

Д. В. Литвинчук¹, Д. Е. Данилов¹, В. Д. Падута², Д. В. Дыриков³,
Н. И. Сулевский³, А. Н. Кирпиченко⁴, И. С. Бас⁴, Е. И. Козорез⁵,
Е. В. Анищенко⁵, Л. А. Анисько², И. А. Карпов¹

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ПРОТИВОВИРУСНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ РЕМДЕСИВИРОМ В ПЕРИОД ПРЕОБЛАДАНИЯ SARS-CoV-2 ОМИКРОН

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь,¹

УЗ «Городская клиническая инфекционная больница г. Минска»,
Минск, Республика Беларусь,²

УЗ «Брестская областная клиническая больница», Брест,
Республика Беларусь,³

УЗ «Могилевская клиническая больница № 1», Могилев,
Республика Беларусь,⁴

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь⁵

Введение. В лечении COVID-19 применяется противовирусный препарат ремдесивир, у таких пациентов объективизация рисков неблагоприятного исхода является актуальной задачей.

Цель: разработать и валидировать модель прогнозирования неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 и лечением ремдесивиром.

Методы. В исследование включены пациенты в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом COVID-19 и лечением ремдесивиром (N = 1428). Набор данных был разделен на выборки обучения моделей, внутренней и внешней валидации. Отбор предикторов неблагоприятного исхода осуществляли методом LASSO-регрессии. Отобранные предикторы включались в модель множественной логистической регрессии. Оптимальные пороги классификации определяли методом Юдена на выборке внутренней валидации. Оценку производительности модели проводили на выборке внешней валидации (n = 487), рассчитывая AUC, чувствительность, специфичность. Целесообразность применения модели в клинической практике оценивали с помощью анализа кривых принятия решений (DCA, decision curves analysis). Статистический анализ выполнен в R 4.4.1 с пакетами tidy, dplyr, comorbidity, glmnet, caret, boot, calibrationCurves, pROC, rms, dcurves.

Результаты. В качестве наиболее стабильных предикторов отобраны С-реактивный белок, лактат-дегидрогеназа, Д-димеры. По результатам множественной логистической регрессии отношения шансов для летального исхода составили: С-реактивный белок (на 10 мг/л) – в 1,097, $p < 0,001$; ЛДГ (на 50 Ед/л) – 1,276, $p < 0,001$; Д-димеры > 400 нг/мл – 5,829, $p < 0,001$. Оптимальная точка классификации на выборке внутренней валидации составила 4,9 %. На внешних данных AUC модели составила 89,5 %, чувствительность модели – 93,8 %, а специфичность – 72,9 %. Применение модели характеризуется клиническим преимуществом при любых порогах классификации по сравнению с альтернативными стратегиями наблюдения пациентов.

Заключение. Разработан и валидирован метод прогнозирования неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с лечением ремдесивиром, который представлен в виде номограммы.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2 Омикрон, ремдесивир, прогностическая модель, клиничко-лабораторные предикторы.

D. V. Litvinchuk¹, D. E. Danilau¹, V. D. Paduto², D. V. Dyrykau³,
M. I. Suleuski³, A. N. Kirpichenko⁴, I. S. Bas⁴, E. I. Kozorez⁵,
A. V. Anishchanka⁵, L. A. Anisko², I. A. Karpov¹

MORTALITY RISK PREDICTION IN PATIENTS TREATED WITH REMDESIVIR FOR SARS-CoV-2 OMICRON INFECTION

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,¹
City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Republic of Belarus,²
Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Republic of Belarus,³
Mogilev Clinical Hospital №1, Mogilev, Republic of Belarus,⁴
Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus⁵

Background. Remdesivir is used for antiviral treatment in patients with COVID-19. In this population, early quantitative assessment of mortality risk remains a clinical priority.

Aim of the study is to develop and validate prognostic model for predicting risk of lethal outcomes in hospitalized COVID-19 patients treated with remdesivir.

Methods. The study included patients aged 18 years and older with a diagnosis of COVID-19 and treatment with remdesivir (N = 1428). The observations were divided into training, internal validation and external validation sets. Following selection using LASSO regression, predictors were included in multivariable logistic regression model. Optimal classification thresholds were determined with Youden's metric on internal validation set. Model performance was assessed in the external validation cohort (n = 487) using the AUC, sensitivity, and specificity. Clinical utility of the model was assessed using decision curves analysis. Statistical analysis was performed in R version 4.4.1 with libraries tidy, dplyr, comorbidity, glmnet, caret, boot, calibrationCurves, pROC, rms, dcurves.

Results. LASSO regression selected C-reactive protein, lactate dehydrogenase, and D-dimer as most stable predictors. According to the multivariable logistic regression model, C-reactive protein (per 10 mg/L), OR 1.098, $p < 0.001$; lactate dehydrogenase (per 50 U/L), OR = 1.276, $p < 0.001$; and D-dimers > 400 ng/mL, OR = 5.829, $p < 0.001$, were independently associated with lethal outcome. Optimal classification threshold on internal validation set was 4.9 %. On external validation cohort, the model achieved AUC of 89.5 %, with sensitivity of 93.8 % and specificity of 72.9 %. Decision curve analysis demonstrated that the model provides a clinical net benefit across all threshold probabilities compared to alternative management strategies. **Conclusion.** We developed and validated prognostic model for predicting lethal outcomes in COVID-19 patients receiving remdesivir treatment. The model is presented as a nomogram for convenient clinical application.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2 Omicron, remdesivir, prediction model, biomarkers.

Пандемия COVID-19 привела более чем к 700 млн случаев заболевания, из которых более 7 млн закончились летальным исходом [1]. Несмотря на снижение заболеваемости и смертности, связанное с появлением популяционного иммунитета и изменением вирулентности циркулирующих в настоящее время вариантов SARS-CoV-2, COVID-19 по-прежнему представляет собой серьезное респираторное заболевание, ассоциированное с риском тяжелого заболевания, госпитализации, и летального исхода особенно у пациентов с сопутствующей патологией [2].

С начала пандемии осуществлялся поиск лекарственных средств, способных воздействовать на репликативный цикл SARS-CoV-2. По результатам рандомизированных исследований [3], одним из таких лекарственных средств являлся ремдесивир. Ингибируя РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2, раннее применение ремдесивира ассоциировано со снижением тяжести заболевания, длительности госпитализации и риска летального исхода [3]. В течении пандемии ремдесивир полу-

чил широкое распространение в клинической практике и был включен в рекомендации по лечению COVID-19 во многих странах [4], в том числе в Республике Беларусь [5]. Ремдесивир как правило назначается курсом на 5 дней в виде внутривенных инфузий по схеме 200 мг в первый день, затем 100 мг в сутки [5]. У пациентов с дыхательной недостаточностью, требующей проведения неинвазивной вентиляции или искусственной вентиляции легких, длительность лечения ремдесивиром может быть увеличена до 10 дней [6], тем не менее превосходство пролонгированного курса по сравнению со стандартным остается объектом обсуждения.

В периоды преобладания высоковирулентных вариантов SARS-CoV-2, одним из основных показаний для противовирусной терапии ремдесивиром являлось наличие дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки [4, 5]. Кроме того, ремдесивир часто применялся у госпитализированных пациентов с COVID-19 и тяжелой сопутствующей патологией даже при отсутствии дыхательной недостаточности с целью

снижения риска прогрессирования инфекции. По мере снижения вирулентности циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 наблюдалось снижение частоты встречаемости дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [7]. Тем не менее, распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19, вызванным вариантами Омикрон, выше по сравнению с пациентами в предыдущие периоды пандемии [8]. Таким образом, применение ремдесивира остается актуальным в настоящее время несмотря на изменение в структуре циркулирующих вариантов вируса.

С учетом снижения потенциального риска летального исхода при COVID-19, вызванном циркулирующими в настоящее время вариантами вируса и частоты дыхательной недостаточности как основного индикатора тяжести и прогноза, раннее выявление пациентов с высокой вероятностью прогрессирования заболевания и неблагоприятного исхода является актуальной задачей.

В течение пандемии осуществлялся поиск клинико-лабораторных предикторов летального исхода при COVID-19. Подавляющее большинство таких исследований включали пациентов, инфицированных ранними вариантами SARS-CoV-2 [9] или прогнозирование осуществлялось без учета проводимой противовирусной терапии [10].

Цель исследования: разработать и валидировать модель прогнозирования неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 и лечением ремдесивиром.

Материал и методы

Дизайн исследования. В исследование включены пациенты в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом COVID-19 и противовирусным лечением ремдесивиром, начатым в первые 72 часа госпитализации.

Создание прогностической модели и её внутренняя валидация осуществлялась на базе УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска. Для раз-

работки модели были отобраны данные госпитализаций всех пациентов с COVID-19 за период май 2022 – июнь 2023 г., которым назначался ремдесивир (1799 пациентов). Из данной выборки исключены 118 пациентов, у которых лечение ремдесивиром начато до госпитализации или более чем через 72 часа от начала госпитализации, 700 пациентов с отсутствием одного или более лабораторного показателя, рассматриваемых в качестве потенциальных прогностических маркеров, 40 пациентов с аномальными значениями рассматриваемых лабораторных показателей. Таким образом, для создания модели отобран 941/1799 (52,3 %) пациент.

Выборка внешней валидации включала 487 пациентов (в том числе 129 пациентов – УЗ Брестская областная клиническая больница, 292 пациента – УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, 25 пациентов – УЗ Гомельская областная инфекционная клиническая больница, 41 пациент – УЗ «Могилевская клиническая больница № 1»), госпитализированных в период с мая 2022 по декабрь 2025 года (преобладание вариантов SARS-CoV-2 Омикрон).

Выбор периода преобладания вариантов Омикрон обусловлен необходимостью разработки модели с наибольшей практической применимостью в условиях актуальной клинической практики.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Таким образом, суммарное количество пациентов в исследовании составило 1428 человек.

Предикторы летального исхода. В качестве потенциальных предикторов рассматривались лабораторные показатели, которые рутинно определяются у госпитализированных пациентов с COVID-19: содержание лимфоцитов, нейтрофилов, гемоглобина, тромбоцитов, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, Д-димеров [11–15]. Сопутствующие заболевания учитывались в виде индекса коморбидности Эликсхаузер [16]. Все предикторы, кроме Д-димеров и содержания нейтрофилов, включались в модели в виде ко-

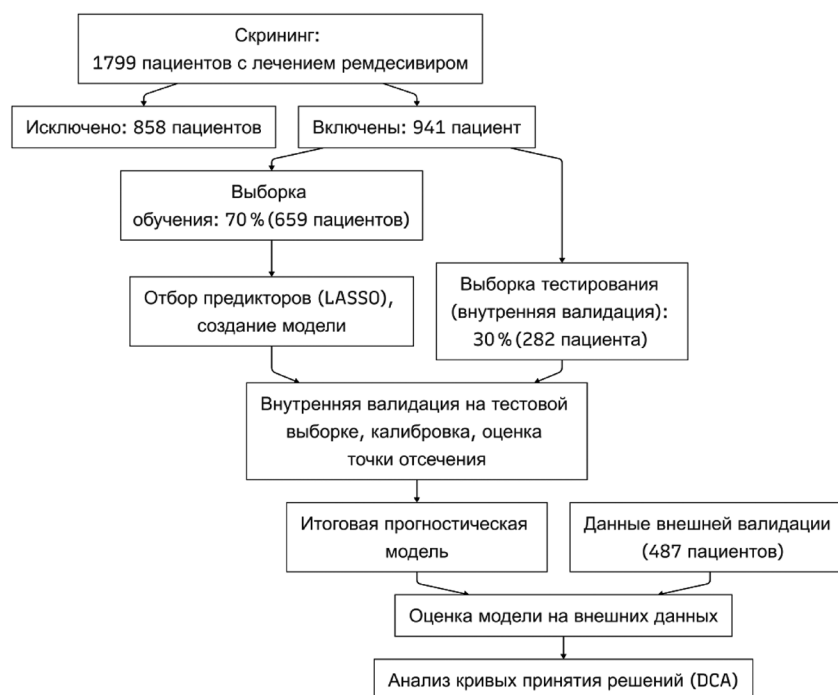


Рисунок 1. Дизайн исследования

Оригинальные научные публикации

личественных переменных. Д-димеры и содержание нейтрофилов включались в модели в виде категориальных переменных ввиду наличия нелинейной связи между значением показателей и вероятностью летального исхода.

Прогностическая модель. Разработка прогностической модели осуществлялась в три этапа: отбор предикторов; создание модели и внутренняя валидация; внешняя валидация на независимой многоцентровой выборке.

Для отбора предикторов и разработки модели, набор данных из УЗ ГКИБ г. Минска (941 пациент, май 2022 – июнь 2023) был разделен на выборку обучения (659/941 пациентов или 70 %) и выборку тестирования (282/941 пациентов или 30 %). Распределение наблюдений по выборкам обучения и тестирования выполнялось случайным образом, но с сохранением одинаковой распространенности летального исхода в выборках.

Отбор предикторов выполнялся методом бутстрэпа с 10 000 повторений регрессии LASSO на выборке обучения моделей. Особенностью регрессии LASSO является наличие штрафного коэффициента λ , который сокращает оценки коэффициентов регрессии в сторону нуля и может принимать значение ноль, тем самым исключая предиктор из модели. Оптимальное значение параметра λ рассчитывалось применением перекрестной валидации по 10 блокам. Предикторы, которые наиболее часто отбирались регрессией LASSO на бутстреп-выборках, включались в модель множественной логистической регрессии.

Оценка калибровочных графиков, ROC-анализ и выбор оптимальных порогов классификации проводились на выборке тестирования. Доверительные интервалы площади под кривой (AUC) рассчитывались методом бутстрэпа. Оптимальные пороги классификации определялись по индексу Юдена.

С целью оценки обобщаемости и клинической применимости разработанной модели, внешняя валидация осуществлялась на независимых данных госпитализаций в период времени после создания модели или из других

учреждений здравоохранения. На внешней выборке оценены классификационная способность (ROC-анализ) и клиническая полезность модели (decision curves analysis, анализ кривых принятия решений) при порогах классификации, определенных на этапе внутренней валидации.

Программное обеспечение. Статистический анализ выполнен в R 4.4.1 с пакетами tidy, dplyr, comorbidity, glmnet, caret, boot, calibrationCurves, pROC, rms, dcurves. Диаграмма дизайна исследования создана в Mermaid-js.

Результаты. В таблице 1 представлены базовые характеристики пациентов, включенных в выборку разработки прогностической модели в зависимости от исхода госпитализации.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, пациенты с летальным исходом характеризовались большей исходной тяжестью по шкале SOFA и более выраженной коморбидностью. У пациентов с летальным исходом наблюдались более высокие средние значения нейтрофилов, С-реактивного белка, ЛДГ, АЛТ, Д-димеров, и более низкие – лимфоцитов.

По результатам LASSO регрессии на 10 000 бутстреп-выборках, большинство моделей включали ЛДГ (9883 выборки или 98,8 %), С-реактивный белок (9605 выборки или 96,0 %), Д-димеры (9370 выборки или 93,7 %). Относительно часто в модели отбирался уровень нейтрофилов (7488 выборки или 74,9 %) и абсолютное количество лимфоцитов (6083 выборки или 60,8 %). Другие предикторы (индекс коморбидности Эликсхаузера, тромбоциты, АЛТ, гемоглобин) встречались существенно реже (менее 50 %), причем наиболее редко в модели включался гемоглобин (2,8 %).

Для включения в прогностическую модель множественной логистической регрессии выбраны наиболее стабильные предикторы: ЛДГ, С-реактивный белок, Д-димеры. В таблице 2 представлены коэффициенты регрессии и соответствующие отношения шансов модели множественной логистической регрессии.

Таблица 1. Сравнение показателей в зависимости от исхода госпитализации (выборка разработки прогностической модели, УЗ ГКИБ г. Минска)

Характеристика	Выписаны (n = 886)	Умерли (n = 55)	p
Пол = мужской (%)	346 (39,1)	28 (50,9)	0,109
Возраст, лет	69,3 (14,1)	71,1 (14,3)	0,389
Длительность заболевания при поступлении, дней	4,2 (4,9)	5,1 (5,4)	0,221
Баллы по шкале SOFA при поступлении	1,0 (1,3)	4,0 (3,2)	< 0,001
Длительность заболевания при начале лечения ремдесивиром, дней	5,0 (4,9)	5,7 (5,4)	0,366
Наличие коморбидности (%)	826 (93,2)	55 (100)	0,087
Индекс коморбидности	2,7 (1,7)	3,6 (1,4)	< 0,001
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,2 (0,6)	0,8 (0,5)	< 0,001
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	4,7 (3,0)	7,4 (4,3)	< 0,001
Гемоглобин, г/л	127 (20)	124 (23)	0,335
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	202 (73)	196 (102)	0,579
АЛТ, Ед/л	29,9 (23,2)	39,9 (31)	0,002
ЛДГ, Ед/л	239 (113)	395 (204)	< 0,001
С-реактивный белок, мг/л	54,1 (56,0)	120,0 (84,5)	< 0,001
Д-димеры, нг/мл	527 (754)	1359 (1480)	< 0,001

Таблица 2. Модель множественной логистической регрессии для прогнозирования летального исхода у пациентов, получавших лечение ремдесивиром

Предиктор	Коэффициент β	Отношения шансов	95 % ДИ	P
С-реактивный белок (на каждые 10 мг/л)	0,093	1,097	1,051 – 1,145	< 0,001
ЛДГ (на каждые 50 Ед/л)	0,244	1,276	1,157 – 1,416	< 0,001
Д-димеры (> 400 нг/мл)	1,763	5,829	2,527 – 15,322	< 0,001

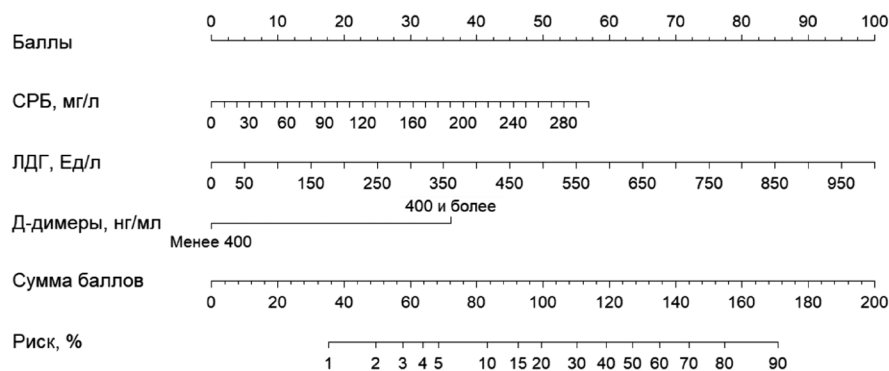


Рисунок 2. Номограмма прогнозирования риска летального исхода у пациентов с COVID-19 и противовирусным лечением ремдесивиром

Как следует из таблицы 2, существенное изменение содержания СРБ (например, с 20 мг/л до 70 мг/л) при прежнем уровне остальных предикторов будет ассоциировано с увеличением риска летального исхода в $1,097^{\left(\frac{70-20}{10}\right)} = 1,097^5 \approx 1,59$ раз (или на 59 %). Для ЛДГ расчеты могут быть выполнены аналогичным способом. Любое повышение Д-димеров выше 400 нг/мл ассоциировано с увеличением риска летального исхода в 5,83 раз.

Исходная модель прогноза до калибровки характеризовалась систематическим завышением предсказанного риска летального исхода. После калибровки в виде коррекции наклона и смещения с помощью логистической регрессии на выборке тестирования достигнуто хорошее соответствие между предсказанными и наблюдаемыми вероятностями исхода.

Площадь под кривой (AUC) для модели при оценке на выборке тестирования составила 88,3 % [95 % ДИ 81,0–94,2 %]. При пороге классификации 4,9 %, определенном методом Юдена, чувствительность модели составила 92,3 %, а специфичность – 79,6 %.

Для практического применения модели разработана номограмма расчета риска летального исхода (рисунок 2).

В соответствии с номограммой (см. рисунок 2), расчет риска производится следующим образом. Находят количество баллов (верхняя шкала), соответствующие значениям лабораторных показателей, суммируют количество баллов и по шкале «Сумма баллов» находят соответствующее значение риска (нижняя шкала). Например, у пациента с СРБ 100 мг/л, ЛДГ 500 Ед/л и Д-димерами 1000 нг/мл суммарное количество баллов по номограмме составляет 104, что соответствует риску приблизительно 25 %.

Внешняя валидация и оценка практической полезности метода оценивалась на данных, полученных в других учреждениях здравоохранения Республики Беларусь и в учреждении здравоохранения «Городская инфекционная больница» г. Минска в период времени после завершения разработки модели. Всего в выборку для внешней валидации включены 487 пациентов. Результаты ROC-анализа на выборке внешней валидации представлены на рисунке 3.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, значение AUC для прогнозирования летального исхода на внешней выборке составило 89,5 % [95 % ДИ 84,6–93,5 %]. При выборе порога классификации, соответствующего 4,9 %, чувствительность модели составила 93,8 %, а специфичность – 72,9 %. Высокая чувстви-

тельность свидетельствует о способности модели своевременно идентифицировать большинство пациентов с неблагоприятным исходом, что, учитывая клиническую значимость прогнозируемого события, подтверждает ее высокую диагностическую ценность. Тем не менее, обратной стороной высокой чувствительности является уровень ложноположительных прогнозов: примерно каждый четвертый пациент из общей когорты ошибочно классифицируется как относящийся к группе высокого риска, что потенциально может повлечь за собой дополнительную нагрузку на медицинский персонал, связанную с необходимостью более интенсивного наблюдения за такими пациентами.

Анализ кривых принятия решений (decision curve analysis) [17] позволяет количественно оценить, насколько применение нового метода (прогностической модели, лабораторного теста) полезно в реальной клинической практике. Ключевой идеей анализа принятия решений является поиск компромисса: ошибки метода (ложноположительный результат) неизбежно сопряжены с избыточной медицинской нагрузкой и необоснованными затратами, в то время как пропуск события (летального исхода) имеет серьезные клинические последствия.

Применительно к рассматриваемому методу компромисс выражается в соотношении, для скольких пациентов оправдано дополнительное наблюдение с целью

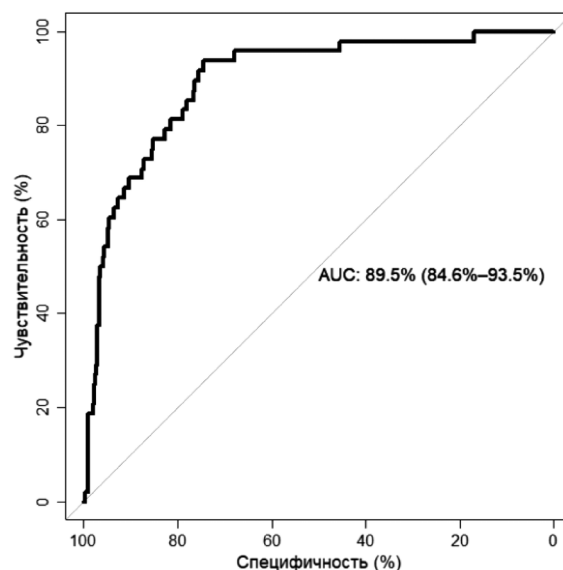


Рисунок 3. ROC-анализ модели прогноза на выборке внешней валидации

предотвращения одного летального исхода. Например, соотношение 1:20 означает, что проведение дополнительных консультаций, пересмотра лечения, и усиленного медицинского наблюдения у двадцати пациентов эквивалентно затратам, ассоциированным с одним летальным исходом, который можно было предотвратить.

Главным критерием клинической полезности модели в контексте анализа принятия решений является показатель «чистая польза». Данный показатель учитывает долю истинно- и ложноположительных прогнозов, а также произвольно определяемый коэффициент q , который показывает, сколько случаев избыточного наблюдения считается приемлемым допустить ради предотвращения одного летального исхода. Таким образом, соотношение польза/вред принимается равным $1 : q$ (например, при $q = 20$ считается оправданным проведение дополнительных консультаций у двадцати пациентов, чтобы не пропустить один летальный случай). Формула расчета чистой пользы выглядит следующим образом: $B = (TP/N) - (FP/N) \times (1/q)$, где B – чистая польза, TP – число истинно положительных прогнозов, FP – число ложноположительных прогнозов, N – общий размер выборки.

Изменение коэффициента q (от консервативного, например 1:5, до более чувствительного, например 1:20), фактически меняет порог срабатывания модели прогноза. Анализируя чистую пользу при разных порогах срабатывания модели и сравнивая стратегии («наблюдать всех», «не наблюдать никого» и «наблюдать по модели»), можно построить график (представлен на рисунке 4), и выбрать оптимальную тактику ведения пациентов.

Значения порога принятия решения более 50 % не рассматривается, поскольку в таких случаях стратегия сводится к рекомендации, что всем пациентам показано дополнительное медицинское наблюдение.

Как следует из данных, представленных на рисунке 4, стратегия наблюдения пациентов с использованием модели характеризуется положительной чистой пользой при всех порогах классификации. Например, при пороге классификации 15 % (эквивалентно соотношению польза/вред 1:5,7) чистая польза от использования модели составляет 0,05, что можно рассматривать как безошибочное прогнозирование 5 случаев будущего летального исхода на 100 пациентов без риска ложноположительных срабатываний модели. Результаты анализа кривых принятия решений свидетельствуют о клиниче-

ской целесообразности использования предложенного метода. Выбирая различные пороги классификации, можно адаптировать модель под изменяющуюся нагрузку на стационар при изменении эпидемиологической обстановки: в периоды высокой заполненности коечного фонда может быть целесообразным использование более высоких порогов классификации для более экономного использования доступных ресурсов.

Обсуждение. По результатам настоящего исследования разработана модель прогнозирования неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих противовирусное лечение ремдесивиром. Среди всех рассмотренных потенциальных предикторов, применение регрессии LASSO позволило отобрать минимальный набор предикторов, способный точно прогнозировать наступление неблагоприятного исхода. Следует отметить, что отобранные таким методом предикторы имеют патофизиологический смысл, поскольку по данным литературы являются лабораторным отражением тяжести патологических процессов, лежащих в основе тяжелого COVID-19. Например, высокий уровень СРБ может являться признаком системного воспаления, а ЛДГ – индикатором выраженности поражения легочной ткани [18, 19]. Несмотря на то, в исследовании поставлена задача оптимизации прогнозирования события без акцентов на объяснение патофизиологических роли предикторов, отобранный минимальный набор предикторов может быть понятно интерпретирован врачами и использоваться в рутинной клинической практике и без разработанной модели. Вместе с тем, разработанная модель позволяет связать значения комплекса предикторов с риском неблагоприятного исхода в специфической клинической ситуации, которой является противовирусная терапия ремдесивиром у пациентов с COVID-19.

Помимо непосредственной разработки модели, была проведена оценка ее производительности на внешних данных, а также анализ клинической применимости. Во внешних валидационных данных в том числе присутствовали пациенты, госпитализированные уже после завершения пандемии COVID-19 (вплоть до декабря 2025 года), что подчеркивает применимость прогностического метода в современных условиях.

Классические метрики, по которым обычно оценивают прогностические модели (AUC, чувствительность,

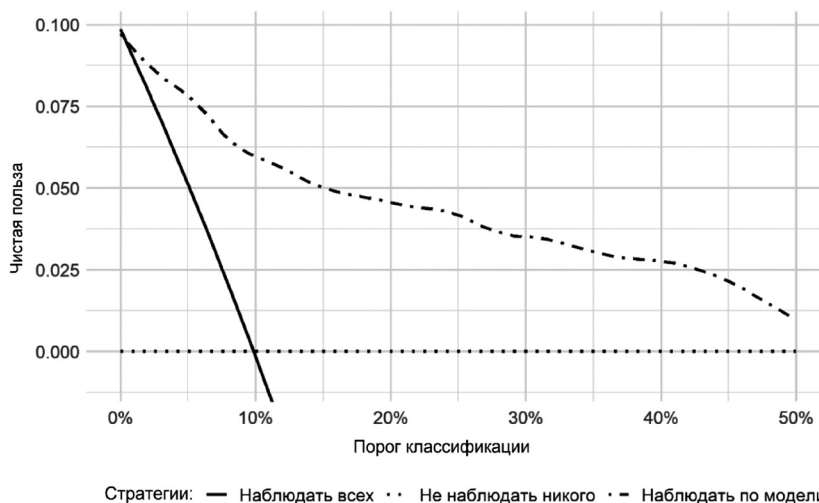


Рисунок 4. Чистая польза при различных порогах классификации

специфичность), не позволяют ответить на вопрос, насколько применение таких моделей оправдано в реальной практике с учетом потенциального ущерба от ложноположительных прогнозов. Для оценки клинической полезности модели был использован анализ принятия решений (decision curves analysis), который выводит исследование за рамки чистого статистического моделирования и приближает его к реальной клинической практике с конечным запасом медицинских ресурсов и возможностью наступления последствий ошибок метода.

Следует отметить, что разработанная модель предназначена для стратификации рисков неблагоприятного исхода у пациентов, которым уже проводится противовирусное лечение ремдесивиром. Таким образом, данная модель не может быть использована для принятия решения о назначении ремдесивира или, при высоком предсказанном риске, ни в коем случае не является обоснованием для отмены противовирусного лечения.

По результатам исследования разработана модель прогнозирования риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 и противовирусным лечением ремдесивиром, включающая СРБ, ЛДГ, Д-димеры в качестве предикторов. При диагностическом пороге риска 4,9 % характеристики производительности модели на внешних независимых данных составили: AUC 89,5 % [95 % ДИ 84,6 % – 93,5 %], чувствительность – 93,8 %, специфичность – 72,9 %. Разработанная номограмма позволяет применять модель прогнозирования риска в рутинной клинической практике. Целесообразность применения метода обоснована анализом принятия решения: при любом диагностическом пороге метод характеризуется преимуществом по сравнению с альтернативными стратегиями наблюдения.

Источник финансирования: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: авторы выражают благодарность администрации и медицинскому персоналу УЗ Брестская областная клиническая больница, УЗ Гомельская областная клиническая инфекционная больница, УЗ Городская клиническая инфекционная больница г. Минска, УЗ Могилевская клиническая больница № 1 за помощь в проведении данного исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Literatura/References

1. WHO COVID-19 dashboard / World Health Organization. – Electronic data. – Geneva: WHO, 2026. – Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. – Accessed: 09.03.2026.
2. COVID-19 epidemiological update – 14 March 2025 / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2025. – 31 p. – Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-177>. – Accessed: 09.03.2026.
3. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report / J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1813–1826. – doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
4. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With COVID-19 (September 2022) / A. Bhimraj, R. L. Morgan, A. H. Shumaker [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 78, № 7. – P. e250–e349. – doi: 10.1093/cid/ciac724.
5. Рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19: [утв. Приказом Министерства здравоохранения Респ. Беларусь,

21 июля 2021 г., № 900]. – Минск, 2021. – 75 с. Rekomendacii (vremennye) ob organizacii okazaniya medicinskoj pomoshchi pacientam s infekciej COVID-19 [Recommendations (temporary) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection]: [utv. Prikazom Ministerstva zdravoohraneniya Resp. Belarus', 21 iyulya 2021 g., № 900]. – Minsk, 2021. – 75 s. [In Russian].

6. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 / J. D. Goldman, D. C. B. Lye, D. S. Hui [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1827–1837. – doi: 10.1056/NEJMoa2015301.

7. Bálint, G. Omicron: increased transmissibility and decreased pathogenicity / G. Bálint, B. Vörös-Horváth, A. Széchenyi // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 151. – doi: 10.1038/s41392-022-01009-8.

8. Impact of SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants in patients requiring intensive care unit (ICU) admission for COVID-19, Northern Italy, December 2021 to January 2022 / A. Piralla, F. Mojoli, L. Pellegrinelli [et al.] // Respiratory Medicine and Research. – 2023. – Vol. 83. – P. 100990. – doi: 10.1016/j.resmer.2023.100990.

9. Prediction of in-hospital mortality with machine learning for COVID-19 patients treated with steroid and remdesivir / T. Kuno, Y. Sahashi, S. Kawahito [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2022. – Vol. 94, № 3. – P. 958–964. – doi: 10.1002/jmv.27393.

10. A Systematic Review of Predictor Composition, Outcomes, Risk of Bias, and Validation of COVID-19 Prognostic Scores / K. S. Appel, R. Geisler, D. Maier [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 78, № 4. – P. 889–899. – doi: 10.1093/cid/ciad618.

11. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19 / Ó. M. Peiró, A. Carrasquer, R. Sánchez-Gimenez [et al.] // Biomarkers. – 2021. – Vol. 26, № 2. – P. 119–126. – doi: 10.1080/1354750X.2021.1874052.

12. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19 / S. Jimeno, P. S. Ventura, J. M. Castellano [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2021. – Vol. 51, № 1. – P. e13404. – doi: 10.1111/eci.13404.

13. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U. S. Hospital Network / M. A. Hundt, Y. Deng, M. M. Ciarleglio [et al.] // Hepatology. – 2020. – Vol. 72, № 4. – P. 1169–1176. – doi: 10.1002/hep.31487.

14. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study / Y. Zhu, J. Zhang, Y. Li [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. e0248671. – doi: 10.1371/journal.pone.0248671.

15. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study / Z. Tao, J. Xu, W. Chen [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1478–1488. – doi: 10.1002/jmv.26444.

16. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort / J. L. Atkins, J. A. H. Masoli, J. Delgado [et al.] // The Journal of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2020. – Vol. 75, № 11. – P. 2224–2230. – doi: 10.1093/gerona/glaa183.

17. Krasko, O. V., Reutovich M. Yu., Ivanov A. V. Prediction and decision-making based on nonlinear risks model in stomach cancer treatment // Informatics. – 2024. – T. 21, № 1. – P. 65–82. – doi: 10.37661/1816-0301-2024-21-1-65-82.

18. Mehta, P. Is severe COVID-19 a cytokine storm syndrome: a hyperinflammatory debate / P. Mehta, D. C. Fajgenbaum // Current Opinion in Rheumatology. – 2021. – Vol. 33, № 5. – P. 419–430. – doi: 10.1097/BOR.0000000000000822.

19. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study / Y. Han, H. Zhang, S. Mu [et al.] // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 11245–11258. – doi: 10.18632/aging.103372.

Поступила 12.03.2026 г.