

УДК 616.24-008.64-07:612.216.2]"COVID-19"(001.18)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-18-28

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

О.И.Савушкина^{1,2}, П.А.Астанин^{3,4}, Е.В.Крюков⁵, А.А.Зайцев^{1,6}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, г. Москва, Госпитальная пл., 3

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

⁴Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова», 105275, г. Москва, просп. Будённого, 31

⁵Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11

РЕЗЮМЕ. Введение. Окончание острой фазы COVID-19 не означает полного выздоровления. **Цель.** Прогнозирование вероятности возникновения нарушения легочного газообмена в постковидном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. **Материалы и методы.** Проведено обсервационное ретроспективное поперечное исследование, в которое включено 316 пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19 при условии сохраняющихся изменений легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ), в том числе 246 (78%) мужчин без сопутствующей бронхолегочной патологии в анамнезе. Были выполнены форсированная спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест. **Результаты.** В целом по группе медианы вентиляционных показателей были в пределах нормы. Однако у 78 (25%) пациентов выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений, у 23 (7%) – обструкция дыхательных путей, у 174 (55%) – снижение диффузионной способности легких (DL_{CO}). Общая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от величины DL_{CO} : подгруппа 1 – DL_{CO} в пределах нормы, подгруппа 2 – DL_{CO} снижен. Анализ DL_{CO} между подгруппами показал статистически значимые различия по длительности от начала заболевания (ниже во 2 подгруппе) и по площади поражения легких в острый период COVID-19 (KT_{max}) (больше во 2 подгруппе). По полу, возрасту, ИМТ между подгруппами различий выявлено не было. При проведении анализа отношения шансов показано, что шанс снижения DL_{CO} увеличивался в 6,5 раза при KT_{max} более 45%, в 4 раза при длительности от начала заболевания менее 225 дней, и в 1,9 раза, если возраст моложе 63 лет. Мужской пол и ИМТ не оказывали влияния на DL_{CO} в постковидном периоде. При интеграции выявленных предикторов в единую логистическую регрессионную модель, точность модели составила 81%, чувствительность – 82%, специфичность

Контактная информация

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., 3. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of the Department of External Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defense, 3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105094, Russian Federation. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Для цитирования:

Савушкина О.И., Астанин П.А., Крюков Е.В., Зайцев А.А. Прогнозирование нарушения легочного газообмена в постковидном периоде с использованием методов машинного обучения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.18–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-18-28

For citation:

Savushkina O.I., Astanin P.A., Kryukov E.V., Zaicev A.A. Prediction of pulmonary gas exchange disorders in patients with long-term COVID-19 using machine learning methods. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):18–28 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-18-28

– 80%. **Заключение.** Согласно построенной нами модели KT_{\max} более 45%, период от начала COVID-19 менее 225 дней и возраст моложе 63 лет являются важными прогностическими факторами снижения DL_{CO} в постковидном периоде.

Ключевые слова: легочные функциональные тесты, легочный газообмен, прогнозирование снижения DL_{CO} постковидный период.

PREDICTION OF PULMONARY GAS EXCHANGE DISORDERS IN PATIENTS WITH LONG-TERM COVID-19 USING MACHINE LEARNING METHODS

O.I.Savushkina^{1,2}, P.A.Astanin^{3,4}, E.V.Kryukov⁵, A.A.Zaicev^{1,6}

¹Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defense, 3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105094, Russian Federation

²Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁴Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31 Budennogo Ave., Moscow, 105275, Russian Federation

⁵S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 6 Akademika Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

⁶Russian Biotechnological University, 11 Volokolamsk Highway, Moscow, 125080, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Hospital discharge after COVID-19 does not mean a complete recovery. **Aim.** To predict lung gas-exchange impairment in patients after COVID-19-associated pneumonia. **Materials and methods.** An observational retrospective cross-sectional study was conducted. 316 patients (78% men) with long-term COVID-19 and post-COVID computed tomography (CT) changes, without lung diseases in history were enrolled. Spirometry, body plethysmography, diffusion test were performed. **Results.** In whole group the medians of ventilation parameters were within the normal ranges. However, 78 (25%) patients had a restrictive type of ventilation disorders, 23 (7%) had airway obstruction, and 174 (55%) had a decrease in diffusion capacity of the lungs (DL_{CO}). The general group was divided into two subgroups depending on the DL_{CO} value: subgroup 1 – DL_{CO} is within the normal range and subgroup 2 – DL_{CO} is reduced. The DL_{CO} analysis between the subgroups showed statistically significant differences in duration from the COVID-19 onset (lower in subgroup 2) and in the computer tomography abnormalities in the acute period of COVID-19 (CTmax) (more in subgroup 2) whereas there were no differences in gender, age, body mass index (BMI). Analyzing the odds ratio showed that the chance of a decrease in DL_{CO} after COVID-19 increased 6.5 times with CT_{\max} of more than 45%, 4 times with a duration from the COVID-19 onset less than 225 days, 1.9 times if the age is younger than 63 years while male gender and BMI did not have an impact on DL_{CO} in the post-COVID period. The logistic regression model with identified predictors demonstrated the accuracy, sensitivity and specificity of 81%, 82%, 80%, respectively. **Conclusion.** According to our model CT_{\max} of more than 45%, the duration from the COVID-19 onset less than 225 days, age younger than 63 years are important predictors for reducing DL_{CO} after COVID-19.

Key words: pulmonary functional tests, pulmonary gas exchange, prediction a decline in DL_{CO} post COVID-19 syndrome.

Наблюдение за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию – потенциально тяжёлую острую респираторную инфекцию, вызываемую коронавирусом SARS-CoV-2, показало, что на протяжении длительного времени пациенты продолжают предъявлять различные жалобы, в числе которых наиболее важной является одышка. Следовательно, окончание острой фазы COVID-19 (аббр. от англ. COronaVirus-Disease 2019) не означает полного выздоровления. Принимая во внимание, что мишенью SARS-CoV-2 является, прежде всего, бронхолегочная система, разумно было предположить, что после завершения острой фазы COVID-19, осложненного вирусным поражением легких, в постковидном периоде могут иметь место функциональные нарушения системы дыхания, в связи с чем возникла необходимость в установлении, какие именно и в какой степени. Зарубежные и отечественные, в том числе наши собственные, исследования показали, что наиболее частым функциональным

нарушением респираторной системы у такой категории больных при наблюдении от 3 месяцев до 1 года является нарушение легочного газообмена [1–3]. Однако на момент проведения настоящего исследования в научной литературе не было найдено валидных способов оценки персонафицированного риска развития нарушений легочного газообмена в постковидном периоде.

Таким образом, целью нашего исследования является прогнозирование вероятности возникновения нарушения легочного газообмена в постковидном периоде у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких.

Материалы и методы исследования

Выполнено обсервационное ретроспективное поперечное исследование, в которое было включено 316 пациентов, том числе 246 (78%) мужчин, медиана возраста составила 48 лет, госпитализированных в 2020-

2021 г. в Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко с «продолжающимся симптоматическим COVID-19» при условии сохраняющихся изменений легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Ранее все пациенты прошли лечение по поводу COVID-19, подтвержденного методом полимеразной цепной реакции и протекающего с двусторонним вирусным поражением легких. Медиана площади максимального поражения легочной ткани в острый период заболевания по данным КТ ОГК ($KT_{\text{макс}}$) в целом по группе составила 50%. В настоящее исследование были включены пациенты без сопутствующей бронхолегочной патологии в анамнезе, большинство – некурящие. Всем пациентам в процессе одного визита были выполнены легочные функциональные тесты, а именно: форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (ДСЛ) на оборудовании MasterScreenBody/Diff (ViasysHealthcare/ErichJager, VyairеMedical/ErichJager, Германия) в срок с медианой в 50 (28; 113) дней. Исследование одобрено этическим комитетом Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н.Бурденко (протокол №254 от 20 апреля 2022 г.). От каждого пациента, принявшего участие в исследовании, было получено информированное согласие.

Все исследования были выполнены с учетом отечественных и международных стандартов их проведения [4–7].

Были проанализированы следующие показатели:

1) спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$);

2) бодиплетизмографии: спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая ёмкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), соотношение $ООЛ/ОЕЛ$, функциональная остаточная емкость легких ($ФОЕ_{пл}$), емкость вдоха ($E_{вд}$), общее бронхиальное сопротивление ($R_{aw_{общ}}$);

3) ДСЛ: трансфер-фактор СО, скорректированный на уровень гемоглобина (DL_{CO}).

Анализируемые данные были представлены в процентах от должных значений (%долж.), которые рассчитывались по формулам Европейского сообщества угля и стали (European Coal and Steel Community – ECSC, 1993) [8] с учетом возраста, роста и пола пациента. За нижнюю границу нормы (НГН) принимались значения <80%долж.

Элементы описательной статистики для количественных показателей включали расчет медианы, 1 и 3 квартилей – Me (Q_1 ; Q_3). Для качественных данных определялись доли классов в структуре с последующим выражением в процентах (п, %). Разведочный анализ данных включал оценку межгрупповых различий

с использованием линейных непараметрических критериев. Оценка различий для количественных признаков производилась с использованием критерия Манна–Уитни. Оценка различий для качественных признаков осуществлялась с помощью построения таблиц сопряженности и их последующего анализа с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при наличии в ячейках таблицы значений менее 5). Для реализации указанных этапов статистического анализа использован программно-прикладной пакет SPSS 23.

На последующих этапах использовались собственные программные инструменты, разработанные на языке программирования Python 3.9 с применением библиотек для анализа данных и построения моделей машинного обучения (Sklearn, Scipy, Pandas, Numpy). Для показателей со значимыми межгрупповыми различиями оценивались отношения шансов (ОШ) с построением 95% доверительного интервала – ОШ ($ДИ_{95\%-lower}$; $ДИ_{95\%-upper}$). Далее осуществлялось построение бинарного классификатора и оценка его прогностических свойств. Для обучения классификатора использован алгоритм логистической регрессии с предварительным разделением выборки пациентов на обучающий и тестовый (валидационный) наборы в соотношении 70/30 (221 и 95 пациентов, соответственно). Доля лиц с $DL_{CO} < НГН$ в обучающей выборке составила 56,1% (124 пациента), в тестовой – 52,6% (50 пациентов), структурные различия не были значимыми ($p=0,764$). Обучение производилось только на обучающей выборке, оценка качества классификации – на тестовой выборке с использованием стандартных метрик: точности, чувствительности и специфичности. Для визуализации метрик использован ROC-анализ с последующим расчетом площади под кривой (AUC). Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез при уровне значимости $p < 0,050$.

Результаты исследования

Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 1–4.

Из данных таблицы 1 следует, что самое большое количество пациентов – 208 (65,8%) человек, было обследовано в период 90 дней от начала заболевания, 68 (21,5%) – в период 90-180 дней, 40 (12,7%) – в период более 180 дней.

На ИВЛ в острый период заболевания находилось 9 (3%) пациентов.

В целом по группе медианы вентиляционных показателей были в пределах нормальных значений. Вместе с тем у 78 (25%) пациентов был выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (снижение ОЕЛ), у 23 (7%) – обструктивный тип вентиляционных нарушений ($ОФВ_1/ЖЕЛ < 0,7$), у 59 (19%) – снижение ЖЕЛ, у 84 (27%) – снижение ООЛ. У 174 (55%) пациентов было выявлено снижение трансфер-фактора СО, у 116 (37%) – снижение альвеолярного объема.

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы пациентов, показатели легочной вентиляции и легочного газообмена

Показатель		Пациенты (n=316)
Пол– мужской, n (%)		246 (78)
Возраст, годы		48,0 (41,8; 57,0)
ИМТ, кг/м ²		30,0 (27,0; 32,5)
Индекс курения, пачка-лет		0,00 (0,00; 6,00)
КТ _{макс} , %		50,0 (32,0; 75,0)
Длительность от начала COVID-19, дней		50,0 (28,0; 113)
Количество пациентов, n (%)	обследовано в период <90 дней	208 (65,8)
	обследовано в период 90-180 дней	68 (21,5)
	обследовано в период >180 дней	40 (12,7)
ИВЛ, n (%)		9 (3)
ЖЕЛ, %долж.		102 (87,0; 111)
ЖЕЛ<80%долж., n (%)		59 (19)
ФЖЕЛ, %долж.		104 (88,75; 115)
ОФВ ₁ , %долж.		102 (89,8; 114)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %		80,3 (76,4; 84,2)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ<0,7, n (%)		23 (7)
СОС ₂₅₋₇₅ , %долж.		92,5 (78,0; 111)
ОЕЛ, %долж.		97,0 (83,0; 107)
ОЕЛ<80%долж., n (%)		78 (25)
ФОЕ _{пл} , %долж.		90,0 (74,0; 104)
ООЛ, %долж.		92,0 (78,0; 106)
ООЛ<80%долж., n (%)		84 (27)
ООЛ/ОЕЛ, %долж.		83,5 (39,0; 94,0)
РО _{выд} , %долж.		80,0 (59,0; 113)
Е _{выд} , %долж.		107 (90,0; 121)
Raw _{общ} , кПа·сек/л		0,24 (0,19; 0,29)
DL _{CO} , %долж.		75,0 (62,0; 89,0)
DL _{CO} <80%долж., n (%)		174 (55)
VA, %долж.		87,0 (72,0; 95,0)
VA<80%долж.		116 (37)

Примечание: Здесь и далее в таблицах: данные представлены как количество n (доля, %) или Me (Q₁; Q₃); ИМТ – индекс массы тела; длительность от начала COVID-19 – время (сутки) от начала (появления первых симптомов) заболевания до проведения легочных функциональных тестов; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; РО_{выд} – резервный объем выдоха; VA – альвеолярный объем. Остальные пояснения сокращений приведены в разделе «материалы и методы исследования».

Принимая во внимание результаты собственных исследований, а именно: выявление умеренной обратной корреляционной зависимости между параметрами DL_{CO} и KT_{\max} [9] и уменьшение частоты снижения DL_{CO} по мере увеличения длительности от начала заболевания [10], было принято решение разделить

общую группу на две подгруппы: 1 – группа лиц, у которых параметр DL_{CO} сохраняется в пределах нормы, 2 – лица, у которых параметр DL_{CO} снижен, и проанализировать величину DL_{CO} в зависимости KT_{\max} , длительности от начала заболевания, от пола, возраста и ИМТ.

Таблица 2

Характеристика пациентов в зависимости от величины параметра DL_{CO}

Исследуемый параметр	$DL_{CO} < НГН$		p
	Нет (n=142, 44,9%)	Да (n=174, 55,1%)	
Пол – мужской, n (%)	30 (21,1)	40 (23,0)	0,692
Возраст, лет	49,5 (41,0; 59,5)	48,0 (42,0; 56,3)	0,454
ИМТ, кг/м ²	29,7 (27,0; 32,3)	30,0 (27,0; 33,0)	0,304
Длительность от начала COVID-19, дней	81,0 (36,8; 155)	36,0 (26,8; 80,3)	<0,001
KT_{\max} , %	36,0 (25,0; 60,0)	70,0 (48,0; 80,0)	<0,001

Из данных таблицы 2 следует, что статистически значимо в зависимости от значения параметра DL_{CO} (норма или снижен) группы различались по длительности от начала заболевания (была ниже во 2 под-

группе), а также по площади поражения легочной ткани в острый период заболевания (была больше во 2 подгруппе), в то время как по полу, возрасту и ИМТ между подгруппами различий выявлено не было.

Таблица 3

Оценка отношений шансов

Показатель и граница принятия решения	Отношение шансов	p	Точность / Чувствительность / Специфичность (в %)
$KT_{\max} > 45\%$	6,472 (3,917; 10,690)	<0,001	72 / 62 / 80
Длительность от начала COVID-19 <225 дней	4,016 (1,733; 9,259)	0,001	62 / 71 / 62
Возраст <63 лет	1,869 (1,014; 3,448)	0,046	58 / 58 / 58
$ИМТ \geq 31,2$ кг/м ²	1,461 (0,921; 2,317)	0,130	53 / 52 / 61
Мужской пол	1,114 (0,652; 1,904)	0,692	52 / 55 / 43

При проведении анализа отношений шансов (табл. 3) было выявлено, что наиболее значимым предиктором снижения параметра DL_{CO} в постковидном периоде является максимальная площадь поражения легких по данным КТ ОГК: KT_{\max} более 45% ассоциировалась с увеличением шанса снижения DL_{CO} в 6,5 раз (точность – 72%). Следующей по значимости является величина длительности от начала заболевания (менее 225 дней), которая ассоциировалась с увеличением шанса снижения DL_{CO} в 4 раза (точность составила 62%). Важно отметить, что у лиц моложе 63 лет шанс снижения DL_{CO} был увеличен в 1,9 раз (точность 58%). Мужской пол и ИМТ не оказывали существенного влияния на DL_{CO} в постковидном периоде.

Несмотря на то, что представленные в таблице 3 показатели имели четкую границу принятия решений и статистически значимую ассоциированность с повышенным шансом снижения DL_{CO} у пациента, их индивидуальная (однофакторная) прогностическая способность оставалась довольно низкой. Для повы-

шения качества прогнозирования наличия снижения DL_{CO} было принято решение интегрировать выявленные предикторы в единую логистическую регрессионную модель с пошаговым включением предикторов. В модель 1 были включены такие предикторы, как мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19, в модель 2 – мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19, максимальная площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания.

Из данных таблицы 4 следует, что точность, чувствительность и специфичность при включении в модель таких параметров как пол, возраст, ИМТ и длительность от начала заболевания составили 74, 73 и 75%, соответственно. При включении в модель информации о площади максимального поражения легочной ткани в острый период заболевания (KT_{\max}) точность модели составила 81%, чувствительность – 82% и специфичность – 80%. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке.

Таблица 4

Таблица сопряженности и метрики качества для модели прогнозирования снижения DL_{CO} в постковидном периоде

Шаг	Результат работы модели на тестовой выборке	Реальное снижение DL _{CO}		Точность / Чувствительность / Специфичность	
		Нет	Да		
Модель 1					
1	Прогноз снижения DL _{CO}	Нет	32	12	74 / 73 / 75
		Да	13	38	
Модель 2					
2	Прогноз снижения DL _{CO}	Нет	34	9	81 / 82 / 80
		Да	9	43	

Примечание: предикторы в модели 1 – мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19; предикторы в модели 2 – мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19, КТ_{макс}.

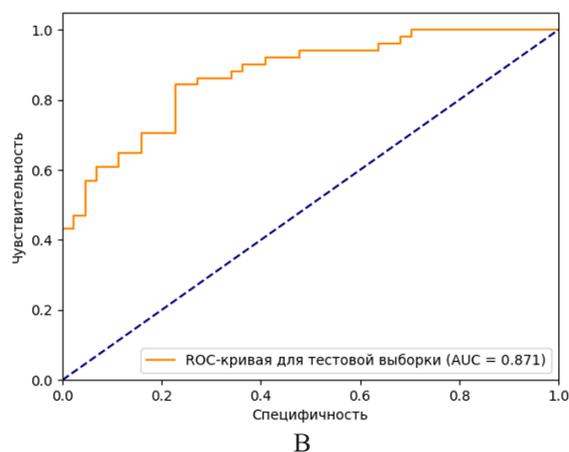
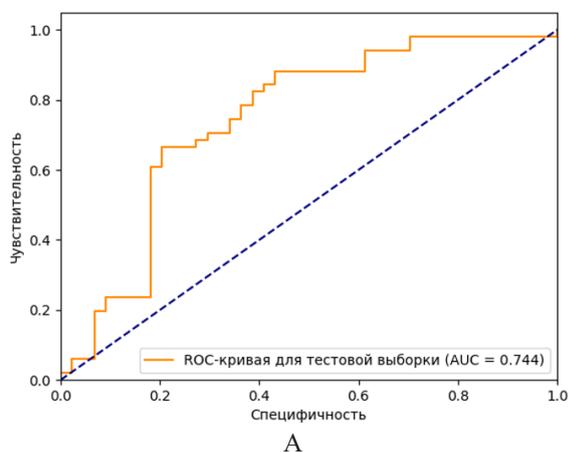


Рис. ROC-анализ для модели 1 (А) и модели 2 (В).

Примечание: А – ROC-анализ для модели 1. Предикторы: мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19; AUC=0,744; 95%ДИ (0,653; 0,812); В – ROC-анализ для модели 2. Предикторы: мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19, КТ_{макс}; AUC=0,871; 95%ДИ (0,829; 0,903); AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, результаты оценки эффективности бинарных классификаторов показали, что наилучшей прогностической способностью и наиболее сбалансированными значениями метрик качества классификации обладает модель 2 с включением следующих предикторов: пол, возраст, ИМТ, КТ_{макс} и длительность от начала заболевания (площадь под кривой (AUC) 0,871; 95% доверительный интервал (ДИ) (0,829; 0,903), тогда как в модели 1 AUC составила 0,744; 95%ДИ (0,653; 0,812). Различия по величине AUC были статистически значимыми (p=0,026).

Модель 2 была апробирована на валидационной выборке (28 человек), изначально не вошедшей в состав обучающей или тестовой групп. Были получены следующие метрики качества: точность – 79%, чувствительность – 75%, специфичность – 77%, что дополнительно подтверждает возможность экстраполяции результатов для последующего применения в реальной клинической практике. Модель логистической регрессии может быть описана с использованием следующего уравнения:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,119 + 0,285 \cdot X_1 - 0,003 \cdot X_2 - 0,017 \cdot X_3 + 1,306 \cdot X_4 - 0,003 \cdot X_5)}}$$

где P – вероятность снижения DL_{CO} у пациента по результатам персонализированной оценки его клинико-

анамнестических параметров в определенный момент времени (отсчет относительно начала заболевания), x₁

– логическая константа, кодирующая пол пациента (если пациент мужского пола, то $x_1=1$, если женского, то $x_1=0$), x_2 – возраст (в годах), x_3 – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), x_4 – доля $\text{КТ}_{\text{макс}}$ (%), x_5 – длительность от начала (появления первых симптомов) COVID-19 (дней).

При значении P , равном 0,500 и выше, принимается решение об отнесении пациента к группе риска по снижению показателя DL_{CO} . При значении P ниже 0,500 риск присутствующего снижения DL_{CO} у пациента считается невысоким.

Обсуждение результатов исследования

Заболевание COVID-19 обусловило широкий спектр поражения легких: от легкого асимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома, последствия которого тщательно изучаются во всем мире.

Согласно данным мета-анализа, проведенного M. So et al. [11], в постковидном периоде от 1 до 6 месяцев функциональные нарушения системы дыхания были выявлены у 44,3% пациентов. Нарушение ДСЛ встречалось у 34,8% пациентов, тогда как рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений – в 16,4% случаев, обструктивный – в 7,7% случаев, что еще раз подтверждает наблюдения о том, что нарушение ДСЛ является наиболее частым функциональным отклонением системы дыхания в постковидном периоде [1, 2].

По данным L. Huang et al. [3] среди 254 пациентов, медиана возраста которых составила 59 лет, в среднем на 185 день от появления первых симптомов COVID-19 нарушение ДСЛ было выявлено в 21% случаев: у 12 из 59 пациентов, которым не требовалась кислородная поддержка в острый период заболевания, в 26% случаев: у 32 из 125 пациентов, которым требовалась дополнительная кислородная поддержка в режиме обычной оксигенотерапии (с потоком 7-10 литров в минуту), и в 57% случаев: у 39 из 70 пациентов, которым требовались либо высокопоточная оксигенотерапия, либо неинвазивная, либо инвазивная вентиляция легких. При обследовании этих пациентов в динамике в среднем на 349 день от появления первых симптомов COVID-19 статистически значимых различий по частоте выявления снижения параметра DL_{CO} внутри групп выявлено не было. Таким образом, в достаточно отдаленный период от начала COVID-19 у части пациентов в той или иной степени сохраняются функциональные нарушения системы дыхания вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19.

В настоящем исследовании нарушение ДСЛ также было наиболее частым функциональным нарушением и встречалось в 55% случаев, тогда как вентиляционные нарушения по рестриктивному типу были выявлены в 25%, по обструктивному – в 7% случаев. Необходимо отметить, что более высокая частота выявленных нарушений по сравнению с результатами приведенных выше исследований обусловлена прежде всего тем, что медиана срока проведения легочных

функциональных тестов от начала COVID-19 в настоящем исследовании составила 50 дней.

Вместе с тем, принимая во внимание вышесказанное, можно заключить, что в течение 1 года после перенесенного COVID-19 выявляется снижение ДСЛ у пациентов, как с легким, так и тяжелым течением заболевания, а причинами этого снижения могут быть как поствоспалительные изменения легочной ткани, так и нарушение микроциркуляции в легких [12–14].

В настоящем исследовании предлагается метод персонализированной оценки риска нарушения газообменной функции легких после перенесенного COVID-19. В доступной нам литературе подобных работ найдено не было. Научная новизна настоящего исследования заключается в возможности на момент выписки пациента из стационара прогнозировать снижение параметра DL_{CO} в постковидном периоде с целью своевременного назначения соответствующего фармакологического лечения, направления на медицинскую реабилитацию, а также установления ориентировочных сроков полного восстановления газообменной функции легких.

Так, анализируя исследуемую группу в зависимости от длительности от начала заболевания, было установлено, что более половины пациентов (65,8%) прошли функциональное обследование бронхолегочной системы в период 90 дней от появления первых симптомов COVID-19, тогда как только 21,5 и 12,7% в период 90-180 и более 180 дней, соответственно. Однако согласно построенной нами модели, в период до 225 дней от начала COVID-19 шанс снижения DL_{CO} увеличивался в 4 раза. Следовательно, пациентам, перенесшим COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких, необходимо находиться на диспансерном наблюдении в течение 7-8 месяцев с обязательным контролем ДСЛ, что позволит своевременно корректировать индивидуальные программы медицинской реабилитации для данной категории пациентов.

Кроме того, в случае, если площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания превышала 45%, шанс снижения ДСЛ в постковидном периоде увеличивался в 6,5 раз. Следовательно, пациенты, у которых COVID-19 был осложнен вирусным поражением легких с $\text{КТ}_{\text{макс}}$ 45% и более, нуждаются в более длительном реабилитационном лечении и наблюдении в динамике.

Обращает на себя внимание, что у лиц моложе 63 лет шанс снижения DL_{CO} был увеличен в 1,9 раз. Возможно, данное наблюдение связано с тем, что чем моложе пациент, тем его иммунная система более реактивная, что увеличивает вероятность возникновения острого респираторного дистресс-синдрома и, как следствие, глубокого поражения альвеолярных структур, обуславливающего нарушение легочного газообмена.

В отношении гендерной структуры необходимо

сказать, что большинство (78%) пациентов были мужчинами, что является особенностью анализируемой нами выборки, так как исследование было выполнено на базе военного госпиталя. Кроме того, пациенты имели избыточную массу тела (медиана по ИМТ составила 30 кг/м²). Следовательно, выявленное нами отсутствие существенного влияния пола и ИМТ на величину параметра DL_{CO} в постковидном периоде, вероятно, не является столь однозначным. Возможно, при проведении дополнительного набора пациентов женского пола и более субтильного телосложения данный вывод будет скорректирован.

Недостатками построенной модели является небольшой объем выборки пациентов, обследованных в период более 180 дней от начала заболевания, а также отсутствие доковидных данных легочных функциональных тестов, что не дает 100% основания судить, что полученные функциональные изменения респираторной системы обусловлены именно COVID-19. Кроме того, полученная модель обеспечивает определение исключительно бинарного сдвига DL_{CO} и позволяет ответить на вопрос, в каком диапазоне (относительно НГН) находится значение данного показателя у пациента. В связи с этим предложенная модель не обеспечивает полноценной замены диффузионного теста, так как не позволяет количественно предсказать значение DL_{CO}. Достижение количественного прогнозирования значений DL_{CO} станет возможным при построении более сложных моделей машинного обучения с включением данных о состоянии микроциркуляции в легких, однако, для этого предстоит произвести дополнительный добór исследуемых лиц с целью получения репрезентативной выборки и сбалансированных групп.

Выводы

При прогнозировании вероятности нарушения легочного газообмена в постковидном периоде необходимо учитывать максимальную площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания, длительность от начала COVID-19 и возраст пациента. Пол и

индекс массы тела существенного влияния на показатель DL_{CO} в постковидном периоде при использовании настоящей модели не оказывают. Точность, чувствительность и специфичность интегральной модели, учитывающей значения перечисленных показателей, составляет 81, 82 и 80%, соответственно, для тестовой выборки, и 79, 75 и 77%, соответственно, для валидационной выборки. Согласно построенной нами модели, площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания более 45%, период от начала COVID-19 менее 225 дней и возраст моложе 63 лет являются важными предикторами нарушения газообменной функции легких в постковидном периоде.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

Благодарности

Авторы признательны инженеру М.Р.Зайтову (ЗАО «Медицинские системы») за техническую поддержку, а также врачу Н.А.Асеевой (отделение исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н.Бурденко) за помощь в наборе клинического материала.

Acknowledgements

Acknowledgements. The authors are grateful to engineer M.R.Zaitov (CJSC Medical Systems) for technical support, as well as the doctor N.A.Aseeva (Department of Lung Function Research, Center for Functional Diagnostic Research of the Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital), for collecting of the clinical materials.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis // Biomedicines. 2021. Vol.9, Iss.8. Article number: 900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>
2. Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И., Мустафина М.Х., Сеницын Е.А., Калманова Е.Н., Самсонова М.В., Зарянова Е.А., Зыков К.А. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких // Пульмонология. 2022. Т.32, №4. С.558–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>
3. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y., Hu P., Guo L., Liu M., Xu J., Zhang X., Qu Y., Fan Y., Li X., Li C., Yu T., Xia J., Wei M., Chen L., Li Y., Xiao F., Liu D., Wang J., Wang X., Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // Lancet. 2021. Vol.398, Iss.10302. P.747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
4. Спирометрия: методическое руководство. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1
5. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky

D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol.200, Iss.8. P.:e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, Iss.3. P.511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>

7. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.49, Iss.1. Article number: 1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>

8. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* 1993. Vol.6, Suppl.16. P.5–40. <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>

9. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. Кулагина И.Ц., Самсонова М.В., Калманова Е.Н., Зыков К.А. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 // *Медицинский алфавит.* 2020. №25. С.7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>

10. Савушкина О.И., Черняк А. В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19 // *Пульмонология.* 2021. Т.31, №5. С.580–587. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>

11. So M., Kabata H., Fukunaga K., Takagi H., Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pulm. Med.* 2021. Vol.21. Article number: 97. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01463-0>

12. Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A., Bianchi P., Doyle J.F., Garfield B., Ledot S., Morgan C., Passariello M., Price S., Singh S., Thakuria L., Trenfield S., Trimlett R., Weaver C., Wort S.J., Xu T., Padley S.P.G., Devaraj A., Desai S.R. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol.202, Iss.5. P.690–699. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1412OC>

13. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Амосова О.В., Сперанская А.А. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 // *Пульмонология.* 2021. Т.31, №5. С.588–597. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597>

14. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лецинская О.В., Калманова Е.Н., Буланов А.Ю., Островская Е.А., Костин А.И., Никулина В.П., Кравченко Н.Ю., Белевский А.С., Петриков С.С. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 // *Терапевтический архив.* 2022. Т.94, №3. С.378–388. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>

REFERENCES

1. Sanchez-Ramirez D. C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicines* 2021; 9(8):900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>

2. Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Savushkina O.I., Mustafina M.K., Sinityn E.A., Kalmanova E.N., Samsonova M.V., Zaryanova E.A., Zыков K.A. [Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury]. *Pulmonologiya* 2022; 32(4):558–567 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>

3. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y., Hu P., Guo L., Liu M., Xu J., Zhang X., Qu Y., Fan Y., Li X., Li C., Yu T., Xia J., Wei M., Chen L., Li Y., Xiao F., Liu D., Wang J., Wang X., Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398(10302):747–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)

4. [Spirometry. Methodological guide]. Moscow: Russian respiratory society; 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1

5. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>

7. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R.,

Wanger J. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49:1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>

8. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(Suppl.16):5–40. <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>

9. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Kulagina I.T., Samsonova M.V., Kalmanova E.N., Zykov K.A. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Medical alphabet* 2020; (25):7–12 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>

10. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Aseeva N.A., Zaytsev A.A. [Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge]. *Pulmonologiya* 2021; 31(5):580–587 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>

11. So M., Kabata H., Fukunaga K., Takagi H., Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21:97. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01463-0>

12. Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A., Bianchi P., Doyle J.F., Garfield B., Ledot S., Morgan C., Passariello M., Price S., Singh S., Thakuria L., Trenfield S., Trimlett R., Weaver C., Wort S.J., Xu T., Padley S.P.G., Devaraj A., Desai S.R. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(5):690–699. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1412OC>

13. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Amosova O.V., Speranskaya A.A. [Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19]. *Pulmonologiya* 2021; 31(5):588–597 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597>

14. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Cherniak A.V., Migunova E.V., Leshchinskaya O.V., Kalmanova E.N., Bulanov A.I., Ostrovskaya E.A., Kostin A.I., Nikulina V.P., Kravchenko N.I., Belevskiy A.S., Petrikov S.S. [Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients]. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 4(3):378–388 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>

Информация об авторах:

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Павел Андреевич Астанин, аспирант, ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории комплексных проблем оценки риска для здоровья населения и работающих, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»; e-mail: med_cyber@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

Евгений Владимирович Крюков, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Author information:

Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of the Department of External Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defense; Senior Staff Scientist of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Pavel A. Astanin, Postgraduate Student, Assistant of the Medical Cybernetics and Informatics Department, Pirogov Russian National Research Medical University; Staff Scientist of the Izmerov Research Institute of Occupational Health; e-mail: med_cyber@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

Evgeniy V. Kryukov, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Commander, S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Андрей Алексеевич Зайцев, д-р мед. наук, профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОС-БИОТЕХ)»; e-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Andrey A. Zaicev, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Chief Pulmonologist, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defense; Head of the Department of Pulmonology (with a Course in Allergology), Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; e-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

*Поступила 12.01.2023
Принята к печати 27.01.2023*

*Received January 12, 2023
Accepted January 27, 2023*
