

РАЗРАБОТКА ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ CoRS-COVID И ЕГО ВАЛИДАЦИЯ ПРИ ПОМОЩИ МАРКОВСКОЙ МОДЕЛИ¹

Киселевская-Бабинина В.Я., Санникова Т.Е.

Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН, Москва, Россия
silvaze@yandex.ru, te_san@yahoo.com

Аннотация. Работа посвящена созданию нового индекса коморбидности для оценки летальности пациентов с COVID-19. Новый индекс CoRS-COVID сравнивается с индексом коморбидности Чарлсон по эффективности классификации пациентов при помощи марковской модели динамики течения заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, прогноз, индекс коморбидности, марковская модель.

Введение

В марте 2020 года в России были зафиксированы первые случаи COVID-19. Из-за быстрого распространения инфекции к концу апреля 2020 года в Москве было зафиксировано 53 739 случаев заражения и 611 смертей. Первые случаи COVID-19 достигали критической тяжести в 7% случаев и провоцировали развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в 5% случаев [1], для лечения которых пациент нуждается в госпитализации в реанимацию и в оказании респираторной поддержки. Из-за быстрого распространения новой инфекции резко возросла нагрузка на лечебные учреждения города Москвы, в частности была отмечена значительная нехватка реанимационных койко-мест [2]. Из-за ограниченности ресурсов возникла необходимость ранжирования пациентов по риску возможного развития тяжелого течения COVID-19 при постановке диагноза и при госпитализации.

Исследования доказывают, что тяжёлое течение и смертельный исход при COVID-19 наиболее вероятны у пациентов старшего возраста с большим количеством хронических заболеваний [3, 4]. Из-за этого большую популярность имеет метод прогноза тяжести при помощи вычисления индексов летальности. Например, разработанный индекс 4C Mortality Score позволяет оценивать вероятность летального исхода учитывая, помимо лабораторных и функциональных показателей, возраст пациента и число имеющихся у него хронических заболеваний [5]. Однако лабораторные и функциональные показатели могут колебаться со временем из-за иммунного ответа, тогда как возраст и число коморбидностей остаются постоянными на относительно долгом промежутке времени. Поэтому использование индекса коморбидности для прогноза тяжести при поступлении представляется более практичным.

Индексы коморбидности представляют собой удобный способ классификации пациентов по рискам исходя из истории их заболеваний. Наиболее известный из них – индекс коморбидности Чарлсон [6]. Исследования показали, что индекс Чарлсон может быть использован для оценки летальности пациентов с COVID-19 [7]. Однако индекс Чарлсон был разработан для оценки влияния различных хронических заболеваний на выживаемость в течение года после медицинского вмешательства и не улавливает особенности течения и взаимосвязи COVID-19 с прочими заболеваниями. Например, индекс Чарлсон не включает в себя гипертонию, тогда как было показано, что наличие гипертонии у пациента увеличивает риск тяжёлого течения заболевания [8]. Можно также отметить, что распределение весов индекса не соответствует их влиянию на течение COVID-19. Например, онкологические заболевания любой стадии в индексе Чарлсон имеют больший вес, чем диабет, в то время как встречаемость диабета среди пациентов, умерших от COVID-19, больше в 4,6 раз, чем встречаемость рака [3]. Такие пробелы приводят к тому, что у пациентов, госпитализируемых в стационары с диагнозом COVID-19, значение 0 индекса коморбидности Чарлсон встречается более чем в трети случаев, что снижает его применимость [9, 10].

Цель этой работы – разработка нового индекса коморбидности CoRS-COVID, который позволит по наличию хронических заболеваний определить группу пациентов с наибольшим риском дыхательной недостаточности и летального исхода при COVID-19. Для определения наиболее важных факторов риска мы провели статистический анализ данных коморбидностей, упоминающихся в литературе как могущих иметь влияние на течение COVID-19. Для разработки индекса CoRS-COVID была построена модель логистической регрессии и оценены её коэффициенты. Итоговый индекс сравнивался по

¹ Работа была выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (РАА, СТЕ): грант № 075-11-2020-011 (13.1902.21.0040)

эффективности с индексом коморбидности Чарлсон при помощи марковской модели динамики течения заболевания.

1. Материалы и методы

Индекс коморбидности представляет собой целое число, которое отражает общую нагрузку на организм человека имеющихся у него заболеваний. Чем больше индекс, тем больше организм ослаблен заболеваниями, и тем меньше у человека вероятности выжить к последующему моменту времени. Поскольку разные заболевания могут ослаблять организм по-разному, для каждого заболевания вычисляется относительный вклад в увеличение вероятности летальности, то есть вес заболевания. Такие веса вычисляются при помощи коэффициентов модели линейной логистической регрессии или модели пропорциональных рисков Кокса, где зависимой величиной выступает вероятность летального исхода, а независимыми – наличие заболеваний.

В данной работе индекс коморбидности строился исходя из модели логистической регрессии:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum_n \beta_n x_n)}} \quad (1)$$

где P означает вероятность летального исхода пациента, индекс n пробегает список заболеваний, β_0 – коэффициент, описывающий вероятность смерти пациента, не имеющего сопутствующих заболеваний из списка, β_n – коэффициент соответствующего n -го заболевания, x_n – факт наличия у пациента n -го заболевания.

Разработка индекса коморбидности включала определение списка возможных заболеваний-предикторов, отбор предикторов для логистической регрессии на основе статистического анализа, оценку параметров логистической регрессии и преобразование всех коэффициентов модели в целые числа. Полученный индекс коморбидности затем сравнивали по эффективности с индексом коморбидности Чарлсон при помощи статистических критериев, а также сравнивалась динамика течения заболевания у пациентов одной группы коморбидности. Все применявшиеся статистические критерии были двусторонними, значение p -value ниже 0,05 считалось значимым. Вычисления проводились с использованием программного обеспечения R версии 4.

1.1. Источник данных

Данные были предоставлены многопрофильным стационаром города Москвы, начавшим приём совершеннолетних пациентов с COVID-19 20 марта 2020 года. Для анализа были отобраны пациенты, поступившие в инфекционное отделение стационара с 20 марта 2020 года по 21 июня 2021 года и имевшие анамнез. Пациенты не были включены в исследование, если они были переведены в другую медицинскую организацию до окончания лечения COVID-19. Данные пациентов включали в себя пол, возраст, диагнозы в кодах МКБ-10 или в свободном текстовом формате, длительность пребывания в стационаре, тип и длительность применения вентиляции лёгких, и результат госпитализации.

За период с 20 марта 2020 года по 21 июня 2021 года всего было пролечено 3365 пациентов. 47 из них не имели данных о коморбидностях, 106 пациентов были переведены в другие лечебные учреждения. Таким образом, всего в исследование было включено 3212 пациентов. Из них 1707 (53%) были мужчинами, 1710 (53%) были старше 60 лет, летальность пациентов составила 18,5% (594). При госпитализации 125 (3,9%) пациентов были сразу направлены на неинвазивную вентиляцию лёгких, 155 (4,8%) – на инвазивную вентиляцию лёгких. В 2592 (80,7%) случаях проведённый тест полимеразной цепной реакции оказался положительный, остальные 620 случаев рассматривались как COVID-19, подтверждённый клинически. Среди умерших пациентов мужчин было 329 (55,4%), 331 (55,7%) были старше 70 лет.

Самые часто встречающиеся хронические заболевания: гипертония в 2126 (66,2%) случаях, хроническая сердечная недостаточность в 1701 (53%) случае, хроническая болезнь почек в 979 (30,5%) случаях, ишемическая болезнь сердца в 832 (25,9%) случаях, диабет 2-го типа в 644 (20%) случаев. Среди умерших самые часто встречающиеся диагнозы сопутствующих заболеваний были: гипертония в 486 (81,8%) случаях, ишемическая болезнь сердца в 332 (55,9%) случаях, хроническая сердечная недостаточность в 328 (55,2%) случаях, цереброваскулярные заболевания в 213 (35,9%) случаях, хроническая аритмия в 189 (31,8%) случаях.

1.2. Возможные предикторы летальности

Для построения индекса нами были отобраны 73 различных хронических заболевания, которые могли бы иметь влияние на исход заболевания COVID-19 согласно клиническим исследованиям. Эти

заболевания включали в себя сердечно-сосудистые заболевания, рак, хронические заболевания почек, печени, лёгких, ментальные заболевания, расстройства вегетативной системы, эпилепсию, СПИД, а также беременность. Поскольку коды МКБ-10 в историях болезней пациентов часто либо отсутствовали, либо не совпадали с текстовым описанием, мы определяли наличие у пациентов заболеваний, основываясь на текстовых описаниях диагнозов и ключевых словах. Помимо хронических заболеваний в список возможных предикторов были включены пол и индекс массы тела.

Для отсеивания предикторов, которые не дают существенного вклада в летальность пациентов, были вычислены частота встречаемости, отношение рисков и отношение шансов летального исхода, коэффициент корреляции. В результате для модели были отобраны предикторы, имеющие частоту встречаемости более 5%, коэффициент корреляции более 0,05, относительный риск более 1,2 или менее 0,8. Между отобранными предикторами был проведён корреляционный анализ и список был в дальнейшем скорректирован для исключения сильной связи между предикторами.

1.3. Разработка индекса коморбидности CoRS-COVID

Весь массив данных был случайным образом поделен на обучающую (75% всех историй болезни) и тестовую (25% всех историй болезни) выборки. Параметры модели логистической регрессии были оценены для отобранных предикторов из обучающей выборки. Валидация модели проводилась на данных из тестовой выборки. Для каждой выборки были рассчитаны AUROC, соответствие, чувствительность и специфичность исходя из порогового значения в 0,5 вероятности.

Для определения весов заболеваний индекса CoRS-COVID бета-коэффициенты модели были округлены до ближайшего целого. Сумма полученных весов имеющихся у пациента заболеваний составляет значение индекса коморбидности данного пациента. Значения индекса были рассчитаны по всей группе пациентов. Были рассчитаны размер группы пациентов с каждым значением индекса, летальность группы, и доля пациентов в группе, пролеченных с применением инвазивной и неинвазивной искусственной вентиляции лёгких. Были рассчитаны индекс Бриера, AUROC, корреляция с долей летальных исходов. Для доказательства эффективности нового индекса те же статистики были рассчитаны для индекса Чарлсон и сравнены со статистиками для CoRS-COVID. Также были построены и сравнены кривые выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости от значения индекса.

1.4. Применение марковской модели динамики течения COVID-19

Для исследования того, как CoRS-COVID ранжирует пациентов по течению заболевания, нами были оценены коэффициенты марковской модели динамики течения COVID-19 для трёх групп пациентов с одинаковой коморбидной нагрузкой. Модель динамики течения основывается на методах использования респираторной поддержки при лечении, и состоит из пяти состояний пациента: спонтанное дыхание (или БП – лечение без респираторной поддержки), нахождение на неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ), на инвазивной вентиляции лёгких (ИВЛ), выздоровление, и смерть [11]. Оценка параметров проводилась методом наибольшего правдоподобия. Аналогичным образом параметры модели были оценены для трёх групп пациентов с одинаковой коморбидной нагрузкой по индексу Чарлсон, полученные параметры были сравнены с параметрами для индекса CoRS-COVID.

2. Результаты

2.1. Предикторы и индекс

Весь массив данных был разбит на обучающую выборку из 2202 случайных пациентов и тестовую выборку из 830 пациентов.

Из списка 73 потенциальных предикторов были отобраны 19 заболеваний, удовлетворяющих описанным выше условиям на частоту встречаемости и значимость влияния на исход заболевания. Эти заболевания включают в себя: ишемическую болезнь сердца, инсульт, аритмию, гипертонию, тромбоз сосудов, эмболию артерий, хроническую анемию, диабет 2-го типа, эмфизему лёгких, лёгочную гипертонию, хроническое заболевание почек 1, 2 и 4 стадий, жировой гепатоз печени, рак, метастазы, аутоиммунные заболевания, заболевание Паркинсона. Корреляционный анализ связей между предикторами показал, что тромбозы сосудов и заболевания периферических артерий имеют 0,65 коэффициент корреляции, поэтому из двух данных заболеваний был выбран тромбоз сосудов как более значимый показатель. Кроме того, поскольку стадии хронического заболевания почек имеют разное влияние на вероятность смертельного исхода, для модели были отобраны все 5 стадий как предикторы.

Таким образом, в итоговой модели было 20 предикторов. Результаты оценки модели можно увидеть в таблице 1. Параметры модели исходя из порога в 0,5 представлены в таблице 2.

После оценки модели полученные коэффициенты были округлены до ближайшего целого и был получен вес каждого заболевания для индекса CoRS-COVID. Результат представлен в таблице 1. Для нашего массива данных значение индекса CoRS-COVID варьировалось от -7 до 7.

Таблица 1. Список заболеваний с коэффициентами модели и весами для вычисления индекса CoRS-COVID

| Заболевание | Коэффициент в модели | Вес |
|---|-----------------------------|------------|
| Ишемическая болезнь сердца | 0,98 | 1 |
| Гипертония | 0,62 | 1 |
| Аритмия | 0,73 | 1 |
| Цереброваскулярные заболевания | 0,91 | 1 |
| Тромбозы сосудов | 0,72 | 1 |
| Эмболия артерий | 0,19 | 0 |
| Анемия | 0,74 | 1 |
| Диабет 2-го типа | 0,38 | 0 |
| Хроническая болезнь почек 1 стадии | -4,34 | -4 |
| Хроническая болезнь почек 2 стадии | -3,49 | -3 |
| Хроническая болезнь почек 3 стадии | -1,69 | -2 |
| Хроническая болезнь почек 4 стадии | -0,24 | 0 |
| Хроническая болезнь почек 5 стадии | -0,25 | 0 |
| Лёгочная гипертензия | 0,28 | 0 |
| Болезни лёгких кроме ХОБЛ и гипертензии | 1,06 | 1 |
| Жировой гепатоз печени | -2,44 | -2 |
| Рак | 0,25 | 0 |
| Метастазы | 0,93 | 1 |
| Болезнь Паркинсона | 0,38 | 0 |
| Аутоиммунные заболевания | -0,86 | -1 |

Таблица 2. Параметры модели логистической регрессии

| Параметр | Обучающая выборка | Тестовая выборка |
|------------------|--------------------------|-------------------------|
| Соответствие | 0,841 | 0,838 |
| Чувствительность | 0,771 | 0,774 |
| Специфичность | 0,777 | 0,779 |
| AUROC | 0,853 | 0,854 |

2.2. Сравнение с индексом Чарлсон

Анализ распределения значений индекса Чарлсон по пациентам показывает, что значение 0 индекса Чарлсон имеют 1384 (43%) пациентов, среди них 52 (8,8%) летальных случая. Индекс CoRS-COVID позволил сократить эту долю до 26% в том числе за счёт выделения отрицательных значений индекса (рис. 1). Значения нового индекса от -7 до -1 имеют 542 (16,9%) пациентов, среди них 6 (1%) летальных случаев. Кроме того, с увеличением значения индекса CoRS-COVID доля пациентов, пролеченных с использованием инвазивной респираторной поддержки, увеличивается. Пациентам с отрицательным значением индекса CoRS-COVID проводили ИВЛ в 2,4% случаев.

Для CoRS-COVID показатель Бриера составил 0,159, AUROC – 0,815, коэффициент корреляции с долей летальных исходов – 0,79. Для индекса Чарлсон показатель Бриера составил 0,162, AUROC – 0,811, коэффициент корреляции с долей летальных исходов – 0,71.

Кривые выживаемости, построенные по методу Каплана-Мейера, позволили увидеть, что ранжирование индексом CoRS-COVID позволило получить более равномерное деление пациентов, чем индексом Чарлсон (рис. 2). Кривые для групп пациентов с значением 1 индекса CoRS-COVID проходит выше группы с значением 1 индекса Чарлсон, с значением 2 индекса CoRS-COVID – ниже аналогичной группы по индексу Чарлсон. Общая доля выживших в группе пациентов с индексом Чарлсон больше 2 составила 0,553, в аналогичной группе CoRS-COVID – 0,538.

Для сравнения того, как индексы ранжируют пациентов по динамике течения COVID-19, была использована марковская модель динамики течения COVID-19 [11]. Данная марковская модель состоит из пяти состояний: лечение пациента в стационаре без респираторной поддержки (БП), лечение при помощи неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ), лечение при помощи инвазивной вентиляции лёгких (ИВЛ) и двух абсорбирующих состояний – выздоровление пациента с выпиской из стационара

и смерть пациента в стационаре. Шаг модели составляет один день пребывания пациента в стационаре, за каждый шаг пациент с некоторой вероятностью либо остаётся в своём текущем состоянии, либо меняет его на другое. Оптимизация модели состояла в оценке вероятностей перехода пациента из состояния в состояние на основе данных наблюдений.

Все пациенты были разбиты на группы по значению индекса. В группу с низким значением индекса Чарлсон вошли 1384 пациента с значением 0, в аналогичную группу для CoRS-COVID – 1390 пациентов с значением от -7 до 0. В группу со средним значением индекса Чарлсон вошли 1622 пациента с значением от 1 до 4, в аналогичную группу для CoRS-COVID – 1615 пациентов с значением от 1 до 3. В группу с высоким значением индекса Чарлсон вошли 310 пациентов с значением от 5 до 15, в аналогичную группу для CoRS-COVID – 311 пациентов с значением от 4 до 7. В связи с жёстким регламентом лечения COVID-19 пациенты оставались на наблюдении в стационаре как минимум 5 дней, даже если они выздоравливали раньше этого срока. В связи с этим модель была оптимизирована для двух периодов: первый период до 6 дня пребывания пациента на лечении характеризовался сохранением пациентов в стационаре, во второй период после 6 дня пребывания интенсивность выписки пациентов из стационара увеличивается. Полученные параметры модели – среднее время пребывания в состоянии (таблица 3) и вероятности перехода между состояниями (рис. 3) – были сравнены между двумя индексами.

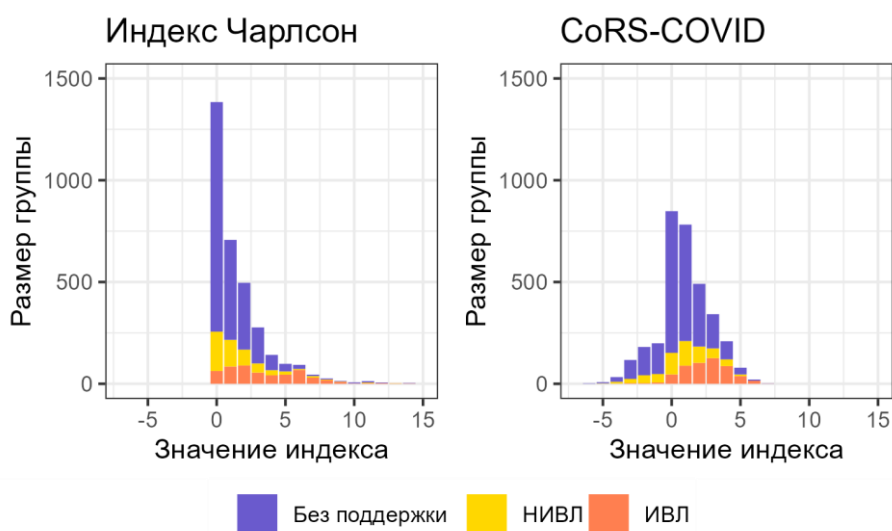


Рис. 1. Сравнение индексов по ранжированию пациентов в зависимости от метода респираторной поддержки

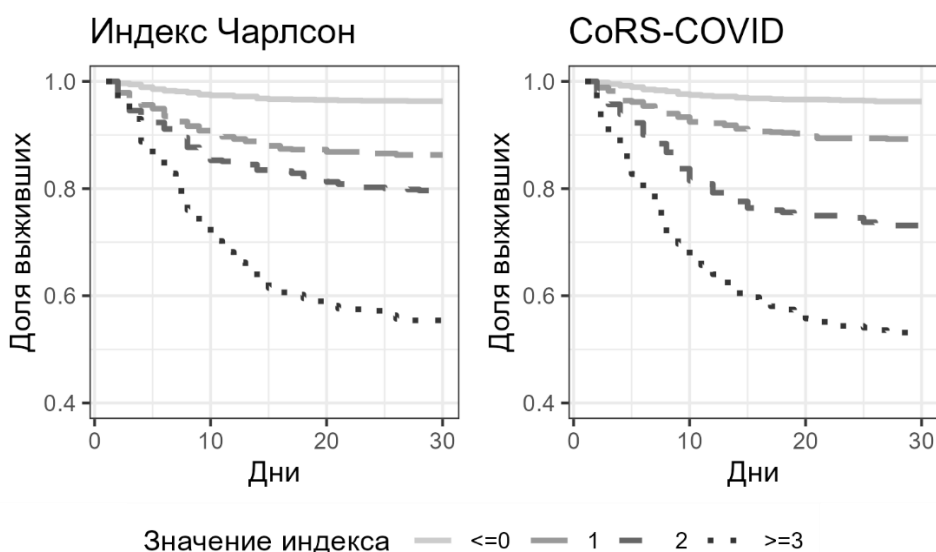


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера по результатам марковской модели для индексов Чарлсон и CoRS-COVID

Таблица 3. Оценка среднего времени пребывания в состоянии в марковской модели динамики тяжести COVID-19

| Состояние | CoRS-COVID, <6 дней | Индекс Чарлсон, <6 дней | CoRS-COVID, >5 дней | Индекс Чарлсон, <5 дней |
|--------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Низкое значение индекса | | | | |
| Без поддержки | 13,74 | 13,30 | 5,24 | 5,08 |
| ИВЛ | 5,8 | 4,74 | 6,13 | 5,49 |
| НИВЛ | 6,68 | 5,58 | 3,96 | 4,41 |
| Среднее значение индекса | | | | |
| Без поддержки | 9,93 | 10,24 | 5,83 | 5,94 |
| ИВЛ | 4,67 | 4,37 | 5,17 | 5,81 |
| НИВЛ | 5,18 | 5,46 | 4,44 | 4,22 |
| Высокое значение индекса | | | | |
| Без поддержки | 5,28 | 4,89 | 6,70 | 6,82 |
| ИВЛ | 5,43 | 6,15 | 6,09 | 5,20 |
| НИВЛ | 4,47 | 5,33 | 4,75 | 4,34 |

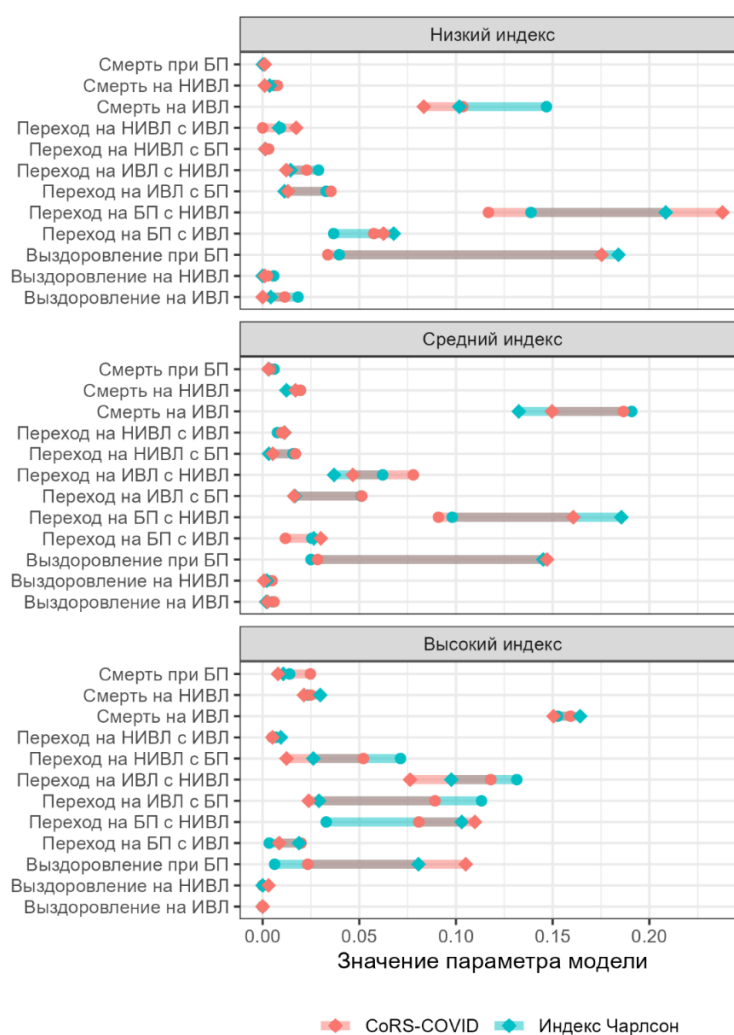


Рис. 3. Сравнение вероятностей перехода между состояниями модели для групп пациентов с низким (0), средним (от 1 до 4), высоким (от 3 до 15) значением индекса коморбидности Чарлсон и пациентов с низким (от -7 до 0), средним (от 1 до 3), высоким (от 4 до 7) значением индекса CoRS-COVID. Кругами обозначены параметры модели для периода меньше 6 дней пребывания пациента в стационаре, ромбами – параметры модели для периода от 6 дней пребывания и дольше. БП – лечение в стационаре без респираторной поддержки, ИВЛ – лечение при помощи инвазивной искусственной вентиляции лёгких, НИВЛ – лечение при помощи неинвазивной искусственной вентиляции лёгких

Пациенты с низким значением индекса CoRS-COVID дольше находились на ИВЛ, при этом летальность при оказании ИВЛ поддержки оказалась в 1,2-1,4 раза меньше, по сравнению с пациентами с низким значением индекса Чарлсон. Также можно отметить, что на первом периоде больше среднее время пребывания на ИВЛ и в 1,57 раз больше вероятность прекращения ИВЛ до спонтанного дыхания, на втором периоде в 1,14 раз больше вероятность прекращения ИВЛ до спонтанного дыхания.

Пациенты со средним значением индекса CoRS-COVID характеризуются в 1,25-1,26 раз большей вероятностью перехода на ИВЛ при ИВЛ поддержке, в 1,8-1,15 раз меньшей вероятностью перехода на спонтанное дыхание при ИВЛ. На втором периоде у таких пациентов в 1,13 раз выше вероятность летального исхода при ИВЛ и меньше время пребывания на ИВЛ.

Пациенты с высоким значением индекса CoRS-COVID характеризуются меньшей вероятностью перехода на ИВЛ из состояния спонтанного дыхания, меньшей вероятностью перехода на ИВЛ во время ИВЛ. На первом периоде такие пациенты имеют в 2,46 раз больше вероятности прекращения ИВЛ до спонтанного дыхания, но также и в 1,77 раз увеличенную вероятность летального исхода при спонтанном дыхании. На втором периоде в 2,2 раза меньше вероятность перехода на спонтанное дыхание при ИВЛ, в 1,4 раз меньше вероятность летального исхода на ИВЛ и дольше время пребывания на ИВЛ.

3. Обсуждение

В данном исследовании был построен новый индекс коморбидности CoRS-COVID для оценки вероятности летального исхода у пациентов, госпитализированных в стационар с COVID-19. Индекс CoRS-COVID основан на оценке коэффициентов модели логистической регрессии, в которой зависимым параметром является вероятность летального исхода пациента с COVID-19 в стационаре, а предикторами – имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания. Разработанный индекс коморбидности в дальнейшем может быть использован для классификации пациентов в зависимости от риска тяжелого течения и смерти от COVID-19. Индекс разработан при помощи историй болезни более 3 тысяч пациентов московской многопрофильной больницы, которые были госпитализированы во время распространения в Москве первых трёх «волн» коронавирусной инфекции. Оценённая логистическая модель показала хорошие параметры точности как на обучающей, так и на тестовой выборке – более 0,8 AUROC и более 80% соответствия. Полученный в результате округления коэффициентов индекс коморбидности CoRS-COVID показал более высокую прогностическую способность, чем индекс коморбидности Чарлсон. Один из недостатков индекса Чарлсон, обнаруженный при применении к пациентам с COVID-19 из нашего массива данных, – это большая группа пациентов с 0 значением индекса, в которую вошли более 40% всех пациентов выборки. Новый индекс позволил сократить эту долю до 26%. Кроме того, индекс CoRS-COVID включает в себя возможность получения отрицательных значений. Отрицательные значения нового индекса позволяют выявлять группы пациентов с практически нулевым риском смерти, которые не удалось выявить с помощью индекса коморбидности Чарлсон. Такой подход, оценивающий риски не через непрерывную логистическую модель, а с использованием дискретных групп значений, расширяет возможности предсказания летальности без большой потери точности. Применение нового индекса может помочь выявить возможность тяжелого течения COVID-19 у пациента на этапе поступления или даже раньше, а также распределить приоритеты для групп людей по значению индекса при оказании медицинской помощи. Небольшое количество коморбидностей, которые вошли в оценку индекса CoRS-COVID, снижает порог применимости и в то же время привлекает внимание к наиболее значимым в отношении к COVID-19 состояниям здоровья. Возможность применения индекса CoRS-COVID подтверждается тем фактом, что он ранжировал пациентов не только по исходам заболевания, но и по доле использования методов респираторной поддержки при лечении, низкие значения индекса соответствовали группам пациентов с большей долей применения неинвазивной искусственной вентиляции лёгких или лечения без оказания респираторной поддержки, а высокие значения соответствовали группам пациентов, большая часть которых нуждались в инвазивной искусственной вентиляции лёгких.

Оценённые параметры индекса коморбидности Чарлсон показали, что его можно использовать для достоверной оценки рисков смерти от COVID-19. Однако разработка нового индекса повысила прогностическую способность, убрав из перечня входящих заболеваний одни состояния и включив другие. В индекс вошли сопутствующие заболевания, многократно отмеченные как утяжеляющие течение COVID-19, такие как сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, тромбоз и деменция, которые, например, можно встретить в модели

QCOVID [12]. Повреждение печени, присутствующее в индексе Чарлсон, не попало в список заболеваний для индекса CoRS-COVID, что соответствует исследованию о том, что повреждение печени не является независимым предиктором тяжелого течения и смерти при COVID-19 [13]. Интересно отметить, что новый список заболеваний включает некоторые хронические состояния с отрицательным весом, что может означать, что эти сопутствующие заболевания сглаживают течение COVID-19. Например, отрицательный вес аутоиммунных заболеваний можно объяснить возможным положительным эффектом проводимой монотерапии [14]. Такие результаты требуют дополнительного подтверждения.

Сравнение индекса CoRS-COVID с индексом Чарлсон при помощи марковской модели динамики течения COVID-19 показало, что индекс CoRS-COVID ранжирует пациентов по скорости разрешения пневмонии: низкие значения CoRS-COVID соответствуют более долгому лечению, но с меньшей вероятностью летального исхода, высокие значения – меньшей вероятности летального исхода при оказании респираторной поддержки и большей вероятности летального исхода при спонтанном дыхании.

Новый индекс коморбидности еще раз показал, что на уязвимость человека к инфекциям влияет в том числе и весь анамнез пациента. Отсюда можно сделать вывод, что любая новая эпидемия инфекции поразит в первую очередь людей с большим количеством сопутствующих заболеваний.

4. Заключение

В данном исследовании была предложена разработка нового индекса коморбидности для пациентов с COVID-19 и его валидация при помощи марковской модели динамики течения COVID-19. Этот индекс можно в дальнейшем использовать для ранжирования пациентов, планирования и сравнения стратегий лечения среди групп, однородных по бремени сопутствующей патологии. Перечень сопутствующих заболеваний, отобранных для расчета индекса, может представлять интерес с точки зрения их влияния на ослабление системы иммунитета. Новый индекс также может быть полезен для выявления пациентов с низким риском неблагоприятных исходов, которых можно лечить в амбулаторных условиях, что снижает нагрузку на больницы и систему здравоохранения в целом.

Литература

1. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-COV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *The lancet respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 8. – №. 5. – P. 475–481.
2. Davis C. M. Readiness and resilience of the health systems of the UK and Russia during Covid-19 epidemics in 2020-2021: impacts of priorities, shortages and rationing // *Post-Communist Economies*. – 2021. – Vol. 33. – №. 1. – P. 1-63.
3. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19 // *SN comprehensive clinical medicine*. – 2020. – Vol. 2. – №. 8. – P. 1069–1076.
4. Guan Wj, Liang Wh, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 55. – №. 5.
5. Knight SR, Ho A, Pius R et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the isaric WHO clinical characterisation protocol: development and validation of the 4C MORTALITY SCORE // *bmj*. – 2020. – Vol. 370.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – Vol. 40. – №. 5. – P. 373–383.
7. Kuswardhani RT, Henrina J, Pranata R et al. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2020. – Vol. 14. – №. 6. – P. 2103–2109.
8. Pranata R. et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression // *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*. – 2020. – Vol. 21. – №. 2.
9. Bhargava A. et al. Predictors for severe COVID-19 infection // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71. – №. 8. – P. 1962-1968.
10. Karagiannidis C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – №. 9. – P. 853-862.
11. Киселевская-Бабинина В. Я., Романюха А. А., Санникова Т. Е. Математическая модель течения COVID-19 и прогноз тяжести инфекции // *Математическое моделирование*. – 2023. – Т. 35. – №. 5. – С. 31-46.
12. Clift A. K. et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study // *bmj*. – 2020. – Vol. 371.

13. *Anirvan P. et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: A literature review of current evidence // *World Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 13. – №. 8. – P. 916.
14. *Akiyama S. et al.* Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2021. – Vol. 80. – №. 3. – P. 384-391.