тому числі ОЗЛ – можливо, через їхню невелику частоту в групах). Отже, можна припустити, що (за умов відсутності у хворих таких тяжких супутніх станів, як онкологія або тяжка ниркова/печінкова недостатність) саме вік [10] та кардіоваскулярні фактори ризику відігра-

Таблиця 5

Діагностичні властивості показників клінічного стану хворого в першу добу госпітального лікування COVID-19 щодо виявлення схильності до важкого подальшого перебігу госпітального періоду хвороби

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Інформативність, %	ВР (95 % ДІ)	Р
ЧСС > 102 за 1 хв	22,7	97,4	93,8	42,1	120,1	1,62 (1,30–2,01)	<0,05
ЧД > 20 за 1 хв	81,8	44,7	72,0	58,6	126,6	1,74 (1,10–2,74)	<0,01
SpO ₂ > 95 %	47,0	50,0	62,0	35,2	97,0	0,96 (0,71–1,28)	НЗ
Температура тіла > 37,8 °С	43,9	81,6	80,6	45,6	125,5	1,48 (1,13–1,94)	0,01
CAT > 130 мм рт. ст.	53,0	73,7	77,8	47,5	126,7	1,48 (1,11–1,98)	<0,05
ДАТ > 79 мм рт. ст.	80,3	31,6	67,1	48,0	111,9	1,29 (0,86–1,94)	НЗ
Слабкість за ВАШ > 79 балів	51,5	60,5	69,4	41,8	112,0	1,19 (0,89–1,60)	НЗ
НКЯ							
Органи черевної порожнини	33,3	94,7	91,7	45,0	128,1	1,67 (1,32–2,10)	<0,001
Периферійні лімфатичні вузли	7,6	86,8	50,0	35,1	94,4	0,77 (0,41–1,46)	НЗ
Серцево-судинна система	56,1	71,1	77,1	48,2	127,1	1,49 (1,11–2,00)	<0,05
Інші відхилення від норми	4,6	92,1	50,0	35,7	96,6	0,78 (0,34–1,75)	НЗ

ють основну роль в госпітальному перебігу COVID-19 середньої тяжкості [7].

Надалі оцінено інформативність показників клінічного стану хворих у першу добу стосовно передбачення важкого перебігу госпітального періоду COVID-19 (табл. 4)

Так, у хворих з важким госпітальним перебігом COVID-19 були вищі показники ЧД (відповідно $(22,4 \pm 0,2)$ і $(21,3 \pm 0,3)$ за 1 хв, $p < 0,01$), температури тіла (відповідно $(37,9 \pm 0,1)$ і $(37,6 \pm 0,1)$ °С, $p < 0,01$), систолічного АТ (відповідно $(133,1 \pm 1,2)$ і $(128,8 \pm 1,6)$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Також у групі А було значно більше хворих із відхиленнями від норми як органів черевної порожнини (відповідно 22 (33,3 %) і 2 (5,3 %), $p < 0,005$), так і серцево-судинної системи (відповідно 37 (56,1 %) і 11 (28,9 %), $p < 0,05$).

Після порівняльної характеристики оцінювали інформативність деяких показників клінічного стану хворого у першу добу госпітального лікування COVID-19 щодо виявлення ризику важкого

подальшого клінічного перебігу госпітального періоду COVID-19. Для кількісних факторів обрали найбільш інформативні граничні значення критеріїв. Результати монофакторної оцінки наведені в табл. 5.

Отже, інформативнішими за інші були такі клінічні показники першої госпітальної доби COVID-19: ЧД (площа під ROC-кривою 0,68), температура тіла (площа під ROC-кривою 0,65), систолічний АТ (площа під ROC-кривою 0,67), ЧСС (попри незначну розбіжність середніх значень між групами та площу під ROC-кривою 0,55, для значень > 102 за 1 хв, ВР 1,62 (1,30–2,01), $p < 0,05$). Серед НКЯ інформативними виявилися ознаки відхилення від норми з боку органів черевної порожнини та серцево-судинної системи.

Надалі ми створили шкалу клінічного стану (ШКС), побудовану на факторах клінічного стану хворого (крім факторів, які мали самостійну інформативність у передбаченні госпітального перебігу COVID-19, до шкали увійшли також кри-

Таблиця 6

Результати поєднання ШФР і ШКС у першу добу госпітального лікування COVID-19 для підвищення інформативності оцінки ризику схильності до подальшого важкого перебігу госпітального періоду хвороби

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Інформативність, %	ВР (95 % ДІ)	Р
ШФР > 3 бали та ШКС > 12 балів	62,1	92,1	93,2	58,3	154,2	2,24 (1,64–3,05)	<0,0000001
ШФР > 3 бали або ШКС > 12 балів	90,9	42,1	73,2	72,7	133,0	2,68 (1,34–5,38)	<0,0005
ШФР + ШКС > 21 бал (площа під ROC-кривою 0,84)	75,8	76,3	84,8	64,4	152,1	2,38 (1,58–3,58)	<0,000001

терії $SpO_2 > 95\%$ та оцінка за ВАШ > 79 балів, які підвищували інформативність шкали). Тобто з відповідними ваговими коефіцієнтами ризик важкого госпітального перебігу хвороби за клінічними показниками першої доби в стаціонарі обчислюється так:

$$\begin{aligned} \text{ШКС} = & (\text{НКЯ з боку органів черевної порожнини}) \cdot 8 + \\ & + (\text{ЧД} > 20 \text{ за } 1 \text{ хв}) \cdot 7,75 + \\ & + (\text{температура тіла} > 37,8^\circ\text{C}) \cdot 6,75 + \\ & + (\text{САТ} > 130 \text{ мм рт. ст.}) \cdot 4,5 + \\ & + (\text{НКЯ з боку серцево-судинної системи}) \cdot 3 + \\ & + (\text{ЧСС} > 102 \text{ за } 1 \text{ хв}) \cdot 1,5 + (\text{SpO}_2 > 95\%) \cdot 2,75 + \\ & + (\text{оцінка за ВАШ} > 79 \text{ балів}) \cdot 2,0. \end{aligned}$$

У дослідженні досягли таких показників інформативності шкали: площа під ROC-кривою 0,802, значення більш як 12 ум. од. мали чутливість 80,3 %, специфічність 68,4 %, ППЦ 81,5 %, НПЦ 66,7 %, інформативність 148,7 %, ВР 2,45 (1,55–3,87), $p < 0,00001$. Як можна бачити, принаймні 25 % інформації до цієї шкали надають гемодинамічні показники (підвищення АТ, ЧСС та інші клінічні явища з боку серцево-судинної системи), які відображають гострі серцево-судинні порушення під час COVID-19.

Також ми дослідили кореляційні взаємозв'язки між результатами цих двох шкал ризику у хворих. Кореляційний зв'язок між результатами оцінки за ШФР та ШКС був статистично значущим, проте не дуже сильним ($r=0,23$, $p < 0,05$), що дає підстави вважати ці критерії достатньо незалежними один від одного.

Надалі було оцінено адитивні властивості деяких складових шкал (ШФР, ШКС), тобто можливість взаємопідсилення інформативності цих шкал через арифметичне додавання їхніх результатів в різних комбінаціях (що відповідає поєднанню наборів критеріїв із вказаних шкал в одній складеній шкалі). Це можливе з огляду на те, що шкали побудовані та обчислюються за подібним принципом, а результати оцінки за ними зіставні за розміром отриманих значень. Отже, ми оцінили

інформативність таких варіантів комбінування: ШФР > 3 бали та ШКС > 12 балів, ШФР > 3 бали та/або ШКС > 12 балів, а також результат арифметичного додавання складових ШФР та ШКС (таке використання шкал потребувало розробки нового критеріального значення для оцінки ризику за похідною комбінованою шкалою). Результати наведені в табл. 6 та на *рисунку*.

Отже, інформативність наборів складових критеріїв шкал є адитивною: арифметична сума результатів шкал (ШФР + ШКС) приводить до помірного зростання інформативності отриманої складеної шкали, а перевищення критеріальних значень одразу за обома шкалами (ШФР > 3 бали та ШКС > 12 балів) виявилось значно точнішим (з огляду на суттєво менший 95 % ДІ), ніж при врахуванні перевищення критеріального значення хоча б за однією зі шкал (ШФР > 3 балів та/або ШКС > 12 балів), що підтверджує певну самостійність цих шкал.

На сьогодні відомо, що тяжкість перебігу COVID-19 значною мірою модерується сукупністю супутньої патології (насамперед кардіоваскулярної, зокрема анамнез ІХС, АГ, ЦД, порушення мозкового кровообігу) [9]. Це пов'язане з тим, що, окрім специфічних для цієї інфекції механізмів пошкодження організму людини (розвиток COVID-асоційованих пневмонії або міокардиту), вірус SARS-CoV2 підключається до патофізіологічних механізмів вже наявної в людини патології та погіршує її перебіг. До того ж одним із механізмів, у який втручається вірусний агент, є ренін-ангіотензин-альдостеронова система [6]. Тому цілком логічно, що чим більше у хворого на COVID-19 супутньої (зокрема кардіоваскулярної) патології, тим вищий ризик того, що надалі перебіг захворювання буде тяжким. Підтверджує це в нашому дослідженні фактори наявності ІХС, СН, АГ, ФП, ЦД та запальних захворювань, увійшли до шкали оцінки ризику важкого госпітального перебігу COVID-19 разом із фактором ожиріння та старшо-

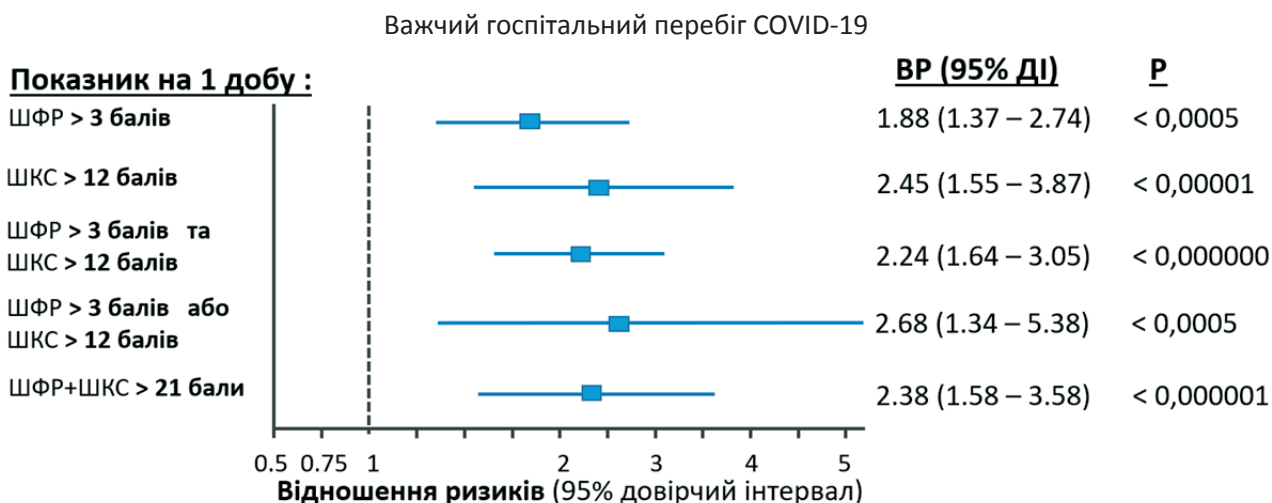


Рисунок. Оцінка інформативності ШФР та ШКС та різних варіантів їх поєднання у першу госпітальну добу COVID-19 для передбачення небажаного подальшого госпітального перебігу захворювання.

го віку [10]. З іншого боку, початковий клінічний профіль хворого пов'язаний не тільки із супутніми захворюваннями, а й зі ступенем прямого вірусного пошкодження організму. Тому показники клінічного стану на початку лікування можуть бути інформативнішими у виявленні схильності важчого перебігу стаціонарного періоду COVID-19 середньої тяжкості, що також було підтверджено нами в українській популяції. Проте оптимальна система прогнозування перебігу COVID-19 має враховувати всю наявну інформацію від хворого для отримання якомога точного результату [8]. Так, у нашому дослідженні прогностична шкала, що враховувала значення ШФР > 3 бали та ШКС > 12 балів, надавала більш точну інформацію, ніж кожна зі шкал окремо.

Стосовно ж обмежень роботи, то слід зазначити, що дослідження проводили у хворих загальної популяції, в яких серцево-судинний ризик був відносно низький, що могло вплинути на інформативність шкал (насамперед – ШФР). Також важливо, що як кінцеву точку використовували оцінку за шкалою, що інтерпретує динаміку тих самих показників, які входять до складу ШКС (що також могло певним чином вплинути на її інформативність). Крім того, в дослідженні не вивчали тяжкі випадки COVID-19 (зокрема летальні), тому результати цього дослідження не можна поширювати на цю категорію хворих без додаткового вивчення (особливо через те, що до нашого дослідження не були залучені пацієнти з тяжкими супутніми станами на кшталт онкологічних захворювань або тяжких хвороб нирок/печінки, які здебільшого асоційовані із випадками важкого перебігу COVID-19).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів – О.П., О.Г., О.Ш.; збір матеріалу – О.Г., О.Ш.; статистичне опрацювання даних, написання статті – О.Ш.

ВИСНОВКИ

1. На госпітальний перебіг COVID-19 впливає як тягар супутньої (перш за все кардіоваскулярної) патології, так і фактор прямої дії вірусу на організм людини, який певною мірою відображається в показниках клінічного стану хворого під час госпіталізації.

2. Шкала факторів ризику, створена на підставі оцінки впливу на перебіг хвороби віку хворих та супутньої патології (насамперед таких факторів серцево-судинного ризику, як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, персистентна або постійна фібриляція передсердь), дає змогу з чутливістю 72,3 % та специфічністю 65,8 % виявляти хворих із ризиком важчого варіанта перебігу госпітального періоду COVID-19 середньої тяжкості.

3. Шкала клінічного стану, яка містить такі чинники, як підвищення температури тіла та артеріального тиску, тахіпное, небажані клінічні ознаки з боку органів черевної порожнини та серцево-судинної системи, дає змогу з чутливістю 80,0 % та специфічністю 68,4 % уже на початку стаціонарного лікування виявляти хворих із ризиком несприятливого подальшого перебігу госпітального періоду COVID-19.

4. Розроблена модель оцінки ризику прогресування захворювання за допомогою шкали факторів ризику та шкали клінічного стану може використовувати кожен шкалу як окремо, так і поєднуючи, для отримання точнішого прогнозу госпітального перебігу COVID-19 та відповідної стратифікації хворих.

Література

1. Зупанець І.А., Голубовська О.А., Копча В.С. та ін. Розробка технології лікування COVID-19-асоційованої пневмонії лікарськими препаратами, що містять флавоноїд кверцетин. *Укр. мед. часопис*. 2021. № 4 (144). DOI:10.32471/umj.1680-3051.144.210146
2. Комаріда О.О., Микичак І.В., Гаврилюк А.О. та ін.; робоча група. ПРОТОКОЛ «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» // Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22 лютого 2022 року № 358).
3. Alle S, Kanakan A, Siddiqui S, et al. COVID-19 Risk Stratification and Mortality Prediction in Hospitalized Indian Patients: Harnessing clinical data for public health benefits. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264785.
4. Angeli F, Reboldi G, Spanevello A, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19: One year of unexpected manifestations. *Eur J Intern Med*. 2022;95:7-12.
5. Booth A, Reed A, Ponzo S, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247461.
6. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, 2022.
7. Dessie Z, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855.
8. Israel A, Schäffer A, Merzon E, et al. A Calculator for COVID-19 Severity Prediction Based on Patient Risk Factors and Number of Vaccines Received. *Microorganisms*. 2022;10(6):1238.
9. Leidman E, Doocy S, Heymsfield G, et al. Risk factors for hospitalisation and death from COVID-19: a prospective cohort study in South Sudan and Eastern Democratic Republic of the Congo. *BMJ Open*. 2022;12(5):e060639.
10. Molani S, Hernandez P, Roper R, et al. Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):6568.
11. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020;94:54-155.
12. Stokes E, Zambrano L, Anderson K, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22 – May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65.

Development of an innovative technology for predicting the course of COVID-19 based on the analysis of clinical and anamnestic data

O.V. Shumakov¹, O.M. Parkhomenko¹, O.A. Golubovska²

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine a prognostically significant set of anamnestic (primarily cardiovascular) risk factors and indicators of the initial clinical condition in the population of patients with COVID-19, on the basis of which to develop a scale for assessing the clinical condition to identify patients with a more severe subsequent course of the disease for the individualization of treatment tactics.

Materials and methods. The retrospective analysis included data on 104 patients with COVID-19 (50 men and 54 women, aged 24 to 84 years), who during 2020-2021 underwent treatment (16 days) in clinics of Ukraine within the framework of the program for studying the effectiveness of treatment COVID-19. Risk factors (advanced age, inflammatory diseases, hypertension, obesity, diabetes, coronary heart disease, heart failure (HF)), dynamics of the clinical state (heart rate, body temperature, blood pressure, SpO₂, respiratory rate (RR), clinical symptoms and signs from all systems of the body) were assessed. Based on the dynamics of the clinical condition (according to a specially developed scale), all patients were divided into subgroup A (66 patients, more severe hospital course of COVID-19, ≥ 7 points) and subgroup B (38 patients, milder course of COVID-19, < 7 points).

Results and discussion. Among the anamnestic risk factors (RF) of a more severe hospitalization for COVID-19, the following were more informative than others: age > 53 years (HR 1.8 (1.11–3.02)), history of coronary artery disease (HR 1.42 (1.09–1.85)) and SN (HR 1.67 (1.41–1.96)), as well as a model built taking into account all the estimated RFs according to their significance (HR = 1.88 (1.37–2.74), area under the ROC curve (ROC) 0.73). Among the clinical markers (CM) of the first day, the most informative were: RR > 20 /min (HR 1.74 (1.10–2.74)), body temperature > 37.8 °C (HR 1.48 (1.13–1.94)) and a model with eight CM (HR 2.45 (1.55–3.87), ROC 0.80). The obtained scales were additive: the combined scale of RF and CM had ROC 0.84, value > 21 units on the first day of COVID-19 had a sensitivity of 76 % and a specificity of 76 % (HR 2.38 (1.58–3.58)) in predicting the adverse course of the disease during the next 16 days.

Conclusions. The risk assessment system developed by us, based on clinical and anamnestic data, on the first day of treatment for COVID-19 allows predicting a more severe course of the disease. The data obtained by us require further study in a prospective study.

Key words: COVID-19, hospital course, risk factors, prediction, score.