

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Носков Алексей Андреевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЭКСПРЕСС-ШКАЛ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Заболотских Игорь Борисович

Краснодар — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЭКСПРЕСС-ШКАЛЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (обзор литературы)	13
1.1. Клиническая значимость раннего прогноза неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19	13
1.2. Экспресс-шкалы REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS как инструменты ранней оценки состояния.....	16
1.3. Прогностическая способность экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS при определении риска наступления летального исхода у пациентов с COVID-19	20
1.3.1. Временные характеристики летального исхода и их значение для прогностической оценки.....	26
1.4. Прогностическая способность экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в отношении сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19	28
1.4.1. Сроки развития сепсиса и септического шока и методологические особенности их оценки	33
1.5. Разработка и валидация прогностических моделей для определения риска летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19	36
1.6. Резюме	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
2.1. Общая характеристика исследования	41
2.2. Оценка прогностической способности экспресс-шкал и времени до наступления исходов.....	42
2.3. Разработка и темпоральная внешняя валидация прогностических моделей	45

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Оценка дискриминационной способности экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в прогнозировании летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19	47
3.2. Анализ кумулятивной вероятности наступления летального исхода	54
3.3. Оценка дискриминационной способности экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в прогнозировании сепсиса и септического шока у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19	56
3.3.1 Оценка дискриминационной способности экспресс-шкал в прогнозировании сепсиса	57
3.3.2 Оценка дискриминационной способности экспресс-шкал в прогнозировании септического шока	60
3.4. Анализ кумулятивной вероятности возникновения сепсиса и септического шока	65
3.5. Разработка и валидация моделей для прогнозирования летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19	68
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
Выводы	108
Практические рекомендации.....	109
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, впервые выявленная в 2019 г. Ухань (провинция Хубэй, Китай), в короткие сроки привела к пандемии заболевания НКИ COVID-19 (новая коронавирусная инфекция coronavirus disease 2019) [53]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в Российской Федерации на конец февраля 2026 года было зарегистрировано около 404 тыс. летальных исходов, связанных с инфекцией SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [59].

Высокая нагрузка на стационары, в том числе на отделения реанимации и интенсивной терапии, обусловила необходимость быстрых и воспроизводимых методов оценки тяжести состояния и стратификации риска. Несмотря на официальное завершение пандемии Всемирной организацией здравоохранения, COVID-19 сохраняет клиническую значимость: тяжёлые формы продолжают встречаться у пациентов старших возрастных групп и лиц с выраженной коморбидностью, а неблагоприятные исходы, включая септические осложнения, остаются актуальной проблемой [98].

В клинической практике для первичной и динамической оценки тяжести состояния широко применяются оценочные экспресс-шкалы, основанные на рутинно доступных физиологических показателях [24, 108]. Одновременно с этим клинический фенотип COVID-19 и подходы к терапии изменялись во времени вследствие эволюции вариантов SARS-CoV-2, внедрения новых методов лечения и роста популяционного иммунитета. В таких условиях устойчивость прогностических характеристик клинических инструментов при переносе результатов между различными периодами клинической практики и популяциями пациентов требует дальнейшего изучения [25, 117]. Существующие COVID-специфичные прогностические модели нередко требуют лабораторных показателей и/или сложных вычислений, что ограничивает их применимость для

быстрого принятия решений в условиях ОРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии) [16, 123].

В этой связи актуальными являются оценка прогностической способности распространённых экспресс-шкал в отношении летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19; анализ времени до наступления указанных исходов; разработка и внешняя валидация прогностических моделей для указанных исходов. Получение таких данных может повысить обоснованность ранней стратификации риска, оптимизировать маршрутизацию пациентов и способствовать своевременной коррекции интенсивной терапии.

Степень разработанности темы исследования

Для оценки тяжести состояния и прогнозирования ухудшения у пациентов с COVID-19 применяются как универсальные шкалы (NEWS/NEWS2, REMS), так и COVID-специфичные модели (например, 4C, COVID-GRAM). Экспресс-шкалы обладают преимуществами скорости и доступности: их расчёт возможен на основе показателей, фиксируемых при первичном осмотре, без ожидания лабораторных результатов.

Шкала REMS (Rapid Emergency Medicine Score) является дополненной шкалой RAPS (Rapid Acute Physiology score), используется для оценки риска летального исхода у пациентов, не подлежащих оперативному вмешательству [60]. Включает в себя 6 показателей: возраст пациента; среднее артериальное давление; частоту сердечных сокращений; частоту дыхательных движений; насыщение крови кислородом, измеренное при помощи пульсоксиметрии; уровень сознания по шкале ком Глазго.

Другая шкала — NEWS (National Early Warning Score), авторства Королевской коллегии врачей Великобритании [50], служит для первичной и динамической оценки тяжести состояния пациентов. В этой шкале используются 7 показателей включающие в себя частоту дыхательных движений; насыщение крови кислородом, измеренное при помощи пульсоксиметрии; потребность в оксигенотерапии; температуру тела; систолическое артериальное давление;

частоту сердечных сокращений и уровень сознания по шкале AVPU (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive). Шкала NEWS2 является модификацией NEWS [99], развивая идею стратификации пациентов на группы риска, однако, при достаточной схожести со своей предшественницей, не является её копией в полном понимании этого слова.

Шкала qSOFA (quick Sepsis Related Organ Failure Assessment) была разработана в качестве упрощенной версии шкалы SOFA в рамках концепции «Сепсис-3» в 2016 году для оценки риска летального исхода у пациентов с подозрением на наличие инфекции и/или сепсиса [113]. Течение новой коронавирусной инфекции относительно часто сопровождается присоединением сепсиса, вследствие чего прогностическая способность этой шкалы на данный момент интенсивно изучается. Шкала оценивает 3 показателя: наличие измененного сознания, частоту дыхательных движений и систолическое давление.

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS, Systemic inflammatory response syndrome) [22] возникает у пациентов с тяжелым течением инфекционных заболеваний, диагностируется при наличии более чем одного из перечисленных симптомов: температура тела $< 36,0^{\circ}\text{C}$ или $> 38,0^{\circ}\text{C}$; частота дыхания > 20 в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.; частота сердечных сокращений > 90 ударов в минуту; количество лейкоцитов $< 4000/\text{мл}$ или $> 12000/\text{мл}$ или более 10 % незрелых форм.

Несмотря на широкое применение указанных инструментов, данные об их прогностической ценности у пациентов с COVID-19 в ОРИТ остаются неоднородными и во многих работах ограничиваются оценкой летального исхода без анализа сроков наступления событий [4]. Сведения о прогностической способности экспресс-шкал в отношении сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19 представлены фрагментарно; редко анализируется время до развития септических осложнений и до летального исхода. Кроме того, доступные данные о прогностической эффективности экспресс-шкал и критериев у пациентов с COVID-19 получены в гетерогенных популяциях и клинических условиях, что требует дополнительной проверки их применимости к конкретным клиническим

ситуациям [67, 122]. Указанные пробелы определили необходимость выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшить прогностическую способность экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в прогнозировании летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в условиях ОРИТ, а также разработать и валидировать прогностические модели для указанных исходов.

Задачи исследования

1. Изучить прогностическую способность экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS для определения риска развития летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

2. Уточнить сроки наступления летального исхода от момента поступления пациента в ОРИТ.

3. Изучить прогностическую способность экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS для риска развития сепсиса и септического шока у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

4. Уточнить сроки развития сепсиса и септического шока от момента поступления пациента в ОРИТ.

5. Разработать и валидировать прогностические модели для определения риска летального исхода, возникновения сепсиса и септического шока.

Научная новизна исследования

1. Установлено, что среди исследованных экспресс-шкал REMS обладает наибольшей дискриминационной способностью при прогнозировании летального исхода и септического шока у пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ, тогда как ни одна из изученных шкал не обеспечивает удовлетворительного прогнозирования сепсиса.

2. Установлено, что исходная оценка по REMS связана не только с вероятностью наступления летального исхода, сепсиса и септического шока, но и со временем до развития указанных событий: у пациентов с более высоким уровнем риска (REMS >4) неблагоприятные исходы наступают раньше, при этом прогностическое влияние исходной оценки на развитие сепсиса и септического шока снижается с течением времени.
3. Определено, что совокупность возраста, SpO₂, частоты дыхательных движений и уровня сознания по ШКГ позволяет осуществлять раннее прогнозирование летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ.
4. Установлено, что при временной валидации разработанная модель прогнозирования летального исхода сохраняет удовлетворительную дискриминационную способность и приемлемую калибровку, тогда как модели сепсиса и септического шока характеризуются снижением прогностической точности и нарушением калибровки, что определяет необходимость их дополнительной адаптации и валидации.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о прогностической ценности экспресс-шкал у пациентов с COVID-19, находящихся в условиях ОРИТ. Полученные результаты уточняют роль REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в оценке риска различных неблагоприятных исходов и показывают, что информативность экспресс-шкал зависит от конкретного прогнозируемого события. Существенное теоретическое значение имеет анализ временных характеристик наступления неблагоприятных исходов. Полученные данные позволяют рассматривать экспресс-шкалы не только как инструменты оценки вероятности события, но и как способ выделения пациентов с риском более раннего наступления неблагоприятного исхода. Работа также дополняет представления о необходимости оценки не только дискриминационной

способности прогностических моделей, но и их калибровки. Это имеет особое значение при переносе модели на отличающуюся по временному периоду когорту.

Практическая значимость работы заключается в уточнении прогностической ценности экспресс-шкал при первичной стратификации риска у пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ и в разработке прогностических моделей, основанных на рутинно доступных клинико-физиологических показателях.

Полученные результаты позволяют выделять группы пациентов высокого риска с повышенным риском летального исхода и септического шока.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование. В него включены пациенты в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные с диагнозом COVID-19 в отделения анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с апреля 2020 года по февраль 2022 года ($n = 870$). Исследование выполнено в два этапа: (1) оценка прогностической способности экспресс-шкал в прогнозировании летального исхода, сепсиса и септического шока и анализ времени до наступления исходов; (2) разработка и внешняя валидация прогностических моделей для указанных исходов. Диагноз COVID-19 основывали на данных медицинской документации и результатах ПЦР-диагностики; исходы фиксировали по дате события в электронной истории болезни. Балльные оценки по шкалам рассчитывали ретроспективно по данным, зафиксированным при поступлении в ОРИТ. Диагнозы сепсиса/септического шока использовали в формулировке лечащих врачей без ретроспективной реклассификации.

На первом этапе применяли непараметрические методы; ROC-анализ с оценкой AUC, 95% ДИ, чувствительности/специфичности и индекса Youden для определения оптимальных порогов; анализ Каплана–Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса с расчётом отношений рисков (ОР) и 95% ДИ.

На втором этапе использовали многофакторную логистическую регрессию; оценивали дискриминацию (AUC, bootstrap-скорректированный C-index), калибровку (intercept/slope, калибровочная диаграмма, Emax/Eavg) и точность вероятностных предсказаний (Brier score) с бутстреп-оценкой доверительных интервалов. Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$; обработку данных выполняли в MedCalc (первый этап) и R (второй этап).

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка по REMS > 4 баллов ассоциирована с высоким риском летального исхода и возникновением септического шока у пациентов с COVID-19.
2. Оценка по REMS > 4 баллов достоверно дифференцирует пациентов с риском раннего наступления летального исхода и возникновения сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19; отмечается снижение эффекта с течением времени для сепсиса и септического шока.
3. Разработанная и валидированная на внешней выборке модель демонстрирует высокую дискриминационную способность и стабильную калибровку при прогнозировании летального исхода у пациентов с COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений и количеством анализируемых признаков у каждого пациента, репрезентативностью выборки, применением современных методов статистического анализа, наличием группы внешней валидации.

Результаты исследования доложены и обсуждены на Форуме анестезиологов-реаниматологов России (Москва, 2021); XIX Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (онлайн-формат, 2022); межрегиональной научно-практической конференции «Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего» (Краснодар, 2022); XX Всероссийской

научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2023); XXII Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2025) и XXIII Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2026).

Внедрение результатов

Рекомендации, основанные на результатах исследования, используются в практической деятельности отделения анестезиологии и реанимации №2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства Здравоохранения Краснодарского края.

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн и методология исследования, проведен сбор и статистический анализ первичного клинического материала. Им лично осуществлялись оценка пациентов по экспресс-шкалам, разработка и валидация моделей прогнозирования летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с НКИ COVID-19.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 7 работ отечественных авторов и 120 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 17 таблицами.

ГЛАВА 1. ЭКСПРЕСС-ШКАЛЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Клиническая значимость раннего прогноза неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у части пациентов сопровождается развитием тяжёлой дыхательной недостаточности, системной воспалительной реакции, полиорганной дисфункции и других осложнений, требующих лечения в условиях ОРИТ [7]. Именно в данной категории больных наблюдается наиболее высокий риск развития неблагоприятных исходов, что определяет особую значимость своевременной оценки прогноза в клинической практике.

Для интерпретации результатов настоящего исследования необходимо учитывать, что пациенты включались в работу в условиях отечественной системы здравоохранения и лечились в соответствии с действовавшими на соответствующий период временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [2, 3] и рекомендациями ФАР [1]. Эти документы регламентировали подходы к диагностике, маршрутизации, оценке тяжести заболевания, респираторной поддержке, противовоспалительной, антикоагулянтной и антибактериальной терапии. Следовательно, прогностическая способность экспресс-шкал в настоящей работе оценивалась не в абстрактной популяции пациентов с COVID-19, а в конкретном клиническом контексте российской реанимационной практики периода пандемии.

В условиях интенсивной терапии ранняя прогностическая оценка необходима для объективизации тяжести состояния пациента, определения

приоритетов лечебно-диагностической тактики, принятия решений об интенсификации мониторинга и более обоснованного распределения ресурсов. Клиническое состояние пациентов с COVID-19 может быстро изменяться, а выраженность нарушений на момент первичной оценки не всегда в полной мере отражает дальнейшее течение заболевания. В связи с этим применение стандартизированных подходов к стратификации риска представляет важную задачу не только для науки, но и для клинической практики [32, 56, 111].

Необходимость стандартизированной оценки риска обусловлена также значительной гетерогенностью пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии [42, 88]. На вероятность неблагоприятного исхода могут влиять возраст, выраженность дыхательных нарушений, уровень сознания, гемодинамические изменения, сопутствующая патология, а также особенности течения инфекционного процесса и присоединившихся осложнений. В этих условиях опора исключительно на клинический опыт врача, несмотря на его высокую значимость, не всегда обеспечивает достаточную точность прогностической оценки.

Среди неблагоприятных исходов/событий у пациентов с COVID-19 в условиях интенсивной терапии особое клиническое значение имеют летальный исход, сепсис и септический шок. Летальный исход является одной из наиболее значимых и клинически однозначных конечных точек, широко используемой в исследованиях прогностической направленности [86]. Сепсис и септический шок, в свою очередь, ассоциированы с выраженной органной дисфункцией, ухудшением прогноза и высокой нагрузкой на ресурсы и персонал ОРИТ, что определяет необходимость их своевременного выявления и прогнозирования [27, 104].

У пациентов с COVID-19 развитие сепсиса и септического шока представляет особый интерес в связи со сложным взаимодействием инфекционного процесса, дыхательной недостаточности, системной воспалительной реакции и вторичных осложнений [27]. Указанные состояния могут сопровождаться быстрым ухудшением состояния больного, что повышает требования к раннему выявлению пациентов с повышенным риском их возникновения и делает прогностическую оценку важным элементом тактики лечения [104].

Прогностическая оценка в интенсивной терапии не должна ограничиваться только определением вероятности наступления неблагоприятного события. Для принятия решений принципиально важен и временной аспект [29, 79]. Анализ временных характеристик позволяет дополнительно оценивать динамику риска и определять периоды, в которые неблагоприятные исходы развиваются чаще. Эти сведения могут использоваться для прогнозирования на различных этапах пребывания пациента в стационаре.

Одинаковая частота неблагоприятных исходов не всегда означает одинаковую тяжесть состояния групп. Более раннее развитие событий может свидетельствовать о более тяжёлом исходном состоянии пациентов [101]. Поэтому в настоящем исследовании отдельно оценивались сроки наступления летального исхода, а также развития сепсиса и септического шока.

Сопоставление временных характеристик осложняется различиями в методологии исследований [67]. В качестве точки отсчёта времени до события в разных работах используются начало проявления симптомов, госпитализация, поступление в отделение интенсивной терапии. Различается и продолжительность наблюдения. Дополнительную проблему создают различия в критериях определения и регистрации конечных точек, особенно при исследовании сепсиса и септического шока. Всё это ограничивает непосредственное сопоставление результатов разных исследований и их переносимость на конкретную популяцию пациентов [51].

Раннее прогнозирование у пациентов с COVID-19 при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации имеет значимое практическое значение для оценки риска летального исхода, сепсиса и септического шока. При этом важна не только вероятность развития события, но и время его наступления. В связи с этим далее рассматриваются экспресс-шкалы REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS, их структура и прогностические возможности.

1.2. Экспресс-шкалы REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS как инструменты ранней оценки состояния

В интенсивной терапии для первичной оценки состояния пациентов широко используются шкалы экспресс-оценки, основанные на физиологических показателях, доступных при обычном, «прикроватном», осмотре [24, 118]. Их применение не требует сложных вычислений и чаще всего не требует знания лабораторных показателей пациента. У пациентов с НКИ COVID-19 такие инструменты могут применяться для первоначальной стратификации риска. Вместе с тем их прогностические характеристики могут разительно различаться в зависимости от выбранной конечной точки [121].

В исследование включены REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS. Указанные инструменты используются для оценки состояния и прогноза пациентов с различными диагнозами (терапевтические, инфекционные). Между ними имеются различия в первоначальном назначении, составе показателей и клинических условиях применения, поэтому эффективность каждой шкалы при прогнозировании выбранных исходов оценивали отдельно.

REMS (Rapid Emergency Medicine Score) разработана для быстрой оценки тяжести состояния и прогноза в условиях экстренной медицинской помощи [60]. Расчёт основан на клинико-физиологических показателях и возрасте пациента. Все необходимые параметры определяются при первичном осмотре [112]. При COVID-19 использование REMS представляет интерес в связи с возможностью одновременной оценки показателей, отражающих дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, а также общего физиологического состояния. При тяжёлом течении инфекции патологические изменения могут затрагивать дыхательную систему, гемодинамику и уровень сознания, поэтому REMS характеризует преимущественно общую тяжесть состояния пациента, а не отдельный механизм заболевания.

NEWS (National Early Warning Score) предназначена для раннего выявления клинического ухудшения на основании стандартных физиологических показателей [50, 106]. Полученная оценка используется для выявления пациентов, которым требуется усиленное наблюдение или изменение лечебной тактики (например, перевод в ОРИТ). К преимуществам NEWS относятся стандартизированный подход и простота применения [126].

У пациентов с НКИ COVID-19 шкала NEWS может использоваться для первичной оценки признаков ухудшения, в том числе связанных с нарушением дыхательной функции [84]. При этом прогностическое значение отдельных показателей определяется клинической ситуацией. NEWS первоначально создавалась для раннего выявления ухудшения состояния, но не для прогнозирования летального исхода, сепсиса или септического шока при COVID-19, поэтому результаты исследований, полученные в других популяциях, требуют осторожной интерпретации и, возможно, валидации при переносе на пациентов с COVID-19 [111].

NEWS2 представляет собой модифицированный вариант NEWS, сохранивший основную суть раннего выявления клинического ухудшения, но дополненный изменениями, направленными на повышение практической применимости в отдельных группах пациентов (в частности, с обструктивными заболеваниями легких) [99]. В исследованиях по НКИ COVID-19 NEWS2 часто используют для первичной оценки состояния благодаря её ориентации на физиологические показатели, особенно значимые при респираторной патологии.

Несмотря на схожесть NEWS и NEWS2, их прогностические характеристики не следует считать идентичными по умолчанию. Различия в алгоритме оценки могут приводить к неодинаковым результатам в зависимости от анализируемого исхода и характеристик популяции. Поэтому в рамках сравнительных исследований целесообразно рассматривать NEWS и NEWS2 как самостоятельные инструменты, требующие отдельной оценки [111].

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) предложена как простой инструмент для выявления пациентов с инфекцией, имеющих

повышенный риск неблагоприятного исхода [113]. Для её расчёта требуется небольшое число клинических показателей, при этом лабораторные данные не используются — благодаря этому qSOFA получила широкое распространение в научных работах, включая работы с участием пациентов с НКИ COVID-19 [19, 61, 77].

При оценке результатов qSOFA при прогнозировании сепсиса и септического шока следует учитывать особенности самой шкалы: используемые в ней признаки отражают тяжесть состояния и наличие органной дисфункции при инфекции. Это может создавать риск инкорпорационного смещения при оценке прогностической способности для исходов, имеющих сходное клиническое содержание [127]. Небольшое число оцениваемых параметров облегчает применение qSOFA, но одновременно ограничивает её чувствительность и прогностическую ценность [95].

Критерии SIRS традиционно применяются для выявления системной воспалительной реакции [113]. Их расчёт прост и не требует сложных исследований, поэтому критерии могут использоваться уже на раннем этапе обследования. При НКИ COVID-19 критерии SIRS также могут применяться как инструмент первичной оценки [84]. Вместе с тем прогностические возможности SIRS ограничены невысокой специфичностью: признаки системной воспалительной реакции могут наблюдаться при различных патологических состояниях [61]. Для пациентов с COVID-19 это особенно существенно, поскольку выраженность воспалительного ответа не всегда соответствует риску конкретного неблагоприятного исхода — это значит, что результаты сравнения SIRS с другими экспресс-шкалами необходимо оценивать с учётом конкретной конечной точки.

Для анализа были выбраны REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS. Эти инструменты широко используются в исследованиях, посвящённых прогнозированию неблагоприятных исходов при COVID-19 и других инфекционных состояниях. Расчёт всех шкал возможен на основании показателей, которые обычно фиксируются при поступлении пациента в ОПИТ. Кроме того, они представляют разные подходы к оценке состояния: REMS учитывает общую

физиологическую тяжесть и возраст; NEWS и NEWS2 предназначены прежде всего для раннего выявления клинического ухудшения; qSOFA ориентирована на признаки органной дисфункции при инфекции; SIRS характеризует системную воспалительную реакцию. Сравнительная характеристика экспресс-шкал по оцениваемым показателям приведена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Сравнительная характеристика экспресс-шкал по оцениваемым показателям

Параметры	Шкалы				
	REMS	NEWS	NEWS2	qSOFA	SIRS
Возраст (годы)	+				
Среднее АД (мм рт. ст.)	+				
Систолическое АД (мм рт. ст.)		+	+	+	
ЧСС (в мин)	+	+	+		+
ЧДД (в минуту)	+	+	+	+	+
SpO ₂ (%)	+	+	+		
Нарушение сознания (ШКГ)	+			+	
Нарушение сознания (AVPU)		+	+		
Потребность в оксигенации		+	+		
t тела (°C)		+	+		+
Лейкоциты					+
Примечание – АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO ₂ – насыщение артериальной крови кислородом; ШКГ – шкала ком Глазго; AVPU – alert (в сознании), verbal (реакция на речь), pain (реакция на болевой стимул), unresponsive (не реагирует); знаком «+» отмечены показатели, включенные в оценку соответствующей шкалой.					

Анализ структуры шкал показывает, что REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS опираются на частично перекрывающиеся, но не идентичные параметры. Общими для большинства из них являются показатели дыхания, гемодинамики и общего клинического статуса, однако возраст включен только в

REMS, потребность в оксигенации — в NEWS и NEWS2, а лейкоцитарный показатель — только в SIRS.

Экспресс-шкалы REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS представляют собой доступные инструменты ранней клинической оценки, различающиеся по структуре и предполагаемой области применения. Эти различия определяют как их потенциальные преимущества, так и ограничения при использовании у пациентов с НКИ COVID-19 в условиях ОПИТ. Таким образом, сравнительный анализ прогностической способности указанных шкал должен проводиться не в общем виде, а применительно к конкретным клинически значимым исходам. Наиболее полно в опубликованной литературе представлены данные об их использовании для прогнозирования летального исхода, что мы и рассмотрим в следующем подразделе.

1.3. Прогностическая способность экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS при определении риска наступления летального исхода у пациентов с COVID-19

Наиболее полно в опубликованной литературе у пациентов с COVID-19 изучена прогностическая способность экспресс-шкал именно в отношении летального исхода [20, 82, 121]. Это связано как с высокой клинической значимостью данной конечной точки, так и с относительной однозначностью ее регистрации по сравнению с более сложными синдромными исходами, такими как сепсис и септический шок. В большинстве исследований летальность использовалась как основной или один из основных неблагоприятных исходов, что позволило накопить сравнительно большой объем данных по применению REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в разных клинических условиях. Вместе с тем даже для этой, наиболее изученной конечной точки, результаты отдельных

работ остаются неоднородными, что требует осторожной интерпретации и учета особенностей включенных когорт [4].

При анализе отдельных исследований обращает на себя внимание то, что сравниваемые шкалы нередко демонстрируют различную прогностическую ценность в зависимости от клинической ситуации. В работах, выполненных в условиях приемного отделения или на смешанных стационарных выборках, NEWS и NEWS2 часто показывали удовлетворительную способность к стратификации риска, особенно в отношении раннего клинического ухудшения и госпитальной летальности. Так, в исследованиях Bradley и соавт. (2020) показано, что при прогнозировании летального исхода в течение 72 часов AUC шкалы NEWS2 с порогом отсечения более 5 баллов составляет 0,78 [121], в работе Myrstad и соавт. (2020) при прогнозировании летального исхода с порогом отсечения $NEWS2 \geq 6$ $AUC = 0,790$ [55], Baker и соавт. (2021) [56] демонстрируют для NEWS2 $AUC = 0,71$. Таким образом, мы видим, что в большом количестве исследований было показано, что NEWS2 может использоваться как инструмент первичной оценки риска у госпитализированных пациентов с COVID-19. В то же время в ряде работ, ориентированных на более тяжелые когорты или на прямое сравнение нескольких скоринговых систем, идентичные или лучшие результаты демонстрировали другие интегральные шкалы, включающие более широкий набор физиологических показателей (4C, CURB-65, SEWS, REMS, PSI) [20, 46, 103]. Это указывает на то, что универсального лидирующего инструмента для всех клинических ситуаций в литературе не сформировалось, а сравнительная эффективность шкал зависит от структуры популяции и выбранной конечной точки.

Существенным преимуществом настоящего обзора литературы является то, что разнородные данные отдельных публикаций были дополнительно систематизированы в рамках собственного систематического обзора и метаанализа [4]. Систематический обзор и метаанализ были составлены в соответствии с рекомендациями и чек-листом PRISMA [110]. Протокол исследования был зарегистрирован в PROSPERO (CRD420250455693).

По результатам отбора в анализ было включено 60 наблюдательных исследований (преимущественно когортных и ретроспективных) [5, 6, 8, 9, 10, 13, 16, 17, 19, 20, 24, 26, 30, 31, 33, 37, 38, 40, 41, 45, 46, 47, 49, 55, 57, 58, 61, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 89, 90, 91, 92, 93, 102, 103, 105, 107, 109, 114, 115, 119, 120, 124] с общим числом пациентов 619 494. Это позволило получить обобщённую оценку прогностической способности шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в отношении наиболее часто изучаемых неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19.

Результаты метаанализа оценочных экспресс-шкал в прогнозировании госпитальной летальности приведены в таблице 1.2.

Эти результаты позволяют рассматривать REMS как наиболее перспективный из анализируемых экспресс-инструментов для раннего прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19.

Таблица 1.2 – Результаты метаанализа оценочных экспресс-шкал в прогнозировании госпитальной летальности

Шкала	Количество исследований	AUC	95% ДИ	I^2 (%)	Q-тест Кокрейна
NEWS	17	0,782	0,737–0,827	98,32	$p < 0,0001$
NEWS2	20	0,749	0,710–0,787	99,56	$p < 0,0001$
REMS	16	0,808	0,776–0,839	96,03	$p < 0,0001$
qSOFA	32	0,722	0,680–0,764	99,43	$p < 0,0001$
SIRS	7	0,662	0,596–0,728	96,22	$p < 0,0001$
Примечание – AUC – Area Under Curve; 95% ДИ —95%-й доверительный интервал (95% Confidence Interval); I^2 – критерий гетерогенности Хиггинса (Higgins' I^2 statistic).					

Наиболее полно в опубликованной литературе были представлены данные по прогнозированию госпитальной летальности. В рамках метаанализа показано, что среди анализируемых инструментов наибольшую прогностическую ценность для летального исхода продемонстрировала шкала REMS (AUC = 0,808; 95% ДИ 0,776–0,839), тогда как наименьшая оценка была получена для критериев SIRS (AUC =

0,662; 95% ДИ 0,596–0,728). Шкалы NEWS, NEWS2 и qSOFA продемонстрировали удовлетворительную дискриминационную способность (диапазон AUC 0,722–0,782).

Вероятное преимущество REMS представляется клинико-патофизиологически объяснимым. В отличие от более узких инструментов, эта шкала сочетает возраст, показатели гемодинамики, дыхания, оксигенации и уровень сознания, то есть отражает не один изолированный компонент состояния, а общую физиологическую тяжесть пациента. Для тяжелого течения COVID-19 такая интегральная оценка может быть особенно полезной, поскольку исход определяется не только выраженностью дыхательной недостаточности, но и степенью системной декомпенсации, нарушением сознания, сопутствующей возрастной уязвимостью и сочетанием нескольких витальных расстройств [33, 49]. NEWS и NEWS2, несмотря на широкое практическое применение, преимущественно предназначены для раннего выявления ухудшения состояния. qSOFA и критерии SIRS основаны на меньшем числе клинических признаков и ориентированы на другие аспекты оценки пациента. Поэтому их прогностические характеристики при прогнозировании летального исхода у пациентов с COVID-19 могут отличаться от показателей REMS.

Опубликованные данные по прогнозированию летального исхода также неоднородны. Исследования различались по возрасту и тяжести пациентов, маршрутизации, уровню медицинской помощи, времени расчёта шкал и продолжительности наблюдения. Кроме того, использовались разные конечные точки: внутригоспитальная или краткосрочная летальность, потребность в лечении в ОРИТ и комбинированные исходы. Эти различия затрудняют непосредственное сопоставление значений AUC между исследованиями. Поэтому даже обобщённые метааналитические оценки требуют осторожной интерпретации при переносе на конкретную клиническую популяцию [105]. Именно это особенно важно для реанимационных когорт, где диапазон тяжести уже изначально сужен и различия между шкалами могут проявляться иначе, чем в смешанных стационарных выборках.

Отдельного внимания заслуживает вопрос о роли NEWS и NEWS2. С одной стороны, эти шкалы получили очень широкое распространение в исследованиях пациентов с COVID-19, особенно на этапе госпитализации и первичной оценки тяжести состояния. С другой стороны, имеющиеся данные не позволяют уверенно говорить о превосходстве NEWS2 над NEWS или REMS в отношении летального исхода во всех клинических сценариях. В исследованиях Myrstad и соавт. (2020) [55], Baker и соавт. (2021) [56], Endo и соавт. (2023) [109] шкала NEWS2 продемонстрировала хорошую способность прогнозировать неблагоприятные исходы, однако при сравнении с другими системами раннего предупреждения её показатели нередко оказывались сопоставимыми. Это имеет принципиальное значение для корректной оценки опубликованных данных: широкое распространение NEWS2 не означает наличия убедительно доказанного универсального превосходства, а её практическая ценность во многом определяется характеристиками исследуемой популяции и тем, какой именно исход рассматривается.

Сходные ограничения характерны и для критериев SIRS. К их безусловным достоинствам относятся простота применения и возможность быстрой оценки риска без сложных вычислений, однако именно структурная упрощённость этих инструментов может снижать глубину прогностической оценки [13, 61]. Вместе с тем в ряде исследований qSOFA показывала лишь умеренную либо низкую прогностическую способность в отношении летального исхода у пациентов с COVID-19 [13, 65, 73, 74], а критерии SIRS, как правило, демонстрировали худшие результаты по сравнению с более современными шкалами раннего предупреждения. Вероятное объяснение состоит в том, что qSOFA основана на очень ограниченном наборе признаков и потому может недостаточно точно отражать промежуточные степени тяжести состояния, тогда как SIRS в большей степени фиксирует сам факт системной воспалительной реакции, но менее тесно связана непосредственно с вероятностью смерти. В связи с этим при анализе литературных данных qSOFA и SIRS целесообразно рассматривать прежде всего

как доступные инструменты скрининга, а не как наиболее точные системы раннего прогноза летального исхода у больных COVID-19.

Необходимо также учитывать, что в большинстве работ прогностическая способность экспресс-шкал в отношении летального исхода оценивалась преимущественно по показателям дискриминации, прежде всего по AUC. Такой подход действительно позволяет сопоставлять способность разных инструментов разделять пациентов по уровню риска наступления события, однако сам по себе он не обеспечивает исчерпывающей оценки клинической пригодности шкалы [28, 36]. Во-первых, одинаковые или близкие значения AUC не исключают существенных различий по чувствительности и специфичности при использовании конкретных пороговых значений. Во-вторых, показатель дискриминации не отражает, насколько рассчитанные вероятности согласуются с фактической частотой неблагоприятных исходов в анализируемой когорте. Наконец, бинарная оценка летального исхода не учитывает временную структуру риска, тогда как для клинической практики важно знать не только вероятность смерти, но и сроки ее возможного наступления. При этом имеющиеся примеры показывают потенциальную клиническую полезность такого подхода: в исследовании Jang и соавт. (2020) [84] кумулятивный риск 28-дневной летальности оценивался с использованием кривых Каплана–Мейера при стратификации пациентов по NEWS (AUC [NEWS] = 0,867 против AUC [qSOFA] = 0,779; AUC [SIRS] = 0,639; выживание достоверно короче при $NEWS \geq 7$); в работе Toker и соавт. (2022) [94] анализ Каплана–Мейера применялся для оценки 1-месячной летальности в группах qSOFA, qCSI и CURB-65, в результате были получены данные о достоверно меньшем времени выживания у пациентов с qSOFA > 2, qCSI = 10-12 и CURB-65 = 3-5. Именно поэтому анализ литературы по шкалам в отношении летальности логично дополнять отдельным рассмотрением временных характеристик исхода.

Таким образом, опубликованные данные свидетельствуют о том, что экспресс-шкалы REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS обладают различной прогностической способностью в отношении летального исхода у пациентов с COVID-19. Наиболее высокую обобщенную прогностическую

ценность по данным систематического обзора и метаанализа демонстрирует шкала REMS, тогда как критерии SIRS характеризуются более низкой прогностической способностью. Выраженная неоднородность опубликованных данных и преимущественное использование бинарной оценки летального исхода не позволяют в полной мере охарактеризовать особенности его развития. Поэтому при оценке прогноза целесообразно учитывать не только сам факт наступления смерти, но и время до её наступления. Последний показатель имеет самостоятельное клиническое значение и требует отдельного анализа.

1.3.1. Временные характеристики летального исхода и их значение для прогностической оценки

Прогностическую способность шкал в отношении летального исхода обычно оценивают по бинарной конечной точке — «умер/выжил». В условиях ОРИТ, однако, имеет значение и время наступления события [79]. Анализ времени до смерти позволяет учитывать изменение риска в течение периода наблюдения, а также цензурированные наблюдения, то есть пациентов, у которых событие не произошло к моменту окончания наблюдения [28]. Для клинической практики эта характеристика может быть связана с определением периода наиболее высокого риска и выбором интенсивности мониторинга и повторной оценки состояния.

В исследованиях пациентов с COVID-19 временные характеристики летального исхода изучены существенно меньше, чем его общая вероятность. Основное внимание во многих работах уделяется AUC, чувствительности и специфичности шкал, рассчитанных при поступлении, тогда как анализ времени до смерти либо отсутствует, либо ограничивается описанием сроков наступления исхода [67, 123]. Даже при использовании кривых Каплана–Мейера и моделей Кокса исследования могут различаться по моменту начала отсчёта,

продолжительности наблюдения и правилам учёта цензурирования [36]. Это затрудняет прямое сопоставление результатов.

Отдельные крупные когортные исследования позволяют оценить общий временной профиль летального исхода при COVID-19 [87, 97]. В реанимационных когортах значительная часть смертей приходится на первые недели наблюдения, однако медиана времени до смерти и частота ранних летальных исходов зависят от характеристик популяции и выбранной точки отсчёта [96]. В исследовании пациентов ОРИТ с COVID-19, включавшем анализ кривых выживаемости, выявлены различия медианного времени до смерти между отдельными группами [18]. При более длительном наблюдении значительная часть летальных исходов реализуется в течение первых 30–90 дней после поступления в ОРИТ [52]. Поэтому продолжительность наблюдения необходимо учитывать при интерпретации временных характеристик летального исхода.

Способ определения времени до события также влияет на результаты. В различных исследованиях отсчёт начинают от момента проявления симптоматики заболевания, госпитализации, перевода в ОРИТ, поступления в отделения экстренной помощи. Поэтому даже при одинаковой конечной точке медиана времени до смерти и характеристики кривых выживаемости могут различаться [36].

Связь времени до летального исхода с исходной оценкой по экспресс-шкалам представляет отдельный интерес. Такие инструменты позволяют оценивать не только общую вероятность смерти, но и различия в сроках наступления события между группами пациентов. Для этого используют кривые Каплана–Мейера, лог-ранг-тест, модели Кокса и методы оценки временной модификации эффекта. Однако исследования с формальным анализом времени до события встречаются значительно реже, чем работы, основанные на ROC-анализе [79]. Такой анализ дополняет оценку дискриминации и даёт дополнительную информацию о временном профиле риска [25, 29].

Таким образом, временные характеристики летального исхода у пациентов с COVID-19 обладают самостоятельной клинической значимостью, однако в

литературе они изучены существенно менее полно, чем сама вероятность наступления события, и анализируются весьма неоднородно с точки зрения методологии. Ограниченная сопоставимость результатов связана с различиями в начальной точке отсчёта времени, горизонте наблюдения, правилах цензурирования, а также с относительно редким применением анализа времени до наступления события в исследованиях экспресс-шкал. Это подтверждает необходимость уточнения сроков наступления летального исхода в нашей выборке и одновременно формирует логический переход к рассмотрению ещё менее изученных исходов — сепсиса и септического шока.

1.4. Прогностическая способность экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в отношении сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19

Сепсис и септический шок относятся к клинически значимым неблагоприятным исходам, поскольку ассоциированы с высокой частотой органной дисфункции, необходимостью инвазивной поддержки и ростом летальности. В современных исследованиях сепсис определяется как жизнеугрожающее нарушение функции органов, вызванное дисрегулированным ответом организма на инфекцию. Септический шок рассматривается как форма сепсиса, при которой сохраняются выраженные циркуляторные и метаболические нарушения и повышается риск летального исхода [113]. Для пациентов с COVID-19 эта проблема имеет особое значение. С одной стороны, тяжёлое течение инфекции может сопровождаться выраженной органной дисфункцией. С другой стороны, в условиях ОРИТ возможны вторичные, в том числе нозокомиальные, инфекции, способные приводить к развитию сепсиса и септического шока [51, 104].

В литературе можно выделить два близких, но не полностью совпадающих подхода к пониманию сепсиса при COVID-19. Согласно первому, тяжёлый COVID-19 может рассматриваться в рамках концепции вирус-индуцированного сепсиса, поскольку при нём возможна органная дисфункция на фоне инфекции и дисрегуляции воспалительного ответа [100]. Второй подход рассматривает сепсис преимущественно как осложнение, связанное с бактериальной ко-инфекцией или вторичной инфекцией у госпитализированных пациентов, особенно в ОРИТ [104]. Различие этих подходов имеет практическое значение. В первом случае сепсис используется как концептуальная модель описания тяжести заболевания; во втором — как самостоятельное осложнение, которое может быть выявлено и лечено в процессе госпитализации. Неоднородность критериев определения сепсиса при НКИ COVID-19 затрудняет сопоставление результатов исследований.

В разных работах эти исходы регистрировали на основании клинических критериев либо включали в состав комбинированных конечных точек [51, 82, 104]. Различия в подходах к регистрации этих событий могут влиять на их частоту и затрудняют оценку прогностической способности конкретных шкал в отношении сепсиса и септического шока как самостоятельных исходов. В результате даже при наличии публикаций, где шкалы сравниваются между собой, сложно отделить риск общего ухудшения пациента от риска возникновения септических осложнений [84].

В опубликованном обзоре [4] нами были проанализированы данные по неблагоприятным исходам в виде комбинированных конечных точек (госпитализация в ОРИТ, органная поддержка или смерть) по причине серьезно ограниченного количества данных по оценке прогностической способности шкал в прогнозе сепсиса и септического шока. Результаты метаанализа оценочных экспресс-шкал в прогнозировании тяжелого течения COVID-19 приведены в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Результаты метаанализа оценочных экспресс-шкал в прогнозировании тяжелого течения COVID-19

Шкала	Количество исследований	AUC	95% ДИ	I^2 (%)	Q-тест Кокрейна
NEWS	11	0,778	0,707–0,849	96,80	$p < 0,0001$
NEWS2	17	0,778	0,738–0,819	99,60	$p < 0,0001$
REMS	5	0,733	0,708–0,757	0,0	$p = 0,8564$
qSOFA	17	0,662	0,606–0,717	98,09	$p < 0,0001$
SIRS	4	0,607	0,511–0,702	82,40	$p = 0,0007$
Примечание – AUC – Area Under Curve; 95% ДИ —95%-й доверительный интервал (95% Confidence Interval); I^2 – критерий гетерогенности Хиггинса (Higgins' I^2 statistic).					

Гетерогенность была высокой для всех экспресс-шкал, кроме REMS, что можно объяснить малым количеством включенных в синтез исследований по данной шкале.

Следует подчеркнуть, что выполненный метаанализ подтвердил практическую ценность экспресс-шкал как инструментов ранней стратификации риска, однако одновременно выявил межисследовательскую неоднородность результатов и различия в прогностической эффективности отдельных шкал в зависимости от анализируемого исхода. Наиболее полные и пригодные для статистического обобщения данные были получены в отношении летального исхода, тогда как применительно к сепсису и септическому шоку опубликованная литература по-прежнему характеризуется недостатком прямых сравнительных исследований, а часть имеющихся сведений представлена в рамках комбинированных конечных точек. Вследствие этого возможности прямой экстраполяции выводов метаанализа на задачи самостоятельного прогнозирования сепсиса и септического шока остаются ограниченными.

Отдельно необходимо рассмотреть вопрос о частоте сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19. Как показывают данные обзорных публикаций, частота сепсиса как среди госпитализированных больных, так и среди пациентов в критическом состоянии варьирует в широких пределах, причём диапазон оценок во многом определяется тем, трактуется ли тяжёлое течение COVID-19 как сепсис

в рамках критериев Сепсис-3 или же анализ ограничивается случаями сепсиса, ассоциированного с подтверждённой ко-инфекцией либо вторичной инфекцией. В условиях ОРИТ доля пациентов с органной дисфункцией изначально велика, поэтому сепсис как синдром регистрируется часто, тогда как распространённость бактериального сепсиса и септического шока зависит, помимо прочего, от частоты вторичных инфекционных осложнений, особенностей антибактериальной терапии и продолжительности пребывания в отделении реанимации [51, 104].

На этом фоне неудивительно, что прогностическая способность экспресс-шкал в отношении сепсиса и септического шока изучена значительно хуже, чем в отношении летального исхода [4]. Большинство работ, где оценивались NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS, ориентировано на летальность, перевод в ОРИТ или комбинированные исходы [20, 56, 121]. Сепсис и септический шок либо отсутствуют среди конечных точек, либо представлены как часть композитной конечной точки. В результате прямых исследований, позволяющих сравнить REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS именно по риску развития сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19, существенно меньше, чем аналогичных работ по летальности.

Если рассматривать потенциальную применимость шкал к прогнозированию сепсиса и септического шока, следует учитывать природу этих исходов. В отличие от летальности, риск сепсиса и особенно септического шока в значительной степени определяется внутригоспитальной динамикой: развитием вторичных инфекций, длительностью ИВЛ, инвазивными процедурами, осложнениями и эффектом проводимой терапии. Следовательно, шкалы, рассчитанные однократно при поступлении, могут иметь ограниченное прогностическое окно для данных исходов: они способны отражать исходную физиологическую тяжесть и раннюю уязвимость пациента, но хуже предсказывать события, зависящие от последующего течения и лечебных воздействий [29]. Этот механизм позволяет заранее объяснить, почему даже статистически «хорошая» шкала для летальности может демонстрировать более скромные показатели при прогнозе сепсиса/шока.

Особое место в обсуждении занимает qSOFA. С одной стороны, qSOFA была создана как простой инструмент оценки риска неблагоприятного исхода при инфекции и включает признаки, непосредственно связанные с органной дисфункцией, такие как артериальная гипотензия, тахипноэ и нарушение сознания. С другой стороны, при рассмотрении сепсиса и септического шока в качестве конечных точек возникает методологическая проблема возможного «сближения» предиктора и исхода, то есть инкорпорационного смещения, если компоненты шкалы прямо или опосредованно используются в критериях установления исхода либо входят в клинический алгоритм его верификации. По этой причине интерпретировать данные о прогностической способности qSOFA в отношении сепсиса и септического шока следует с особой осторожностью: даже при наличии статистически значимой ассоциации необходимо учитывать, отражает ли она реальную прогностическую ценность инструмента или в значительной степени обусловлена методологической связью между определением предиктора и конечной точки [127].

Несмотря на ограниченное число прямых сравнительных исследований шкал в отношении сепсиса и септического шока, отдельные работы, выполненные в популяции пациентов ОРИТ, показывают, что развитие септического шока у критически больных с COVID-19 ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом и выраженной органной дисфункцией [14]. Так, Yao и соавт. (2021) [27] рассматривали септический шок как одно из значимых осложнений у критически больных пациентов с COVID-19 и показали его связь с неблагоприятными исходами. Такие результаты, хотя и не отвечают напрямую на вопрос о сравнительной прогностической ценности REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS, подтверждают клиническую значимость выделения септического шока как отдельного исхода и обосновывают необходимость его прогнозирования.

С учетом изложенного, обзор литературы по шкалам для прогнозирования сепсиса и септического шока при COVID-19 можно сформулировать следующим образом: данных существенно меньше, чем по летальности, определения исходов методологически разнородны, часть работ использует композитные конечные

точки, сами исходы значительно зависят от внутригоспитальной динамики. В этих условиях прогностическая оценка сепсиса и септического шока с использованием однократного измерения экспресс-шкал при поступлении потенциально ограничена, а результаты разных исследований трудно сопоставимы. Это делает обоснованным дальнейший анализ временных характеристик развития сепсиса и септического шока как самостоятельных исходов, что позволит точнее описать клиническую траекторию пациента и определить периоды максимального риска.

1.4.1. Сроки развития сепсиса и септического шока и методологические особенности их оценки

Наряду с оценкой вероятности развития сепсиса и септического шока клиническое значение имеют сроки возникновения этих состояний. Для практики ОРИТ важно понимать, в какие периоды госпитализации риск реализации сепсиса и септического шока максимален: это влияет на интенсивность мониторинга, частоту пересмотра антибактериальной терапии, интерпретацию динамики органной дисфункции и общую тактику ведения пациента. В то же время в отличие от летального исхода, который является однозначной конечной точкой, сепсис и септический шок формируются как синдромные состояния [113] и могут развиваться по разным траекториям, что повышает методологическую сложность анализа времени до события.

В литературе по COVID-19 временные характеристики сепсиса и септического шока представлены существенно менее полно, чем данные по летальности [48]. Во многих исследованиях сепсис и септический шок включаются в состав композитных конечных точек, таких как перевод в ОРИТ, необходимость механической вентиляции или летальный исход. В ряде работ время развития осложнения вообще не указывается. Даже при наличии сведений о частоте сепсиса

и септического шока анализ времени до события с использованием кривых Каплана–Мейера или моделей Кокса проводится не всегда. Это ограничивает оценку динамики риска и возможность сравнения групп по срокам развития осложнений [21, 43].

Сопоставимость временных характеристик дополнительно зависит от точки отсчёта. В одних исследованиях время рассчитывают от момента поступления в стационар [68, 102], в других — от перевода в ОРИТ [30], в третьих — от первичного осмотра пациента на дому [85]. Для сепсиса и септического шока это особенно существенно: событие может развиваться как вскоре после начала тяжёлой инфекции, так и значительно позднее, в том числе на фоне длительного пребывания в ОРИТ и вторичных инфекций. Поэтому одинаковый термин «время до сепсиса» в разных работах может описывать принципиально разные клинические феномены.

Вторая методологическая проблема — неоднородность критериев фиксации события и «пограничные» клинические ситуации. В реальной практике и в исследовательских протоколах сепсис и септический шок могут регистрироваться по разным источникам информации [34]: клиническое решение врача, формальные критерии Сепсис-3, необходимость вазопрессорной поддержки, рост лактата, кодирование в информационной системе, документированная бактериальная инфекция и др. Разные критерии по-разному чувствительны к ранним стадиям органной дисфункции и по-разному зависят от лечебной тактики. Это означает, что интервал до наступления события может определяться не только естественным течением заболевания, но и особенностями диагностической и лечебной тактики, включая частоту лабораторного мониторинга, пороговые основания для назначения вазопрессоров и подходы к проведению антибактериальной терапии [43].

Третья принципиальная особенность временного анализа сепсиса и септического шока связана с наличием конкурирующих событий [48], прежде всего выписки пациента в живом состоянии или его перевода из ОРИТ. В отличие от летального исхода, который представляет собой окончательное событие, при анализе сепсиса и септического шока возможно, что пациент покинет отделение

или будет переведён до развития соответствующего осложнения, и это обстоятельство меняет интерпретацию риска. Если подобные ситуации учитывать лишь как административное цензурирование, оценка времени до события может оказаться смещённой, особенно в когортах с небольшой продолжительностью госпитализации либо при различиях в тактике выписки и перевода. Поэтому для корректного описания сроков развития сепсиса и септического шока методологически более обоснованными являются подходы, допускающие анализ конкурирующих рисков, либо по меньшей мере подробное и прозрачное описание правил цензурирования и выбранного горизонта наблюдения [12].

Отдельного обсуждения требует связь временных характеристик сепсиса и септического шока с исходной оценкой по экспресс-шкалам. Теоретически более высокая исходная физиологическая тяжесть (например, по REMS или NEWS2) может ассоциироваться с более ранней реализацией осложнений, однако из-за зависимости сепсиса и шока от внутригоспитальной динамики эта связь может ослабевать со временем [104]. Именно поэтому в литературе нередко отмечается, что статические шкалы лучше отражают ранний риск ухудшения, чем события, формирующиеся позднее на фоне длительной интенсивной терапии [11, 29]. Для COVID-19 это особенно важно, поскольку сепсис и септический шок могут быть как проявлением тяжёлого системного воспалительного ответа на ранних этапах заболевания, так и следствием вторичных инфекций и других осложнений в более поздние сроки [11, 43].

Опубликованные данные о сроках развития сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19 остаются ограниченными и неоднородными. На сопоставимость результатов влияют различия в определении конечных точек, выборе начальной точки отсчёта, продолжительности наблюдения и учёте конкурирующих событий. Поэтому опубликованные временные оценки нельзя непосредственно переносить на любую клиническую популяцию.

В связи с этим в настоящем исследовании сроки развития сепсиса и септического шока оценивали в рамках одной клинической когорты с заранее определёнными критериями регистрации событий и правилами цензурирования.

Такой подход позволяет отдельно рассмотреть временные характеристики этих исходов и их связь с исходными клиническими показателями.

1.5. Разработка и валидация прогностических моделей для определения риска летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19

Несмотря на широкое применение экспресс-шкал, данные литературы показывают, что их прогностические характеристики зависят от клинического контекста и выбранной конечной точки. Для летального исхода доказательная база значительно шире, тогда как при прогнозировании сепсиса и септического шока опубликованных данных меньше, а определения исходов существенно различаются. Кроме того, экспресс-шкалы представляют собой инструменты первичной оценки: они характеризуют состояние пациента в момент расчёта и не учитывают последующие изменения в течение госпитализации. Это особенно важно для сепсиса и септического шока, развитие которых может зависеть от факторов, возникающих уже после поступления в ОРИТ [29]. Поэтому при недостаточной прогностической способности существующих шкал обоснованным является построение моделей, адаптированных к конкретной популяции и целевому исходу.

В отличие от балльной шкалы прогностическая модель позволяет учитывать несколько предикторов одновременно и присваивать им индивидуальный вес при расчёте вероятности события [23]. Для COVID-19 такой подход представляет интерес из-за многофакторного характера тяжёлого течения заболевания (ведь нередко тяжёлое течение коронавирусной инфекции сопровождается полиорганной недостаточностью на фоне «цитокинового шторма»). На прогноз влияют выраженность респираторной недостаточности, нарушения гемодинамики,

уровень сознания, возраст и наличие сопутствующей патологии [4]. Поэтому при разработке модели необходимо заранее определить целевую популяцию, период прогнозирования и критерии определения конечной точки.

Прогностическую модель следует оценивать как по дискриминационной способности, так и по калибровке. Дискриминация отражает способность модели различать пациентов с разным уровнем риска, а калибровка — соответствие прогнозируемых вероятностей вероятностям фактическим [35]. Одной величины AUC недостаточно для полноценной оценки модели, ведь хорошее разделение пациентов по риску не гарантирует точности абсолютных прогнозов, особенно при применении модели в другой популяции в отличных от исходных условиях [28]. Поэтому наряду с AUC необходимо анализировать интерсепт и наклон калибровки, а также график соответствия прогнозируемых и наблюдаемых по факту вероятностей.

Внутренняя валидация, в том числе бутстреп-методом или с использованием кросс-валидации, позволяет оценить устойчивость результатов в исходной выборке и степень возможного переобучения. Однако она не показывает, насколько модель сохраняет свои характеристики в другой популяции или в иной клинической ситуации. Для этого необходима внешняя валидация. Одним из её вариантов является темпоральная валидация на данных последующего периода, которая позволяет оценить устойчивость модели при изменении характеристик пациентов, лечебных подходов и эпидемиологической ситуации [35, 36, 66]. Для COVID-19 эта проблема имеет особое значение: в разные периоды изменялись циркулирующие варианты вируса, популяционный иммунитет и стандарты лечения, включая методы респираторной поддержки [15, 123].

Опубликованные исследования подтверждают, что характеристики прогностических моделей COVID-19 могут ухудшаться при внешней проверке. В международном метаанализе внешней валидации моделей краткосрочной летальности у госпитализированных пациентов отмечена значительная вариабельность их показателей в разных странах и системах здравоохранения; для части моделей требовались обновление или перекалибровка [15]. Сходные

результаты представлены в систематических обзорах внешней валидации, где лишь часть моделей сохраняла одновременно приемлемую дискриминацию и калибровку во внешних выборках [122]. Эти данные обосновывают необходимость внешней проверки моделей после их разработки.

При оценке качества прогностических исследований важно учитывать и риск систематической ошибки. Для его оценки используется инструмент PROBAST, который позволяет выявлять потенциальные источники смещения, связанные с отбором участников, предикторами, исходами и статистическим анализом [80]. Результаты исследований прогностических моделей рекомендуется представлять в соответствии с критериями TRIPOD [116]. Для моделей, разработанных в период пандемии COVID-19, особенно важны прозрачное описание использованных методик и независимая внешняя оценка, поскольку ранние исследования нередко имели серьезные ограничения в дизайне [15, 17, 122, 123].

Отдельным аспектом является временной (темпоральный) дрейф характеристик прогностической модели [39, 117]. Дискриминационная способность при этом может сохраняться, тогда как калибровка изменяется, как правило, в худшую сторону. Для прогнозирования сепсиса и септического шока проблема особенно актуальна, поскольку развитие этих осложнений зависит не только от состояния пациента при поступлении, но и от событий последующего периода госпитализации, включая вторичные инфекции, продолжительность пребывания в ОРИТ и проводимую терапию. При переносе модели в другую популяцию необходимо повторно оценивать её характеристики путем перекалибровки. При существенном ухудшении калибровки может потребоваться обновление модели.

Литературные данные поддерживают необходимость разработки прогностических моделей с учётом конкретной популяции. Для их полноценной оценки недостаточно одной величины AUC. При прогнозировании сепсиса и септического шока следует дополнительно учитывать, что показатели, полученные при поступлении, не отражают последующую клиническую динамику пациента. Эти положения были учтены при разработке и валидации моделей для

прогнозирования летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19.

1.6. Резюме

Проведённый анализ литературы показывает клиническую значимость ранней стратификации рисков у пациентов с НКИ COVID-19 в критическом состоянии. Она позволяет выявлять пациентов с повышенным риском неблагоприятного исхода и учитывать полученную информацию при организации наблюдения и лечения в условиях ОРИТ. В рамках настоящего исследования основными конечными точками являлись летальный исход, сепсис и септический шок. Отдельно оценивалось время до их наступления.

Наиболее подробно в литературе изучена прогностическая способность экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2 и qSOFA, а также критериев SIRS при прогнозировании летального исхода. Результаты выполненного систематического обзора и метаанализа показывают, что лучшие в сравнении с остальными прогностические характеристики для госпитальной летальности имеет шкала REMS, тогда как критерии SIRS характеризуются более низкой прогностической способностью. Экспресс-шкалы NEWS, NEWS2 и qSOFA занимают промежуточное положение. При этом между исследованиями выявлена выраженная гетерогенность, связанная с различиями в характеристиках пациентов, условиях оказания медицинской помощи, времени расчёта шкал, географии проводимых исследований, временных промежутках пандемии и определении конечных точек — поэтому опубликованные оценки требуют дополнительной проверки при применении в конкретной популяции.

Временные характеристики летального исхода также имеют самостоятельное клиническое значение. Однако в исследованиях пациентов с COVID-19 анализ

времени до смерти проводится значительно реже, чем оценка бинарной конечной точки. Различия в точке отсчёта, продолжительности наблюдения и правилах цензурирования ограничивают сопоставимость опубликованных результатов. В связи с этим в настоящем исследовании дополнительно оценены сроки наступления летального исхода и их связь с исходными показателями.

Данные по сепсису и септическому шоку представлены значительно менее полно. Эти состояния в различных исследованиях определялись неодинаково и нередко включались в состав композитных конечных точек, что затрудняло оценку прогностической способности экспресс-шкал именно для данных исходов. Временные характеристики этих осложнений также изучены ограниченно, поэтому в настоящем исследовании их сроки развития оценивались отдельно в однородной популяции.

Анализ литературы подтверждает, что клиническая ценность прогностических подходов определяется не только дискриминацией, но и калибровкой, а также устойчивостью результатов при внешней (в том числе темпоральной) валидации. Поскольку условия оказания помощи и эпидемиологическая ситуация во время пандемии COVID-19 менялись с течением времени, для моделей, предназначенных для клинического применения, принципиальное значение имели внешняя проверка и возможность перекалибровки. Это обосновывает необходимость разработки и валидации прогностических моделей для определения риска летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19 и определяет направление дальнейших этапов настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование на базе ОРИТ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства Здравоохранения Краснодарского края. На период набора пациентов все ОРИТ функционировали как подразделения «ковидного» профиля (приём и ведение пациентов с COVID-19). Лечение проводилось в соответствии с актуальными на соответствующий период методическими рекомендациями Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР). Госпитализация пациентов в ОРИТ осуществлялась по клиническим показаниям, действовавшим в учреждении в период оказания помощи пациентам с COVID-19. Основаниями для перевода являлись выраженная дыхательная недостаточность, потребность в высокопоточной кислородной поддержке, неинвазивной или инвазивной вентиляции лёгких, гемодинамическая нестабильность, признаки органной дисфункции, высокий риск быстрого ухудшения состояния, необходимость интенсивного мониторинга и проведения органной поддержки. Решение о госпитализации в ОРИТ принималось на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, а не только на основании отдельных физиологических показателей, вошедших в расчёт экспресс-шкал.

Работа включала два направления:

1. Оценку прогностической способности экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в отношении летального исхода, сепсиса и септического шока и анализ времени до наступления исходов.
2. Разработку и темпоральную внешнюю валидацию прогностических моделей внутрибольничной летальности, сепсиса и септического шока.

Источник данных, извлечение и верификация информации. Источником данных служили электронные медицинские записи стационара (анамнез, первичный осмотр при поступлении в ОРИТ, листы наблюдения/мониторинга, назначения, результаты лабораторных исследований и клинически сформулированные диагнозы/осложнения). Извлечение данных выполнялось одним исследователем по заранее определённым перечню переменных. В спорных случаях интерпретацию записей и отнесение к категории исхода/признака выполняли консенсусом с научным руководителем.

2.2. Оценка прогностической способности экспресс-шкал и времени до наступления исходов

Популяция, период наблюдения и формирование выборки. В анализ включены пациенты, госпитализированные в ОРИТ в период с апреля 2020 г. по январь 2022 г. Всего оценены 986 пациентов; 116 исключены по критериям исключения; итоговая выборка составила 870 пациентов.

Критерии включения и исключения. В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, госпитализированных в ОРИТ, с установленным диагнозом COVID-19 и/или лабораторным подтверждением инфекции SARS-CoV-2 методом ПЦР, отражённым в медицинской документации.

Из исследования исключали пациентов, у которых отсутствовали данные, необходимые для расчёта исследуемых шкал и проведения анализа; пациентов, находившихся на ИВЛ уже при поступлении в ОРИТ; случаи досрочной летальности; пациентов, которым выполнялись хирургические вмешательства, за исключением трахеостомии. Также исключали пациентов с онкологическими заболеваниями, находящихся на программном гемодиализе, с ХСН IIБ стадии и выше, заболеваниями крови, ОНМК в остром периоде и психическими заболеваниями.

Подтверждение COVID-19 и фиксация исходов и событий. Инфекцию SARS-CoV-2 (код U07.1) подтверждали на основании сведений медицинской документации и результатов ПЦР. Даты наступления исходов и анализируемых событий определяли по данным электронной истории болезни.

При клинической регистрации сепсиса или септического шока в качестве предполагаемого инфекционного очага рассматривали инфекцию нижних дыхательных путей (COVID-19-ассоциированную пневмонию), если соответствующая запись содержалась в медицинской документации. Диагнозы принимали в формулировке лечащих врачей; ретроспективную реклассификацию диагнозов авторами исследования не проводили.

Анализируемые исходы, события и временная структура наблюдения. В исследовании оценивали три клинически значимых события: летальный исход, развитие сепсиса и развитие септического шока. Летальный исход рассматривали как конечный клинический исход заболевания, сепсис и септический шок — как неблагоприятные клинические события, способные влиять на дальнейший прогноз пациента. В дальнейшем эти исходы обозначаются как анализируемые события.

Отсчёт времени до события начинали с момента поступления пациента в ОРИТ. Цензурирование фиксировали при переводе пациента из ОРИТ в профильное отделение, поскольку после этого момента наблюдение в рамках исследования прекращалось. Предварительно заданного ограничения длительности наблюдения не устанавливали: пациента наблюдали до наступления анализируемого события или цензурирования.

Переменные и правила измерения. Для расчёта REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS использовали демографические и клинические показатели, необходимые для соответствующих инструментов. Для всех показателей использовали первое значение, зарегистрированное при первичном осмотре/в первые минуты поступления пациента в ОРИТ.

Расчёт экспресс-шкал и обработка отдельных компонентов. Балльные оценки рассчитывали ретроспективно по извлечённым данным первичного осмотра. Уровень сознания фиксировали по шкале комы Глазго (ШКГ); для шкал,

требующих формат AVPU, выполняли перевод из ШКГ в AVPU по принятому соответствию (Alert/Verbal/Pain/Unresponsive).

Для шкалы NEWS2 интерпретацию кислородотерапии (тип 1/тип 2) определяли на основании анамнестических данных о бронхообструктивной патологии и данных кислотно-щелочного состояния (повышение pCO_2) при наличии соответствующей информации в медицинской документации.

Статистический анализ. Нормальность распределения количественных признаков проверяли критерием Шапиро—Уилка; ввиду ненормальности применяли непараметрические методы. Количественные данные представляли как Me (Q1; Q3), качественные — как n (%). Межгрупповые сравнения количественных переменных выполняли критерием Манна—Уитни; категориальных — χ^2 -критерием, при малых ожидаемых частотах — точным критерием Фишера.

Прогностическую способность шкал оценивали ROC-анализом: AUC и 95% ДИ, чувствительность, специфичность; оптимальные пороги определяли по индексу Юдена. Парные сравнения AUC выполняли по DeLong et al. (1988).

В соответствии с общепринятой классификацией Hosmer-Lemeshow [44] прогностическую способность принимали как неудовлетворительную при $AUC < 0,7$; удовлетворительную при $AUC = 0,7–0,8$; хорошую при $AUC = 0,8–0,9$ и отличную при $AUC > 0,9$.

Значения чувствительности или специфичности $\geq 0,90$ считали высокими, 0,80–0,89 — удовлетворительными и $< 0,80$ — умеренными или низкими по диагностической точности.

Анализ времени до события проводили методом Каплана—Мейера; сравнение кривых — лог-ранк тестом. Для количественной оценки связи баллов шкал с риском события применяли модель пропорциональных рисков Кокса с расчётом отношения рисков и 95% ДИ. Предположение пропорциональности рисков проверяли тестом остатков Шёнфельда; при нарушении пропорциональности использовали модель Кокса с времезависимым эффектом. Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$. Анализ выполняли в MedCalc 20.027 и R 4.5.1.

2.3. Разработка и темпоральная внешняя валидация прогностических моделей

Дизайн и когорты. Проведено когортное исследование по разработке и внешней (темпоральной) валидации прогностических моделей неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ; представление результатов ориентировано на рекомендации TRIPOD. Когорта разработки: апрель 2020 — декабрь 2021 ($n = 488$). Когорта темпоральной валидации включала 382 пациента, наблюдавшихся с 1 января по 23 февраля 2022 года. Она формировалась из данных последующего временного периода и не пересекалась с когортой разработки. Пациентов для разработки и валидации отбирали последовательно по времени наблюдения: более ранний период использовали для построения моделей, последующий — для их проверки. Случайного разделения общей выборки на обучающую и тестовую части не проводили. Такой дизайн позволил оценить прогностические характеристики моделей при их переносе на клиническую когорту другого временного периода.

Критерии включения и исключения. В когорту валидации включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, госпитализированных в ОРИТ, с лабораторно подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 методом ПЦР и полным набором исходных данных, необходимых для расчёта предикторов модели.

Из анализа исключали пациентов, выписанных или переведённых в другое учреждение в течение первых 24 часов, поскольку в этих случаях невозможно было корректно определить исследуемые исходы.

Исходы/события и фиксация событий. Первичной конечной точкой являлся летальный исход в ОРИТ. В качестве вторичных событий рассматривали развитие сепсиса и септического шока во время пребывания в ОРИТ. Регистрацию сепсиса и септического шока осуществляли на основании клинического диагноза, указанного в медицинской документации; ретроспективную реклассификацию диагнозов не проводили.

Предикторы модели и правила использования значений. В модели использовали четыре показателя, доступные при поступлении: возраст (годы), SpO₂ (%), частоту дыхательных движений (в минуту) и уровень сознания по шкале комы Глазго (баллы). Для каждого предиктора брали первое зарегистрированное значение, полученное при первичном осмотре или в первые минуты пребывания в ОРИТ. Пропущенных значений по этим показателям не было.

Объём выборки и обоснование достаточности. Размер выборки оценивали с учётом ожидаемой частоты исходов и соотношения числа событий к числу предикторов (EPV, events per variable).

Построение моделей и предотвращение переобучения. Прогностические модели строили методом многофакторной логистической регрессии. Устойчивость оценок и возможное переобучение оценивали с помощью бутстреп-метода. Полученные при разработке коэффициенты сохраняли и без изменения применяли к пациентам темпоральной валидационной когорты; повторное обучение моделей на этой выборке не проводили.

Качество моделей оценивали по дискриминации и калибровке. Дискриминацию характеризовали AUC, включая попарное сравнение по методу DeLong, и бутстреп-скорректированным C-index. Для оценки калибровки анализировали calibration intercept, calibration slope, Brier score.

95% доверительные интервалы получали бутстреп-методом на основании 1000 повторений. В темпоральной валидационной когорте повторно рассчитывали AUC и Brier score и оценивали параметры калибровки, указанные выше.

Для интерпретации AUC использовали классификацию, приведённую в источниках [54, 70]: <0,7 — плохая прогностическая способность; 0,7–0,8 — хорошая; 0,8–0,95 — сильная; >0,95 — идеальная. Оценку считали надёжной при значении AUC > 0,75 [125].

Статистический анализ выполняли в R 4.5.1.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка дискриминационной способности экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в прогнозировании летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

В таблице 3.1 представлены исходные клинико-демографические характеристики пациентов при поступлении в ОРИТ в общей группе ($n = 870$) и в подгруппах выживших ($n = 378$) и умерших ($n = 492$) с оценкой статистической значимости различий между подгруппами (p).

Статистически значимые различия между выжившими и умершими выявлены по следующим показателям ($p < 0,05$): возраст (умершие старше), ЧДД (у умерших выше), SpO_2 (у умерших ниже), оценка по ШКГ (у умерших ниже), а также частота оксигенотерапии при поступлении (у умерших выше).

Статистически значимых различий не выявлено по систолическому, диастолическому и среднему АД, ЧСС и температуре тела ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.1 – Исходные характеристики пациентов при поступлении в ОРИТ

Показатель	Общая группа ($n = 870$)	Выжившие ($n = 378$)	Умершие ($n = 492$)	P
Возраст, лет, Me (IQR)	66,0 (55,0-75,0)	57,0 (39,3-68,0)	71,0 (64,0-79,0)	$< 0,0001^*$
Летальность, n (%)	492 (56,6%)			
Систолическое АД, мм рт. ст., Me (IQR)	125,0 (120,0-130,0)	125,0 (120,0-130,0)	126,5 (120,0-131,0)	0,5202
Диастолическое АД, мм. рт. ст., Me (IQR)	80,0 (70,0-80,0)	79,0 (70,0-80,0)	80,0 (70,0-80,0)	0,9080
Среднее АД, мм. рт. ст., Me (IQR)	93,0 (87,8-97,0)	93,0 (87,0-97,0)	93 (88,0-97,0)	0,5110

Продолжение таблицы 3.1

Показатель	Общая группа (n = 870)	Выжившие (n = 378)	Умершие (n = 492)	P
ЧСС, в минуту, Me (IQR)	82,0 (78,0-90,3)	81,0 (77,0-90,0)	82,0 (78,0-95,0)	0,1974
ЧДД, в минуту, Me (IQR)	19,0 (18,0-20,0)	18,0 (18,0-20,0)	19,0 (18,0-21,0)	0,0001*
SpO ₂ , %, Me (IQR)	94,0 (88,0-96,0)	95,0 (92,3-97,0)	93,0 (85,0-96,0)	< 0,0001*
Температура тела, °C, Me (IQR)	37,2 (36,7-37,8)	37,1 (36,7-37,7)	37,2 (36,7-37,8)	0,6112
ШКГ, баллы, Me (IQR)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (14-15)	< 0,0001*
Оксигенотерапи я, n (%)	489 (56,2)	167 (43,3)	322 (66,1)	< 0,0001*
Примечание – АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO ₂ – насыщение артериальной крови кислородом; ШКГ – шкала ком Глазго; Me – медиана; IQR – межквартильный размах; * – p < 0,05 по точному критерию Фишера для качественных показателей и по критерию Манна-Уитни для количественных показателей.				

В таблице 3.2 представлены результаты ROC-анализа прогноза летального исхода для шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS: площадь под ROC-кривой (AUC) с 95% ДИ, оптимальная точка отсечения (cut-off) по максимальному индексу Youden J, соответствующие чувствительность и специфичность, а также уровень статистической значимости (p).

Таблица 3.2 – ROC-анализ прогноза летального исхода

Шкала	AUC (95% ДИ)	Cut- off	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden J	P
REMS	0,780 (0,751- 0,807)	>4	81,07	61,46	0,4253	<0,0001
NEWS	0,678 (0,646- 0,709)	>7	54,12	73,96	0,2807	<0,0001
NEWS2	0,678 (0,646- 0,709)	>6	62,96	66,15	0,2911	<0,0001

Продолжение таблицы 3.2

Шкала	AUC (95% ДИ)	Cut- off	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden J	P
qSOFA	0,618 (0,584- 0,650)	>0	44,03	76,82	0,2086	<0,0001
SIRS	0,578 (0,544- 0,611)	>1	41,56	71,09	0,1266	<0,0001
Примечание – AUC – area under curve, площадь под кривой; cut-off — точка отсечения с наибольшим индексом Youden J; p — уровень статистической значимости.						

Наибольшую дискриминационную способность продемонстрировала шкала REMS: AUC 0,780 (95% ДИ 0,751–0,807), cut-off >4 с чувствительностью 81,07% и специфичностью 61,46% ($p < 0,0001$). Шкалы NEWS и NEWS2 имели низкую разрешающую способность и сопоставимые значения AUC: 0,678 (95% ДИ 0,646–0,709) и 0,678 (95% ДИ 0,646–0,709) при cut-off >7 и >6 соответственно ($p < 0,0001$ для обеих). Шкала qSOFA показала ещё более низкую дискриминацию: AUC 0,618 (95% ДИ 0,584–0,650), cut-off >0 ($p < 0,0001$). Для SIRS получено наименьшее значение AUC — 0,578 (95% ДИ 0,544–0,611) при cut-off >1 ($p < 0,0001$). Графическое представление результатов ROC-анализа приведено на рисунке 3.1.

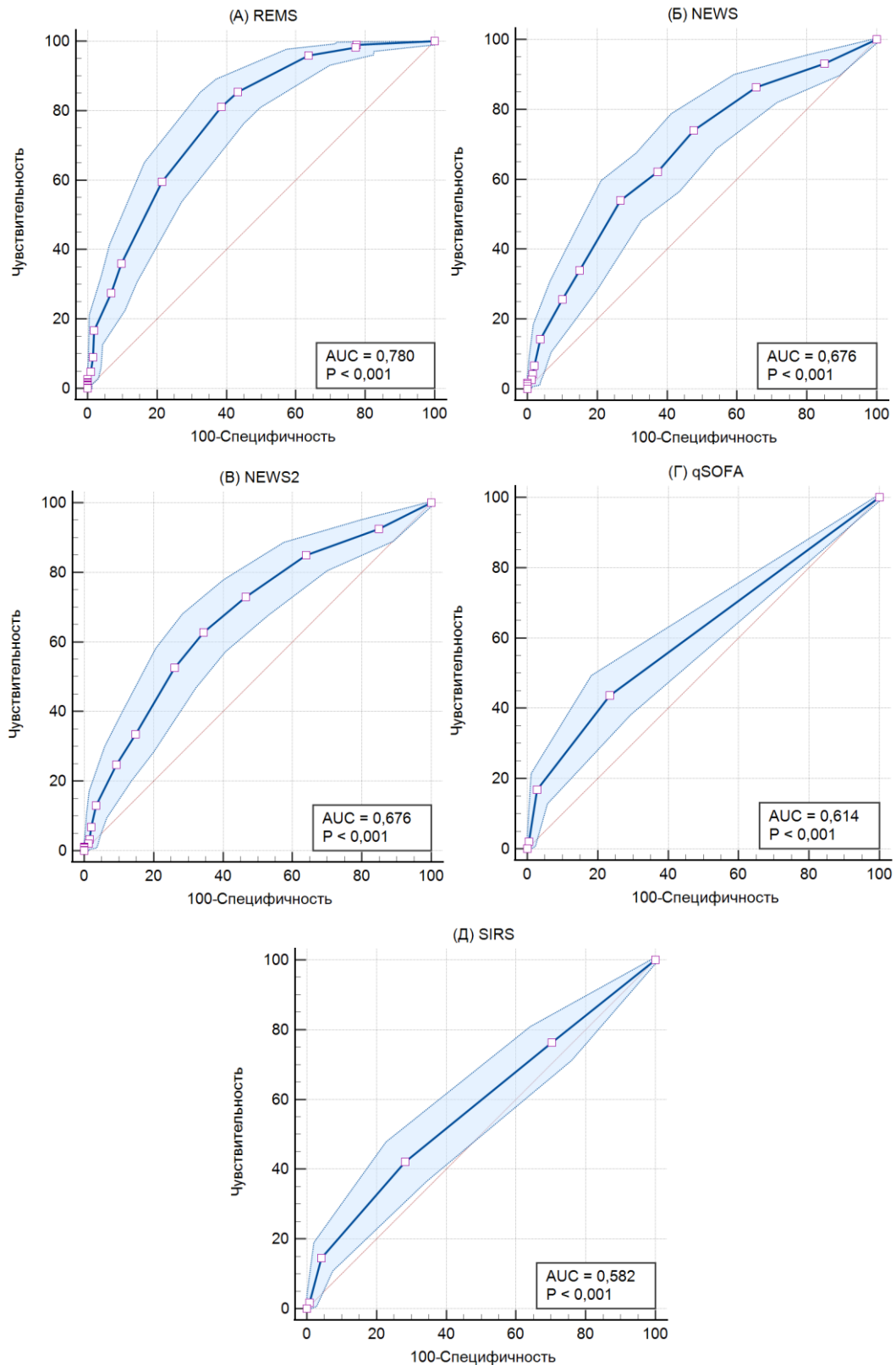


Рисунок 3.1 – Оценка дискриминационной способности REMS (А), NEWS (Б), NEWS2 (В), qSOFA (Г) и критериев SIRS (Д) в прогнозировании летального исхода

В таблице 3.3 приведено попарное сравнение площадей под ROC-кривыми (AUC) для экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS при прогнозировании летального исхода.

Таблица 3.3 – Сравнение ROC-кривых экспресс-шкал при прогнозировании летального исхода

REMS ~ NEWS	
Разница между AUC	0,104
95% доверительный интервал	0,0655 — 0,142
Уровень значимости	P < 0,0001*
REMS ~ NEWS2	
Разница между AUC	0,103
95% доверительный интервал	0,0646 — 0,141
Уровень значимости	P < 0,0001*
REMS ~ qSOFA	
Разница между AUC	0,165
95% доверительный интервал	0,124 — 0,207
Уровень значимости	P < 0,0001*
REMS ~ SIRS	
Разница между AUC	0,198
95% доверительный интервал	0,153 — 0,243
Уровень значимости	P < 0,0001*
NEWS ~ NEWS2	
Разница между AUC	0,000575
95% доверительный интервал	-0,00501 — 0,00616
Уровень значимости	P = 0,8400
NEWS ~ qSOFA	
Разница между AUC	0,0618
95% доверительный интервал	0,0246 — 0,0989
Уровень значимости	P = 0,0011*
NEWS ~ SIRS	
Разница между AUC	0,0941
95% доверительный интервал	0,0548 — 0,133
Уровень значимости	P < 0,0001*
NEWS2 ~ qSOFA	
Разница между AUC	0,0623
95% доверительный интервал	0,0247 — 0,1000
Уровень значимости	P = 0,0012*
NEWS2 ~ SIRS	
Разница между AUC	0,0947
95% доверительный интервал	0,0551 — 0,134
Уровень значимости	P < 0,0001*

Продолжение таблицы 3.3	
qSOFA ~ SIRS	
Разница между AUC	0,0324
95% доверительный интервал	-0,0123 — 0,0771
Уровень значимости	P = 0,1558
Примечание – AUC – area under curve, площадь под кривой; * — $p < 0,05$ по методике Hanley & McNeil.	

Наибольшее значение AUC получено для шкалы REMS. Она статистически значимо превосходила NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS. Разница AUC при сравнении с NEWS составила 0,104 (95% ДИ 0,0655–0,142; $p < 0,0001$), с NEWS2 — 0,103 (95% ДИ 0,0646–0,141; $p < 0,0001$), с qSOFA — 0,165 (95% ДИ 0,124–0,207; $p < 0,0001$), с SIRS — 0,198 (95% ДИ 0,153–0,243; $p < 0,0001$).

При сравнении NEWS и NEWS2 статистически значимых различий по величине AUC не выявлено. Обе шкалы статистически значимо превосходили qSOFA. Разница AUC составила 0,0618 (95% ДИ 0,0246–0,0989; $p = 0,0011$) для NEWS и 0,0623 (95% ДИ 0,0247–0,1000; $p = 0,0012$) для NEWS2. При сравнении с SIRS также выявлены статистически значимые различия: 0,0941 (95% ДИ 0,0548–0,133; $p < 0,0001$) для NEWS и 0,0947 (95% ДИ 0,0551–0,134; $p < 0,0001$) для NEWS2. Различия между qSOFA и SIRS статистически незначимы. Сравнительный график экспресс-шкал при прогнозировании летального исхода приведён на рисунке 3.2.

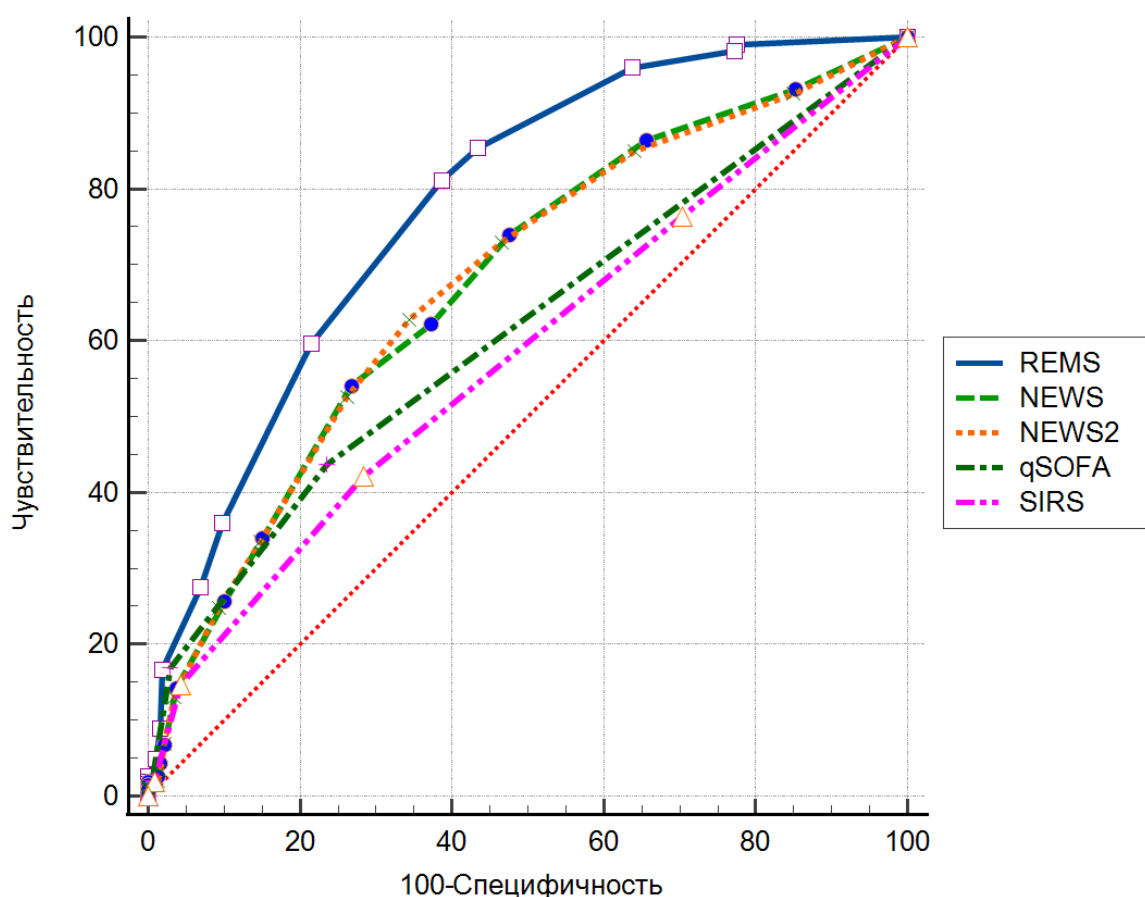


Рисунок 3.2 – Сравнение ROC-кривых экспресс-шкал при прогнозировании летального исхода

Таким образом, результаты данного подраздела показывают, что при прогнозировании летального исхода у пациентов с COVID-19, поступивших в ОПИТ, шкала REMS имеет наибольшую практическую ценность среди рассмотренных экспресс-инструментов: она продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность и статистически значимо превосходила NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS. В то же время NEWS/NEWS2, qSOFA и SIRS характеризовались низкой/неудовлетворительной способностью к различению пациентов по риску. Полученные данные обосновывают использование REMS в качестве основного инструмента для дальнейших разделов, посвящённых анализу кумулятивной вероятности исходов и оценке прогностической эффективности моделей.

3.2. Анализ кумулятивной вероятности наступления летального исхода

Анализ проводили только для шкалы REMS вследствие низкой разрешающей способности остальных шкал. Для анализа кумулятивной вероятности наступления летального исхода пациентов стратифицировали на группы высокого и низкого риска в соответствии с пороговыми значениями (cut-off), определенными при ROC-анализе. Для REMS точка отсечения составила >4 для всех исходов; в группу низкого риска попали 325 (37,4%) пациентов, в группу высокого риска — 545 (62,6%).

Анализ времени до наступления конечных точек выполняли на протяжении всего периода госпитализации. Для каждого пациента время наблюдения определяли от момента поступления до регистрации события (летального исхода, сепсиса или септического шока) либо до выписки из ОРИТ; при выписке наблюдение считали цензурированным. Максимальный срок наблюдения соответствовал длительности госпитализации пациента с наибольшим временем пребывания. Достижение кумулятивной вероятности 100% на кривых Каплана–Мейера означает, что к окончанию периода наблюдения все пациенты, остававшиеся в выборке риска, перенесли событие; это не следует интерпретировать как абсолютную летальность или обязательное развитие осложнений у всех пациентов.

В таблице 3.4 и на рисунке 3.3 представлены результаты анализа выживаемости для летального исхода при стратификации пациентов на группы низкого и высокого риска: значение критерия лог-ранк-теста (χ^2) и p для сравнения кривых выживаемости, оценка отношения рисков (ОР) с 95% ДИ, а также медианное время до наступления события в каждой группе.

По данным таблицы 3.4, кривые выживаемости в группах низкого и высокого риска статистически значимо различались (log-rank $\chi^2 = 95,50$; $p < 0,0001$). У пациентов группы высокого риска риск наступления летального исхода был выше в 2,57 раза по сравнению с группой низкого риска (ОР 2,57; 95% ДИ 2,13–3,10).

Медианное время до наступления летального исхода составило 16 (15–21) дней в группе низкого риска и 9 (8–10) дней в группе высокого риска.

Таблица 3.4 – Анализ кумулятивной вероятности наступления летального исхода

Исход	Log-rank χ^2	p	ОР (95% ДИ)	Медианное время, дни, низкий риск, Ме (IQR)	Медианное время, дни, высокий риск, Ме (IQR)
Летальный исход	95,50	<0,0001	2,57 (2,13–3,10)	16 (15–21)	9 (8–10)
Примечание – χ^2 – значение критерия лог-ранк-теста для сравнения кривых выживаемости между группами; p – уровень статистической значимости; ОР – отношение рисков; Ме – медиана; IQR – межквартильный размах.					

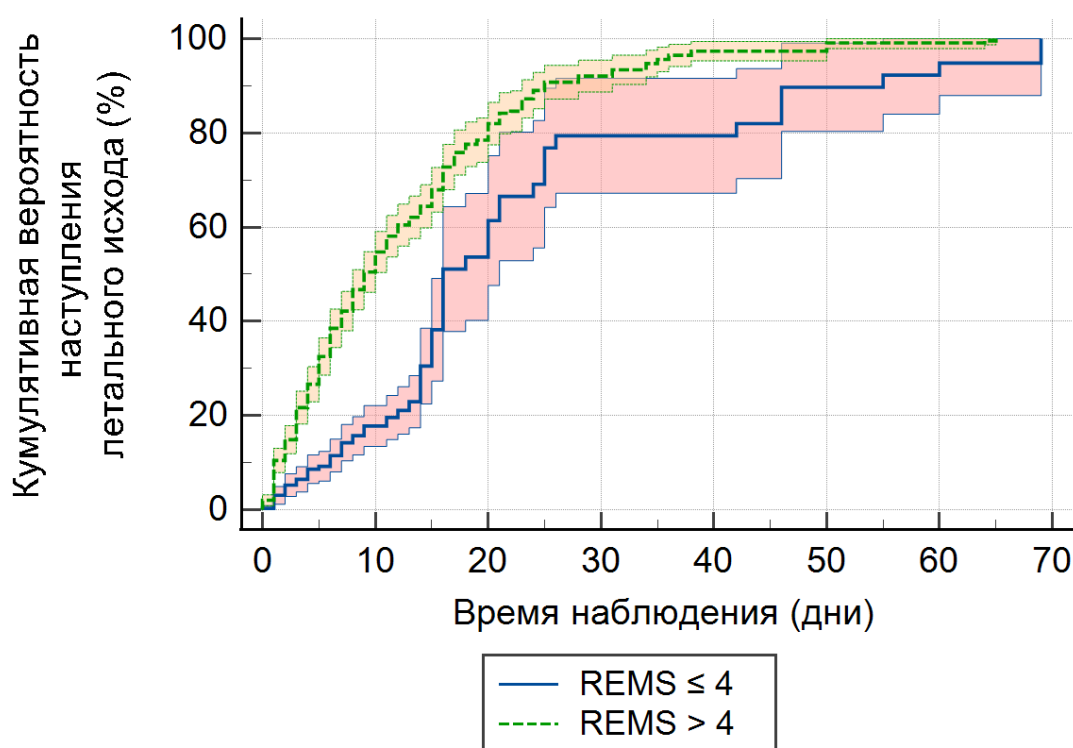


Рисунок 3.3 – Кривые Каплана-Мейера для групп высокого и низкого риска при прогнозировании летального исхода

В таблице 3.5 приведены результаты дополнительно выполненного однофакторного регрессионного анализа Кокса. В ней представлены статистика χ^2 для общей модели, уровень значимости p, отношение рисков (ОР) с 95% ДИ и

индекс конкордантности Харрелла (C-index) с 95% ДИ как показатель дискриминационной способности модели.

Модель была статистически значимой ($\chi^2 = 143,69$; $p < 0,0001$). При увеличении значения исследуемого предиктора риск летального исхода возрастал: OR = 1,215 (95% ДИ 1,178–1,254).

Таблица 3.5 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для летального исхода

χ^2	p	ОР (95% ДИ)	C (95% ДИ)
143,69	<0,0001	1,215 (1,178–1,254)	0,656 (0,630–0,681)
Примечание – χ^2 – значение критерия хи-квадрат для общей модели; p — уровень статистической значимости; ОР — отношение рисков (hazard ratio); C-index — индекс конкордантности Харрелла; 95% ДИ — доверительный интервал.			

Результаты данного подраздела показывают, что REMS обеспечивает приемлемую стратификацию пациентов по риску летального исхода: шкала продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность и статистически значимое разделение групп высокого и низкого риска по кривым Каплана–Мейера, что подтверждено оценками отношения рисков.

3.3. Оценка дискриминационной способности экспресс-шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в прогнозировании сепсиса и септического шока у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Анализ дискриминационной способности экспресс-шкал в прогнозировании сепсиса и септического шока проводился аналогично для той же выборки пациентов, что и для анализа дискриминационной способности в прогнозе летального исхода, исходные характеристики пациентов и анализ различий между группами отражены в таблице 3.1.

3.3.1 Оценка дискриминационной способности экспресс-шкал в прогнозировании сепсиса

В таблице 3.6 представлены результаты ROC-анализа прогноза сепсиса для шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS: значения AUC с 95% ДИ, оптимальные точки отсечения (cut-off) по максимальному индексу Youden J, соответствующие чувствительность и специфичность, а также уровень статистической значимости (p).

Таблица 3.6 – ROC-анализ прогноза сепсиса

Шкала	AUC (95% ДИ)	Cut- off	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden J	P
REMS	0,677 (0,645- 0,708)	>4	73,39	53,63	0,2702	<0,0001
NEWS	0,613 (0,580- 0,646)	>5	69,47	47,49	0,1696	<0,0001
NEWS2	0,608 (0,575- 0,641)	>6	57,34	60,06	0,1739	<0,0001
qSOFA	0,579 (0,545- 0,612)	>0	40,12	72,91	0,1302	<0,0001
SIRS	0,583 (0,549- 0,616)	>1	41,68	72,07	0,1375	<0,0001
Примечание – AUC — area under curve, площадь под кривой; cut-off — точка отсечения с наибольшим индексом Youden J; p — уровень статистической значимости.						

Графическое отражение результатов ROC-анализа приведено на рисунке 3.4.

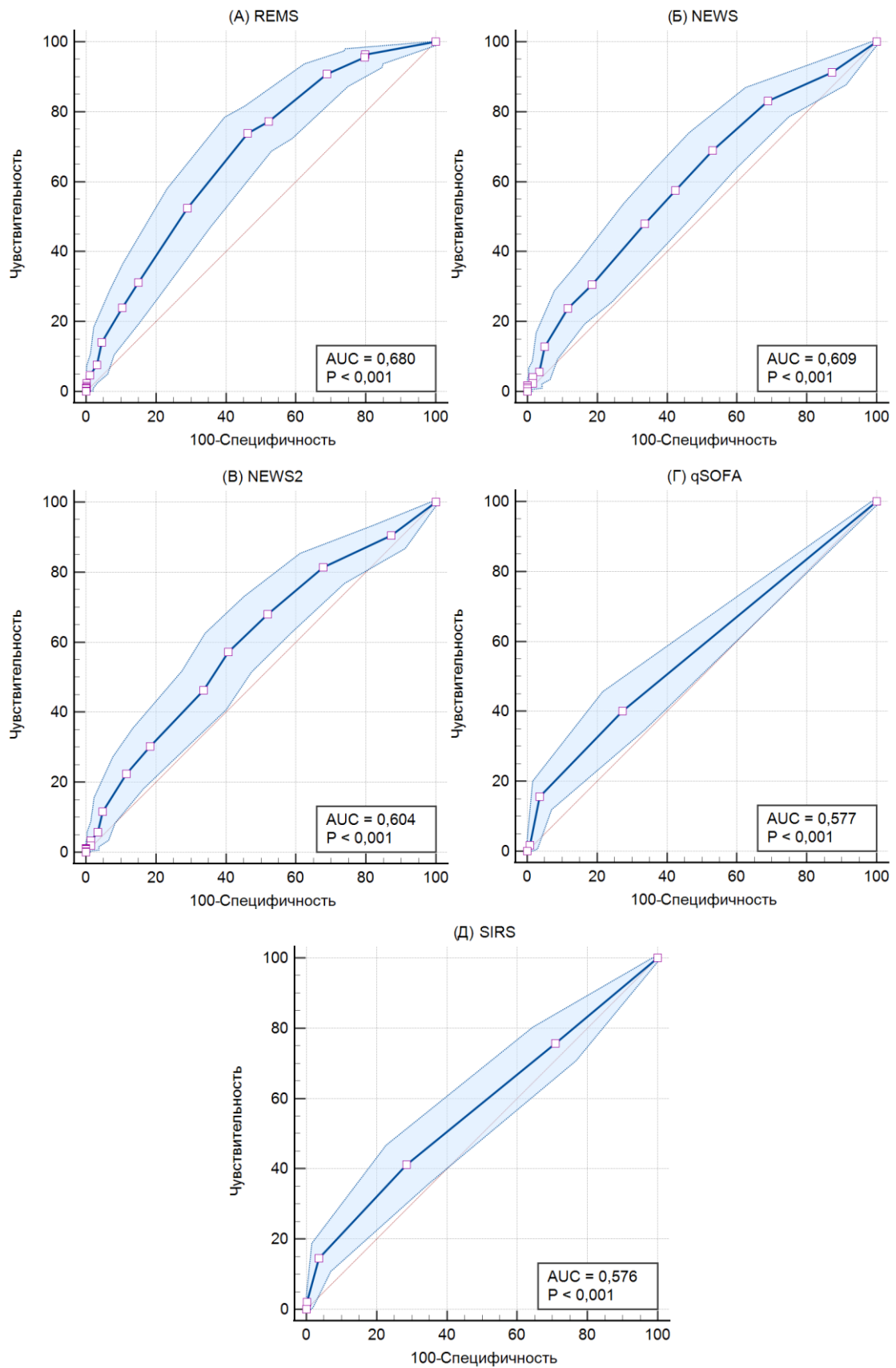


Рисунок 3.4 – оценка дискриминационной способности REMS (А), NEWS (Б), NEWS2 (Б), qSOFA (Г) и критериев SIRS (Д) в прогнозировании сепсиса

Согласно таблице 3.6, все исследованные шкалы продемонстрировали низкую/неудовлетворительную дискриминационную способность при прогнозировании сепсиса ($AUC < 0,7$). Наибольшее значение AUC отмечено для REMS — 0,677 (95% ДИ 0,645–0,708) при cut-off >4, чувствительность 73,39%, специфичность 53,63%, Youden J = 0,2702 ($p < 0,0001$). Шкалы NEWS и NEWS2 имели сопоставимые, но более низкие значения AUC : 0,613 (95% ДИ 0,580–0,646) при cut-off >5 (чувствительность 69,47%, специфичность 47,49%, Youden J = 0,1696) и 0,608 (95% ДИ 0,575–0,641) при cut-off >6 (чувствительность 57,34%, специфичность 60,06%, Youden J = 0,1739) соответственно (для обеих $p < 0,0001$). Наименьшие значения AUC отмечены для qSOFA и SIRS. Для qSOFA значение AUC составило 0,579 (95% ДИ 0,545–0,612) при cut-off >0 (Youden J = 0,1302), для SIRS — 0,583 (95% ДИ 0,549–0,616) при cut-off >1 (Youden J = 0,1375); для обеих шкал $p < 0,0001$.

У всех исследованных шкал значения AUC оставались низкими и не достигали уровня, соответствующего удовлетворительной дискриминационной способности. Поэтому попарное сравнение ROC-кривых при прогнозировании сепсиса не проводили.

Таким образом, ни одна из рассмотренных экспресс-шкал не показала удовлетворительной дискриминационной способности при прогнозировании сепсиса ($AUC < 0,7$). Наибольшее значение AUC отмечено для REMS, однако и оно оставалось ниже указанного порогового уровня.

В данном подразделе использование экспресс-шкал для индивидуальной стратификации риска сепсиса имело ограниченную прогностическую ценность. В следующем подразделе оценивалась их способность прогнозировать септический шок.

3.3.2 Оценка дискриминационной способности экспресс-шкал в прогнозировании септического шока

В таблице 3.7 представлены результаты ROC-анализа прогноза септического шока для шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS: значения AUC с 95% ДИ, оптимальные точки отсечения (cut-off) по максимальному индексу Youden J, соответствующие чувствительность и специфичность, а также уровень статистической значимости (p).

Таблица 3.7 – ROC-анализ прогноза септического шока

Шкала	AUC (95% ДИ)	Cut- off	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden J	P
REMS	0,724 (0,693- 0,754)	>4	79,75	52,90	0,3266	<0,0001
NEWS	0,642 (0,609- 0,674)	>7	53,33	68,39	0,2172	<0,0001
NEWS2	0,639 (0,606- 0,671)	>6	62,72	60,86	0,2358	<0,0001
qSOFA	0,592 (0,558- 0,624)	>1	18,77	96,13	0,1489	<0,0001
SIRS	0,574 (0,541- 0,607)	>1	42,22	69,46	0,1168	<0,0001
Примечание — area under curve, площадь под кривой; cut-off — точка отсечения с наибольшим индексом Youden J; p — уровень статистической значимости.						

Графическое отражение результатов анализа представлено на рисунке 3.5.

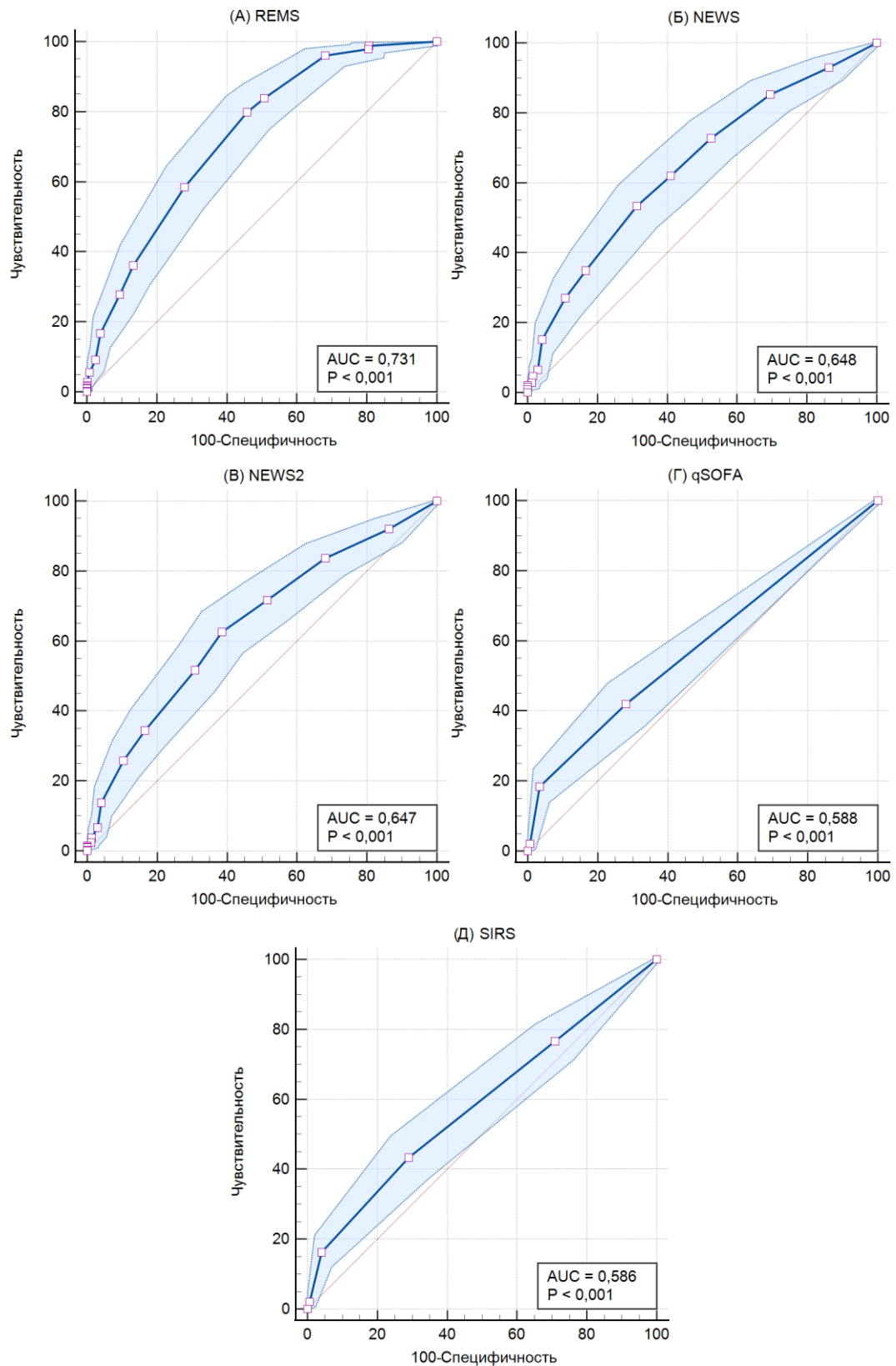


Рисунок 3.5 – оценка дискриминационной способности REMS (А), NEWS (Б), NEWS2 (В), qSOFA (Г) и критериев SIRS (Д) в прогнозировании септического шока

Согласно таблице 3.7, удовлетворительная дискриминационная способность при прогнозировании септического шока отмечена только у шкалы REMS ($AUC = 0,724$; 95% ДИ $0,693-0,754$; $p < 0,0001$) при cut-off >4 , чувствительности 79,75% и специфичности 52,90% (Youden J = 0,3266). Для NEWS и NEWS2 выявлена низкая/неудовлетворительная дискриминационная способность ($AUC = 0,642$; 95% ДИ $0,609-0,674$ и $AUC = 0,639$; 95% ДИ $0,606-0,671$; $p < 0,0001$ для обеих) при cut-off >7 и >6 соответственно. Наименьшие значения AUC получены для qSOFA и SIRS ($0,592$; 95% ДИ $0,558-0,624$ и $0,574$; 95% ДИ $0,541-0,607$; $p < 0,0001$ для обеих). При этом qSOFA характеризовалась крайне низкой чувствительностью (18,77%) при высокой специфичности (96,13%) на cut-off >1 (Youden J = 0,1489).

В таблице 3.8 приведены результаты попарного сравнения площадей под ROC-кривыми (AUC) для REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS при прогнозировании септического шока. Для каждого сравнения указаны разница AUC, 95% ДИ и значение p , рассчитанное по методике Hanley и McNeil.

REMS имела статистически значимо большую площадь под ROC-кривой по сравнению со всеми остальными исследованными шкалами. При сравнении с NEWS разница AUC составила $0,0831$ (95% ДИ $0,0436-0,123$; $p < 0,0001$), с NEWS2 — $0,0849$ (95% ДИ $0,0452-0,125$; $p < 0,0001$), с qSOFA — $0,144$ (95% ДИ $0,103-0,185$; $p < 0,0001$), с SIRS — $0,146$ (95% ДИ $0,0993-0,192$; $p < 0,0001$).

Для NEWS и NEWS2 различий по AUC не обнаружено (разница $0,00186$; 95% ДИ $-0,00371-0,00743$; $p = 0,5134$).

По сравнению с qSOFA и SIRS обе шкалы, NEWS и NEWS2, имели более высокие значения AUC. Для NEWS разница AUC составила $0,0607$ (95% ДИ $0,0242-0,0972$; $p = 0,0011$) при сравнении с qSOFA и $0,0625$ (95% ДИ $0,0233-0,102$; $p = 0,0018$) при сравнении с SIRS. Для NEWS2 соответствующие значения составили $0,0588$ (95% ДИ $0,0217-0,0960$; $p = 0,0019$) и $0,0607$ (95% ДИ $0,0212-0,100$; $p = 0,0026$).

При сравнении qSOFA и SIRS статистически значимых различий не выявлено: разница AUC составила $0,00184$ (95% ДИ $-0,0429-0,0465$; $p = 0,9357$).

Таблица 3.8 – Сравнение ROC-кривых экспресс-шкал при прогнозировании септического шока

REMS ~ NEWS	
Разница между AUC	0,0831
95% доверительный интервал	0,0436 — 0,123
Уровень значимости	P < 0,0001*
REMS ~ NEWS2	
Разница между AUC	0,0849
95% доверительный интервал	0,0452 — 0,125
Уровень значимости	P < 0,0001*
REMS ~ qSOFA	
Разница между AUC	0,144
95% доверительный интервал	0,103 — 0,185
Уровень значимости	P < 0,0001*
REMS ~ SIRS	
Разница между AUC	0,146
95% доверительный интервал	0,0993 — 0,192
Уровень значимости	P < 0,0001*
Продолжение таблицы 3.8	
NEWS ~ NEWS2	
Разница между AUC	0,00186
95% доверительный интервал	-0,00371 — 0,00743
Уровень значимости	P = 0,5134
NEWS ~ qSOFA	
Разница между AUC	0,0607
95% доверительный интервал	0,0242 — 0,0972
Уровень значимости	P = 0,0011*
NEWS ~ SIRS	
Разница между AUC	0,0625
95% доверительный интервал	0,0233 — 0,102
Уровень значимости	P = 0,0018*
Продолжение таблицы 3.8	
NEWS2 ~ qSOFA	
Разница между AUC	0,0588
95% доверительный интервал	0,0217 — 0,0960
Уровень значимости	P = 0,0019*
NEWS2 ~ SIRS	
Разница между AUC	0,0607
95% доверительный интервал	0,0212 — 0,100
Уровень значимости	P = 0,0026*
qSOFA ~ SIRS	
Разница между AUC	0,00184
95% доверительный интервал	-0,0429 — 0,0465
Уровень значимости	P = 0,9357
Примечание – AUC — area under curve, площадь под кривой; * — p < 0,05 по методике Hanley & McNeil.	

График сравнительных ROC-кривых приведен на рисунке 3.6.

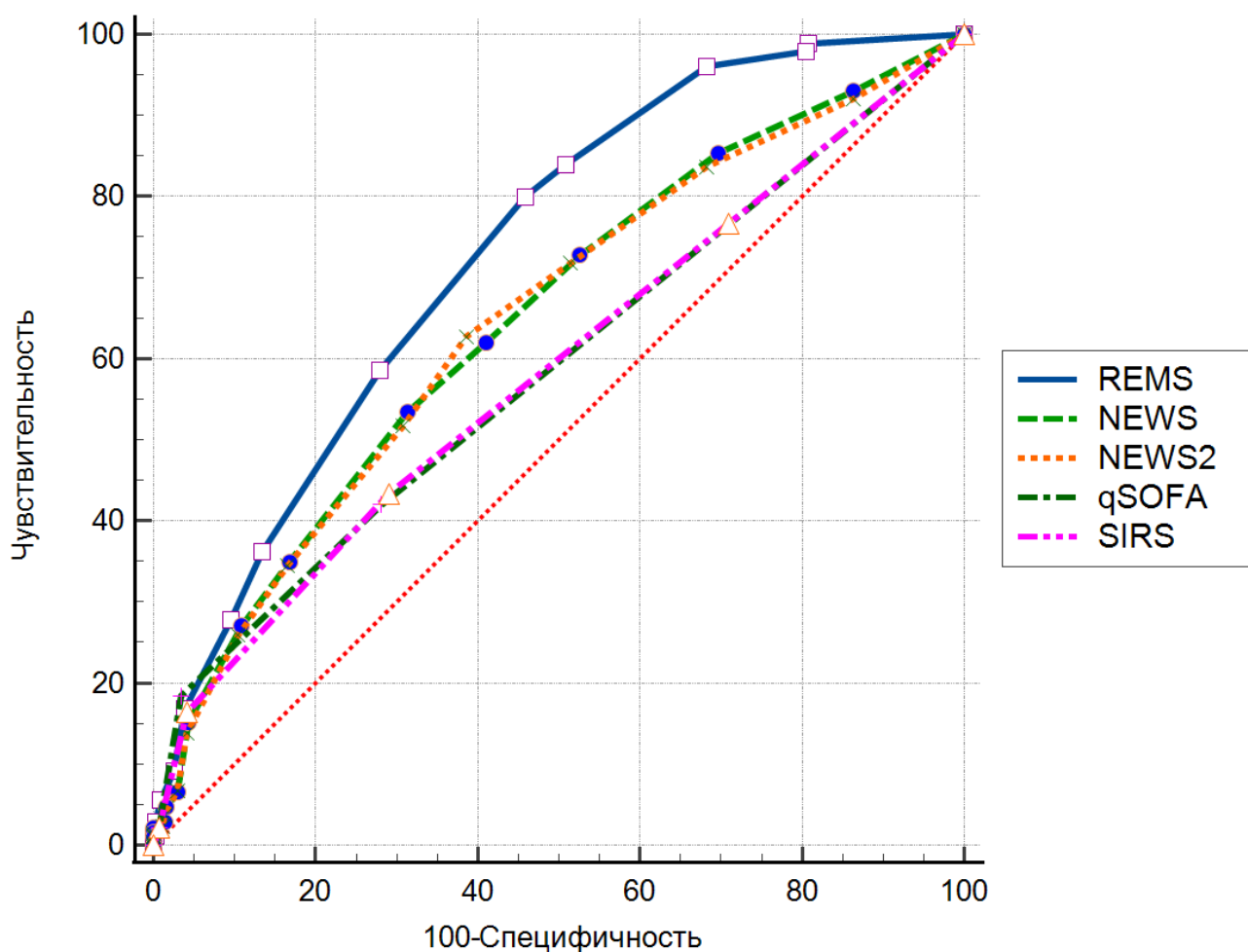


Рисунок 3.6 – Сравнение ROC-кривых экспресс-шкал при прогнозировании летального исхода

Таким образом, как показано в данном подразделе, при прогнозировании септического шока только шкала REMS продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность ($AUC = 0,724$), тогда как NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS характеризовались низкой/неудовлетворительной способностью к различению пациентов по риску ($AUC < 0,7$). Попарное сравнение ROC-кривых подтвердило статистически значимое превосходство REMS над остальными шкалами, при отсутствии различий между NEWS и NEWS2 и отсутствии различий между qSOFA и SIRS. Полученные результаты обосновывают использование REMS в качестве основного инструмента стратификации риска для последующего анализа кумулятивной вероятности и временных характеристик развития сепсиса и септического шока.

3.4. Анализ кумулятивной вероятности возникновения сепсиса и септического шока

Анализ для указанных событий проводили по методике, указанной в разделе 3.2., также для шкалы REMS.

В таблице 3.9 представлены результаты анализа выживаемости для сепсиса и септического шока при стратификации пациентов на группы низкого и высокого риска: значения log-rank χ^2 и p для сравнения кривых выживаемости между группами, отношения рисков (ОР) по модели Кокса с 95% ДИ, а также медианное время до развития исхода в каждой группе.

Таблица 3.9 — Анализ кумулятивной вероятности возникновения сепсиса и септического шока

Исход	Log-rank χ^2	p	ОР (95% ДИ)	Медианное время, дни, низкий риск, Ме (IQR)	Медианное время, дни, высокий риск, Ме (IQR)
Сепсис	45,71	<0,0001	1,89 (1,57–2,27)	15 (14–16)	10 (9–11)
Септический шок	73,01	< 0,0001	2,42 (1,97–2,96)	18 (16–21)	11 (10–13)
Примечание — χ^2 — значение критерия лог-ранк-теста для сравнения кривых выживаемости между группами; p — уровень статистической значимости; ОР — отношение рисков, рассчитанное по модели Кокса; Ме — медиана; IQR — межквартильный размах.					

Графическое отображение результатов анализа Каплана-Мейера при прогнозировании сепсиса и септического шока представлено на рисунке 3.7

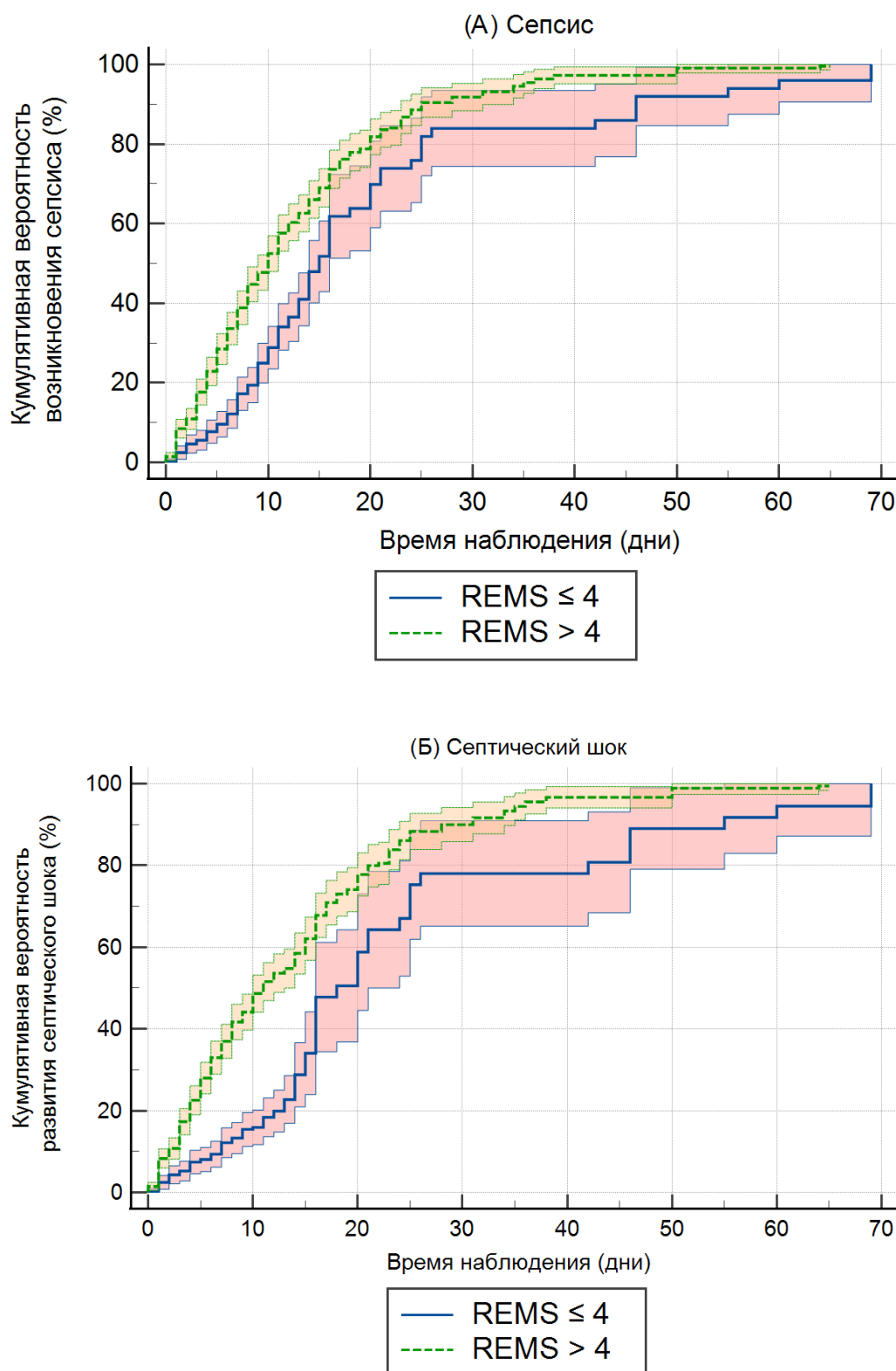


Рисунок 3.7 – Кривые Каплана-Мейера для групп высокого и низкого риска при прогнозировании сепсиса (А) и септического шока (Б)

По данным таблицы 3.9, для сепсиса выявлены статистически значимые различия между группами ($\log\text{-rank } \chi^2 = 45,71; p < 0,0001$): в группе высокого риска

риск развития сепсиса был выше в 1,89 раза (ОР 1,89; 95% ДИ 1,57–2,27). Медианное время до возникновения сепсиса составило 15 (14–16) дней в группе низкого риска и 10 (9–11) дней в группе высокого риска.

Для септического шока различия также были статистически значимыми (log-rank $\chi^2 = 73,01$; $p < 0,0001$): в группе высокого риска риск развития септического шока был выше в 2,42 раза (ОР 2,42; 95% ДИ 1,97–2,96). Медианное время до развития септического шока составило 18 (16–21) дней в группе низкого риска и 11 (10–13) дней в группе высокого риска.

В таблице 3.10 представлены результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для сепсиса и септического шока: статистика χ^2 для общей модели, уровень значимости p , отношение рисков (ОР) с 95% ДИ и индекс конкордантности Харрелла (C-index) с 95% ДИ как мера дискриминационной способности модели.

Таблица 3.10 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для сепсиса и септического шока

Исход	χ^2	p	ОР (95% ДИ)	C (95% ДИ)
Сепсис	77,75	<0,0001	1,154 (1,118–1,191)	0,611 (0,585–0,637)
Септический шок	122,72	<0,0001	1,214 (1,174–1,256)	0,651 (0,624–0,678)
Примечание – χ^2 — значение критерия хи-квадрат для общей модели; p — уровень статистической значимости; ОР — отношение рисков (hazard ratio); C-index — индекс конкордантности Харрелла; 95% ДИ — доверительный интервал.				

По данным таблицы 3.10, однофакторные модели Кокса для обоих событий были статистически значимыми: для сепсиса $\chi^2 = 77,75$ ($p < 0,0001$), для септического шока $\chi^2 = 122,72$ ($p < 0,0001$). Увеличение значения предиктора ассоциировалось с ростом риска развития сепсиса (ОР 1,154; 95% ДИ 1,118–1,191) и септического шока (ОР 1,214; 95% ДИ 1,174–1,256).

Для сепсиса C-index составил 0,611 (95% ДИ 0,585–0,637), для септического шока — 0,651 (95% ДИ 0,624–0,678).

Проверка предпосылки пропорциональности рисков в расширенной модели Кокса с времезависимой ковариатой выявила статистически значимое изменение

эффекта REMS во времени для обоих исходов ($p < 0,05$). По мере увеличения продолжительности наблюдения влияние исходного значения REMS на риск развития осложнений уменьшалось. ОР во времязависимой модели составило 0,937 (95% ДИ 0,904–0,972) для сепсиса и 0,961 (95% ДИ 0,926–0,997) для септического шока.

При стратификации по REMS группы высокого и низкого риска различались по времени до развития сепсиса и септического шока. Статистическая значимость различий подтверждалась log-rank-тестом и оценками отношений рисков. Для обоих исходов также установлено уменьшение эффекта REMS по мере увеличения времени наблюдения ($p < 0,05$). Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшей оценки прогностических моделей не только по дискриминационной способности, но и по калибровке и устойчивости параметров при темпоральной внешней валидации.

3.5. Разработка и валидация моделей для прогнозирования летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

В когорту разработки включили 488 пациентов, в темпоральную внешнюю валидационную когорту периода доминирования варианта Омикрон — 382 пациента. В таблице 3.11 показано, что когорты разработки и валидации статистически значимо различались по ряду исходных характеристик при поступлении в ОРИТ.

В таблице 3.11 представлены исходные характеристики когорт разработки и темпоральной внешней валидации при поступлении в ОРИТ. Между когортами выявлены статистически значимые различия по возрасту, SpO_2 , ЧСС, систолическому АД, температуре тела и уровню лейкоцитов ($p < 0,05$), а также по

доле мужчин, частоте оксигенотерапии при поступлении и частоте сепсиса ($p < 0,05$). По ЧДД, среднему АД, частоте летального исхода и септического шока различий не выявлено ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.11 – Исходные характеристики когорт пациентов при поступлении в ОРИТ

Показатель	Когорта разработки (n = 488)	Когорта валидации (n = 382)	p
Возраст, лет, Me [IQR]	68,0 [57,0–76,0]	64,0 [49,0–73,0]	0,000*
SpO ₂ , %, Me [IQR]	95,0 [92,0–97,0]	91,5 [84,0–95,0]	<0,0001*
ЧДД, в минуту, Me [IQR]	19,0 [18,0–20,0]	19,0 [18,0–20,0]	0,205
ЧСС, в минуту, Me [IQR]	84,5 [78,0–96,0]	80,0 [78,0–89,8]	0,001*
Систолическое АД, мм рт. ст., Me [IQR]	130,0 [120,0–135,0]	125,0 [120,0–130,0]	0,013*
Среднее АД, мм рт. ст., Me [IQR]	93,0 [87,0–98,0]	93,0 [88,0–97,0]	0,428
Температура тела, °C, Me [IQR]	37,0 [36,6–38,0]	37,3 [36,8–37,6]	0,007*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me [IQR]	8,9 [6,2–13,5]	7,2 [5,8–8,5]	<0,0001*
Мужчины, n (%)	252 (51,6%)	162 (42,4%)	0,007*
Оксигенотерапия при поступлении, n (%)	302 (61,9%)	190 (49,7%)	0,000*
Летальный исход, n (%)	267 (54,7%)	225 (58,9%)	0,216
Сепсис, n (%)	322 (66,0%)	194 (50,8%)	< 0,001*
Септический шок, n (%)	243 (49,8%)	186 (48,7%)	0,747
Примечание – SpO ₂ – насыщение артериальной крови кислородом; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; ШКГ — шкала ком Глазго; Me — медиана; IQR — межквартильный размах; * — $p < 0,05$ по критерию хи-квадрат для качественных показателей и по критерию Манна-Уитни для количественных показателей.			

Для четырёх предикторов, вошедших в итоговые модели (возраст, SpO₂, ЧДД и ШКГ), пропущенных значений не было ни в когорте разработки, ни в когорте валидации — 0/488 и 0/382 соответственно. При построении и последующей проверке моделей импутацию пропущенных данных не применяли.

В окончательную модель вошли четыре клинических показателя: возраст, SpO₂, частота дыхания и уровень сознания по ШКГ.

В таблице 3.12 приведены результаты многопараметрической логистической регрессии для прогнозирования летального исхода. Для каждого предиктора указаны коэффициент β , стандартная ошибка (SE), статистика Вальда (Wald Z), значение p и отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ.

Все четыре предиктора имели статистически значимую связь с вероятностью летального исхода ($p < 0,05$). Увеличение возраста на 1 год сопровождалось увеличением шансов летального исхода на 7,5% (ОШ 1,075; 95% ДИ 1,055–1,095; $p < 0,001$). Повышение SpO₂ на 1% ассоциировалось со снижением шансов летального исхода (ОШ 0,947; 95% ДИ 0,903–0,993; $p = 0,024$). Увеличение ЧДД на 1 в минуту ассоциировалось с ростом шансов летального исхода (ОШ 1,226; 95% ДИ 1,104–1,360; $p < 0,001$). Повышение оценки по ШКГ на 1 балл ассоциировалось со снижением шансов летального исхода (ОШ 0,677; 95% ДИ 0,526–0,871; $p = 0,002$).

Формула K1 (1) для расчёта вероятности летального исхода имеет вид:

$$K1 = 2,335 + 0,072 \times F1 - 0,054 \times F2 + 0,204 \times F3 - 0,390 \times F4 \quad (1)$$

где $F1$ — возраст в годах;

$F2$ — SpO₂ в процентах (%);

$F3$ — частота дыхательных движений в минуту;

$F4$ — баллы по шкале ком Глазго

При значении K1 более 0,247 пациента относят к группе высокого риска летального исхода, при значении K равном 0,247 и менее — к группе низкого риска.

Таблица 3.12 – Коэффициенты логистической регрессии итоговой модели прогноза для летального исхода

Переменная	β	SE	Wald Z	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Возраст (на 1 год ↑)	0.072	0.0088	8.18	<0.001	1.075	1.055 – 1.095
SpO ₂ (на 1% ↑)	–0.054	0.024	–2.26	0.024	0.947	0.903 – 0.993
ЧДД (на 1/мин ↑)	0.204	0.053	3.83	<0.001	1.226	1.104 – 1.360
ШКГ (на 1 балл ↑)	–0.390	0.128	–3.05	0.002	0.677	0.526 – 0.871
Интерсепт	2.335	3.201	0.73	0.466	—	—
Примечание – SpO ₂ — насыщение артериальной крови кислородом; ЧДД — частота дыхательных движений; ШКГ — шкала ком Глазго; β — коэффициент логистической регрессии; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. Значимость предикторов оценивалась по критерию Вальда, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.						

Согласно таблице 3.13, статистически значимыми предикторами сепсиса являлись возраст, ЧДД и ШКГ ($p < 0,05$). Увеличение возраста на 1 год ассоциировалось с повышением шансов сепсиса (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,02–1,05; $p < 0,001$). Увеличение ЧДД на 1 в минуту также ассоциировалось с ростом шансов сепсиса (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,01–1,24; $p = 0,027$). Повышение ШКГ на 1 балл ассоциировалось со снижением шансов сепсиса (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,53–0,89; $p = 0,005$).

Связь SpO₂ с вероятностью сепсиса находилась на границе статистической значимости ($p = 0,050$): повышение SpO₂ на 1% было связано со снижением шансов сепсиса (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,91–1,00).

Формула К2 (2) для расчёта вероятности возникновения сепсиса имеет вид:

$$K2 = 5,971 + 0,038 \times F1 - 0,047 \times F2 + 0,113 \times F3 - 0,376 \times F4 \quad (2)$$

где $F1$ — возраст в годах;

$F2$ — SpO_2 в процентах (%);

$F3$ — частота дыхательных движений в минуту;

$F4$ — баллы по шкале ком Глазго

При значении $K2$ более 0,464 пациента относят к группе высокого риска развития сепсиса, при значении K равном 0,464 и менее — к группе низкого риска.

Таблица 3.13 – Коэффициенты логистической регрессии итоговой модели прогноза для сепсиса

Переменная	β	SE	Wald Z	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Возраст (на 1 год ↑)	0,038	0,007	5,57	<0,001	1,04	1,02–1,05
SpO_2 (на 1% ↑)	–0,047	0,024	–1,96	0,050	0,95	0,91–1,00
ЧДД (на 1/мин ↑)	0,113	0,051	2,21	0,027	1,12	1,01–1,24
ШКГ (на 1 балл ↑)	–0,376	0,134	–2,81	0,005	0,69	0,53–0,89
Интерсепт	5,971	3,356	1,78	0,075	—	—
Примечание – SpO_2 — насыщение артериальной крови кислородом; ЧДД — частота дыхательных движений; ШКГ — шкала ком Глазго; β — коэффициент логистической регрессии; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. Значимость предикторов оценивалась по критерию Вальда, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.						

Согласно таблице 3.14, статистически значимыми предикторами септического шока являлись возраст, ЧДД и ШКГ ($p < 0,05$). Увеличение возраста на 1 год ассоциировалось с повышением шансов септического шока (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,05–1,08; $p < 0,001$). Увеличение ЧДД на 1 в минуту также ассоциировалось с ростом шансов септического шока (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,13–1,36; $p < 0,001$). Повышение ШКГ на 1 балл ассоциировалось со снижением шансов септического шока (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,57–0,89; $p = 0,003$). Для SpO_2 отмечалась тенденция к

снижению шансов септического шока при увеличении показателя на 1% (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,93–1,00; $p = 0,072$).

Формула КЗ (3) для расчёта вероятности возникновения септического шока имеет вид:

$$K3 = 0,092 + 0,063 \times F1 - 0,038 \times F2 + 0,216 \times F3 - 0,336 \times F4 \quad (3)$$

где $F1$ — возраст в годах;

$F2$ — SpO_2 в процентах (%);

$F3$ — частота дыхательных движений в минуту;

$F4$ — баллы по шкале ком Глазго

При значении КЗ более 0,174 пациента относят к группе высокого риска развития септического шока, при значении К равном 0,174 и менее — к группе низкого риска.

Таблица 3.14 – Коэффициенты логистической регрессии итоговой модели прогноза для септического шока

Переменная	β	SE	Wald Z	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Возраст (на 1 год ↑)	0,063	0,008	7,49	<0,001	1,07	1,05–1,08
SpO_2 (на 1% ↑)	–0,038	0,021	–1,80	0,072	0,96	0,93–1,00
ЧДД (на 1/мин ↑)	0,216	0,049	4,44	<0,001	1,24	1,13–1,36
ШКГ (на 1 балл ↑)	–0,336	0,113	–2,98	0,003	0,72	0,57–0,89
Интерсепт	0,092	2,731	0,03	0,973	—	—

Примечание – SpO_2 — насыщение артериальной крови кислородом; ЧДД — частота дыхательных движений; ШКГ — шкала ком Глазго; β — коэффициент логистической регрессии; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. Значимость предикторов оценивалась по критерию Вальда, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для применения моделей у пациента с НКИ COVID-19, поступающего в отделение реанимации и интенсивной терапии, необходимо определить возраст,

SpO₂, частоту дыхания и оценку по ШКГ при поступлении. На основании указанных параметров рассчитывается индивидуальная вероятность летального исхода, сепсиса или септического шока, которую можно выразить в процентах по следующей формуле (4):

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-K})} \quad (4)$$

где P — вероятность наступления исхода в процентах (%);

e — основание натурального логарифма

В когорте разработки модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность при прогнозировании госпитальной смертности (Рисунок 3.8): AUC = 0,815 (95% ДИ 0,778–0,851), bootstrap-скорректированный C-index = 0,809 (95% ДИ 0,773–0,858).



Рисунок 3.8 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании летального исхода в когорте разработки

При прогнозировании сепсиса в когорте разработки модель продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность (Рисунок 3.9): AUC = 0,735 (95% ДИ 0,689–0,781), bootstrap-скорректированный C-index = 0,727 (95% ДИ 0,687–0,774).

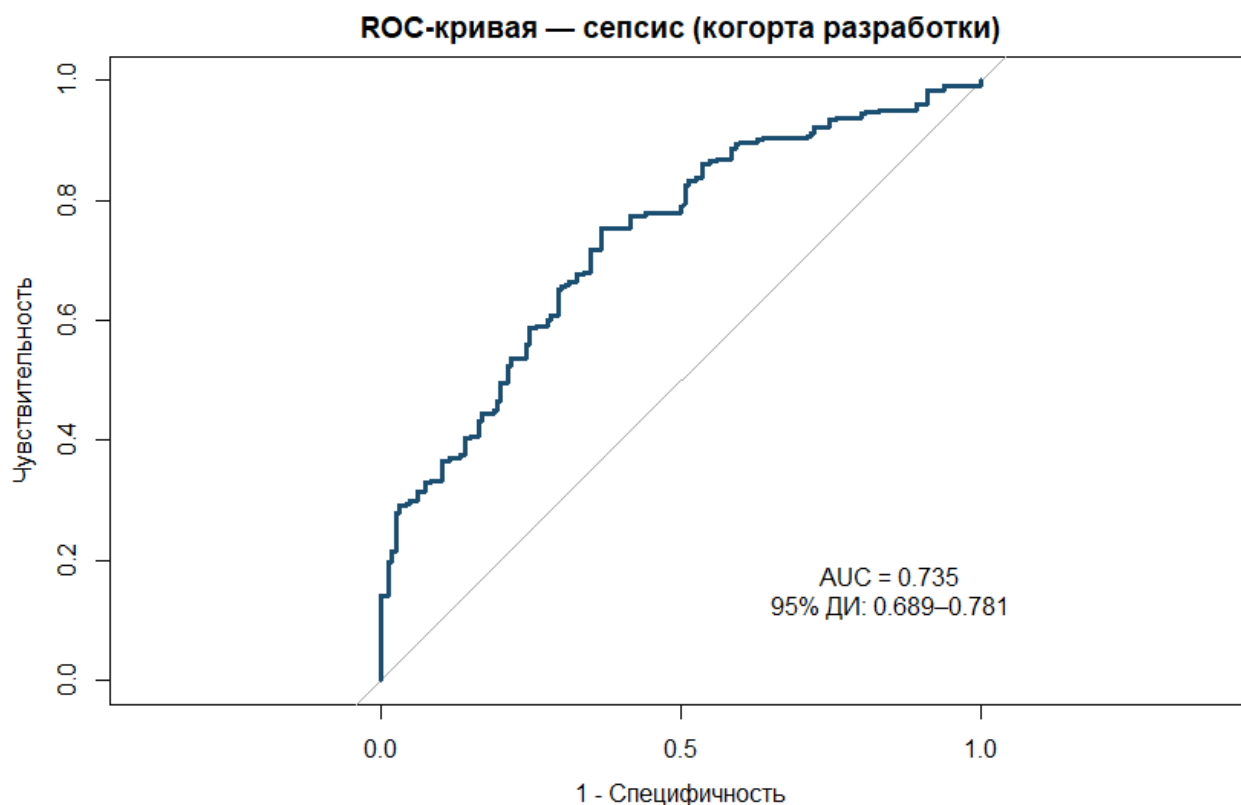


Рисунок 3.9 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании сепсиса в когорте разработки

При прогнозировании септического шока в когорте разработки модель продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность (Рисунок 3.10): AUC = 0,792 (95% ДИ 0,753–0,831), bootstrap-скорректированный C-index = 0,785 (95% ДИ 0,749–0,822).

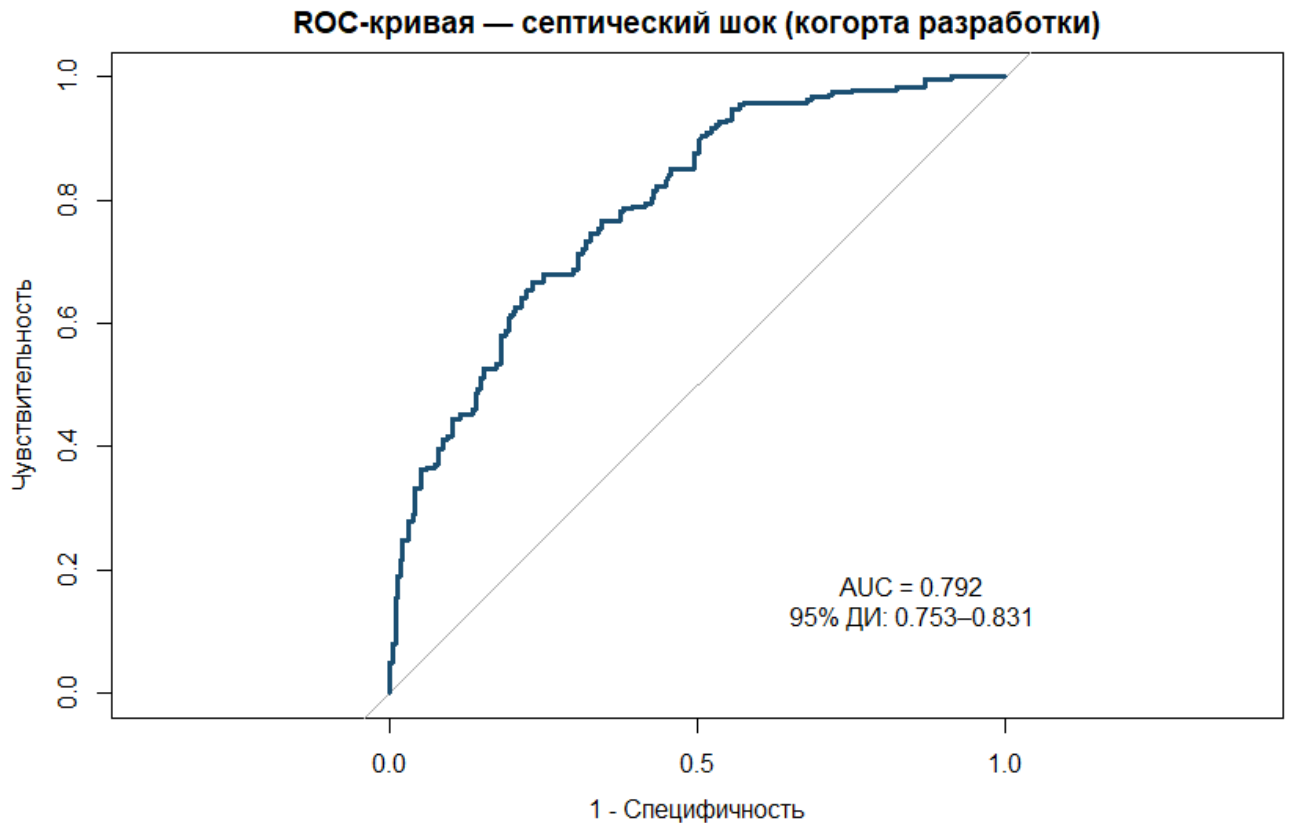


Рисунок 3.10 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании септического шока в когорте разработки

На рисунках 3.11-3.13 представлены калибровочные графики итоговых прогностических моделей в когорте разработки, отражающие соответствие предсказанных вероятностей наблюдаемой частоте события (линии *apparent* и *bias-corrected* в сравнении с идеальной калибровкой).

Калибровка модели прогнозирования летального исхода (рисунок 3.11) в когорте разработки была близка к идеальной: калибровочный интерсепт составил 0,007 (смещение минимально), калибровочный наклон (*slope*) — 0,938 (умеренная тенденция к переоценке/недооценке риска выражена слабо). Дискриминационная способность модели в этой когорте характеризовалась C-index 0,808; показатель Brier составил 0,178.

Калибровка модели прогнозирования сепсиса (рисунок 3.12) в когорте разработки была хорошей: калибровочный интерсепт составил 0,02, калибровочный наклон (*slope*) — 0,959. Дискриминационная способность модели характеризовалась C-index 0,727; показатель Brier составил 0,195.

Калибровка — летальный исход (когорта разработки)

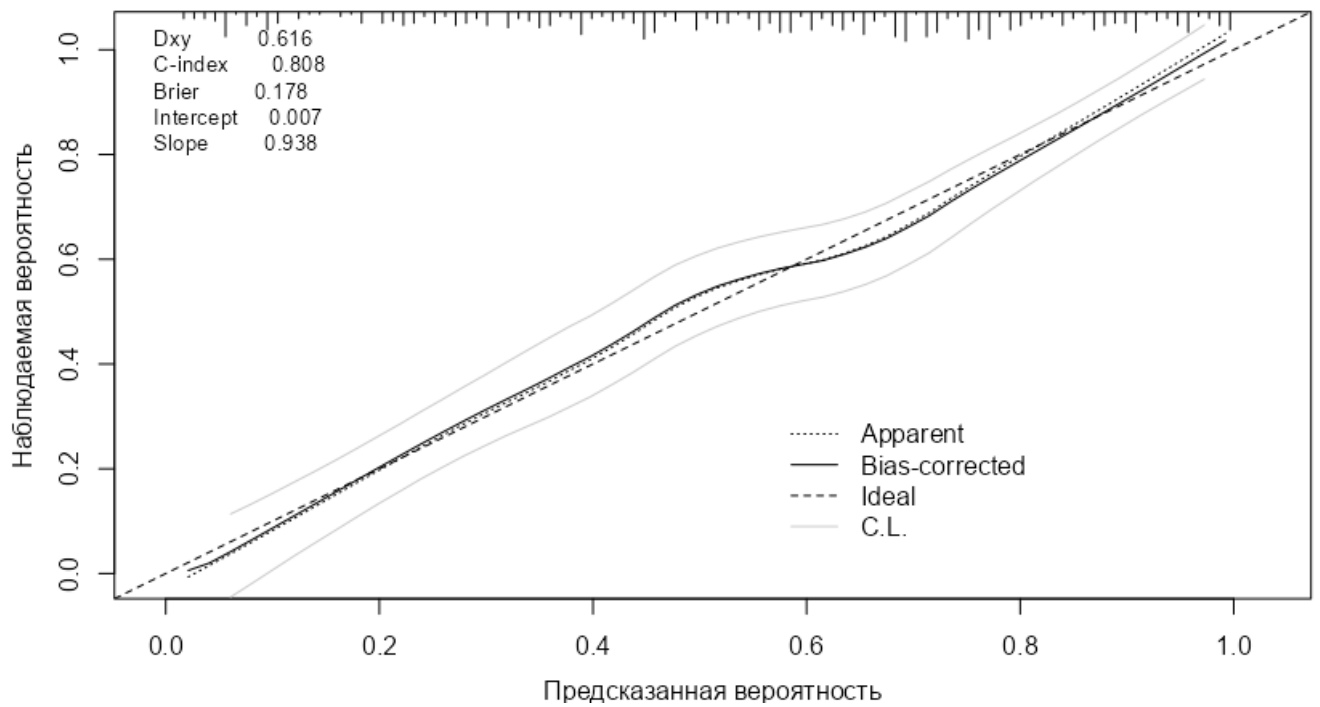


Рисунок 3.11 – Калибровочный график для летального исхода в когорте разработки

Калибровка — сепсис (когорта разработки)

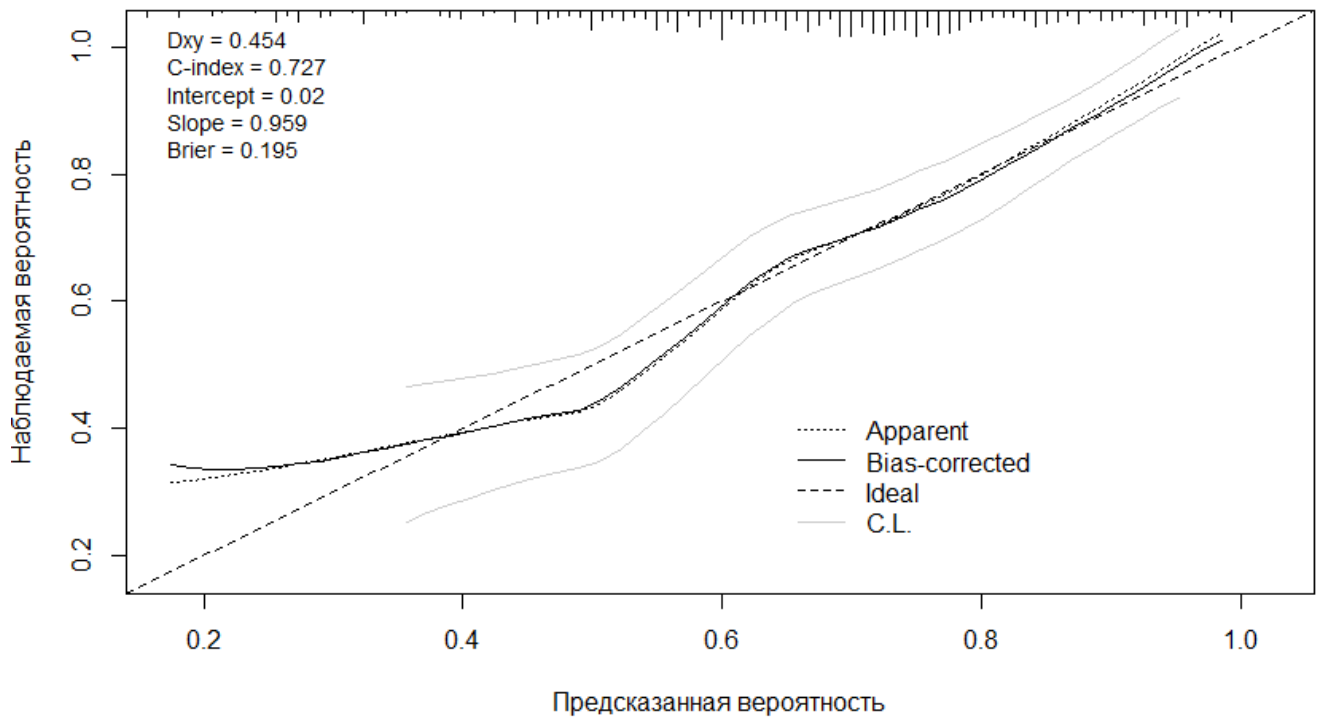


Рисунок 3.12 – Калибровочный график для сепсиса в когорте разработки

Калибровка модели прогнозирования септического шока (рисунок 3.13) в когорте разработки также была близка к идеальной: калибровочный интерсепт составил $-0,006$, калибровочный наклон (slope) — $0,954$. Дискриминационная способность модели характеризовалась C-index $0,786$; показатель Brier составил $0,189$.

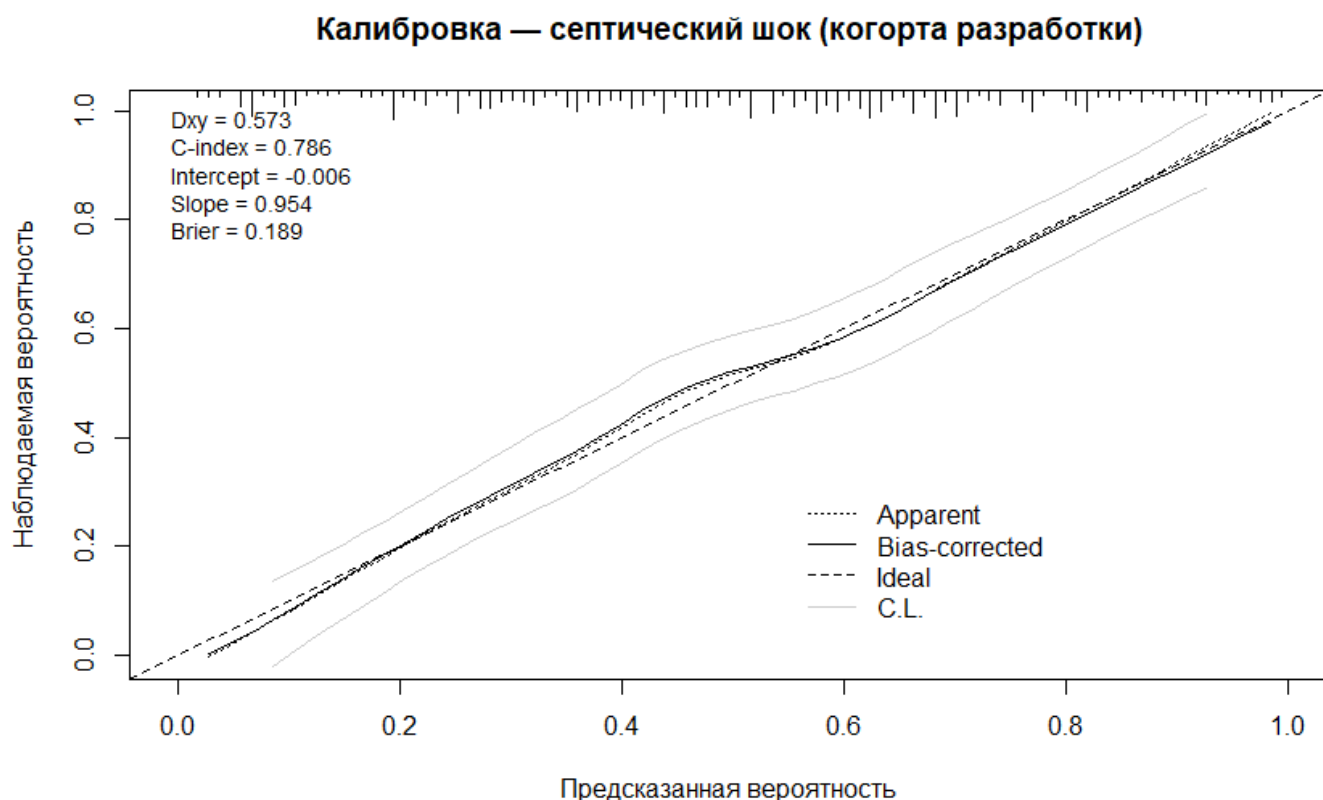


Рисунок 3.13 – Калибровочный график для септического шока в когорте разработки

При применении модели к когорте пациентов периода доминирования Омикрон дискриминационная способность сохранялась высокой для летального исхода (Рисунок 3.14): AUC составил $0,798$ (95% ДИ $0,752$ – $0,845$). При этом дискриминационная способность снизилась для сепсиса по сравнению с когортой разработки и была низкой (Рисунок 3.15): AUC составил $0,680$ (95% ДИ $0,626$ – $0,734$).

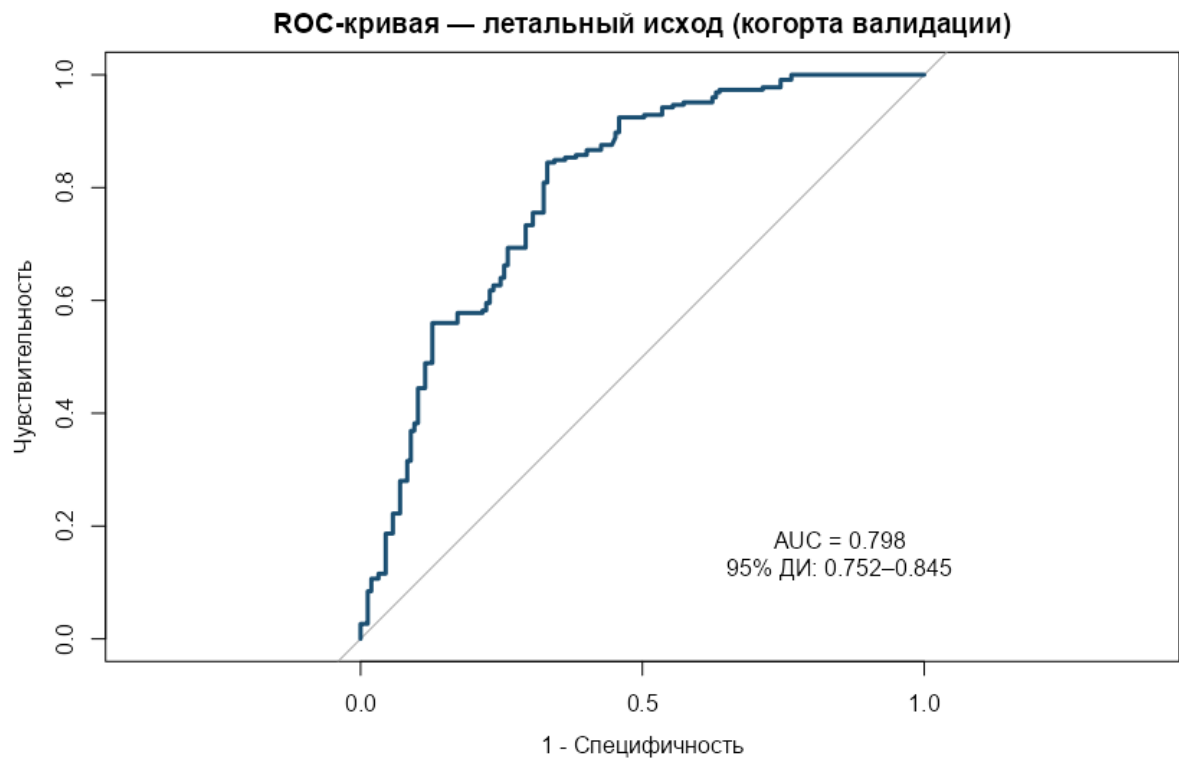


Рисунок 3.14 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании летального исхода в когорте валидации

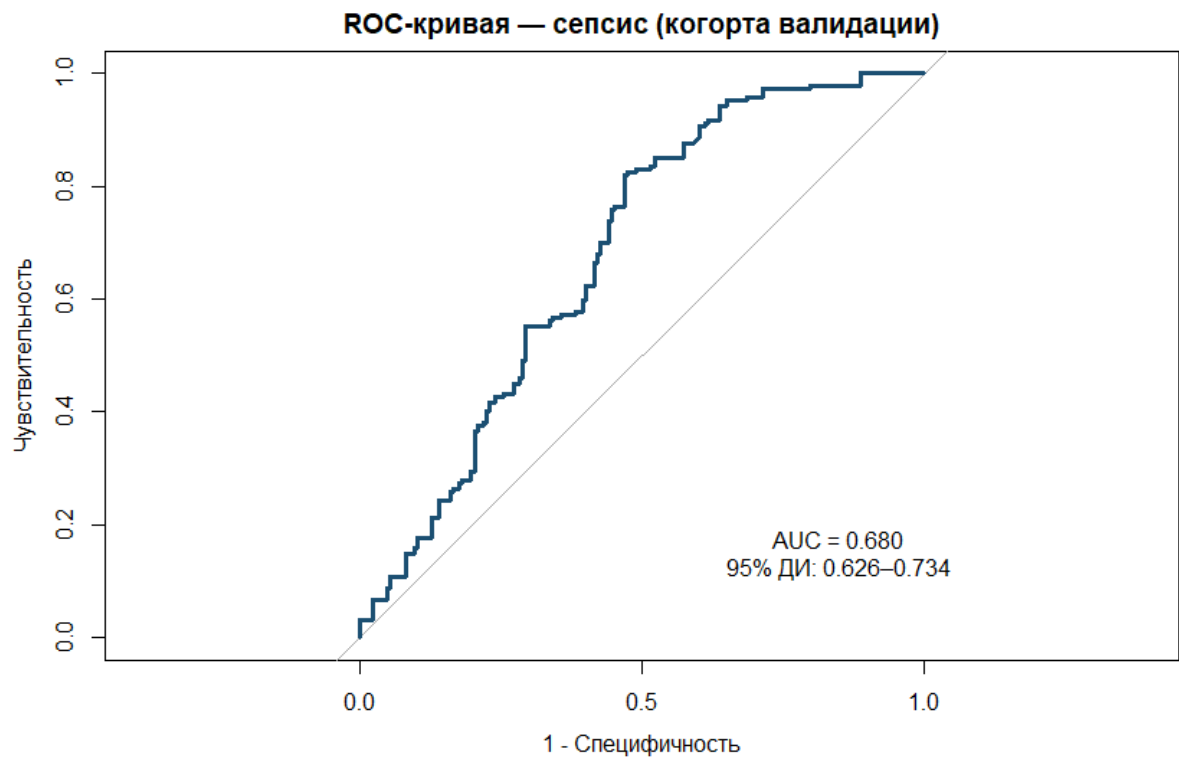


Рисунок 3.15 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании сепсиса в когорте валидации

При применении модели к когорте пациентов периода доминирования Омикрон дискриминационная способность снизилась также и для септического шока, оставаясь при этом на удовлетворительном уровне (Рисунок 3.16): AUC составил 0,704 (95% ДИ 0,651–0,756).

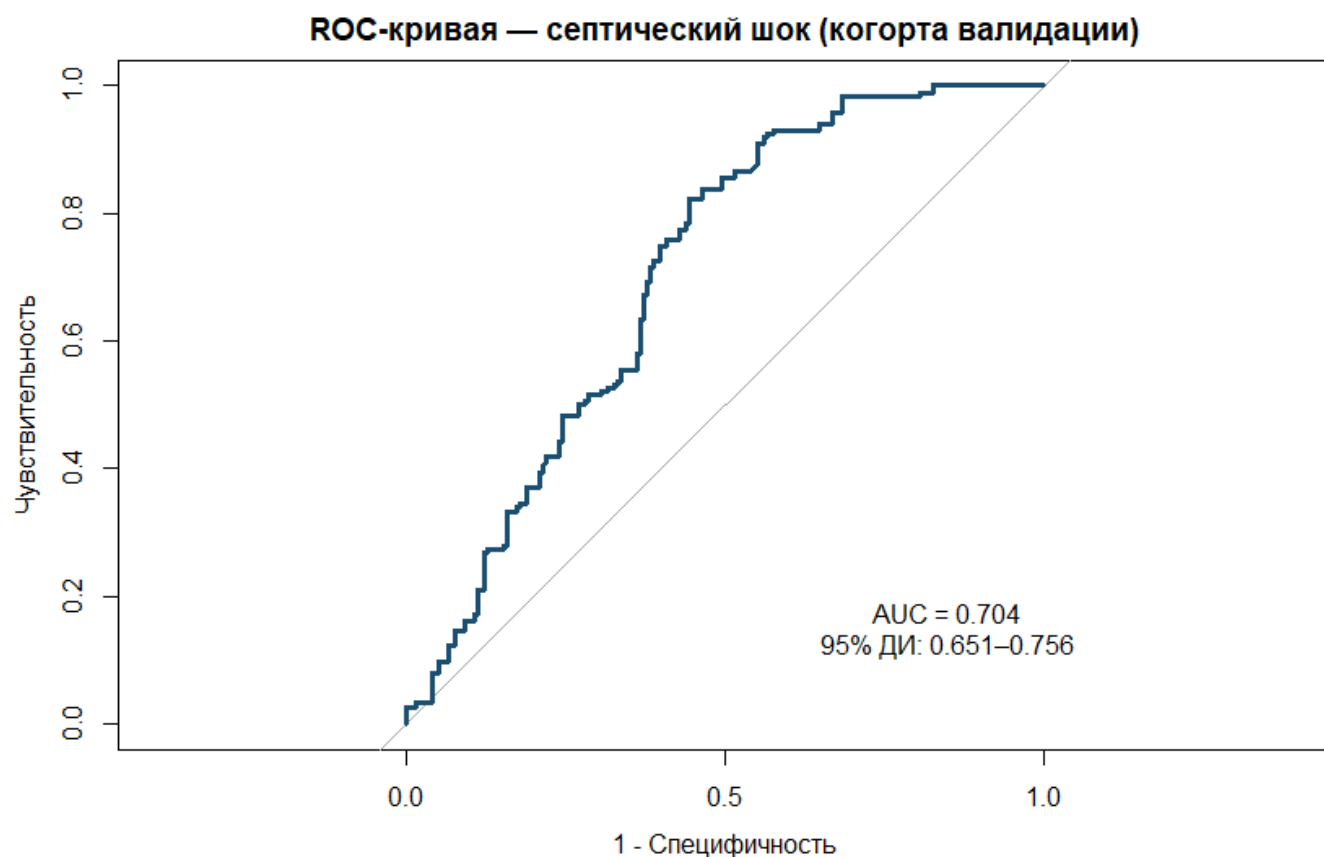


Рисунок 3.16 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании септического шока в когорте валидации

При темпоральной внешней валидации было отмечено снижение прогностической способности моделей в отношении сепсиса и септического шока, однако разрешающая способность при прогнозировании летального исхода была хорошей.

На рисунке 3.17 представлен калибровочный график итоговой прогностической модели летального исхода в когорте валидации, отражающий соответствие предсказанных вероятностей наблюдаемой частоте события

(идеальная линия и фактическая калибровка по логистической и непараметрической аппроксимации, а также группированные наблюдения).

Согласно рисунку 3.17, в когорте валидации модель сохраняла удовлетворительную дискриминационную способность ($C(\text{ROC}) = 0,798$; $D_{xy} = 0,596$) при $\text{Brier} = 0,180$. Калибровочные характеристики отличались от идеальных значений. Интерсепт калибровки составил 0,372, а наклон калибровки (slope) — 0,827 при идеальном значении 1,0. Ошибки калибровки составили $E_{\text{avg}} = 0,073$, $E_{90} = 0,130$ и $E_{\text{max}} = 0,138$. Статистически значимого отклонения наклона от идеального значения по соответствующему тесту не выявлено ($S = 0,193$).

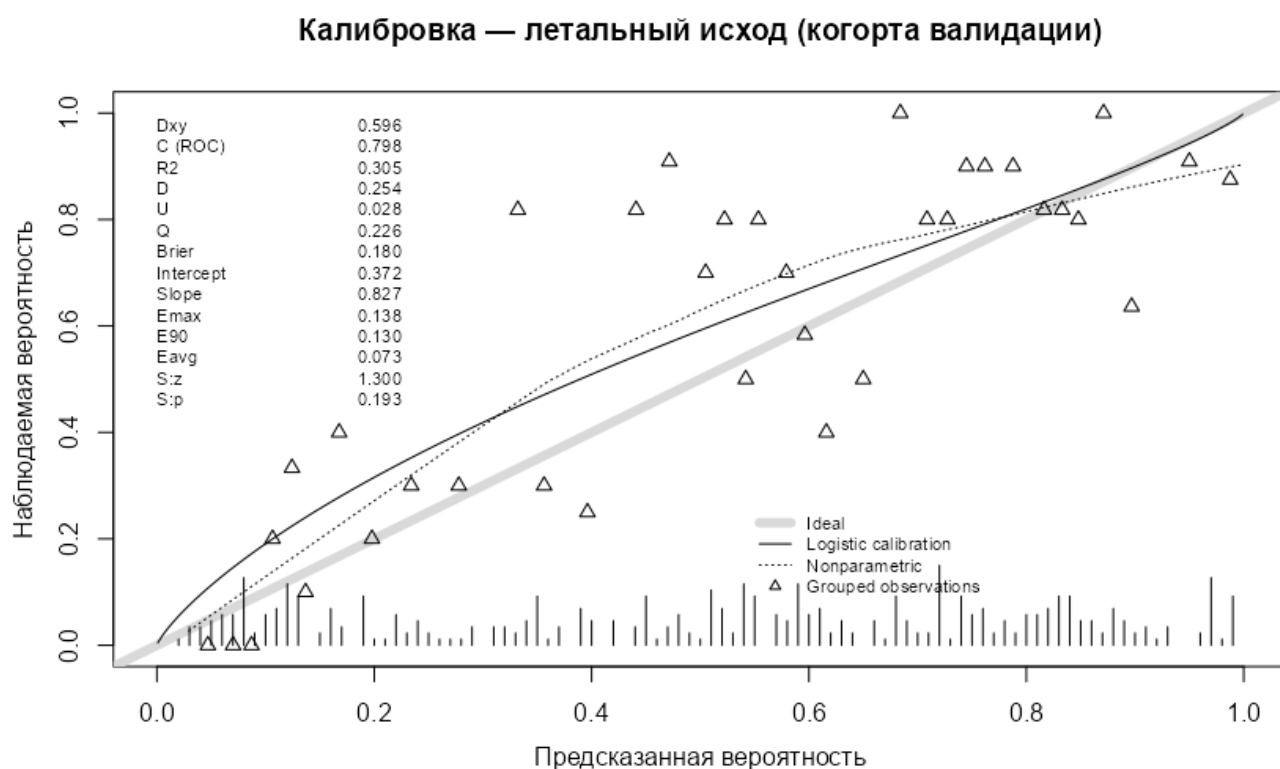


Рисунок 3.17 – Калибровочный график для летального исхода в когорте валидации

В когорте валидации модель прогнозирования сепсиса (рисунок 3.18) имела низкую дискриминационную способность: $C(\text{ROC}) = 0,680$, $D_{xy} = 0,360$. Значение Brier score составило 0,243. Калибровочные характеристики заметно отличались от идеальных. Интерсепт калибровки составил $-0,424$, наклон калибровки (slope) —

0,572 при идеальном значении 1,0. Полученные значения свидетельствовали о систематическом смещении прогнозируемых вероятностей и недостаточной вариабельности прогнозов. Ошибки калибровки составили $E_{avg} = 0,154$, $E_{90} = 0,266$ и $E_{max} = 0,362$. Отклонение наклона от идеального значения было статистически значимым ($S = 0,000$).

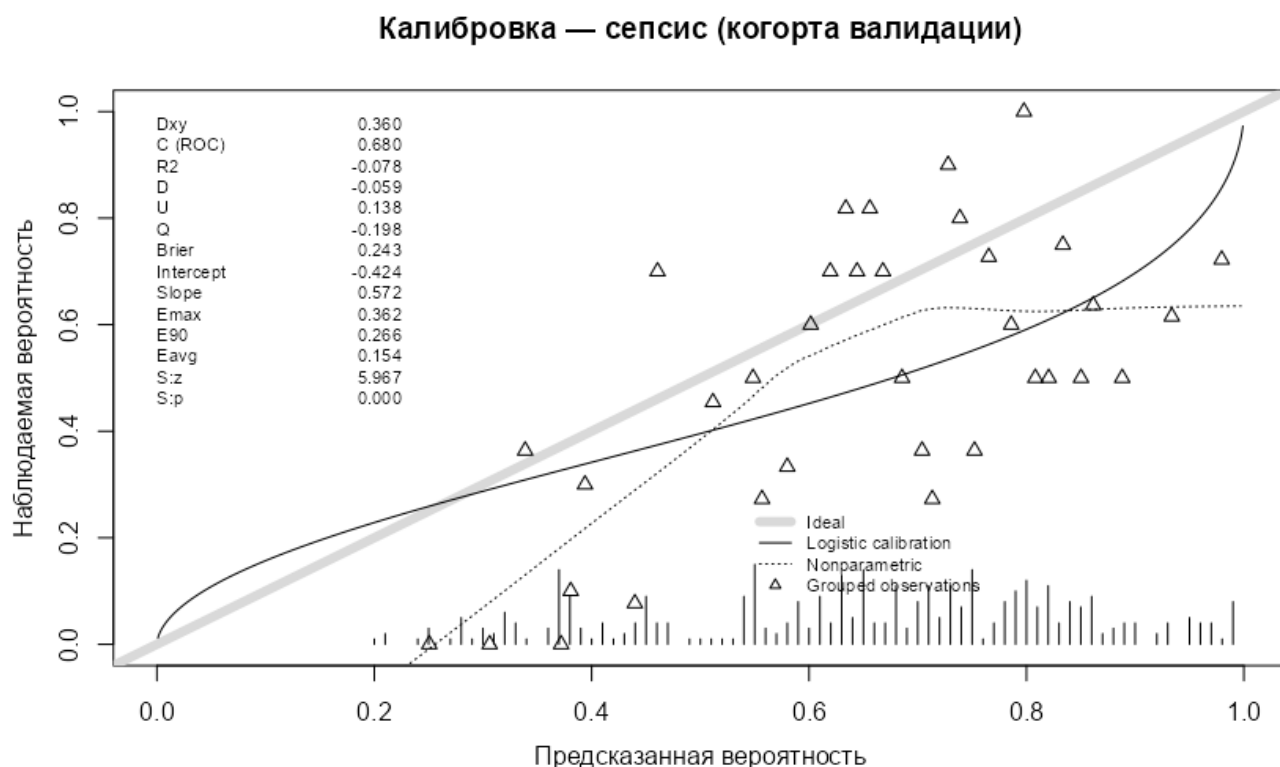


Рисунок 3.18 – Калибровочный график для сепсиса в когорте валидации

Как показано на рисунке 3.19, прогностическая модель септического шока сохраняла удовлетворительную дискриминационную способность ($C(ROC) = 0,704$; $D_{xy} = 0,408$) при $Brier = 0,226$. При этом отмечались выраженные отклонения калибровки от идеальной: калибровочный интерсепт 0,016 и калибровочный наклон (slope) 0,533, что указывает на смещение абсолютных вероятностей и снижение наклона по сравнению с идеальным (1,0). Ошибки калибровки составили $E_{avg} = 0,099$, $E_{90} = 0,176$, $E_{max} = 0,359$; статистически значимая некалиброванность подтверждалась тестом наклона ($S:p = 0,000$).

Калибровка — септический шок (когорта валидации)

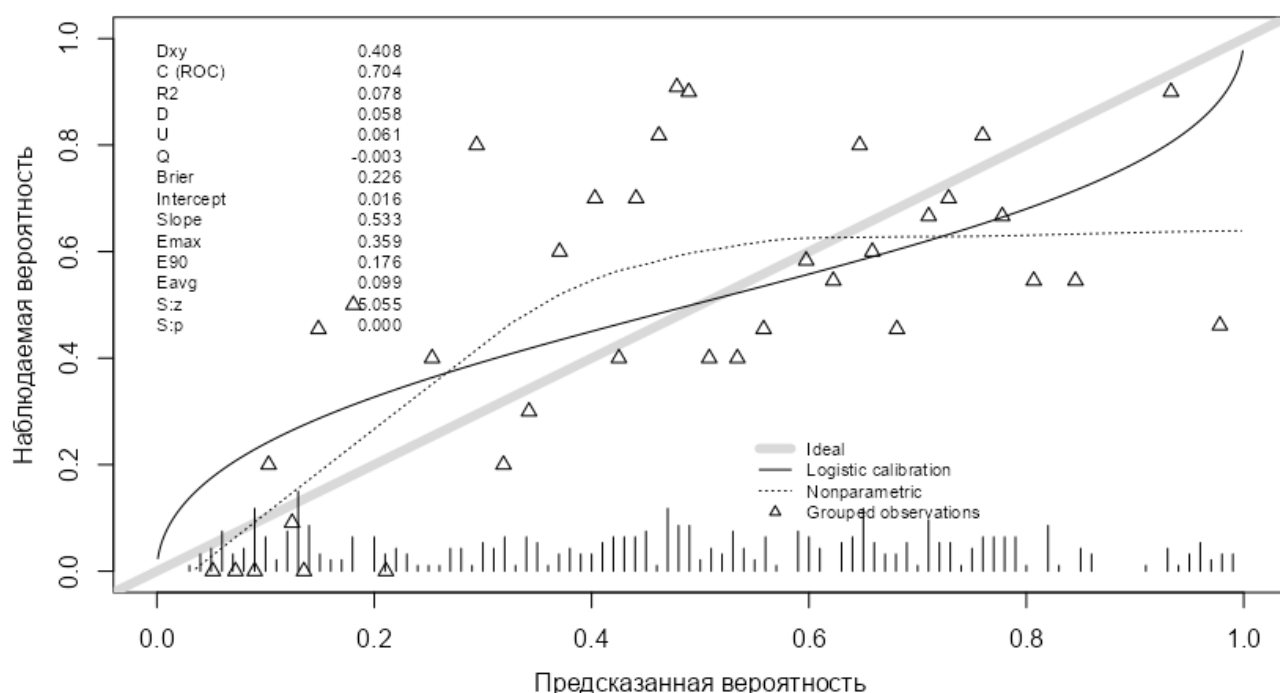


Рисунок 3.19 – Калибровочный график для септического шока в когорте валидации

Таким образом, как показано в данном подразделе, на основании когорты разработки была сформирована единообразная по набору предикторов многопараметрическая модель для прогнозирования летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19, поступающих в ОРИТ, использующая рутинно доступные при поступлении показатели (возраст, SpO₂, ЧДД и ШКГ).

Внутренняя проверка моделей показала удовлетворительную дискриминационную способность и хорошую калибровку в когорте разработки. Это свидетельствует о корректности построения моделей и стабильности полученных оценок в исходной выборке.

При темпоральной внешней валидации, проведённой в когорте периода доминирования варианта Омикрон, наиболее стабильные результаты получены для модели прогнозирования летального исхода. Она сохраняла удовлетворительную дискриминационную способность, при этом статистически значимого отклонения наклона калибровки не было выявлено. Эти характеристики позволяют

использовать модель для стратификации пациентов по риску и выделения лиц с неблагоприятным прогнозом.

Для моделей сепсиса и септического шока при внешней валидации выявлены ограничения. Они заключались главным образом в нарушении калибровки абсолютных вероятностей и снижении дискриминационной способности, более выраженном для модели сепсиса. Поэтому прогнозируемые вероятности не следует непосредственно интерпретировать как точные индивидуальные риски без дополнительной адаптации модели к условиям её применения. На практике разработанные модели могут использоваться прежде всего для ранжирования пациентов по степени риска и поддержки принятия клинических решений. При переносе модели на другие штаммы вируса и в иные клинические условия для прогноза сепсиса и септического шока может потребоваться её перекалибровка.

Результаты главы 3 показывают, что у пациентов с НКИ COVID-19 при поступлении в ОРИТ тяжесть состояния и последующее развитие неблагоприятных исходов были связаны прежде всего с возрастом, выраженностью респираторных нарушений и уровнем сознания. Экспресс-шкалы продемонстрировали различную прогностическую способность в зависимости от исхода. При прогнозировании летального исхода и септического шока наилучшие результаты получены для REMS, которая статистически значимо превосходила NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS. Для сепсиса ни одна из исследованных шкал не достигла удовлетворительной дискриминационной способности.

Разработанная модель не является модификацией REMS, несмотря на частичное совпадение используемых клинических показателей. REMS представляет собой фиксированную балльную систему, предназначенную для общей оценки тяжести состояния и риска неблагоприятного исхода в экстренной медицине. В настоящем исследовании модель построена методом многофакторной логистической регрессии на собственной когорте пациентов с COVID-19 в ОРИТ. В отличие от балльной системы, она использует индивидуальные коэффициенты предикторов и позволяет рассчитать вероятность конкретного исхода. Самостоятельность модели определяется совокупностью характеристик:

используемой популяцией, прогнозируемым событием, весом отдельных предикторов и результатами оценки дискриминации и калибровки.

Использование многопараметрических моделей, включающих возраст, SpO₂, ЧДД и ШКГ, позволило повысить качество прогноза в когорте разработки. При темпоральной внешней валидации устойчивость результатов в наибольшей степени сохранялась для модели летального исхода. Для сепсиса и септического шока выявлены ограничения переносимости, связанные со снижением дискриминационной способности и нарушением калибровки абсолютных вероятностей. Эти результаты могут отражать влияние временных изменений в характеристиках пациентов и клинических подходах к их ведению.

Кроме того, установлено, что связь REMS с риском сепсиса и септического шока изменялась в зависимости от продолжительности наблюдения. Это необходимо учитывать при интерпретации прогностического значения шкалы.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют рассматривать раннюю прогностическую оценку у пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ не как вспомогательный, а как один из структурообразующих элементов начальной тактики. Это связано с тем, что в реанимационной популяции исход определяется не только фактом наличия инфекции SARS-CoV-2, но и сочетанием возраста, выраженности дыхательной недостаточности, уровня сознания, гемодинамической устойчивости и темпа дальнейшего внутригоспитального ухудшения. Именно поэтому клиническая ценность экспресс-шкал должна обсуждаться не в отрыве от конкретной конечной точки, а применительно к типу исхода/события, горизонту наблюдения и тяжести изучаемой когорты. Такой подход соответствует современной логике оценки прогностических инструментов, сформулированной как в работах по COVID-19, так и в общих руководствах по анализу прогностических моделей [39, 123].

Выполненный ранее обзор литературы показал, что опубликованные данные по шкалам NEWS, NEWS2, REMS, qSOFA и SIRS при COVID-19 крайне неоднородны по дизайну, составу выборок, моменту расчёта шкалы, определению конечной точки и уровню медицинской помощи [38, 40]. Прямое сопоставление AUC между различными исследованиями не всегда методологически корректно. В отдельных работах в качестве исхода использовали внутригоспитальную летальность [41, 71], тогда как в других оценивали перевод в ОРИТ, перевод на ИВЛ, комбинированные исходы или краткосрочную смертность [73, 75, 84]. В настоящем исследовании все рассматриваемые шкалы оценивали в одной реанимационной когорте, при одинаковых правилах регистрации исходов и единых временных границах наблюдения. Поэтому различия между шкалами внутри данной выборки можно интерпретировать более непосредственно, чем результаты сопоставления публикаций с различающимися дизайном и конечными точками.

При прогнозировании летального исхода наибольшая дискриминационная способность в исследуемой когорте отмечена для REMS. Значение AUC этой шкалы было максимальным среди изученных инструментов, а её преимущество перед NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS достигало статистической значимости. Таким образом, среди рассмотренных экспресс-шкал REMS показала лучшие результаты для стратификации риска летального исхода у пациентов с COVID-19 при поступлении в ОРИТ. По сути, речь идёт не просто о формальном преимуществе по ROC-анализу, а о более устойчивой способности шкалы выделять пациентов с действительно более неблагоприятным ранним профилем тяжести. В целом это согласуется как с собственным систематическим обзором, так и с рядом отдельных клинических исследований, где REMS также относилась к числу наиболее сильных простых прогностических инструментов [10, 45, 120].

Совпадение полученных результатов с литературой при этом не означает их буквального тождества. Абсолютные значения AUC в разных публикациях различаются достаточно широко, например, в публикации Özdemir et al. (2022) AUC при прогнозировании 30-дневной смертности составил 0,675, при этом в работе Kaeley et al. (2021) AUC составил 0,892 при прогнозировании госпитальной смертности [72, 120]. И это закономерно, поскольку шкала тестируется на популяциях разной структуры. В более тяжёлой и клинически однородной популяции вариабельность части физиологических признаков снижается, а различия между шкалами могут становиться менее контрастными. Поэтому несколько более скромные показатели NEWS/NEWS2 или qSOFA в настоящем исследовании не следует трактовать как опровержение ранее опубликованных данных, скорее, они отражают специфику именно реанимационной когорты пациентов с COVID-19. Такой контекстный характер прогностической эффективности неоднократно подчёркивался и в работах по внешней валидации моделей, и в исследованиях ранних предупреждающих шкал [15, 17, 38, 40, 105].

Преимущество REMS представляется клинически и патофизиологически обоснованным. В отличие от более узких шкал, REMS сочетает в себе параметры, отражающие возрастную уязвимость, респираторный статус, гемодинамику и

уровень сознания, то есть охватывает те домены, которые при тяжёлом COVID-19 имеют самостоятельную прогностическую значимость и одновременно интегрируют суммарную тяжесть состояния. Особенно важно включение возраста и ШКГ: возраст стабильно ассоциирован с повышением риска неблагоприятного течения, а снижение уровня сознания в реанимационной практике часто отражает уже системное, а не исключительно респираторное ухудшение. Именно такая многокомпонентность, вероятно, объясняет, почему REMS в нашей работе превосходила более специфично настроенные инструменты. Аналогичные аргументы приводятся и в работах, посвящённых как исходному применению REMS, так и её применению у пациентов с COVID-19 [5, 10, 49, 72, 115].

Однако следует упомянуть, что в настоящем исследовании возраст был одним из наиболее выражено различающихся признаков между выжившими и умершими пациентами: умершие пациенты были существенно старше выживших. Это соответствует известной роли старшего возраста как одного из ключевых факторов неблагоприятного прогноза при COVID-19. Поэтому более высокая прогностическая способность REMS в отношении летального исхода может быть частично связана с тем, что из анализируемых шкал именно REMS включает возраст пациента. Вместе с тем преимущество REMS не следует сводить только к возрасту. Шкала также включает показатели дыхания, оксигенации, гемодинамики и уровня сознания, то есть отражает сочетание возрастной уязвимости и исходной физиологической декомпенсации.

Отдельного обсуждения заслуживает тот факт, что NEWS и NEWS2 в настоящем исследовании не различались между собой по прогностической ценности в отношении летального исхода. С практической точки зрения это важное наблюдение, поскольку NEWS2 исторически рассматривалась как модификация, более чувствительная к острой дыхательной недостаточности и, следовательно, потенциально более релевантная для COVID-19 [55, 56, 99]. Однако в условиях ОРИТ, где существенная часть пациентов уже имеет выраженные нарушения дыхания и получает интенсивную респираторную поддержку, ожидаемое преимущество NEWS2 может нивелироваться. Сходные выводы встречаются и в

литературе: NEWS2 не всегда демонстрирует убедительное преимущество перед NEWS [46, 68], особенно если речь идёт не о скрининге на догоспитальном или приемном этапе, а о прогнозировании исходов в более тяжёлых госпитальных когортах, как, например, в работе Tyagi et al. (2021), когда показатели оценивались уже при поступлении в ОРИТ [30]. Близость результатов NEWS и NEWS2 в настоящей когорте может быть связана с тем, что обе шкалы основаны на сходном наборе физиологических параметров. При этом различия алгоритмов оценки SpO_2 и кислородной поддержки не всегда приводят к существенному изменению итоговой стратификации риска у пациентов с тяжёлым COVID-19 в условиях ОРИТ. Поэтому прямое сравнение NEWS и NEWS2 было необходимо для проверки того, имеет ли модификация NEWS2 дополнительную прогностическую ценность именно в данной клинической популяции.

Низкие показатели qSOFA и SIRS при прогнозировании летального исхода в нашей когорте выглядят ожидаемыми. Для qSOFA AUC составила 0,618 (95% ДИ 0,584–0,650), для SIRS — 0,578 (95% ДИ 0,544–0,611), что было ниже, чем у REMS — 0,780 (95% ДИ 0,751–0,807), а также NEWS и NEWS2 — по 0,678 (95% ДИ 0,646–0,709). Вероятно, это связано с особенностями самих инструментов. qSOFA изначально разрабатывалась как быстрый прикроватный способ выделения пациентов с инфекцией и риском неблагоприятного течения вне ОРИТ, а не как шкала для детализированного прогноза в реанимационной популяции [113]. В условиях тяжёлого COVID-19 её ограничением, по-видимому, становится малое число учитываемых признаков, из-за чего она хуже отражает промежуточные различия в тяжести состояния. SIRS, напротив, фиксирует прежде всего наличие системной воспалительной реакции, но в меньшей степени характеризует выраженность органной дисфункции и не учитывает возрастной компонент риска [22]. На этом фоне её прогностическая способность также оказалась ограниченной. При cut-off >0 qSOFA имела чувствительность 44,03% и специфичность 76,82%. Для SIRS при cut-off >1 соответствующие показатели составили 41,56% и 71,09%. Такие значения характеризуют обе шкалы как менее информативные при прогнозировании летального исхода по сравнению с более комплексными

инструментами. Полученные результаты соответствуют данным исследований, в которых qSOFA и SIRS уступали другим шкалам либо демонстрировали умеренную прогностическую ценность [13, 61, 64].

Несмотря на максимальное значение AUC среди исследованных экспресс-шкал, REMS нельзя рассматривать как универсальный инструмент прогнозирования. В данной когорте её прогностические возможности были удовлетворительными, но недостаточными для точного индивидуального прогноза. При cut-off >4 чувствительность составила 81,07%, специфичность — 61,46%. Эти показатели позволяют использовать REMS для первичной стратификации риска в качестве дополнительного клинического инструмента.

NEWS и NEWS2 в нашем исследовании демонстрировали низкую прогностическую ценность — для обеих шкал AUC составил 0,678. Шкала NEWS характеризовалась большей специфичностью при меньшей чувствительности, тогда как для шкалы NEWS2 соотношение этих показателей было более сбалансированным.

Ограничения экспресс-шкал связаны в том числе с тем, что они основаны на однократной оценке состояния пациента и не учитывают последующие изменения в ходе госпитализации [61, 103, 121].

Второй важный блок результатов касается сроков развития летального исхода. При стратификации по REMS кривые Каплана–Мейера статистически значимо различались, а медианное время до смерти в группе высокого риска было статистически значимо меньше, чем в группе низкого риска. Таким образом, исходное значение REMS было связано не только с вероятностью летального исхода, но и со сроками его наступления. Для пациентов с более высоким риском смерть наступала раньше. Временные характеристики прогноза имеют самостоятельное значение при интерпретации результатов прогностических инструментов [79].

Статистически значимой временной модификации эффекта REMS при прогнозировании летального нами выявлено не было. Возможным объяснением является то, что летальный исход в значительной степени связан с исходной

тяжестью состояния пациента [95]. При этом влияние последующего лечения и внутригоспитальных осложнений не исключается.

Полученные результаты позволяют рассматривать значение шкалы REMS при поступлении как один из ориентиров для ранней стратификации пациентов по степени риска. При этом в процессе лечения оценка состояния и риска должна проводиться повторно с учётом динамики клинических показателей. Уже на этапе поступления более высокая оценка по REMS позволяет выделить пациентов, которым может потребоваться более интенсивное наблюдение и, возможно, более интенсивные методы терапии. Для ОРИТ это может иметь значение при распределении ресурсов между пациентами с различным исходным статусом.

Таким образом, клиническая ценность прогностического инструмента определяется не только величиной AUC, но и тем, насколько устойчиво его прогностическое значение во времени и насколько результаты пригодны для стратификации риска в клинической практике [79].

Результаты анализа летального исхода также помогают объяснить, почему эта конечная точка часто используется при разработке и валидации экспресс-шкал и прогностических моделей. Летальный исход является четко регистрируемым событием в ретроспективном исследовании, в отличие от сепсиса и септического шока, его фиксация не зависит от особенностей клинической формулировки диагноза и полноты описания отдельных критериев в медицинской документации. Поэтому неслучайно именно для летального исхода в литературе накоплено наибольшее число сопоставимых исследований, а показатели дискриминации у различных инструментов, как правило, оказываются выше и стабильнее. Это хорошо видно как по данным нашего обзора, так и по внешним валидационным работам [4, 38, 115].

Третий блок результатов касается прогноза сепсиса, и именно здесь выявлены наиболее принципиальные ограничения статических экспресс-шкал. В настоящем исследовании ни одна из сравниваемых шкал не достигла удовлетворительной дискриминационной способности в отношении этого неблагоприятного события. В литературе неоднократно подчёркивается, что при

COVID-19 сепсис нередко является результатом многокомпонентной внутригоспитальной динамики, а не простого продолжения исходной тяжести при поступлении [14, 51, 104]. Даже REMS, показавшая лучший результат среди пяти инструментов, не преодолела порог, который позволял бы рассматривать её как надёжный самостоятельный инструмент раннего прогноза сепсиса. Такой результат следует считать не частной неудачей конкретной шкалы, а отражением сложности самого события.

Развитие сепсиса у пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ определяется сочетанием различных факторов, включая вирус-индуцированное повреждение, вторичную бактериальную инфекцию, инвазивные вмешательства, продолжительность респираторной поддержки, иммунную дисрегуляцию, проводимую антибиотикотерапию и особенности локального инфекционного контроля. Многие из этих факторов отсутствуют при поступлении пациента либо изменяются в дальнейшем, поэтому их нельзя полноценно учесть при однократной оценке при поступлении.

Этим, по-видимому, можно объяснить невысокую прогностическую способность NEWS, NEWS2, REMS, qSOFA и SIRS в отношении развития сепсиса в исследуемой выборке. Полученный результат согласуется с данными современной литературы, в которой сепсис при COVID-19 рассматривается как динамическое состояние, формирование которого зависит от клинического контекста и меняющихся во времени факторов [104].

Дополнительную методологическую сложность создаёт сама фиксация сепсиса как анализируемого неблагоприятного события. В отличие от смерти, сепсис зависит от того, по каким источникам данных он регистрируется: по клиническому диагнозу, по критериям Сепсис-3, по кодированию, по признакам бактериальной инфекции или по комбинации лабораторных и гемодинамических параметров. Известно, что разные способы идентификации сепсиса дают различающиеся оценки частоты события и могут смещать результаты прогностических исследований [34]. Таким образом, методологическая сложность заключается не в отсутствии критериев сепсиса, а в неоднородности их

практического применения и документирования в ретроспективных клинических данных. Следовательно, умеренная или низкая дискриминация шкал в отношении сепсиса отражает не только свойства самих инструментов, но и объективную сложность стандартизации этого события.

Полученный результат имеет и практическое следствие: экспресс-шкалы при поступлении не следует использовать для изолированного решения вопроса о будущем развитии сепсиса у больного с COVID-19 в ОРИТ. Они могут быть полезны как грубый индикатор исходной тяжести, но не способны заменить динамическое наблюдение, микробиологическую оценку, анализ инвазивных вмешательств и текущих признаков органной дисфункции. Иными словами, для сепсиса статическая первичная стратификация должна рассматриваться лишь как один из элементов более сложной модели клинического надзора.

Результаты по септическому шоку занимают промежуточное положение между летальным исходом и сепсисом. С одной стороны, именно для этого исхода шкала REMS вновь оказалась лучшей среди изученных и достигла удовлетворительной дискриминационной способности. С другой стороны, точность прогноза была ниже, чем для летального исхода, что указывает на частичную, но не полную связь септического шока с исходной клинической тяжестью пациента при поступлении. Вероятно, септический шок в большей степени, чем сепсис, концентрирует в себе выраженность органной дисфункции и тяжесть общего состояния, однако по-прежнему остаётся зависимым от последующей внутригоспитальной динамики. Похожие закономерности отмечались и в отдельных наблюдениях у критически больных пациентов с COVID-19: в работах Kamal et al. (2023) и Jang et al. (2020) были получены сопоставимые результаты при прогнозировании летального исхода и септического шока, однако следует отметить, что в работе Kamal et al. септический шок был включен в композитную конечную точку «развитие тяжелой формы заболевания» [82, 84].

Различия в прогностической способности REMS в отношении сепсиса и септического шока также могут быть связаны с неодинаковой клинической

определённостью этих событий. Сепсис у пациентов с COVID-19 является более гетерогенным и методологически сложным для ретроспективной регистрации состоянием. Он мог отражать вирус-индуцированную органную дисфункцию, вторичное бактериальное осложнение, клиническую интерпретацию лечащего врача или сочетание нескольких факторов. Септический шок, напротив, является более тяжёлым и клинически очерченным состоянием, связанным с выраженной циркуляторной недостаточностью, потребностью в вазопрессорной поддержке и признаками тканевой гипоперфузии. Поэтому исходная физиологическая тяжесть состояния, отражаемая REMS, может быть теснее связана с развитием септического шока, чем с регистрацией сепсиса как более неоднородного события.

То обстоятельство, что NEWS и NEWS2 уступали REMS при прогнозировании септического шока, также представляется объяснимым. Хотя обе шкалы хорошо чувствительны к острым нарушениям витальных функций, они не включают возраст и в меньшей степени интегрируют признаки глобальной уязвимости пациента. Между тем именно сочетание возраста, респираторных нарушений и снижения уровня сознания в нашей когорте, вероятно, формировало тот профиль, который позже ассоциировался с развитием шока. Поэтому для септического шока, как и для летального исхода, более информативной оказалась шкала, объединяющая несколько разных доменов риска, а не только параметры раннего ухудшения, что мы можем наблюдать в работах Ruangsomboon et al. (2023) и Vedovati et al. (2022) [16, 115], где REMS превосходила NEWS и NEWS2 в прогностической точности.

Особого внимания заслуживает профиль qSOFA при прогнозировании септического шока. Формально эта шкала концептуально близка к сепсис-ассоциированным исходам, однако в настоящем исследовании она демонстрировала низкую чувствительность и в целом уступала более комплексным инструментам. Одно из объяснений заключается в том, что qSOFA фиксирует уже достаточно грубые проявления органной дисфункции и потому может быть полезнее как маркер явного неблагополучия, чем как ранний инструмент стратификации в однородно тяжёлой реанимационной популяции. Кроме того, при

интерпретации подобных результатов всегда необходимо помнить о риске инкорпорационного смещения, когда элементы шкалы пересекаются с определением изучаемого исхода, но это не обязательно улучшает реальный прогноз [82, 84]. Низкая прогностическая способность qSOFA в отношении последующего развития сепсиса и септического шока не противоречит исходной клинической концепции данной шкалы. В настоящей работе qSOFA рассчитывалась при поступлении пациента в ОРИТ и использовалась не для диагностики уже имеющегося сепсиса, а для прогноза последующего развития сепсиса и септического шока. Эти события могли зависеть от дальнейшей динамики COVID-19, вторичной бактериальной инфекции, длительности респираторной поддержки, инвазивных вмешательств, антибактериальной терапии и других внутригоспитальных факторов. Поэтому однократная исходная оценка qSOFA могла быть недостаточно информативной для прогноза таких динамических осложнений.

Схожим образом следует интерпретировать и низкую полезность SIRS в отношении септического шока. Несмотря на историческую роль этих критериев в распознавании системного воспаления, в условиях тяжёлого COVID-19 они слабо различают пациентов по степени риска именно возникновения септического шока. Это связано с тем, что SIRS чувствительны к самому факту воспалительного ответа, который у значительной части пациентов уже присутствует при поступлении, но не дают достаточной информации о вероятности перехода к гемодинамически значимой, прогрессирующей органной дисфункции. Следовательно, для современных задач раннего прогноза септических осложнений критерии SIRS имеют ограниченную самостоятельную ценность.

Четвёртый блок результатов касается сроков развития сепсиса и септического шока. В отличие от простой оценки AUC, анализ времени до события показал, что REMS всё же содержит клинически значимую информацию о времени развития этих осложнений. В группах высокого риска события наступали раньше, а различия между кривыми выживаемости без достижения конечной точки были статистически значимыми как для сепсиса, так и для септического шока.

Следовательно, даже при ограниченной способности точно классифицировать всех пациентов по вероятности осложнения шкала оставалась полезной для выделения подгруппы с более быстрым неблагоприятным сценарием. Такой результат хорошо иллюстрирует, почему ROC-анализ и анализ времени до события дополняют, а не заменяют друг друга.

Особенно важно, что для сепсиса и септического шока в модели с времезависимой ковариатой была выявлена статистически значимая временная модификация эффекта REMS. Это значит, что по мере увеличения времени наблюдения влияние исходной оценки уменьшалось. С клинической точки зрения это очень содержательный результат. Он означает, что первоначальная тяжесть состояния действительно определяет ранний этап риска, но далее всё большую роль начинают играть последующие события: вторичная инфекция, длительность ИВЛ, вновь возникшие осложнения и характерные для стационара особенности ведения пациента. По результатам проведенного анализа мы видим, что временная модификация эффекта REMS была характерна именно для септических осложнений.

Анализ времени до события дополняет оценку исходного риска и позволяет учитывать сроки развития неблагоприятного исхода. При высоком значении REMS пациенты уже при поступлении могут быть выделены в группу повышенного риска, однако по мере увеличения продолжительности пребывания в ОРИТ значение исходной оценки снижается для прогноза именно септических осложнений — поэтому для данного вида осложнений в дальнейшем необходимо учитывать динамику состояния и повторно оценивать клинические показатели.

Полученные результаты и следующие из них выводы согласуются с результатами Kılınç et al. (2022), в которых более высокие значения исследованных шкал были связаны с более ранним наступлением летального исхода ($p < 0,001$) [94].

Период исследования охватывал различные этапы пандемии COVID-19 — с апреля 2020 года по февраль 2022 года. За это время менялись циркулирующие варианты SARS-CoV-2, уровень популяционного иммунитета, подходы к

диагностике и лечению, а также характеристики пациентов, госпитализированных в ОРИТ. В связи с этим исследуемая популяция не была полностью однородной в клиническом и эпидемиологическом отношении.

При этом оценку прогностической способности REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS проводили на объединённой когорте из 870 пациентов. Поэтому полученные показатели дискриминационной способности характеризуют совокупную исследуемую популяцию за весь период наблюдения и не позволяют сделать отдельные выводы об устойчивости прогностической эффективности каждой шкалы в различные эпидемиологические периоды. Аналогичным образом, анализ времени до наступления неблагоприятных исходов характеризует общую исследуемую когорту.

Такой анализ соответствовал задаче практической оценки прогностической способности распространённых экспресс-шкал в реальной когорте пациентов ОРИТ в разные периоды пандемии COVID-19. При интерпретации результатов необходимо учитывать, что они получены в конкретной клинической популяции конкретного стационара — это значит, что результаты нашего исследования нельзя переносить на другие популяции без предварительной переоценки.

Пятый блок обсуждения посвящён разработке собственных прогностических моделей. После сравнения экспресс-шкал мы отдельно оценивали клинические предикторы и на их основе строили модели для каждой конечной точки. Такой подход был особенно интересен для сепсиса, при прогнозировании которого исследованные экспресс-шкалы показали недостаточную дискриминационную способность. Современные методические рекомендации рассматривают разработку новых моделей как один из вариантов индивидуального решения проблемы недостаточной точности или ограниченной переносимости существующих инструментов, особенно при возникновении новых, слабоизученных заболеваний.

Мы использовали четыре показателя, доступные при поступлении: возраст, SpO₂, частоту дыхания и уровень сознания по ШКГ. Все они определяются без

сложных дополнительных исследований. Пропущенных значений по этим предикторам в обеих когортах не было, поэтому импутация данных не требовалась.

Наиболее благоприятные характеристики были получены для модели летального исхода. В когорте разработки она имела хорошую дискриминационную способность, bootstrap-скорректированный C-index был близок к исходной оценке разрешающей способности, что указывает на умеренный оптимизм модели и отсутствие признаков выраженного переобучения. Показатели калибровки также были близки к идеальным значениям, а Brier score оставался приемлемым. Таким образом, модель обеспечивала как разделение пациентов по уровню риска, так и достаточно точную оценку абсолютной вероятности события в исходной когорте. Сочетание дискриминации и калибровки необходимо учитывать при оценке потенциальной клинической применимости прогностической модели в конкретной когорте пациентов [39].

Выбранные предикторы для прогноза летального исхода также имеют логичное клиническое обоснование. Возраст устойчиво ассоциирован с повышением вероятности смерти при COVID-19 в самых разных когортах [18, 94], снижение SpO₂ и рост ЧДД отражают тяжесть дыхательной недостаточности, уменьшение балла ШКГ указывает на системное ухудшение и тяжесть общего состояния. То, что именно эти признаки вошли в итоговую модель, соответствует как базовой логике, так и данным литературы по факторам риска смертности у госпитализированных и критически больных пациентов с НКИ COVID-19.

Не следует забывать, что коэффициенты логистической регрессии отражают изменение логарифма шансов события при изменении предиктора на одну единицу при прочих равных условиях. Поэтому полученные значения следует интерпретировать в рамках выбранной статистической модели, а не как доказательство строго линейной биологической зависимости во всём диапазоне наблюдаемых значений. Для физиологических показателей, включая SpO₂ и частоту дыхательных движений, возможны пороговые, нелинейные или U-образные связи с неблагоприятными исходами.

Отдельного внимания требует частота дыхательных движений. Линейное включение ЧДД в модель предполагает однонаправленную связь между увеличением ЧДД и вероятностью события, однако в клинической практике патологическое значение могут иметь как тахипноэ, так и брадипноэ. В исследуемой выборке модель отражала зависимость, характерную для наблюдаемого диапазона частоты дыхания у пациентов с тяжёлым COVID-19, среди которых преобладали случаи нормопноэ и тахипноэ. Возможное наличие U-образной зависимости не оценивалось и требует отдельной проверки в последующих исследованиях.

Для моделей сепсиса и септического шока результаты в когорте разработки также были приемлемыми, однако их дискриминационная способность оказалась ниже, чем у модели летального исхода. Это может быть связано с особенностями самих конечных точек, развитие которых в большей степени зависит от факторов, возникающих и изменяющихся уже в процессе лечения. Единый набор исходных предикторов при этом позволил построить сопоставимые модели, пригодные для первичной стратификации риска. Полученные результаты показывают, что исходная тяжесть состояния содержит некоторую прогностическую информацию и для последующего развития сепсиса и септического шока.

На втором этапе исследования мы проводили темпоральную внешнюю валидацию разработанных моделей. Она позволила оценить, сохраняются ли прогностические характеристики при переносе на пациентов последующего периода пандемии в изменившихся условиях фенотипа вируса и новых клинических рекомендаций. В литературе показано, что при внешней проверке модели, разработанные у пациентов с COVID-19, нередко демонстрируют худшие характеристики по сравнению с исходной когортой [15, 38, 40, 92], что лишний раз доказывает, что темпоральная валидация является важной частью оценки переносимости разработанных моделей.

При интерпретации результатов когорты валидации периода доминирования Омикрон-штамма следует учитывать различия между группами. Пациенты в когорте валидации были моложе, чем в когорте разработки; летальность в когорте

валидации также была выше по абсолютному числовому значению, однако различие не достигало статистической значимости.

В то же время интерпретация результатов темпоральной валидации должна учитывать, что между периодами формирования когорт изменялся не только вариант SARS-CoV-2, но и клинические протоколы и рекомендации лечения пациентов с COVID-19. В разные периоды пандемии пересматривались временные методические рекомендации МЗ РФ, подходы к респираторной поддержке, антикоагулянтной, противовоспалительной и антибактериальной терапии, экстракорпоральные методы лечения. Поэтому различия между когортой разработки и когортой валидации могли быть связаны не только с биологическими особенностями фенотипа вируса, но и с изменением подходов к лечению пациентов.

При темпоральной внешней валидации модель летального исхода сохраняла наибольшую устойчивость среди разработанных моделей. Несмотря на некоторое ухудшение показателей калибровки, её дискриминационная способность оставалась удовлетворительной — это показывает, что модель сохраняла способность ранжировать пациентов по уровню риска и в когорте последующего временного периода пандемии. И все же не следует забывать, что при дальнейшем переносе модели в новые условия может потребоваться дополнительная проверка калибровки и, возможно, её перекалибровка при наличии необходимости.

Для моделей сепсиса и септического шока при внешней валидации отмечено более выраженное ухудшение прогностических характеристик — отмечалось как снижение разрешающей способности, так и значимое ухудшение калибровки. Развитие этих исходов, как мы указывали ранее, может зависеть от различных факторов внутригоспитального периода, связь исходных предикторов с данными событиями может изменяться при переносе модели на другую временную когорту. Выявленное ухудшение калибровки следует рассматривать не только как характеристику самой модели, но и как возможное проявление изменений в условиях формирования данных исходов.

Мы считаем важным акцентировать внимание на том, что для практического применения прогностических моделей необходимо периодически оценивать их дискриминацию и калибровку и, при выявлении существенных изменений, выполнять перекалибровку. Для пациентов с COVID-19 это особенно актуально, поскольку на протяжении пандемии менялись как циркулирующие варианты фенотипов вируса, так и методы и подходы в лечении данной популяции пациентов. Результаты настоящего исследования подтверждают необходимость такой проверки при переносе модели на другую временную популяцию.

Разработанную модель не следует рассматривать как замену REMS. Это локально валидированный вероятностный инструмент, предназначенный для уточнения риска в конкретной реанимационной когорте пациентов с COVID-19. Полученные результаты следует интерпретировать с учетом произошедших изменений в эпидемиологии и клиническом течении COVID-19. Абсолютные риски неблагоприятных исходов и характеристики калибровки прогностических моделей могут изменяться в зависимости от варианта SARS-CoV-2, иммунного статуса пациентов, применяемых методов лечения и структуры госпитальной популяции. Поэтому непосредственное применение разработанных моделей к современной популяции пациентов без дополнительной валидации не может считаться обоснованным. Вместе с тем сохраняет практическое значение сам подход к ранней стратификации риска на основании клинических показателей, доступных при поступлении пациента в ОРИТ. Особое значение имеет модель прогнозирования летального исхода, продемонстрировавшая сохранение удовлетворительной дискриминационной способности и приемлемой калибровки при временной валидации. Полученные результаты могут служить основой для дальнейшей внешней валидации и при необходимости перекалибровки модели на современных когортах пациентов с COVID-19.

Таким образом, актуальность полученных результатов заключается прежде всего не в неизменности абсолютных прогностических характеристик разработанных инструментов, а в подтверждении возможности ранней стратификации риска у пациентов с COVID-19 на основании доступных

клинических показателей и в обосновании необходимости временной и внешней валидации таких моделей.

Также, возвращаясь к предыдущему этапу исследования, считаем важным пояснить, что, в отличие от анализа экспресс-шкал, разработка прогностических моделей осуществлялась исключительно на когорте из 488 пациентов, госпитализированных в период с апреля 2020 года по декабрь 2021 года. Их прогностические характеристики были впоследствии оценены на последующей по времени когорте из 382 пациентов, госпитализированных с 1 января по 23 февраля 2022 года. Таким образом, временная валидация позволила оценить переносимость разработанных моделей на пациентов более позднего периода, не участвовавших в их построении.

К сильным сторонам исследования относится комплексная оценка прогностических инструментов и моделей. Характеристики разработанных моделей оценивали не только по дискриминации, но и по калибровке. Использование bootstrap-коррекции для оценки переобучения моделей, калибровочных графиков, интерсепта и наклона калибровки и Brier score позволило получить более полное представление о качестве прогноза, нежели чем при использовании одной только AUC. Такой подход особенно важен при оценке моделей, предназначенных для расчёта индивидуального риска. Сочетание показателей дискриминации и калибровки соответствует современным подходам к разработке и валидации прогностических моделей.

Ещё одной особенностью работы стало последовательное изучение нескольких взаимосвязанных прогностических задач в одной реанимационной популяции. Мы исследовали прогнозирование летального исхода, сепсиса и септического шока и сроки их наступления. На завершающем этапе были разработаны и валидированы собственные прогностические модели. Такое построение исследования позволило сопоставить существующие шкалы с моделями, сформированными на основе отдельных клинических предикторов в отдельно взятой популяции пациентов.

Считаем важным уточнить, что интерпретации результатов необходимо учитывать ограничения исследования. Исследование было выполнено в одном медицинском учреждении и имело ретроспективный характер. Одноцентровый дизайн уменьшает гетерогенность популяции исследуемых пациентов, однако одновременно ограничивает переносимость результатов на другие медицинские организации.

Отдельное ограничение связано с определением дефиниций сепсиса и септического шока. В настоящей работе эти события регистрировали по клиническим диагнозам, установленным лечащими врачами в историях болезней, без последующей реклассификации. Такой способ наиболее приближен к реальной клинической работе, но зависим от врачебных решений конкретного подразделения, что особенно важно для сепсиса и септического шока, критерии регистрации которых могут различаться между медицинскими организациями. В результате различия в частоте событий способны отражать не только различия между пациентами в популяции, но и особенности диагностики и критериев, принятых в лечебном подразделении. Для летального исхода это ограничение менее существенно, поскольку факт смерти определяется довольно однозначно. Для сепсиса и септического шока влияние данного фактора потенциально выше, особенно для популяции пациентов с тяжелой вирусной инфекцией [51, 100, 104].

Все исследованные шкалы и исходные прогностические модели использовали показатели, зарегистрированные при поступлении в ОРИТ. Такой подход характеризует состояние пациента в начальный момент наблюдения, но не учитывает последующие изменения. Это ограничение наиболее заметно, опять же, при прогнозировании сепсиса и септического шока. На их развитие могут влиять события, происходящие уже после поступления в ОРИТ. При этом в основном анализе не учитывались длительность заболевания до перевода в ОРИТ и промежуток между первичной госпитализацией и поступлением в отделение интенсивной терапии. Эти интервалы могут отражать различия в скорости прогрессирования заболевания, предшествующей терапии и времени клинического ухудшения.

При анализе времени до развития сепсиса и септического шока отдельно не учитывались конкурирующие риски. Наступление смерти прекращало возможность наблюдения за последующим развитием соответствующего осложнения. Летальный исход при этом анализировался как бинарная конечная точка без уточнения причин смерти.

Не проводился и отдельный анализ независимого вклада компонентов экспресс-шкал в моделях времени до события. Кроме того, в исследовании не оценивалось влияние отдельных распространённых сопутствующих заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, хроническую патологию лёгких и сердечно-сосудистые заболевания.

Темпоральная внешняя валидация выполнялась в пределах одной медицинской организации, следовательно, её результаты характеризуют переносимость моделей на другой временной период, но не позволяют оценить географическую или многоцентровую внешнюю валидность.

Дополнительным ограничением является временная неоднородность всей исследуемой популяции. Пациенты включались с апреля 2020 года по февраль 2022 года, то есть в течение нескольких различных этапов пандемии НКИ COVID-19. За этот период изменялись эпидемиологические условия, характеристики циркулирующих фенотипов коронавирусной инфекции и методы лечения. Оценку экспресс-шкал проводили на объединённой когорте без отдельного анализа каждого пандемийного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании оценена прогностическая ценность распространённых экспресс-шкал NEWS, NEWS2, REMS, qSOFA и SIRS, а также разработаны собственные прогностические модели для ранней оценки риска летального исхода, сепсиса и септического шока у пациентов с COVID-19 при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации.

В условиях интенсивной терапии необходимы инструменты, позволяющие быстро оценить риск неблагоприятного исхода уже в первые часы после поступления пациента. Опубликованные данные по COVID-19 неоднородны: большинство исследований посвящено прогнозированию летальности, тогда как развитию сепсиса и септического шока уделено существенно меньше внимания; кроме того, в ряде работ используются комбинированные конечные точки. В рамках настоящего исследования проведено сопоставление широко применяемых экспресс-шкал в одной клинической популяции и определены особенности их прогностических возможностей при различных исходах.

В ходе исследования установлено, что прогностическая ценность экспресс-шкал у пациентов с COVID-19 в условиях ОПИТ зависит от конечной точки. Наиболее устойчивые результаты получены для летального исхода, при прогнозировании которого шкала REMS продемонстрировала наилучшую дискриминационную способность среди изученных инструментов и статистически значимо превосходила NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS. Для септического шока REMS также сохраняла преимущество и достигала удовлетворительной дискриминации, однако её прогностическая точность была ниже, чем для летального исхода. Для сепсиса ни одна из изученных шкал не показала удовлетворительной дискриминационной способности, что указывает на ограниченную пригодность статических экспресс-инструментов для раннего прогноза данного исхода в реанимационной популяции.

Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы и собственным систематическим обзором и метаанализом, подтверждая преимущество REMS в отношении прогноза летального исхода. Вместе с тем выявлены ожидаемые расхождения с отдельными публикациями по абсолютным значениям AUC, что, вероятно, связано с различиями в структуре когорт, клиническом контексте (приёмное отделение, стационар, ОРИТ), характеристиках конечных точек и временных периодах наблюдения. Тем самым результаты настоящей работы не противоречат опубликованным данным, а уточняют их применительно к тяжёлой реанимационной популяции пациентов с COVID-19.

Отдельный анализ времени до события дополнил оценку разрешающей способности экспресс-шкал. Более высокие значения REMS были связаны с более ранним наступлением летального исхода, сепсиса и септического шока. Для сепсиса и септического шока эффект полученного при поступлении значения REMS изменялся в зависимости от длительности госпитализации. Эти результаты показывают, что при прогнозировании данных исходов одной оценки состояния при поступлении недостаточно и необходимо учитывать последующую динамику состояния пациента.

Основываясь на результатах сравнения экспресс-шкал, мы разработали «компактные» многопараметрические модели для прогноза летального исхода, сепсиса и септического шока. В каждую модель включили четыре показателя, доступные «у кровати пациента» при поступлении: возраст, SpO₂, ЧДД и ШКГ. Их можно определить на этапе первичной оценки без дополнительных лабораторных или инструментальных исследований.

В когорте разработки модели продемонстрировали хорошую дискриминационную способность и приемлемые показатели калибровки, наиболее благоприятные для прогноза летального исхода. При темпоральной внешней валидации модель летального исхода сохранила удовлетворительную дискриминацию и приемлемое соответствие между прогнозируемыми и наблюдаемыми вероятностями. Для моделей сепсиса и септического шока отмечено снижение дискриминационной способности и ухудшение калибровки.

Полученные различия могут быть связаны с изменениями клинических и эпидемиологических характеристик пациентов, методов лечения и респираторной поддержки в разные периоды пандемии, а также с тем, что развитие сепсиса и септического шока в большей степени зависит от факторов, возникающих после поступления в ОРИТ. Модели для этих исходов требуют дальнейшей внешней проверки и, при необходимости, перекалибровки перед использованием в других клинических популяциях.

Таким образом, в работе решены две взаимосвязанные задачи: проведена оценка прогностических возможностей распространённых экспресс-шкал в реанимационной когорте пациентов с COVID-19 и разработаны модели раннего прогноза на основе рутинных клинических показателей. Научная значимость исследования состоит в уточнении прогностических возможностей экспресс-шкал при различных конечных точках, включая сепсис и септический шок. Практическая значимость заключается в возможности использовать REMS для первичной стратификации риска и применять разработанную модель для ранней оценки риска летального исхода в условиях ОРИТ.

Выводы

1. Среди исследованных экспресс-шкал (NEWS, NEWS2, REMS, qSOFA, SIRS) наибольшую дискриминационную способность при прогнозировании летального исхода у пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ продемонстрировала REMS. Её преимущество перед остальными исследованными инструментами было статистически значимым.
2. Более высокие значения REMS при поступлении в ОРИТ ассоциированы с более ранним наступлением летального исхода: у пациентов, отнесённых к группе высокого риска ($REMS > 4$), летальный исход наступал раньше по сравнению с пациентами группы низкого риска ($REMS \leq 4$).
3. При прогнозировании септического шока наибольшую дискриминационную способность среди исследованных экспресс-шкал продемонстрировала REMS, однако её показатели были ниже, чем при прогнозировании летального исхода. При прогнозировании сепсиса дискриминационная способность всех шкал была низкой. Полученный результат ограничивает возможности использования исходной оценки по экспресс-шкалам для прогноза сепсиса у пациентов с COVID-19, поступающих в ОРИТ.
4. Высокие значения REMS при поступлении в ОРИТ были связаны с более ранним развитием сепсиса и септического шока. Для обоих исходов влияние исходной оценки REMS уменьшалось по мере увеличения продолжительности наблюдения.
5. Разработаны прогностические модели летального исхода, сепсиса и септического шока на основе возраста, SpO_2 , частоты дыхательных движений и уровня сознания по ШКГ. При темпоральной валидации модель летального исхода сохранила удовлетворительную дискриминационную способность и приемлемую калибровку. Для моделей сепсиса и септического шока отмечено снижение дискриминации и ухудшение калибровки, что обосновывает необходимость их дополнительной внешней проверки и, при выявлении существенных отклонений, перекалибровки.

Практические рекомендации

1. У пациентов с COVID-19 при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации для первичной экспресс-стратификации риска целесообразно использовать шкалу REMS как наиболее информативную из изученных шкал в отношении летального исхода и септического шока.
2. Пациентов со значениями REMS >4 следует рассматривать как группу повышенного риска более раннего развития неблагоприятных исходов, что требует более интенсивного мониторинга и более частой переоценки состояния. Оптимальная частота повторного расчёта REMS в настоящем исследовании не оценивалась и должна определяться клиническим состоянием пациента, локальными протоколами ОРИТ и стандартами мониторинга.
3. Для прогнозирования сепсиса у пациентов с COVID-19 не следует использовать экспресс-шкалы (REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA, SIRS) как самостоятельный инструмент. Оценка риска должна дополняться динамическим клиническим наблюдением и, при возможности, специализированными прогностическими моделями.
4. Разработанная модель на основе возраста, SpO₂, ЧДД и ШКГ может быть использована для ранней оценки риска летального исхода при поступлении пациента в ОРИТ. Перед применением в других учреждениях необходима локальная валидация.
5. При изменении клинических протоколов, структуры популяции пациентов и эпидемиологической ситуации рекомендуется периодически оценивать калибровку используемых прогностических моделей, особенно моделей сепсиса и септического шока.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Проведение многоцентровой внешней валидации разработанных моделей в различных медицинских организациях с оценкой их переносимости в популяциях, отличающихся по тяжести состояния пациентов и организационным условиям оказания помощи.
2. Разработка динамических прогностических моделей сепсиса и септического шока с включением повторных клинических показателей за первые 24–72 часа пребывания в ОРИТ.
3. Изучение подходов к периодической перекалибровке прогностических моделей в зависимости от временного периода наблюдения, изменений терапевтических протоколов и эпидемиологических особенностей.
4. Сопоставление клинической полезности экспресс-шкал и разработанных моделей не только по показателям дискриминации и калибровки, но и по их влиянию на организацию наблюдения, маршрутизацию пациентов и использование ресурсов ОРИТ.
5. Разработка и апробация простого инструмента практического применения (электронный калькулятор) для модели раннего прогнозирования летального исхода на основе рутинных клинических данных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление

НКИ — новая коронавирусная инфекция

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР — полимеразная цепная реакция

PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

ШКГ — шкала комы Глазго

4С — Coronavirus Clinical Characterisation Consortium, консорциум по клинической характеристике коронавирусной инфекции

AUC — Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve, площадь под ROC-кривой

AVPU — Alert, Verbal, Pain, Unresponsive, оценка уровня сознания по реакции на обращение, голос, боль и отсутствию реакции

C-index — Concordance Index, индекс конкордантности

COVID-19 — Coronavirus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года

COVID-GRAM — Coronavirus Disease 2019 Risk Prediction Model, модель прогнозирования тяжёлого течения COVID-19

CURB-65 — Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure, Age 65 years or older, шкала оценки тяжести внебольничной пневмонии

Dxy — Somers' Dxy Rank Correlation, коэффициент ранговой корреляции Сомерса
Dxy

Eavg — Average Calibration Error, средняя ошибка калибровки

Emax — Maximum Calibration Error, максимальная ошибка калибровки

EPV — Events Per Variable, число событий на одну переменную модели

IQR — Interquartile Range, межквартильный размах

MEWS — Modified Early Warning Score, модифицированная шкала раннего предупреждения

NEWS — National Early Warning Score, национальная шкала раннего предупреждения

NEWS2 — National Early Warning Score 2, национальная шкала раннего предупреждения (версия 2)

PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, руководство по подготовке систематических обзоров и метаанализов

PROBAST — Prediction Model Risk Of Bias Assessment Tool, инструмент оценки риска систематической ошибки в исследованиях прогностических моделей

PROSPERO — International Prospective Register of Systematic Reviews, международный проспективный реестр систематических обзоров

qCSI — Quick COVID-19 Severity Index, экспресс-индекс оценки тяжести COVID-19

qSOFA — Quick Sequential Organ Failure Assessment, экспресс-шкала последовательной оценки органной недостаточности

RAPS — Rapid Acute Physiology Score, шкала быстрой оценки острых физиологических нарушений

REMS — Rapid Emergency Medicine Score, шкала экстренной оценки состояния пациента

ROC — Receiver Operating Characteristic, ROC-кривая (характеристика «чувствительность – специфичность»)

SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром

SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome, синдром системной воспалительной реакции

SpO₂ — Peripheral Oxygen Saturation, сатурация периферической крови кислородом

TRIPOD — Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis, руководство по представлению результатов исследований по разработке и валидации многофакторных прогностических моделей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / И. Б. Заболотских, М. Ю. Киров, К. М. Лебединский [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 1-S. – С. 9-143.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 от 08.04.2020. М.; 2020. – URL: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/949/original/Временные_МР_COVID-19_версия_5.pdf (дата обращения: 11.05.2026).
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 от 27.12.2021. М.; 2021. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf?utm_source=chatgpt.com (дата обращения: 11.05.2026).
4. Носков, А. А. Экспресс-шкалы в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: систематический обзор и метаанализ / А. А. Носков, Е. И. Глушко, И. Б. Заболотских // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2025. – № 3. – С. 141-161.
5. Сравнение шкал REMS, NEWS и qSOFA в прогнозе летального исхода у пациентов с COVID-19, вирус идентифицирован: результаты ретроспективного наблюдательного исследования / И. Б. Заболотских, К. Д. Зыбин, А. А. Носков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 6. – С. 20-26.

6. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование) / В. И. Вечорко, О. В. Аверков, Д. В. Гришин, А. А. Зимин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 3103.

7. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1 / В. О. Битцадзе, Д. Х. Хизроева, А. Д. Макацария [и др.]. – Текст : электронный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – URL: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1335> (дата обращения: 22.02.2026).

8. Analysis of Oxygen Blood Saturation/Respiratory Rate Index, NEWS2, CURB65, and quick Sequential Organ Failure Assessment Scores to Assess Prognosis in Patients with Mild Coronavirus Disease 2019 / S. N. Piombi-Adanza, M. C. Baretto, F. A. Echaide [et al.] // Revista de Investigación Clínica. – 2021. – Vol. 73. – № 6. – P. 399-407.

9. Arik, Y. The Ability of Early Warning Scores to Predict in Hospital Mortality and ICU Admission for Patients with Covid 19 Pneumonia in the Emergency Department / Y. Arik, H. Topçu, M. Altınay. – Preprints, 2021. – URL: <https://www.authorea.com/users/410985/articles/520179-the-ability-of-early-warning-scores-to-predict-in-hospital-mortality-and-icu-admission-for-patients-with-covid-19-pneumonia-in-the-emergency-department?commit=8af3b67606c25361a4a80159dcc89ccb48ea2bf5> (date accessed: 22.02.2026).

10. Assessment of the Relationship of REMS and MEWS Scores with Prognosis in Patients Diagnosed with COVID-19 Admitted to the Emergency Department / B. Baş, M. Şentürk, T. N. Burnaz [et al.] // European Archives of Medical Research. – 2022. – Vol. 38. – № 1. – P. 48-55.

11. Association of Septic Shock with Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients in Wuhan, China / S. Chen, Z. Gao, L. Hu [et al.] // *Advances in Virology*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3178283.
12. Austin, P. C. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data / P. C. Austin, J. P. Fine // *Statistics in Medicine*. – 2017. – Vol. 36. – № 27. – P. 4391-4400.
13. Aydın, H. Comparison of COVID-GRAM, 4C Mortality, qSOFA, SIRS, NEWS, and MEWS in Predicting Mortality in COVID-19 / H. Aydın, H. Doğan, M. Ö. Erdoğan // *Bakirkoy Tip Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy*. – 2023. – Vol. 19. – № 1. – P. 111-118.
14. Characteristics and outcomes of sepsis patients with and without COVID-19 / L. Heubner, S. Hattenhauer, A. Güldner [et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. – 2022. – Vol. 15. – № 6. – P. 670-676.
15. Clinical prediction models for mortality in patients with covid-19: external validation and individual participant data meta-analysis / V. M. T. De Jong, R. Z. Rousset, N. E. Antonio-Villa [et al.] // *BMJ*. – 2022. – Vol. 378. – P. e069881.
16. Clinical prediction models in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter cohort study / M. C. Vedovati, G. Barbieri, C. Urbini [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2022. – Vol. 202. – P. 106954.
17. Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study / F. Lazar Neto, L. O. Marino, A. Torres [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – Vol. 27. – № 7. – P. 1037.e1-1037.e8.
18. Comparison of COVID-19 with influenza A in the ICU: a territory-wide, retrospective, propensity matched cohort on mortality and length of stay / R. B. H. Chu, S. Zhao, J. Z. Zhang [et al.] // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13. – № 7. – P. e067101.

19. Comparison of Pneumonia Severity Indices, qCSI, 4C-Mortality Score and qSOFA in Predicting Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia / I. Kibar Akilli, M. Bilge, A. Uslu Guz [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12. – № 5. – P. 801.
20. Comparison of prognostic scores for inpatients with COVID-19: a retrospective monocentric cohort study / J. Martin, C. Gaudet-Blavignac, C. Lovis [et al.] // BMJ Open Respiratory Research. – 2022. – Vol. 9. – № 1. – P. e001340.
21. COVID-19 and risk of subsequent life-threatening secondary infections: a matched cohort study in UK Biobank / C. Hou, Y. Hu, H. Yang [et al.] // BMC medicine. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 301.
22. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 101. – № 6. – P. 1644-1655.
23. Developing clinical prediction models: a step-by-step guide / O. Efthimiou, M. Seo, K. Chalkou [et al.] // BMJ. – 2024. – Vol. 386. – P. e078276.
24. Development and validation of early warning score system: A systematic literature review / L.-H. Fu, J. Schwartz, A. Moy [et al.] // Journal of Biomedical Informatics. – 2020. – Vol. 105. – P. 103410.
25. Development and validation of self-monitoring auto-updating prognostic models of survival for hospitalized COVID-19 patients / T. J. Levy, K. Coppa, J. Cang [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 6812.
26. Development and Validation of the Acute PNeumonia Early Assessment Score for Safely Discharging Low-Risk SARS-CoV-2-Infected Patients from the Emergency Department / S. Venturini, E. Pontoni, R. Carnelos [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 881.

27. Development of septic shock and prognostic assessment in critically ill patients with coronavirus disease outside Wuhan, China / R.-Q. Yao, C. Ren, D. Ren [et al.] // World Journal of Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 12. – № 4. – P. 293-298.
28. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature / A. C. Alba, T. Agoritsas, M. Walsh [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 318. – № 14. – P. 1377.
29. Dynamic prediction of mortality in COVID-19 patients in the intensive care unit: A retrospective multi-center cohort study / J. M. Smit, J. H. Krijthe, H. Endeman [et al.] // Intelligence-Based Medicine. – 2022. – Vol. 6. – P. 100071.
30. Early Warning Scores at Time of ICU Admission to Predict Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients / A. Tyagi, S. Tyagi, A. Agrawal [et al.] // Disaster Medicine and Public Health Preparedness. – 2022. – Vol. 16. – № 6. – P. 2371-2375.
31. Early Warning Scores in Patients with Suspected COVID-19 Infection in Emergency Departments / F. Martín-Rodríguez, J. L. Martín-Conty, A. Sanz-García [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 170.
32. Early warning scores to assess the probability of critical illness in patients with COVID-19 / L. Veldhuis, M. L. Ridderikhof, M. Schinkel [et al.] // Emergency medicine journal: EMJ. – 2021. – Vol. 38. – № 12. – P. 901-905.
33. Effectiveness of the rapid emergency medicine score and the rapid acute physiology score in prognosticating mortality in patients presenting to the emergency department with COVID-19 symptoms / S. Özdemir, H. Ş. Akça, A. Algın [et al.] // The American Journal of Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 49. – P. 259-264.
34. Estimating Sepsis Incidence Using Administrative Data and Clinical Medical Record Review / L. Mellhammar, E. Wollter, J. Dahlberg [et al.] // JAMA Network Open. – 2023. – Vol. 6. – № 8. – P. e2331168.

35. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation / G. S. Collins, P. Dhiman, J. Ma [et al.] // *BMJ*. – 2024. – Vol. 384. – P. e074819.
36. Evaluation of clinical prediction models (part 2): how to undertake an external validation study / R. D. Riley, L. Archer, K. I. E. Snell [et al.] // *BMJ*. – 2024. – Vol. 384. – Evaluation of clinical prediction models (part 2). – P. e074820.
37. Evaluation of Early Warning Scores on In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients: A Tertiary Hospital Study from Taiwan / W. Tsai, C. Chen, S.-Y. Jo [et al.] // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59. – № 3. – P. 464.
38. External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort—A Retrospective Study / L. Häger, P. Wendland, S. Biergans [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – № 11. – P. 1775.
39. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? / C. L. Ramspek, K. J. Jager, F. W. Dekker [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – Vol. 14. – № 1. – P. 49-58.
40. External validation of triage tools for adults with suspected COVID-19 in a middle-income setting: an observational cohort study / C. Marincowitz, L. Sbaffi, M. Hasan [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2023. – Vol. 40. – № 7. – P. 509-517.
41. External validation of two clinical prediction models for mortality in COVID-19 patients (4C and NEWS2), in three centers in Medellín, Colombia: Assessing the impact of vaccination over time / P. Andrea Gallego Aristizabal, T. Paola Lujan Chavarría, S. Isabel Vergara Hernández [et al.] // *Infectious Diseases Now*. – 2024. – Vol. 54. – № 5. – P. 104921.
42. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis / E. H. Taylor, E. J. Marson, M. Elhadi [et al.] // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76. – № 9. – P. 1224-1232.

43. Healthcare-associated infections in critical COVID-19 patients in Tunis: epidemiology, risk factors, and outcomes / A. Trifi, S. Sellaouti, A. Mehdi [et al.] // *Acute and Critical Care*. – 2023. – Vol. 38. – № 4. – P. 425-434.
44. Hosmer, D. W. *Applied logistic regression : Wiley series in probability and statistics* / D. W. Hosmer, S. Lemeshow, R. X. Sturdivant. – 3. ed. – Hoboken, NJ : Wiley, 2013. – 500 p.
45. Hu, H. Comparing Rapid Scoring Systems in Mortality Prediction of Critically Ill Patients With Novel Coronavirus Disease / H. Hu, N. Yao, Y. Qiu // *Academic Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 27. – № 6. – P. 461-468.
46. Hu, H. Predictive Value of 5 Early Warning Scores for Critical COVID-19 Patients / H. Hu, N. Yao, Y. Qiu // *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. – 2022. – Vol. 16. – № 1. – P. 232-239.
47. Impact of frailty on the performance of the National Early Warning Score 2 to predict poor outcome in patients hospitalised due to COVID-19 / P. S. Rønningen, M. M. Walle-Hansen, H. Ihle-Hansen [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 134.
48. Infectious events in patients with severe COVID-19: results of a cohort of patients with high prevalence of underlying immune defect / A. Saade, G. Moratelli, G. Dumas [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 83.
49. Initial prehospital Rapid Emergency Medicine Score (REMS) to predict outcomes for COVID-19 patients / S. S. Bourn, R. P. Crowe, A. R. Fernandez [et al.] // *JACEP Open*. – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. e12483.
50. Jones, M. NEWSDIG: The National Early Warning Score Development and Implementation Group / M. Jones // *Clinical Medicine*. – 2012. – Vol. 12. – № 6. – P. 501-503.

51. Koçak Tufan, Z. COVID-19 and Sepsis / Z. Koçak Tufan, B. Kayaaslan, M. Mer // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2021. – Vol. 51. – № SI-1. – P. 3301-3311.
52. Long-term survival after intensive care for COVID-19: a nationwide cohort study of more than 8000 patients / E. Hägglöf, M. Bell, E. Zettersten [et al.] // Annals of Intensive Care. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 76.
53. Lu, H. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle / H. Lu, C. W. Stratton, Y. Tang // Journal of Medical Virology. – 2020. – Vol. 92. – № 4. – P. 401-402.
54. MySurgeryRisk: Development and Validation of a Machine-learning Risk Algorithm for Major Complications and Death After Surgery / A. Bihorac, T. Ozrazgat-Baslanti, A. Ebadi [et al.] // Annals of Surgery. – 2019. – Vol. 269. – № 4. – P. 652-662.
55. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 – a prospective cohort study / M. Myrstad, H. Ihle-Hansen, A. A. Tveita [et al.] // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 28. – № 1. – P. 66.
56. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to identify inpatient COVID-19 deterioration: a retrospective analysis / K. F. Baker, A. T. Hanrath, I. Schim van der Loeff [et al.] // Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 21. – № 2. – P. 84-89.
57. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to predict poor outcome in hospitalised COVID-19 patients in India / P. Cr, I. Vanidassane, D. Pownraj [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16. – № 12. – P. e0261376.
58. NEWS2 and laboratory predictors correlated with clinical deterioration in hospitalised patients with COVID-19 / G. Tuncer, S. Surme, O. F. Bayramlar, [et al.]. – Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 2021. – URL: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.17.21249878> (date accessed: 22.02.2026).

59. Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total). datadot. Ссылка активна на 22.06.2026. <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>.
60. Olsson, T. Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients / T. Olsson, A. Terent, L. Lind // *Journal of Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 255. – № 5. – P. 579-587.
61. Performance of NEWS, qSOFA, and SIRS Scores for Assessing Mortality, Early Bacterial Infection, and Admission to ICU in COVID-19 Patients in the Emergency Department / J. Alencar, L. Marina Gómez Gómez, A. L. Cortez [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 779516.
62. Performance of point-of-care severity scores to predict prognosis in patients admitted through the emergency department with COVID-19 / P. A. Prasad, J. Correia, M. C. Fang [et al.] // *Journal of Hospital Medicine*. – 2023. – Vol. 18. – № 5. – P. 413-423.
63. Performance of prediction models for short term outcome in COVID-19 patients in the emergency department: a retrospective study / P. M. E. L. Van Dam, N. Zelis, S. M. J. Van Kuijk, [et al.]. – *Emergency Medicine*, 2020. – URL: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.11.25.20238527> (date accessed: 22.02.2026).
64. Performance of prognostic scoring systems in patients with COVID-19 interstitial pneumonia in Acute Medical Unit / S. Accordino, M. Cazzaniga, F. Sozzi, [et al.]. – *Authorea*, 2021. – URL: <https://www.authorea.com/users/421923/articles/527744-performance-of-prognostic-scoring-systems-in-patients-with-covid-19-interstitial-pneumonia-in-acute-medical-unit?commit=6147415a1f314af2a6a07e3feed24b5e64e9dd03> (date accessed: 22.02.2026).
65. Performance of the CURB65, NEWS2, qSOFA, SOFA, REDS, ISARIC 4C, PRIEST and the Novel COVID-19 Severity Scores, Used to Risk-Stratify Emergency

Department Patients with COVID-19, on Mortality—An Observational Cohort Study / T. Sheerin, P. Dwivedi, A. Hussain, N. Sivayoham // COVID. – 2023. – Vol. 3. – № 4. – P. 555-566.

66. Perspectives on validation of clinical predictive algorithms / A. A. H. De Hond, V. B. Shah, I. M. J. Kant [et al.] // npj Digital Medicine. – 2023. – Vol. 6. – № 1. – P. 86.

67. Predicting COVID-19 prognosis in the ICU remained challenging: external validation in a multinational regional cohort / D. A. M. Meijs, S. M. J. van Kuijk, L. Wynants [et al.] // Journal of Clinical Epidemiology. – 2022. – Vol. 152. – P. 257-268.

68. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores / M. Covino, C. Sandroni, M. Santoro [et al.] // Resuscitation. – 2020. – Vol. 156. – P. 84-91.

69. Predicting Mortality for COVID-19 Patients Admitted to an Emergency Department Using Early Warning Scores in Poland / P. Rzońca, S. Butkiewicz, P. Dobosz [et al.] // Healthcare. – 2024. – Vol. 12. – № 6. – P. 687.

70. Prediction Model for 30-Day Mortality after Non-Cardiac Surgery Using Machine-Learning Techniques Based on Preoperative Evaluation of Electronic Medical Records / B. Choi, A. R. Oh, S.-H. Lee [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 21. – P. 6487.

71. Prediction of mortality in COVID-19 through combining CT severity score with NEWS, qSOFA, or peripheral perfusion index / G. Akdur, M. Daş, O. Bardakci [et al.] // The American Journal of Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 50. – P. 546-552.

72. Predictive Ability of the MEWS, REMS, and RAPS in Geriatric Patients With SARS-CoV-2 Infection in the Emergency Department / S. Özdemir, A. Algın, H. Ş. Akça [et al.] // Disaster Medicine and Public Health Preparedness. – 2023. – Vol. 17. – P. e174.

73. Predictive performance of qSOFA in confirmed COVID-19 patients presenting to the emergency department / F. Heydari, S. Abbasi, K. Shirani [et al.] // Tzu Chi Medical Journal. – 2023. – Vol. 35. – № 2. – P. 182-187.
74. Predictive performance of SOFA & qSOFA for in-hospital mortality in patients with severe novel coronavirus disease / D. X. Wang, M. K. Wang, B. Rochweg, K. E. A. Burns // The American Journal of Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 50. – P. 793-794.
75. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection / A. Gidari, G. V. De Socio, S. Sabbatini, D. Francisci // Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 52. – № 10. – P. 698-704.
76. Predictive Value of Rapid Scoring Systems and Laboratory Markers in Mortality in Critically ILL Patients with COVID-19: A Prospective Cross-Sectional Study // The Egyptian Journal of Hospital Medicine. – 2024. – Vol. 95. – № 1. – P. 1386-1391.
77. Predictive Value of SOFA and qSOFA for In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients: A Single-Center Study in Romania / C. Citu, I. M. Citu, A. Motoc [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12. – № 6. – P. 878.
78. Predictors of mortality and the need of mechanical ventilation in confirmed COVID-19 patients presenting to the emergency department in North India / S. Suresh, A. Tiwari, R. Mathew [et al.] // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 542-549.
79. Prioritising deteriorating patients using time-to-event analysis: prediction model development and internal-external validation / R. Blythe, R. Parsons, A. G. Barnett [et al.] // Critical Care. – 2024. – Vol. 28. – № 1. – P. 247.
80. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration / K. G. M. Moons, R. F. Wolff, R. D. Riley [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2019. – Vol. 170. – № 1. – P. W1-W33.

81. Prognostic Accuracy of Early Warning Scores for Clinical Deterioration in Patients With COVID-19 / Y. Su, M. Ju, R. Xie [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 7. – P. 624255.
82. Prognostic accuracy of early warning scores for predicting serious illness and in-hospital mortality in patients with COVID-19 / M. Kamal, S. M. T. Hasan, M. Sarmin [et al.] // *PLOS Global Public Health*. – 2024. – Vol. 4. – № 3. – P. e0002438.
83. Prognostic accuracy of emergency department triage tools for adults with suspected COVID-19: the PRIEST observational cohort study / B. Thomas, S. Goodacre, E. Lee [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2021. – Vol. 38. – № 8. – P. 587-593.
84. Prognostic Accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for Early Detection of Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infected Patients / J. G. Jang, J. Hur, K. S. Hong [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2020. – Vol. 35. – № 25. – P. e234.
85. Prognostic accuracy of triage tools for adults with suspected COVID-19 in a prehospital setting: an observational cohort study / C. Marincowitz, L. Sutton, T. Stone [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2022. – Vol. 39. – № 4. – P. 317-324.
86. Prognostic Assessment of COVID-19 in the Intensive Care Unit by Machine Learning Methods: Model Development and Validation / P. Pan, Y. Li, Y. Xiao [et al.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2020. – Vol. 22. – № 11. – P. e23128.
87. Prognostic Factors for 30-Day Mortality in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: An Observational Cohort Study / P. Ferrando-Vivas, J. Doidge, K. Thomas [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2021. – Vol. 49. – № 1. – P. 102-111.
88. Prognostic implications of comorbidity patterns in critically ill COVID-19 patients: A multicenter, observational study / I. D. Benítez, J. de Batlle, G. Torres [et al.] // *The Lancet Regional Health. Europe*. – 2022. – Vol. 18. – P. 100422.

89. Prognostic value of early warning scores in predicting in hospital mortality among COVID-19 patients in an emergency department / S. Butkiewicz, P. Dobosz, A. Tuka [et al.] // *Emergency Medical Service*. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. 5-13.

90. Prognostic value of National Early Warning Scores (NEWS2) and component physiology in hospitalised patients with COVID-19: a multicentre study / L. J. Scott, A. Tavaré, E. M. Hill [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2022. – Vol. 39. – № 8. – P. 589-594.

91. Prospective Predictive Performance Comparison between Clinical Gestalt and Validated COVID-19 Mortality Scores / A. Soto-Mota, B. A. Marfil-Garza, S. Castiello-de Obeso [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. – 2022. – Vol. 70. – № 2. – P. 415-420.

92. Prospective validation and comparison of COVID-GRAM, NEWS2, 4C mortality score, CURB-65 for the prediction of critical illness in COVID-19 patients / H. Yildiz, D. Castanares-Zapatero, C. Hannedse [et al.] // *Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 53. – № 8. – P. 640-642.

93. Qaddumi, J. The Effect of Implementation of the National Early Warning Scoring System 2 on the Outcomes of COVID-19 Hospitalized Patients / J. Qaddumi, I. M. Tukhi // *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. – 2024. – Vol. 16. – № 02. – P. 057-067.

94. Quick COVID-19 Severity Index, CURB-65 and Quick SOFA Scores Comparison in Predicting Mortality and Risk Factors of COVID-19 Patients / A. Kılınç Toker, İ. Çelik, İ. Toker, E. Eren // *Archives of Iranian Medicine*. – 2022. – Vol. 25. – № 7. – P. 443-449.

95. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit / M. M. Churpek, A. Snyder, X. Han [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 195. – № 7. – P. 906-911.

96. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy / G. Grasselli, M. Greco, A. Zanella [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2020. – Vol. 180. – № 10. – P. 1345.
97. Risk factors for in-hospital mortality in laboratory-confirmed COVID-19 patients in the Netherlands: A competing risk survival analysis / G. Nijman, M. Wientjes, J. Ramjith [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16. – № 3. – P. e0249231.
98. Risk of severe outcomes from COVID-19 in comorbid populations in the Omicron era: A systematic review and meta-analysis / A. Chapman, D. H. Barouch, G. Y. H. Lip [et al.] // International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 158. – P. 107958.
99. Royal College of Physicians. “National early warning score (NEWS) 2.” Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS (2017). Ссылка активна на 22.02.2026. – URL: (date accessed: 22.02.2026).
100. Sepsis in severe COVID-19 is rarely septic shock: a retrospective single-centre cohort study / P. Arina, V. Moro, B. Baso [et al.] // British Journal of Anaesthesia. – 2021. – Vol. 127. – № 5. – P. e182-e185.
101. Septic shock of early or late onset: does it matter? / O. Roman-Marchant, C. E. A. Orellana-Jimenez, D. De Backer [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126. – № 1. – P. 173-178.
102. Severity of illness scores at presentation predict ICU admission and mortality in COVID-19 / E. M. Wilfong, C. M. Lovly, E. A. Gillaspie [et al.] // Journal of Emergency and Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 5. – P. 7-7.
103. Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study / A. Artero, M. Madrazo, M. Fernández-Garcés [et al.] // Journal of General Internal Medicine. – 2021. – Vol. 36. – № 5. – P. 1338-1345.

104. Silva Ramos, F. J. da. Sepsis in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: how often and how severe? / F. J. da Silva Ramos, F. G. R. de Freitas, F. R. Machado // *Current Opinion in Critical Care*. – 2021. – Vol. 27. – № 5. – P. 474-479.
105. Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: an observational cohort study / R. K. Gupta, M. Marks, T. H. A. Samuels [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56. – № 6. – P. 2003498.
106. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death / G. B. Smith, D. R. Prytherch, P. Meredith [et al.] // *Resuscitation*. – 2013. – Vol. 84. – № 4. – P. 465-470.
107. The early use of sepsis scores to predict respiratory failure and mortality in non-ICU patients with COVID-19 / A. Lalueza, J. Lora-Tamayo, C. De La Calle [et al.] // *Revista Clínica Española*. – 2022. – Vol. 222. – № 5. – P. 293-298.
108. The effectiveness of physiologically based early warning or track and trigger systems after triage in adult patients presenting to emergency departments: a systematic review / F. Wuytack, P. Meskell, A. Conway [et al.] // *BMC emergency medicine*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 38.
109. The National Early Warning Score on admission predicts severe disease and in-hospital mortality of the coronavirus disease 2019 Delta variant: A retrospective cohort study / T. Endo, D. Khoujah, T. Motohashi [et al.] // *Acute Medicine & Surgery*. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. e851.
110. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n71.

111. The Prognostic Accuracy of National Early Warning Score 2 on Predicting Clinical Deterioration for Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Zhang, X. Zhang, W. Ding [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 699880.
112. The Rapid Emergency Medicine Score: A Critical Appraisal of Its Measurement Properties and Applicability to the Air Retrieval Environment / B. Nolan, H. Tien, B. Haas [et al.] // *Air Medical Journal*. – 2019. – Vol. 38. – № 3. – P. 154-160.
113. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – № 8. – P. 801-810.
114. The utility of MEWS for predicting the mortality in the elderly adults with COVID-19: a retrospective cohort study with comparison to other predictive clinical scores / L. Wang, Q. Lv, X. Zhang [et al.] // *PeerJ*. – 2020. – Vol. 8. – P. e10018.
115. The utility of the Rapid Emergency Medicine Score (REMS) compared with three other early warning scores in predicting in-hospital mortality among COVID-19 patients in the emergency department: a multicenter validation study / O. Ruangsomboon, N. Phanprasert, S. Jirathanavichai [et al.] // *BMC Emergency Medicine*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 45.
116. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods / G. S. Collins, K. G. M. Moons, P. Dhiman [et al.] // *BMJ*. – 2024. – Vol. 385. – P. e078378.
117. Unraveling relevant cross-waves pattern drifts in patient-hospital risk factors among hospitalized COVID-19 patients using explainable machine learning methods / F. C. B. Lana, C. C. Marinho, B. B. M. De Paiva [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 537.

118. Use of the National Early Warning Score for predicting in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department / I. Kim, H. Song, H. J. Kim [et al.] // Clinical and Experimental Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 61-66.
119. Usul, E. The Role of the Quick Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA) in the Pre-Hospitalization Prediction of Covid19 Prognosis / E. Usul. – Text : electronic // Erciyes Medical Journal. – 2021. – URL: <https://jcpres.com/pdf/EMJ-78476> (date accessed: 22.02.2026).
120. Utility of early warning scores to predict mortality in COVID-19 patients: A retrospective observational study / N. Kaeley, P. Mahala, A. Kabi [et al.] // International Journal of Critical Illness and Injury Science. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 161-166.
121. Utility of established prognostic scores in COVID-19 hospital admissions: multicentre prospective evaluation of CURB-65, NEWS2 and qSOFA / P. Bradley, F. Frost, K. Tharmaratnam [et al.] // BMJ open respiratory research. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. e000729.
122. Validation of prognostic models predicting mortality or ICU admission in patients with COVID-19 in low- and middle-income countries: a global individual participant data meta-analysis / J. A. A. Damen, B. Arshi, M. van Smeden [et al.] // Diagnostic and Prognostic Research. – 2024. – Vol. 8. – № 1. – P. 17.
123. Validity of prognostic models of critical COVID-19 is variable. A systematic review with external validation / G. Cárdenas-Fuentes, M. Bosch de Basea, I. Cobo [et al.] // Journal of Clinical Epidemiology. – 2023. – Vol. 159. – P. 274-288.
124. Which Clinical Scoring Systems Are Most Useful in Showing Severity in COVID-19 Patients? / I. San, E. Gemcioglu, S. Baser, [et al.]. – In Review, 2021. – URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-362665/v1> (date accessed: 22.02.2026).

125. Wijeyesundera, D. N. Predicting outcomes: Is there utility in risk scores? / D. N. Wijeyesundera // Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. – 2016. – Vol. 63. – № 2. – P. 148-158.
126. Williams, B. The National Early Warning Score: from concept to NHS implementation / B. Williams // Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 22. – № 6. – P. 499-505.
127. Worster, A. Incorporation bias in studies of diagnostic tests: how to avoid being biased about bias / A. Worster, C. Carpenter // CJEM. – 2008. – Vol. 10. – № 2. – P. 174-175.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1.1 – Сравнительная характеристика экспресс-шкал по оцениваемым показателям.....	19
Таблица 1.2 – Результаты метаанализа оценочных экспресс-шкал в прогнозировании госпитальной летальности.....	22
Таблица 1.3 – Результаты метаанализа оценочных экспресс-шкал в прогнозировании тяжелого течения COVID-19.....	30
Таблица 3.1 – Исходные характеристики пациентов при поступлении в ОРИТ	47
Таблица 3.2 – ROC-анализ прогноза летального исхода	48
Рисунок 3.1 – Оценка дискриминационной способности REMS (А), NEWS (Б), NEWS2 (В), qSOFA (Г) и критериев SIRS (Д) в прогнозировании летального исхода	50
Таблица 3.3 – Сравнение ROC-кривых экспресс-шкал при прогнозировании летального исхода	51
Рисунок 3.2 – Сравнение ROC-кривых экспресс-шкал при прогнозировании летального исхода	53
Таблица 3.4 – Анализ кумулятивной вероятности наступления летального исхода	55
Рисунок 3.3 – Кривые Каплана-Мейера для групп высокого и низкого риска при прогнозировании летального исхода	55
Таблица 3.5 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для летального исхода	56
Таблица 3.6 – ROC-анализ прогноза сепсиса	57
Рисунок 3.4 – оценка дискриминационной способности REMS (А), NEWS (Б), NEWS2 (В), qSOFA (Г) и критериев SIRS (Д) в прогнозировании сепсиса	58
Таблица 3.7 – ROC-анализ прогноза септического шока	60

Рисунок 3.5 – оценка дискриминационной способности REMS (А), NEWS (Б), NEWS2 (В), qSOFA (Г) и критериев SIRS (Д) в прогнозировании септического шока	61
Таблица 3.8 – Сравнение ROC-кривых экспресс-шкал при прогнозировании септического шока	63
Рисунок 3.6 – Сравнение ROC-кривых экспресс-шкал при прогнозировании летального исхода	64
Таблица 3.9 – Анализ кумулятивной вероятности возникновения сепсиса и септического шока	65
Рисунок 3.7 – Кривые Каплана-Мейера для групп высокого и низкого риска при прогнозировании сепсиса (А) и септического шока (Б).....	66
Таблица 3.10 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для сепсиса и септического шока	67
Таблица 3.11 – Исходные характеристики когорт пациентов при поступлении в ОРИТ.....	69
Таблица 3.12 – Коэффициенты логистической регрессии итоговой модели прогноза для летального исхода	71
Таблица 3.13 – Коэффициенты логистической регрессии итоговой модели прогноза для сепсиса.....	72
Таблица 3.14 – Коэффициенты логистической регрессии итоговой модели прогноза для септического шока	73
Рисунок 3.8 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании летального исхода в когорте разработки	74
Рисунок 3.9 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании сепсиса в когорте разработки.....	75
Рисунок 3.10 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании септического шока в когорте разработки	76
Рисунок 3.11 – Калибровочный график для летального исхода в когорте разработки	77

Рисунок 3.12 – Калибровочный график для сепсиса в когорте разработки	77
Рисунок 3.13 – Калибровочный график для септического шока в когорте разработки	78
Рисунок 3.14 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании летального исхода в когорте валидации	79
Рисунок 3.15 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании сепсиса в когорте валидации	79
Рисунок 3.16 – ROC-кривая оценки дискриминационной способности модели при прогнозировании септического шока в когорте валидации	80
Рисунок 3.17 – Калибровочный график для летального исхода в когорте валидации	81
Рисунок 3.18 – Калибровочный график для сепсиса в когорте валидации	82
Рисунок 3.19 – Калибровочный график для септического шока в когорте валидации	83