

DOI: 10.56871/MTP.2023.20.40.007

УДК 578.834.1+616-036.21+004.9+338.27

## РЕГРЕССИЯ КОКСА КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА У БЕРЕМЕННЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© Антон Анатольевич Никулин<sup>1</sup>, Алексей Валерианович Щеголев<sup>1</sup>,  
Роман Евгеньевич Лахин<sup>1</sup>, Светлана Геннадиевна Мещанинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация,  
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина. 195067, Российская Федерация,  
Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49

**Контактная информация:** Антон Анатольевич Никулин — адъюнкт кафедры военной анестезиологии  
и реаниматологии. E-mail: nikulin8807@rambler.ru ORCID: 0000-0002-7548-0980

**Для цитирования:** Никулин А.А., Щеголев А.В., Лахин Р.Е., Мещанинова С.Г. Регрессия Кокса как инструмент  
для прогнозирования неблагоприятного клинического исхода у беременных с коронавирусной инфекцией // *Медицина: теория и практика*. 2023. Т. 8. № 4. С. 62–70. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.20.40.007>

Поступила: 28.06.2023

Одобрена: 04.08.2023

Принята к печати: 09.11.2023

**РЕЗЮМЕ: Введение.** Модель пропорциональных рисков Кокса, или регрессия Кокса, широко применяется в биомедицинских исследованиях. Данный метод характеризует взаимоотношение между конечными точками времени и независимыми переменными до наступления события. Пандемия коронавирусной инфекции заставило медицинское сообщество искать новые возможности в диагностике, лечении и прогнозировании течения этой инфекции, в том числе с применением метода регрессии Кокса. **Цель исследования:** выявить прогностические критерии неблагоприятного исхода у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 и, на их основании, построить прогностическую модель. **Методика:** проведено когортное одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включено 83 пациентки, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в период с 01 января по 31 декабря 2021 года. Из них 13 пациенток с неблагоприятным исходом — смертью, и 70 пациенток с благополучным исходом — выздоровлением. Были проанализированы клинические и лабораторные показатели пациенток обеих групп при госпитализации в ОРИТ. **Результаты:** проведенный регрессионный анализ по методу Кокса выделил лабораторные показатели, значения которых при поступлении в ОРИТ связаны с развитием неблагоприятного исхода (смерти). Эти показатели использовали в качестве переменных уравнения линейной регрессии. Уравнения расчета прогностического индекса соответствовало критериям статистически значимой модели. Уравнение расчета прогностического индекса при поступлении в ОРИТ — чувствительность 61,5%, специфичностью 67,1%, площадь под рабочей характеристической кривой (AUROC — Area Under Receiver Operator Curve) — 0,695 (95% доверительный интервал [95% ДИ] 0,523–0,866). **Вывод.** Регрессия Кокса позволяет выделить показатели, связанные с неблагоприятным клиническим исходом. Их числовое преобразование позволяет получить объективный показатель — прогностический индекс. С помощью этого критерия возможно предполагать развитие неблагоприятного исхода в данном клиническом случае, концентрировать работу мультидисциплинарной бригады, привлекать дополнительные резервы медицинского учреждения и/или осуществлять эвакуацию таких пациенток в стационары высокого уровня оказания помощи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коронавирусная инфекция, беременность, COVID-19, регрессия Кокса, предикторы неблагоприятного исхода, прогноз.

# COX REGRESSION AS A TOOL FOR PREDICTING ADVERSE CLINICAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH CORONAVIRUS INFECTION

© Anton A. Nikulin<sup>1</sup>, Aleksey V. Shchegolev<sup>1</sup>, Roman E. Lakhin<sup>1</sup>, Svetlana G. Meshchaninova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Academicain Lebedev str., 6

<sup>2</sup> S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital. 195067, Russian Federation, Saint Petersburg, Piskarevsky pr., 49

**Contact information:** Anton A. Nikulin — adjunct of the Department of Military Anesthesiology and Intensive Care.  
E-mail: nikulin8807@rambler.ru ORCID: 0000-0002-7548-0980

**For citation:** Nikulin AA, Shchegolev AV, Lakhin RE, Meshchaninova SG. Cox regression as a tool for predicting adverse clinical outcomes in pregnant women with coronavirus infection (St. Petersburg). 2023;8(4):62-70. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.20.40.007>

Received: 28.06.2023

Revised: 04.08.2023

Accepted: 09.11.2023

**Abstract: Introduction.** The Cox proportional hazards model, or Cox regression, is widely used in biomedical research. This statistical model characterizes the relationship between time endpoints and independent variables before the event occurs. The coronavirus pandemic has forced the medical community to look for new opportunities in diagnosing, treating and predicting the course of this infection, including using the Cox regression method. **Purpose of the study:** to identify prognostic criteria for unfavorable outcome in pregnant women with severe and extremely severe forms of COVID-19 and, based on them, to build a prognostic model. **Methodology:** a cohort single-center retrospective study was conducted, which included 83 patients who were treated in the intensive care unit (ICU) from January 1 to December 31, 2021. Of these, 13 patients had an unfavorable outcome — death, and 70 patients with a favorable outcome — recovery. Clinical and laboratory parameters of patients of both groups during hospitalization in the ICU were analyzed. **Results.** The Cox regression analysis identified laboratory parameters, the values of which upon admission to the ICU are associated with the development of an unfavorable outcome (death). These indicators were used as variables in a linear regression equation. The equations for calculating the prognostic index met the criteria for a statistically significant model. The equation for calculating the prognostic index upon admission to the ICU is sensitivity 61.5%, specificity 67.1%, area under the operating characteristic curve (AUROC — Area Under Receiver Operator Curve) — 0.695 (95% confidence interval [95% CI] 0.523–0.866). **Conclusion.** Cox regression allows identifying indicators associated with unfavorable clinical outcome. Their numerical transformation allows us to obtain an objective indicator — a prognostic index. Using this criterion, it is possible to predict the development of an unfavorable outcome in a given clinical case, concentrate the work of a multidisciplinary team, attract additional reserves of a medical institution and/or evacuate such patients to high-level hospitals.

**KEY WORDS:** coronavirus infection; pregnancy; COVID-19; Cox regression; predictors of unfavorable outcome; forecast.

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 послужила вызовом для мирового медицинского сообщества, заставив искать что-то новое для улучшения выживаемости пациентов. Вопросы прогнозирования исходов новой инфекции остро вставали при массовом потоке больных и ограниченных медицинских ресурсов. Применение прогностических моделей для такой «сложной» категории больных, как беременные, особенно актуально. Беременные, ввиду особенностей физиологиче-

ских изменений, стали особой категорией пациентов: с одной стороны, состояние беременности предрасполагает к тяжелому течению вирусной инфекции, а с другой стороны — большинство препаратов для лечения COVID-19 обладают тератогенным действием, что ограничивает их применение [1]. Разработанные модели прогнозирования исходов, связанных с COVID-19, не учитывают беременность и имеют методологические ограничения [10]. Применение регрессии Кокса позволяет создать прогностическую модель для имеющихся исходных данных [5].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить клинико-лабораторные показатели неблагоприятного исхода у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 и построить модель для прогнозирования клинического исхода.

## МЕТОДИКА

Ретроспективное когортное исследование проведено на базе ГБУЗ СПб «Клиническая больница им. С.П. Боткина». Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 258 от 21.12.2021). Были отобраны истории болезней пациенток, находившихся на лечении в ОРИТ в период с 1 января по 31 декабря 2021 г. Критерии включения: беременность, наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (выявление вирусных частиц коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) методом полимеразной цепной реакцией); тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19. Критерии невключения: нахождение пациентки в ОРИТ по причинам, не связанным с дыхательной недостаточностью на фоне течения COVID-19 или его осложнений; наличие онкологических заболеваний; наличие специфических инфекционных заболеваний (туберкулез, саркаидоз). В зависимости от исхода, беременные были разделены на две группы. В 1-ю группу включены истории болезни пациенток с неблагоприятным исходом (смерть),  $n=13$ ; во 2-ю группу — пациентки с благоприятным исходом (впоследствии выпи-

санные из стационара),  $n=70$ . Общая характеристика групп пациенток представлена в таблице 1.

Терапию основного заболевания все пациентки получали, согласно методическим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 4.) [2, 7]. Основная причина перевода в ОРИТ — прогрессирование дыхательной недостаточности.

Всем пациенткам проводили стандартный комплекс лабораторных исследований: общий анализ крови — при помощи гематологического анализатора H360 (ERBA Diagnostics Mannheim), биохимические исследования — анализатор COBAS-C-311 (Roche), иммунологические исследования — анализатор Lazurite (Dynex), общий анализ мочи — Aution Eleven AE-4020 (ARKRAY Factory), газовый состав крови и содержание электролитов — Stat Profile pHox Plus (Nova Biomedical). Забор биоматериала для исследования проводили при поступлении пациентки в ОРИТ, в дальнейшем — ежедневно, как правило, в утренние часы; при наличии показаний — немедленно. В своей работе мы выделили основные лабораторные показатели, с помощью которых можно прогнозировать клинический исход.

Статистический анализ. Анализ полученных данных проводили в программе SPSS-23 for Windows (Statistical Package for Social Science Inc. Chicago IL., USA). Переменные анализировали на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные, имеющие критерии нормального распределения, пред-

Таблица 1

Характеристика групп пациенток

| Показатель                                               | 1-я группа, $n=13$ | 2-я группа, $n=70$ | Статистики критерия                  |
|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Возраст, лет                                             | 31,9 (29;36)       | 33,8 (30,8;37)     | $U=376,5$ ; $Z=-0,986$ ; $p=0,324$   |
| Срок беременности, нед.                                  | 31,8 (28,5;36)     | 31,4 (29;34,25)    | $U=440,5$ ; $Z=-0,182$ ; $p=0,855$   |
| Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$                | 35,3 (28,6;36,4)   | 28,7 (25,1;32,2)   | $U=185$ ; $Z=-3,383$ ; $p=0,001^*$   |
| День болезни при поступлении в ОРИТ                      | 7,9 (7;9)          | 8,3 (6;10)         | $U=408,5$ ; $Z=-0,591$ ; $p=0,554$   |
| Длительность лечения в ОРИТ до исхода, сутки             | 14,9 (8,5;21,5)    | 6,9 (5;8)          | $U=162,5$ ; $Z=-3,689$ ; $p=0,001^*$ |
| Родоразрешение, $n$                                      | 13                 | 5                  | —                                    |
| Процент поражения легких по КТ при поступлении в ОРИТ, % | 65 (55,5;78,5)     | 40 (35;55)         | $U=89$ ; $Z=-4,623$ ; $p=0,001^*$    |
| SOFA                                                     | 4 (1;6)            | 1(0;3)             | $U=97$ ; $Z=-6,341$ ; $p=0,001^*$    |

\* Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

ставляли в виде среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Значения, которые имели признаки ненормального распределения, представляли в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей —  $Me$  ( $Q1; Q3$ ). Проводили межгрупповой статистический анализ разницы клинических показателей пациенток, определяемых при поступлении в ОРИТ и на 3-и сутки лечения ( $\Delta$  — дельта) с помощью U-теста Манна–Уитни. Для выявления потенциальных предикторов смерти был проведен многомерный регрессионный анализ Кокса, в который были включены все клинические показатели. В результате остались показатели, значимо влияющие на клинический исход. Предикторы, полученные по результатам анализа Кокса, использовали в качестве переменных уравнения линейной регрессии, для определения зависимого показателя — прогностического индекса (ПИ). Произведен расчет коэффициентов для уравнения регрессии. Проверку значимости регрессии проводили с помощью дисперсионного анализа. С помощью ROC-анализа (Receiver operating characteristic analysis) проводили оценку чувствительности и специфичности полученного уравнения расчета прогностического индекса, определяли площадь под кривой AUROC (Area Under Receiver Operator Curve), координатные точки ROC-кривой [3]. Оптимальную точку отсечения определяли как индекс Юдена (соответствующий максимальным значениям чувствительности и специфичности). Значение прогностического индекса в данной точке являлось пороговым: значения равные ему и большие — соответствовали неблагоприятному прогнозу, а значения меньше — благоприятному исходу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период наблюдения в ОРИТ лечилось 402 беременные, из них 232 пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Результаты статистического анализа основных клинических показателей, определяемых при госпитализации пациенток в ОРИТ отображены в таблице 2.

Мы получили 5 основных показателей, имеющих статистически значимые различия между двумя группами пациенток, а именно уровень лейкоцитов, значения индекса НЕЙТРО/ЛИМФ, значения показателей ЛДГ, креатинина, и Д-димера.

В дальнейшем для определения клинических показателей, которые вносят весомый вклад в наступление исхода (смерти), был про-

веден регрессионный анализ Кокса [6]. Данный метод позволяет построить прогнозную модель для данных о времени до наступления события. Эта модель генерирует функцию выживания, предсказывающую вероятность того, что исследуемое событие должно произойти в данный момент времени для данных значений предикторных переменных. Проведенный анализ позволил пошагово исключить переменные (результаты лабораторных исследований), значения которых не влияют на клинический исход (табл. 3).

С целью получения объективного расчетного показателя вероятности неблагоприятного исхода (прогностический индекс — ПИ) нами были построены уравнения линейной регрессии, с учетом рассчитанных значений коэффициентов (табл. 4).

Уравнение прогнозирования неблагоприятного исхода у беременных с тяжелой формой COVID-19 при поступлении в ОРИТ (формула 1):

$$\begin{aligned} \text{ПИ} = & 0,228 + 0,027 \cdot \text{лейкоциты} + \\ & + 0,009 \cdot \text{билирубин} - 0,031 \cdot \text{фибриноген} + \\ & + 0,008 \cdot \text{дефицит оснований} - 0,011 \cdot \text{кон-} \\ & \text{центрация гидрокарбонат-иона,} \end{aligned}$$

где ПИ — прогностический индекс, лейкоциты —  $10^9/\text{л}$ , билирубин —  $\text{мкмоль/л}$ , фибриноген —  $\text{г/л}$ , дефицит оснований —  $\text{ммоль/л}$ , концентрация гидрокарбонат-иона —  $\text{ммоль/л}$ .

Значения  $r$  коэффициентов некоторых переменных регрессии составляет  $r \geq 0,05$  (табл. 4), что не укладывается в понимание значимости этих переменных. При проведении дисперсионного анализа полученной формулы 1, значение  $r$  модели (уравнения) составило  $r=0,041$  (показатель F-теста 2,453). Это подтверждает значимость полученной всей модели.

Для определения порогового значения ПИ, при которых будет максимальная чувствительность и специфичность (индекс Юдена), был проведен ROC-анализ (Receiver operating characteristic) с построением соответствующей кривой (рис. 1).

По таблице координатных точек ROC-кривой находим значение ПИ, равное 0,1675, при значении которого чувствительность и специфичность составляют соответственно 61,5 и 67,1%. При значениях ПИ, равным 0,1675 или более, можно судить с большей долей вероятности о неблагоприятном исходе, а при значениях менее 0,1675 — о благоприятном исходе.

Площадь под рабочей характеристической кривой AUROC (Area Under Receiver Operator

Таблица 2

Характеристика динамических показателей при госпитализации в ОРИТ

| Показатель                                      | 1-я группа            | 2-я группа            | Значимость                   |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$               | 11,38 (7,37;15,22)    | 8,46 (5,76;10,66)     | U=294; Z= -2,017; p=0,044*   |
| Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ                              | 15,61 (8,66;20,46)    | 9,58 (6,48;12,91)     | U=253; Z= -2,531; p=0,011*   |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$              | 225 (160;324,75)      | 182 (140;222)         | U=332; Z= -1,541; p=0,123    |
| Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$              | 0 (0;0,01)            | 0 (0;0,01)            | U=358; Z= -1,365; p=0,172    |
| Билирубин, мкмоль/л                             | 9,54 (5,57;11,48)     | 6,38 (5;10,12)        | U=336; Z= -1,491; p=0,136    |
| АлТ, ЕД/л                                       | 41,8 (27,68;123,48)   | 32,1 (18,7;54,6)      | U=368; Z= -1,09; p=0,276     |
| АсТ, ЕД/л                                       | 57,7 (41,68;86)       | 42,9 (31;63,85)       | U=334; Z= -1,516; p=0,129    |
| Креатинин, мкмоль/л                             | 55,7 (49,75;64,98)    | 48,7 (31,25;66,15)    | U=282,5; Z= -2,162; p=0,031* |
| ЛДГ, ЕД/л                                       | 399,7 (291,5;561,75)  | 258 (216,5;315)       | U=187,5; Z= -3,352; p=0,001* |
| СРБ, мг/л                                       | 89,05 (63,68;109,98)  | 66,8 (39,71;95,55)    | U=308; Z= -1,842; p=0,065    |
| Д-димер, мкг/мл                                 | 1,6 (0,8;2,2)         | 0,83 (0,57;1,21)      | U=273,5; Z= -2,274; p=0,023* |
| Фибриноген, г/л                                 | 4,98 (4,02;5,8)       | 4,98 (4,48;5,69)      | U=423,5; Z= -0,395; p=0,693  |
| ПТИ, %                                          | 103 (99,5;115,25)     | 114 (104;121)         | U=316; Z= -1,743; p=0,081    |
| МНО                                             | 0,99 (0,92;1,01)      | 0,93 (0,9;0,98)       | U=323,5; Z= -1,651; p=0,099  |
| АПТВ, с                                         | 36,25 (31,43;41,08)   | 34 (31,75;38,9)       | U=414,5; Z= -0,507; p=0,612  |
| ИЛ-6, пг/мл                                     | 38,6 (24,63;130,43)   | 28,5 (10,75;86,05)    | U=289; Z= -1,418; p=0,156    |
| Прокальцитонин, мг/мл                           | 0,03 (0;0,07)         | 0,01 (0;0,12)         | U=409,5; Z= -0,603; p=0,547  |
| Ферритин, мкг/л                                 | 104,1 (69,75;295,35)  | 144,8 (101,7;249,1)   | U=300; Z= -0,982; p=0,326    |
| pH                                              | 7,43 (7,39;7,44)      | 7,44 (7,42;7,46)      | U=351; Z= -1,311; p=0,19     |
| pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.                     | 89 (62,75;130,25)     | 81 (71;111,5)         | U=443; Z= -0,15; p=0,88      |
| pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт.ст./% | 211,7 (123,75;296,7)  | 266,7 (226,7;361,7)   | U=325,5; Z= -1,623; p=0,105  |
| pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.                    | 27,5 (25,25;30)       | 27 (24;30)            | U=451; Z= -0,05; p=0,960     |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л                        | 3,05 (2,9;3,3)        | 3 (2,7;3,4)           | U=428; Z= -0,339; p=0,734    |
| Лактат, ммоль/л                                 | 1 (0,8;1,38)          | 1,1 (0,7;1,4)         | U=442,5; Z= -0,157; p=0,875  |
| BE (дефицит оснований), ммоль/л                 | -5,9 (-8,78; (-4,43)) | -5,1 (-8,05; (-2,95)) | U=362; Z= -1,166; p=0,244    |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -анион, ммоль/л   | 19,35 (15,98; 20,78)  | 18,9 (16,65;20,9)     | U=443; Z= -0,15; p=0,88      |
| Белок в моче, г/л                               | 0,25 (0;0,25)         | 0,086 (0;0,25)        | U=348,5; Z= -1,455; p=0,146  |

**Примечание:** индекс НЕЙТРО/ЛИМФ — отношение абсолютных значений нейтрофилов к лимфоцитам; АлТ — аланинаминотрансфераза; АсТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок; ПТИ — протромбиновый индекс; МНО — международное нормализованное отношение; АПТВ — активированное потенцированное тромбиновое время; ИЛ-6 — интерлейкин-6; pO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови; pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> — отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к концентрации кислорода во вдыхаемой смеси; pCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; K<sup>+</sup> — концентрация ионов калия в крови; BE — дефицит оснований в артериальной крови; \* — статистически значимые различия (p < 0,05).

Curve) — 0,695 (0,523–0,866), что свидетельствует о хорошем качестве полученной модели.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью нашего исследования было создание модели для прогнозирования клинического исхода беременных. С помощью регрессии Кокса

удалось создать прогностическую формулу с хорошими статистическими результатами, относительно других моделей.

Прогнозирование клинического исхода пациентов с COVID-19 является сложной задачей, а у беременных становится еще сложнее. Для прогнозирования клинического исхода у беременных Е. Kalafat и соавт. создали две шкалы:

Таблица 3

Регрессионный анализ Кокса для показателей, определяемых при поступлении в ОРИТ

|        | Показатели              | В-коэффициент | SE    | Wald   | Sig   |
|--------|-------------------------|---------------|-------|--------|-------|
| Шаг 22 | Лейкоциты               | −0,120        | 0,036 | 11,015 | 0,001 |
|        | Билирубин               | −0,033        | 0,015 | 4,725  | 0,030 |
|        | Креатинин               | −0,012        | 0,009 | 1,953  | 0,162 |
|        | Фибриноген              | 0,225         | 0,127 | 3,145  | 0,076 |
|        | Уровень калия           | 0,478         | 0,309 | 2,401  | 0,121 |
|        | Дефицит оснований       | −0,147        | 0,066 | 5,066  | 0,024 |
|        | HCO <sub>3</sub> -анион |               |       |        |       |
|        |                         | 0,165         | 0,074 | 5,027  | 0,025 |
| Шаг 23 | Лейкоциты               | −0,119        | 0,036 | 10,970 | 0,001 |
|        | Билирубин               | −0,031        | 0,015 | 4,181  | 0,041 |
|        | Фибриноген              | 0,221         | 0,125 | 3,111  | 0,078 |
|        | Уровень калия           | 0,372         | 0,304 | 1,498  | 0,221 |
|        | Дефицит оснований       | −0,119        | 0,060 | 3,931  | 0,047 |
|        | CO <sub>3</sub> -анион  |               |       |        |       |
|        |                         | 0,127         | 0,064 | 3,944  | 0,047 |
| Шаг 24 | Лейкоциты               | −0,114        | 0,035 | 10,339 | 0,001 |
|        | Билирубин               | −0,034        | 0,015 | 4,872  | 0,027 |
|        | Фибриноген              | 0,223         | 0,125 | 3,187  | 0,074 |
|        | Дефицит оснований       | −0,117        | 0,061 | 3,634  | 0,057 |
|        | HCO <sub>3</sub> -анион |               |       |        |       |
|        |                         | 0,134         | 0,065 | 4,304  | 0,038 |
|        |                         |               |       |        |       |

**Примечание:** шаг 22–24 — этапы регрессионного анализа Кокса, на которых с 1 по 24 удаляются переменные, значимо не влияющие на исход; В-коэффициент — коэффициент в регрессии Кокса; SE — стандартная ошибка коэффициента регрессии Кокса; Wald —  $\chi^2$  Вальда проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск смертельного исхода, связанный с данной переменной, равен единице; Sig — достигнутый уровень значимости для критерия  $\chi^2$  Вальда.

Таблица 4

Переменные и их коэффициенты для расчета прогностического индекса при поступлении в ОРИТ.

| Переменная              | В-коэффициент | Стандартная ошибка | t-критерий | p     |
|-------------------------|---------------|--------------------|------------|-------|
| Константа               | 0,228         | 0,562              | 0,405      | 0,686 |
| Лейкоциты               | 0,027         | 0,011              | 2,399      | 0,019 |
| Билирубин               | 0,009         | 0,005              | 1,788      | 0,078 |
| Фибриноген              | −0,031        | 0,041              | −0,764     | 0,447 |
| Дефицит оснований       | 0,008         | 0,021              | 0,361      | 0,719 |
| HCO <sub>3</sub> -анион | −0,011        | 0,022              | −0,494     | 0,623 |

**Примечание:** В-коэффициент — искомый коэффициент регрессии; стандартная ошибка — стандартная ошибка коэффициента линейной регрессии; t-критерий — значение t-критерия Стьюдента для оценки существенности коэффициента переменной регрессии; p — статистическая значимость коэффициента регрессии с учетом стандартной ошибки.

«сокращенную» — mini-COMIT (mini-COvid Maternal Intensive Therapy), и «полную» — full-COMIT [9]. Небольшое количество критериев «сокращенной» шкалы (возраст, индекс массы тела, срок беременности) может приводить к ложноположительным результатам. В «полной» шкале представлено четыре показателя: индекс массы тела, отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам, уровень С-реактивного белка, симптомы со стороны

нижних дыхательных путей. На наш взгляд, последний пункт может неоднозначно трактоваться медицинским персоналом, особенно в условиях дефицита времени, когда собрать полноценный анамнез затруднительно. Несмотря на это, шкалы обладают хорошей статистической силой: «сокращенная» шкала — показатели чувствительности и специфичности 34 и 88,4% соответственно, и «полная» шкала — 70 и 88,8%.

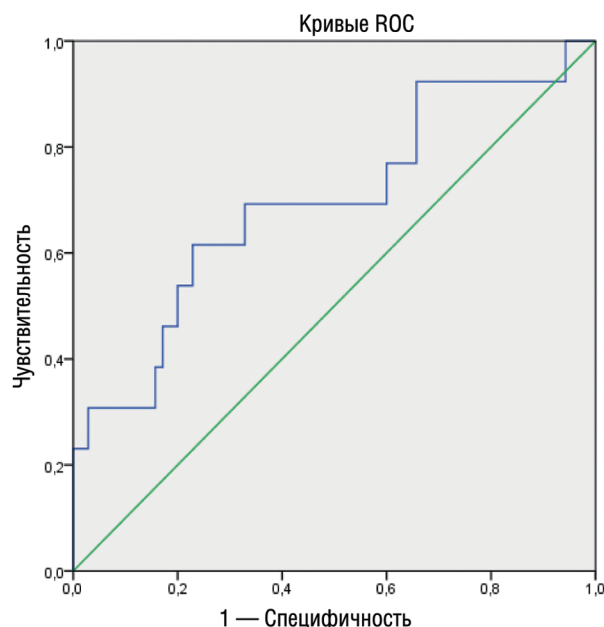


Рис. 1. Кривая ROC-анализа

В другом исследовании Z.S. Reis и соавт. апробировали шкалу для оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19 в отношении беременных, при этом шкала показала хорошую прогностическую способность. Сокращенное название шкалы — ABC2-SPH по первым буквам ее критериев: А — возраст, В — уровень мочевины в крови, С2 — сопутствующие заболевания, S — индекс  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  — отношение насыщения крови кислородом к концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, Р — уровень тромбоцитов, Н — частота сердечных сокращений [10]. Сила полученной оценки неблагоприятного исхода по значениям площади под кривой AUROC составила 0,809 (95%ДИ 0,641–0,944). Ограничением данной шкалы является пункт «А» — возраст. В оригинальной версии он градуируется следующим образом: 0 баллов — до 60 лет, 1 балл — 60–69 лет, 3 балла — 70–79 лет, 5 баллов — более 80 лет. Для всех беременных пункт «А» будет составлять 0 баллов, что, на наш взгляд, требует другой градации.

В каждом клиническом случае сложно представить четкую концепцию модели пациента, чтобы предполагать возможные варианты течения инфекции, развития осложнений, присоединения вторичной инфекции. В ходе нашего исследования нами был получен перечень клинических показателей, которые влияют на развитие неблагоприятного исхода. Проведенное исследование подтверждает другие опубликованные данные, свидетельствующие о том, что

повышение ЛДГ, Д-димера, СРБ при поступлении в ОРИТ связано с течением тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания и может повлиять на развитие неблагоприятного исхода [4, 8, 11]. При первоначальном сравнении всех клинических показателей при госпитализации в ОРИТ, уровень лейкоцитов, индекса НЕЙТРО/ЛИМФ, тромбоцитов, ЛДГ, Д-димера, ПТИ, МНО были статистически значимо выше в группе умерших пациенток. При этом практически ни один из этих показателей не был связан с клиническим исходом пациенток.

Дальнейшая апробация формулы расчета прогностического индекса с учетом новых дополнительных факторов, возможно, приведет к изменению формулы: добавлению новых переменных — предикторных факторов, либо формула будет иметь нелинейный характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью регрессии Кокса удалось создать дополнительный инструмент для прогнозирования. Значение прогностического индекса позволяет оценить вероятность неблагоприятного клинического исхода беременных пациенток, больных COVID-19, при поступлении в ОРИТ, что позволит еще более сконцентрировать внимание медицинских специалистов мультидисциплинарной команды, в которую входят анестезиолог-реаниматолог, акушер-гинеколог и инфекционист, особенно в условиях дефицита времени.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Никулин А.А. — сбор данных, статистическая обработка, подготовка текста статьи; Лахин Р.Е. — замысел статьи; Мещанинова С.Г. — сбор данных; Щеголев А.В. — финальные правки. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Nikulin A.A. — data collection, statistical processing, preparation of the text of the article; Lakhin R.E. — the intention of the article; Meshchaninova S.G. — data collection; Shchegolev A.V. — final edits. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничные пневмонии у беременных: дифференциальная диагностика, особенности лечения, акушерская тактика в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. МКБ-10 (J13–J16 и J18; U07.1, U07.2): Учебное пособие / под ред. проф. В.Ф. Беженаря, проф. И.Е. Зазерской. СПб.: Эко-Вектор, 2020. 95 с. DOI: 10.17816/JOWDS20202.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 от 8 февраля 2021 г. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. С. 261. Ссылка активна на 06.06.2023 г. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf).
3. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 4. С. 36–45. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.
4. Дрягина Н.В., Лестева Н.А., Денисова А.А., Кондратьева Е.А., Шабунина М.Ю., Кондратьев А.Н. Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 20, № 2. С. 54–65. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-54-65.
5. Крамаренко И.В., Константинова Л.А. Особенности применения регрессии Кокса в различных инструментальных средах // Вестник университета. 2022. № 10. С. 80–88. DOI: 10.26425/1816-4277-2022-10-80-88.

6. Лахин Р.Е., Жирнова Е.А., Щеголев А.В., Железняк И.С., Меньков И.А., Чугунов А.А. Ультразвуковой индекс поражения легких как предиктор исходов лечения: когортное исследование 388 пациентов с коронавирусной инфекцией // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022. № 3. С. 45–56. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-45-56.
7. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Минздрав России. Версия 4. 05.07.2021. 131 с. Ссылка активна на 06.06.2023 г. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021\\_MR\\_Preg\\_v4.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf)
8. Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis // BMJ. 2020. Vol. 370. P. m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320.
9. Kalafat E., Prasad S., Birol P. et al. An internally validated prediction model for critical COVID-19 infection and intensive care unit admission in symptomatic pregnant women // Am J Obstet Gynecol. 2022. Vol. 226, № 3. P. 403e1–403e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.09.024.
10. Reis Z.S., Pires M.C., Ramos L.E. et al. Mechanical ventilation and death in pregnant patients admitted for COVID-19: a prognostic analysis from the Brazilian COVID-19 registry score // BMC Pregnancy Childbirth. 2023. Vol. 23, №1. P. 18. DOI: 10.1186/s12884-022-05310-w.
11. Tutiya C., Mello F., Chaccor G. et al. Risk factors for severe and critical COVID-19 in pregnant women in a single center in Brazil // J Matern Fetal Neonatal Med. 2021. Vol. 35, № 25. P. 5389–5392. DOI: 10.1080/14767058.2021.1880561.

## REFERENCES

1. Community-acquired pneumonia in pregnant women: differential diagnostics, treatment features, obstetric tactics in conditions during the COVID-19 pandemic. ICD-10(J13–J16 and J18; U07.1, U07.2): Textbook / ed. prof. V. F. Bezhenar, prof. I. E. Zazerskaya. St. Petersburg: Eco-Vector, 2020. 95 p. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWDS20202.
2. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i novoye lecheniye koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. 2021. Accessed 06.06.2023. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf)

3. Grigoriev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROK-analysis in solving medical diagnostic problems. *Journal of Infectology*, 2016, vol. 8, № 4, pp. 36-45. (in Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.
4. Dryagina N.V., Lesteva N.A., Denisova A.A., Kondratyeva E.A., Shabunina M.Yu., Kondratyev A. N. Prognostic significance of laboratory parameters in assessment the severity of the course and outcome of coronavirus disease (COVID-19). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 54-65. (In Russian) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-54-65.
5. Kramarenko I.V., Konstantinova L.A. Features of the application of Cox regression in various instrumental environments. *Bulletin of the University*, 2022, № 10, pp. 80-88. (in Russ.) DOI: 10.26425/1816-4277-2022-10-80-88.
6. Lakhin R.E., Zhirnova E.A., Shchegolev A.V., Zheleznyak I.S., Menkov I.A., Chugunov A.A. Ultrasound-guided lung lesion index as a predictor of treatment outcomes: cohort study of 388 patients with coronavirus infection. *Annals of Critical Care*, 2022, № 3, pp. 45–56. (In Russian) DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-45-56.
7. Organizatsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi beremennym, rozhenitsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. Metodicheskiye rekomendatsii. [Organization of medical care for pregnant women, women in childbirth, puerperas and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Guidelines]. 2021, Version 4. Accessed 06.06.2023. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021\\_MR\\_Preg\\_v4.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf)
8. Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2020. Vol. 370. P. m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320.
9. Kalafat E., Prasad S., Birol P. et al. An internally validated prediction model for critical COVID-19 infection and intensive care unit admission in symptomatic pregnant women // *Am J Obstet Gynecol*. 2022. Vol. 226, № 3. P. 403e1-403e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.09.024.
10. Reis Z.S., Pires M.C., Ramos L.E. et al. Mechanical ventilation and death in pregnant patients admitted for COVID-19: a prognostic analysis from the Brazilian COVID-19 registry score // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023. Vol. 23, № 1. P. 18. DOI: 10.1186/s12884-022-05310-w.
11. Tutiya C., Mello F., Chaccor G. et al. Risk factors for severe and critical COVID-19 in pregnant women in a single center in Brazil // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021. Vol. 35, № 25. P. 5389-5392. DOI: 10.1080/14767058.2021.1880561.