

*Е. С. Панько<sup>1</sup>, С. В. Жаворонок<sup>2</sup>*

## МАРКЕРЫ, МОДЕЛИ И АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ COVID-19

*УЗ «Брестская областная клиническая больница»<sup>1</sup>  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>*

### **Введение**

Искусственный интеллект широко использовался в борьбе с COVID-19, однако, проведено ограниченное количество исследований по разработке алгоритмов машинного обучения для прогнозирования длительности госпитализации COVID-19 пациентов с использованием функциональных маркеров дыхательной недостаточности.

### **Цель:**

определить наиболее репрезентативные функциональные маркеры дыхательной недостаточности с помощью сравнительного анализа моделей для прогноза длительности госпитализации пациентов с COVID-19.

### **Материалы и методы**

Исследование выполнено с использованием базы данных 487 COVID-19 пациентов, которым в течение первых трех суток лечения определяли суррогатный индекс оксигенации ( $SpO_2/FiO_2$ ), показатель ROX ( $(SpO_2/FiO_2)/$ частота дыханий) и одновременно проводили спирометрию для расчета «вентиляционного резерва» ( $MVV/MV$ ) либо измерение максимального давления вдоха (MIP) и выдоха (MEP). Построение моделей логистической регрессии (LR) с последующим ROC-анализом применено для сравнения прогностических возможностей интегральных показателей гипоксии и силы (резерва) дыхательных мышц. Метод наименьших квадратов с расчетом коэффициента детерминации  $R^2$  использован как тестовый для оценки алгоритмов для калькуляции достоверности прогноза длительности госпитализации с использованием отобранных маркеров.

### **Результаты**

Построенные алгоритмы калькуляции вероятности выписки в течение семи дней с использованием ROX,  $SpO_2/FiO_2$  и вентиляционного резерва показали, что полиномиальная аппроксимирующая функция пятой степени достаточно хорошо дискриминирует пациентов с риском продленной госпитализации ( $R^2 = 0,87, 0,82$  и  $0,85$  соответственно).

**Заключение:** наиболее эффективными функциональными маркерами для создания прогностических алгоритмов длительности госпитализации пациентов с COVID-19 являются интегральные показатели  $SpO_2/FiO_2$ , ROX, в сочетании с показателями резерва и силы дыхательных мышц VR и MIP, применение которых перспективно при разработке инструментов прогноза дыхательной недостаточности различной этиологии с использованием искусственного интеллекта.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, длительность госпитализации, модель, алгоритм, спирометрия, вентиляционный резерв, соотношение  $MVV/MV$ , слабость дыхательных мышц, максимальное давление вдоха и выдоха, MIP, MEP, пульсоксиметрия, соотношение  $SpO_2/FiO_2$ , ROX.

E. S. Pan'ko, S. V. Zhavoronok

## RESPIRATORY FAILURE AE CAUSE DIAGNOSTIC RESPIRATORY FAILURE MARKERS, MODELS AND ALGORITHMS FOR PREDICTING THE COURSE OF COVID-19

### Introduction

Artificial intelligence has been widely used in the fight against COVID-19. Very few studies have focused on creating algorithms and IT products to predict the length of hospital stay of COVID-19 patients, primarily using functional markers of respiratory failure.

**Aim:** this study aims to identify the most representative functional markers of respiratory failure to create algorithms for predicting the length of hospital stay (LOS) of patients with COVID-19.

### Materials and methods

A comparative analysis was performed using a database of 487 patients with COVID-19 hospitalized from December 2020 to May 2022, in whom a surrogate oxygenation index ( $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ), ROX ( $(\text{SpO}_2/\text{FiO}_2)/\text{respiratory rate}$ ) were measured during the first three days of treatment, and spirometry ( $n = 103$ ,  $62 \pm 13$  years) was also performed simultaneously to calculate "ventilatory reserve" ( $\text{VR} = \text{MVV}/\text{MV}$ ) or measurement ( $n = 384$ ,  $61 \pm 16$  years) of maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP). Eleven logistic regression (LR) models were constructed/selected, followed by ROC analysis and description of sensitivity (SE), specificity (SP), area under the operating characteristic curve (AUC) and accuracy (Ac). The least squares method and the coefficient of determination  $R^2$  was used to assess the possibility of constructing algorithms for calculating the prognosis of the Prolonged Length of Stay (PLOS) with the selected markers.

### Results

The constructed algorithms for calculating the probability of discharge within seven days using ROX,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ , and ventilation reserve showed that a fifth-degree polynomial approximating function discriminates fairly well against patients at risk of prolonged hospitalization ( $R^2 = 0.87, 0.82$ , and  $0.85$ , respectively).

**Conclusion:** the most effective functional markers for creating predictive algorithms for the duration of hospitalization of patients with COVID-19 are the integral  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ , ROX indicators, combined with the indicators of reserve and strength of the VR and MIP respiratory muscles, the use of which is promising in the development of tools for predicting respiratory failure of various etiologies using artificial intelligence.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, Length of Stay, hospital, predictive model, algorithm, spirometry, ventilator reserve,  $\text{MVV}/\text{MV}$  ratio, respiratory muscle, maximal respiratory pressures, MIP, MEP, pulse oximetry,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  ratio, ROX index.

Пандемия COVID-19 оказалась явлением, которое быстро и существенно повлияло на функционирование систем здравоохранения и развитие медицинской науки. В целях реагирования на глобальную биосоциальную чрезвычайную ситуацию были разработаны методологии искусственного интеллекта для ускорения диагностики и улучшения медицинских протоколов, расширения мониторинга и отслеживания, прогнозирования эволюционных

стадий инфекции и моделирования воздействия пандемии на общество и результатов стратегии сдерживания [1]. По данным базы данных Scopus опубликовано более 1000 рецензируемых статей, содержащих ключевые слова «COVID-19» и «искусственный интеллект». Кроме Китая, США, Индии, Италии и Великобритании в первую десятку стран по применению технологий искусственного интеллекта для решения проблем COVID-19 вошли Иран, Турция

и Египет [2]. В РФ разработана модель CASP(ER) классификатора тяжести течения болезни с построением многослойной полносвязанной нейронной сети на основе показателей, полученных в момент госпитализации пациентов [3]. Создан также калькулятор расчета риска летального исхода у госпитализированных COVID-19 больных с использованием алгоритма Random Forest Classifier на одиннадцати клинико-лабораторных показателях и проценте поражения легочной ткани [4]. Однако, разработано ограниченное количество инструментов для прогнозирования длительности госпитализации пациентов, что важно для принятия решений по распределению ограниченных медицинских ресурсов [5].

Особенности патомеханизма вентиляционно-перфузионной (V/Q) диссоциации при SARS [6, 7], проявляющиеся патофизиологическими феноменами «тихой гипоксии» [8] и «скрытой миопатии» [9], часто обуславливают недооценку тяжести текущего состояния пациента с помощью традиционных клинико-инструментальных методов диагностики и мониторинга. Тем не менее, опубликованы немногочисленные исследования по созданию аналитических алгоритмов и продуктов прогнозирования тяжести течения инфекционного процесса у COVID-19 пациентов с приоритетным использованием функциональных маркеров дыхательной недостаточности и практически отсутствуют публикации с комбинированным использованием интегральных показателей силы дыхательных мышц и гипоксии в острую фазу.

**Цель исследования:** определить наиболее репрезентативные функциональные маркеры дыхательной недостаточности для прогноза тяжести течения SARS-cov-2.

#### **Задачи:**

1. Провести сравнительный анализ прогностических моделей длительности госпитализации пациентов с COVID-19 основанных на функциональных показателях гипоксии и вентиляции.

2. Построить алгоритмы для **оценки** тяжести SARS и калькуляции вероятности продленной госпитализации пациентов с использованием отобранных маркеров.

3. Описать возможности разработанных и апробированных ранее инструментов для оценки тяжести гипоксической дыхательной недостаточности и ОРДС.

#### **Материалы и методы исследования**

Сравнительный анализ проведен с использованием базы данных 487 COVID-19 пациентов, госпитализированных с декабря 2020 г. по май 2022 г., у которых в течение первых трех дней лечения определяли суррогатный индекс оксигенации ( $SpO_2/FiO_2$ ), показатель ROX ( $(SpO_2/FiO_2)/$  частота дыхания) и одновременно проводили спирометрию (MAC2-Б, РБ,  $n = 183$ ,  $62 \pm 13$  лет) для расчета «вентиляционного резерва» ( $VR = MVV/MV$ ) либо измерение (MicroRPM, CareFusion, Великобритания,  $n = 384$ ,  $61 \pm 16$  лет) максимального давления вдоха (MIP) и выдоха (MEP).

После оценки значимости ( $p \leq 0,05$ ) корреляции между каждым показателем и длительностью госпитализации (ДГ/LOS) пациентов строились биномиальные ( $ДГ \leq 7$  vs  $> 7$  суток) модели логистической регрессии (STATISTICA 10). Сравнительный анализ эффективности моделей проводился по стандартным количественным показателям, включая чувствительность (Ч), специфичность (С), площадь (AUC) под кривой рабочих характеристик (ROC), коэффициент Юдена и точность (Т). Тестовый метод наименьших квадратов с расчетом коэффициента детерминации  $R^2$  использован при создании аналитической модели алгоритмов для калькуляции достоверности прогноза продолжительности госпитализации.

**Результаты исследования:** анализ классификационных возможностей различных переменных спирометрии показал, что величина вентиляционного резерва ( $MVV/MV$ ) имеет наибольшую достоверную обратную

Таблица 1. Показатели качества моделей бинарной логистической регрессии на маркерах вентиляции и гипоксии

| Показатель/<br>Модель                                    | Модель<br>№ | Чувствительность<br>% | Специфичность<br>% | AUC | Точность % | Индекс<br>Юдена |
|----------------------------------------------------------|-------------|-----------------------|--------------------|-----|------------|-----------------|
| MVV/MV                                                   | M1          | 82                    | 69                 | 0,7 | 75         | 0,51            |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (n = 103)             | M2          | 78                    | 84                 | 0,8 | 81         | 0,62            |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> & MVV/MV              | M3          | 89                    | 84                 | 0,9 | 82         | 0,73            |
| MEP                                                      | M4          | 73                    | 47                 | 0,6 | 64         | 0,30            |
| MIP                                                      | M5          | 54                    | 70                 | 0,6 | 60         | 0,24            |
| MIP&MEP                                                  | M6          | 65                    | 58                 | 0,6 | 63         | 0,23            |
| ROX                                                      | M7          | 58                    | 78                 | 0,7 | 65         | 0,36            |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (n = 384)             | M8          | 48                    | 88                 | 0,7 | 62         | 0,36            |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> + MIP                 | M9          | 62                    | 87                 | 0,7 | 71         | 0,48            |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> + MIP & ROX+MIP       | M10         | 67                    | 84                 | 0,8 | 73         | 0,51            |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> + MIP & ROX+MIP & MEP | M11         | 66                    | 84                 | 0,8 | 72         | 0,50            |

корреляцию ( $r = -0,31$ ) со сроками госпитализации после проведения теста и пригодна для построения моделей лог-регрессии (табл. 1) хорошего качества (M1, AUC 0,7, Ч = 82 %, С = 69 %) и достаточной точности (75 %).

Показатели силы мышц вдоха и выдоха имели менее выраженную корреляцию с длительностью лечения (MIP,  $r = -0,20$  и MEP,  $r = -0,24$ ) и среднее качество прогностических моделей построенных на каждом маркере и их сочетании (AUC около 0,6, точность 60 % и 64 % соответственно). Модели, построенные на интегральных маркерах гипоксии ROX и SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> обладали лучшими ( $p < 0,05$ ) классификационными качествами (AUC 0,7) и точностью (74 %) по сравнению с моделями на показателях силы дыхательных мышц, при этом баланс чувствительности и специфичности был в пользу показателя ROX, а не отношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Ч58 % и С78 % vs Ч48 % и С88 %). В модели M10, построенной на двух индексах гипоксии сочетающихся с показателем силы диафрагмы MIP, отмечалось достоверное увеличение площади под ROC (AUC 0,8) при точности 73 %, что указывает на её очень хорошие классификационные качества. По результатам ROC-анализа отличными биномиальными качествами (AUC 0,9) обладала модель M3,

построенная на маркере гипоксии SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и интегральном показателе вентиляции MVV/MV, со специфичностью – 84 %, точностью – 82 % и наибольшей чувствительностью – 89 % по сравнению со всеми другими моделями, построенными на различных комбинациях измеренных показателей спирометрии и гипоксии. С использованием установленных пороговых значений показателей оксигенации и вентиляции [9, 10], а также с учетом Приказа МЗ РБ № 841 от 22.06.2022 разработан и апробирован алгоритм определения тяжести ГОДН/ОРДС с оценкой направленности вентиляционно-перфузионной (V/Q) диссоциации (табл. 2).

Направлению в отделение анестезиологии и реанимации, без помещения в общесоматическое отделение подлежат пациенты, имеющие SpO<sub>2</sub> ниже 88 % и индекс SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> менее 300 при отсутствии возможности выполнения артериальной газометрии. Приказ МЗ РБ № 841.

Проведенный ROC-анализ также позволил построить алгоритм интерполяции полученных экспериментальных данных для калькуляции длительности госпитализации, основанный на построении графика зависимости вероятности выписки от значений маркеров (точек) ближайших наблюдений (рис. 1).



|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| SpO <sub>2</sub>                   | 95   |
| O <sub>2</sub>                     | 3    |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 317  |
| Respiratory rate                   | 22   |
| ROX                                | 14.4 |
| MVV                                | 100  |
| MV                                 | 25   |
| VR                                 | 4    |
| Test                               |      |

ГОДН без ОРДС и снижения вентиляционного резерва.

В 30 % случаев пациенты с данным показателем ROX выписывались в течении 7 дней.

В 90 % случаев пациенты с такими показателями PV и SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> выписывались в течении 7 дней.

Рис. 2. Калькулятор показателей оксигенации и вентиляции для диагностики и определения функционального типа ГОДН и ОРДС и расчета длительности госпитализации пациентов

## Обсуждение

Своевременная диагностика, точный прогноз, усиленный мониторинг и эффективное лечение являются важнейшими мерами по контролю распространения пандемии [11]. Во время пандемии COVID-19 выявлен потенциал искусственного интеллекта в контексте повышения эффективности существующих систем здравоохранения. Для обеспечения оптимального распределения ограниченных ресурсов больниц и системы здравоохранения с помощью алгоритмов машинного (ML) и глубокого обучения (DL) созданы инструменты прогнозирования продолжительности госпитализации с использованием сочетаний множества разнообразных демографических, клинических, инструментальных и лабораторных данных пациентов. На сегодняшний день проведено множество ис-

следований по применению методов ML для прогнозирования продолжительности пребывания (LOS) у госпитализированных пациентов при различных заболеваниях и состояниях [12, 13, 14]. Первыми были попытки применения различных моделей машинного обучения, а именно К-ближайшие соседи (K-NN), логистическая регрессия (LR) и случайный лес (RF), для прогноза продолжительности пребывания (LOS) каждого COVID-19 пациента по данным (симптомам) определяемым при поступлении в больницу [15]. Итоговая точность всех трёх моделей на одном и том же наборе медицинских данных в данном исследовании была средней (~0.35) из-за низкого качества данных (слабой корреляции) и указывала на необходимость включения дополнительных характеристик пациентов для улучшения прогноза. Ученые из Китая

уже в марте 2020 разработали шкалу риска очень хорошего качества (LR, средняя AUC 0,88), помогающую предсказать развитие критического заболевания по характеристикам пациентов с COVID-19 на момент поступления в больницу. Был создан также алгоритм онлайн-калькулятора, который включал десять независимых прогностических факторов (переменных), таких как: возраст, кровохарканье, одышка, потеря сознания, количество сопутствующих заболеваний, онкологический анамнез, рентгенографические отклонения в легких, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, лактат дегидрогеназа и прямой билирубин [16]. В это же время в Ухане были разработаны модели алгоритмов на основе машины опорных векторов (Support Vector Machine, SVM) с хорошей эффективностью (AUC 91 %) для прогнозирования какой пациент с COVID-19 потребует госпитализации в отделение интенсивной терапии, какие из этих пациентов умрут, а также продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии выживших больных со средней абсолютной ошибки (MAE) 0,723 [17]. В этом пилотном исследовании были разработаны модели на ретроспективных данных 733 COVID-19 пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ). Проанализировано 194 показателя каждого пациента с извлечением 909 переменных трех категорий: 1) демографическая информация; 2) клинические и инструментальные обследования, 3) лабораторные показатели. Всего десять клинических переменных, собранные в течение 1–15 дней до поступления в отделение интенсивной терапии были отобраны (AUC > 0,8) для прогноза необходимости госпитализации пациента в это отделение. В тройку «лидеров» факторов риска госпитализации в ОИТ вошли средние показатели насыщения крови кислородом и миоглобина, что подтверждает правильность выбора нами прокси показателей оксигенации и силы дыхательных мышц в ка-

честве прогностических факторов. В наших моделях показатели  $ROX$  и  $SpO_2/FiO_2$  (AUC = 0,7–0,8), а также  $VR$  (0,7),  $MIP$  и  $MEP$  (AUC = 0,6) имели хорошую, хотя и меньшую общую производительность по сравнению с показателем оксигенации ( $SaO_2\_mean$ , AUC = 0,95) и миоглобина ( $Mb\_mean$  AUC = 0,92) китайского пилотного исследования. Это можно объяснить преимуществами аккумуляции (интеграции) в виде средних величин маркеров гипоксии и миопатии в динамике, а также определенными различиями когорт пациентов по тяжести процесса и использованных моделей. Однако, две модели (табл. 1) с использованием определенных сочетаний пороговых значений четырех косвенных функциональных показателей гипоксии и вентиляции ( $M3$  и  $M10$ ), практически не уступали по классификационным качествам (AUC 0,9 и 0,8, точность 0,82 и 0,73) подобной модели пилотного китайского проекта сочетающей средние значения всех десяти топ лабораторных показателей (AUC 0,84, точность 0,83). Такое высокое качество примененных функциональных маркеров гипоксической дыхательной недостаточности можно объяснить их интегральностью. Ученые из калифорнийского университета создали модели машинного обучения, которые могут анализировать собранные в режиме реального времени физиологические показатели дыхательной функции пациента от аппарата искусственной вентиляции и других сенсоров. Разработанные инструменты позволили не только отлично определять асинхронность дыхания пациента и аппарата ( $Ч$  0,96,  $С$  0,98, точность 0,97 и AUC 0,88), предупреждая дополнительную ятрогенную баротравму легких, но и наличие острого респираторного дистресс-синдрома ( $Ч$  0,92,  $С$  0,88, достоверность 85 и 91, AUC 0,88) у ковидных пациентов [18]. Такие высокие качества прогностического, а по сути диагностического продукта обусловлены качеством использованных

показателей функционирования дыхательной системы пациента и возможностью их аккумуляции в динамике. В исследовании иранских ученых по разработке алгоритмов машинного обучения для оценки риска смертности и продолжительности госпитализации пациентов с COVID-19 установлено, что наиболее важными факторами для прогнозирования смертности были хронические сопутствующие заболевания (диабет, астма, рак) и гиперлипидемия, а прогноза LOS – одышка [19]. Это еще раз подтверждает обоснованность выбора нами показателя ROX который интегрально отражает эффективность воздействия дополнительной кислородной поддержки на одышку, т. е. по сути своей является маркером степени выраженности дыхательной недостаточности. Преимуществом ROX перед одышкой является не только его «большая интегральность», но и меньшая зависимость от условий измерения, так как для ROX эти условия оговорены, а одышка (частота дыханий) измеряется без какой либо стандартизации клинических условий. В этом же исследовании определено, что мышечная боль является существенным и одинаковым по степени значимости предиктором, как в моделях прогноза летальности, так и длительности лечения, и в три раза чаще отмечается среди умерших пациентов. Предложенный нами показатель VR и показатели силы дыхательных мышц являются интегральными измеримыми маркерами (эквивалентами) мышечной слабости, которая имеет характер категории и субъективную зависимость.

Прогноз смертности требует использования методов классификации, тогда как увеличение длительности госпитализации (LOS) является проблемой регрессии [19]. В Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург [4], для калькуляции вероятности летального исхода у пациентов с установленным диагнозом COVID-19 бы-

ли отобраны одиннадцать показателей, которые по относительной важности (100-5) имели следующую последовательность: общий белок (100), сердечно-сосудистые заболевания (~40); частота дыхания и мочевины (~30); пульсоксиметрия и возраст (~15), тромбоциты, процент поражения легких (~10), С-реактивный белок и частота сердечных сокращений (~5). Построенный на этих одиннадцати факторах риска алгоритм (RF) для прогнозирования летального исхода в течение 72 часов госпитализации продемонстрировал высокую чувствительность (82 %) и специфичность (87 %), которая подтвердилась на этапе обучения с использованием библиотеки PYCARET (Ч 61 % и С 85 %). Данные этого исследования сравнимы с аналогичными характеристиками ROC-анализа построенных нами двух моделей логистической регрессии (M3 и M10), прогнозирующими длительность госпитализации в течение первых трёх суток лечения (Ч 67 и 89 %, С 84 %), которые включают два либо три интегральных маркера вентиляционно-перфузионных нарушений, отражающих степень гипоксической дыхательной недостаточности, возникающей в острую фазу COVID 19.

Проведенное нами исследование, как и подобные пилотные исследования COVID-19 с использованием машинного обучения имеют ограничения. Во-первых, необходимы большие размеры выборок и стандартизация методов (инструментов) сбора и регистрации данных. Во-вторых, достигнутая высокая точность прогнозирования является преимущественно научными данными, которые помогают принятию решений по маршрутизации пациентов с дыхательной недостаточностью требующей дополнительной кислородной поддержки.

Несмотря на это, разработанные модели с достаточной точностью отобрали в течение первых двух суток острой фазы инфекционного процесса пациентов требующих длительного лечения.

В отличие от предыдущих исследований по созданию моделей прогноза продленной госпитализации, в которых применялись десятки показателей, включая демографические данные пациентов, клинические проявления, сопутствующие заболевания, лабораторные исследования и лечение, при построении алгоритмов использованы комбинации всего нескольких интегральных показателей дыхательной недостаточности, отражающие специфику патофизиологических изменений у COVID-19 пациентов. Интегрирование входящих параметров может быть одним из подходов для уменьшения влияния ошибок на конечный результат и увеличения достоверности прогноза. Поэтому разработанные модели изначально построены на интегральных и взаимосвязанных функциональных показателях вентиляции и газообмена, которые отражают степень гипоксии и нарушений дыхательных мышц у пациента в острую фазу COVID-19. Рациональность такого подхода подтверждают исследования лаборатории вычислительной физиологии Массачусетского технологического института [20], которые разработали и протестировали три алгоритма машинного обучения, позволяющих вычислять  $PaO_2$  из  $SpO_2$  с наименьшей ошибкой и большей точностью прогнозирования  $PaO_2/FiO_2 \leq 150$  во всем диапазоне исследованных значений  $SpO_2$  (в т. ч.  $SpO_2 > 97\%$ ) по сравнению с опубликованными ранее лог-линейными и нелинейными уравнениями применяемыми как для задач регрессии, так и классификации. Онлайн-калькулятор  $PaO_2$  у больных на ИВЛ требует введения всего трех функциональных показателей  $SpO_2$ ,  $FiO_2$  и PEEP. Первоначально оцениваемые авторами дополнительные клинические параметры, такие как дыхательный объем, среднее артериальное давление, температура и использование вазопрессоров были исключены из алгоритма, поскольку продемонстрировали стохастическое распределение и существенно не изменили точность мо-

дели. Предположено, что разработанный онлайн-калькулятор может обеспечить врачам, работающим у постели больного в отделениях интенсивной терапии прогноз коэффициента  $PaO_2/FiO_2$  на основе коэффициента  $SpO_2/FiO_2$ , а модели машинного обучения позволят оценивать пациентов находящихся на искусственной вентиляции легких не только по причине ОРДС, но и других патологий.

В данной работе с помощью клинической логики и инструмента логистической регрессии отобрано всего четыре интегральных показателя доступных для измерения на амбулаторном, госпитальном и реабилитационном этапах ведения пациентов с дыхательной недостаточностью вызванной различными заболеваниями и состояниями. Кроме того, в отличие от лабораторных показателей «требующих» динамического наблюдения, эти функциональные показатели имеют лучшие прогностические возможности при однократном измерении именно в силу их обобщенности. Несмотря на то, что ML считается многообещающим аналитическим методом построения прогнозных моделей путем автоматического извлечения практических закономерностей из необработанного большого набора данных, чтобы избежать системных ошибок и снизить влияние помех на конечный результат работы инструментов, необходимо структурировать и интегрировать входные параметры с помощью не только машины, но и клинической логики.

С клинической точки зрения прогностические возможности того либо иного показателя зависят от следующих факторов качества:

- 1) отражает ли данный показатель повреждения функции критического органа (системы) для данной конкретной патологии,
- 2) в какой фазе развития (нарастания, пика/плато, спада) патологического процесса его пороговые значения наиболее информативны,

3) как быстро он изменяется и есть ли необходимость его контролирования в динамике,

4) баланса степени интегральности и специфичности, с которой маркер отражает тяжесть патологических изменений и/или резервных возможностей органа (системы).

5) наличия причин и феноменов, искажающих результат, в момент его измерения и последующей интерпретации.

По своей сути, разработанные нами модели и протестированный алгоритм калькулятора позволяют клиницисту оперативно и объективно оценить и спрогнозировать «общее состояние больного» с дыхательной недостаточностью различной этиологии, которое субъективно, зависит от множества факторов и описывается десятками показателей отраженными в истории болезни. Это подчеркивает важность гибридного отбора (врач-машина-врач) маркеров для построения алгоритмов для прогноза течения и исходов различных патологий. Преимуществами интегральных показателей функции критических систем организма является возможность использовать в качестве основы – ядра для прогнозирования исходов и диагностики состояний независимо от этиологии заболевания, дополняя аналитические алгоритмы специфическими маркерами конкретного заболевания и/или создание комбинаций (ядерных гибридов = консультаций) ранее построенным по тому же принципу алгоритмов.

Гибридный подход позволит в перспективе:

1) создавать быстро адаптирующиеся к клиническим условиям модели машинного обучения и алгоритмы, не подверженные влиянию субъективных факторов; 2) делать прогнозы на основе большого набора данных с введением изменяющихся в динамике показателей, и, следовательно; 3) выявлять закономерности слишком сложные для распознавания с помощью

традиционных методов, шкал и инструментов.

Таким образом, сравнительный анализ комплексных моделей логистической регрессии построенных с комбинированием интегральных маркеров гипоксической дыхательной недостаточности показал, что  $SpO_2/FiO_2$ , ROX, MVV/MV и MIP, могут быть использованы для создания эффективных алгоритмов для оценки тяжести и прогноза длительности госпитализации CoVid-19 больных, а также разработки инструментов поддержки принятия решений.

### Выводы

Интегральные маркеры дыхательной недостаточности ROX,  $SpO_2/FiO_2$ , в сочетании с показателями вентиляционного резерва (VR) и силы инспираторных мышц (MIP) обладают хорошими качествами в контексте прогноза сроков стационарного лечения COVID-19 больных.

Примененный тестовый алгоритм калькуляции аппроксимации полученных результатов на отобранных маркерах достаточно достоверно прогнозирует вероятность продленной госпитализации пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью.

Использованный подход построения аналитических алгоритмов на основе интегральных показателей критических систем организма имеет перспективы для разработки качественно новых инструментов поддержки принятия клинических решений с использованием искусственного интеллекта.

### Литература

1. Piccialli, F. The Role of Artificial Intelligence in Fighting the COVID-19 Pandemic. / F. Piccialli, V. S di Cola, F. Giampaolo, S. Cuomo // Inf Syst Front. 2021;23(6):1467–1497. doi:10.1007/s10796-021-10131-x

2. Negrini, D. Artificial intelligence at the time of COVID-19: who does the lion's share? / D. Negrini,

E. Danese, B. M. Henry, G. Lippi, M. Montagnana // Clin Chem Lab Med. 2022;60(12):1881–1886. Published 2022 Apr 25. doi:10.1515/ccim-2022-0306

3. Касьяненко, К. В. Прогноз степени тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции у лиц молодого возраста с применением методов искусственного интеллекта / К. В. Касьяненко, К. В. Козлов, К. В. Жданов, И. И. Лапиков, В. В. Беликов // Журнал инфектологии. 2022;14(5). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-14-25>

4. Каронова, Т. Л. Использование искусственного интеллекта у больных с новой коронавирусной инфекцией для прогнозирования течения заболевания в условиях инфекционного стационара / Т. Л. Каронова, И. Н. Корсаков, А. А. Михайлова, Д. И. Лагутина, А. Т. Черникова, М. А. Вашукова, М. В. Смольникова, Д. А. Гусев, А. О. Конради, Е. В. Шляхто // Журнал инфектологии. 2023;15(3): 60–66. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-60-66>

5. Afrash, M. R. Predictive Modeling of Hospital Length of Stay in COVID-19 Patients Using Machine Learning Algorithms. / M. R. Afrash, H. Kazemi-Arpanahi, P. Ranjbar, R. Noupur, M. Saki, M. Amraei, M. Shanbehzadeh // Journal of Medicinal and Chemical Sciences. 2021., 4(5), 525–537. doi: 10.26655/JMCHEMSCI.2021.5.15

6. Archer, S. L. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. Circulation / S. L. Archer, W. W. Sharp, E. K. Weir. // Circulation. 2020;142(2):101–104. doi:10.1161.120.047915.

7. Gibson, P. G. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS / P. G. Gibson, L. Qin, S. H. Pua // Med. J. Aust. 2020;213:54–56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674

8. Rahman, A. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy / A. Rahman, T. Tabassum, Y. Araf, A. Al Nahid, M. A. Ullah, M. J. Hosen. // Mol Biol Rep. 2021;48(4): 3863–3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1

9. Панько, Е. С. Предикторы длительности стационарного лечения острой фазы инфекционного процесса, вызванного COVID-19. / Е. С. Панько, С. В. Жаворонок, А. М. Соловчук, С. С. Панько, С. В. Панько». Журнал инфектологии. 2023;15(1): 86–92. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-86-92>

10. Панько, Е. С. Показатели силы дыхательных мышц и оксигенации для прогнозирования длительности госпитализации пациентов с COVID-19 / Е. С. Панько, С. В. Жаворонок, А. М. Соловчук, С. В. Панько // Журнал инфектологии. 2024;16(4): 71–79. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-3-71-79>

11. Wang, L. Artificial Intelligence for COVID-19: A Systematic Review / L. Wang, Y. Zhang, D. Wang, X. Tong, T. Liu, S. Zhang, J. Huang, L. Zhang, L. Chen, H. Fan, M. Clarke // Front Med (Lausanne). 2021 Sep 30;8: 704256. doi: 10.3389/fmed.2021.704256. PMID: 34660623; PMCID: PMC8514781

12. Daghistani, T. A. Predictors of in-hospital length of stay among cardiac patients: A machine learning approach. T. A. Daghistani // Int J Cardiol. 2019; 288:140–147. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.046.

13. Muhlestein, W. E. Predicting Inpatient Length of Stay After Brain Tumor Surgery: Developing Machine Learning Ensembles to Improve Predictive Performance. / W. E. Muhlestein, D. S. Akagi, J. M. Davies, L. B. Chambliss // Neurosurgery. 2019;85(3): 384–393. doi:10.1093/neuros/nyy343

14. Staziaki, P. V. Machine learning combining CT findings and clinical parameters improves prediction of length of stay and ICU admission in torso trauma. / P. V. Staziaki, D. Wu, J. C. Rayan, et al. // Eur Radiol. 2021;31(7):5434–5441. doi:10.1007/s00330-020-07534-w

15. Pei, J. Prediction of Patients' Length of Stay at Hospital During COVID-19 Pandemic / J. Pei, X. Lin, Q. Chen // J. Phys.: Conf. Ser., 2021. 1802 032038. doi:10.1088/1742-6596/1802/3/ 032038

16. Liang, W. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou, B. Chen, A. Chen, W. Guan, L. Sang, J. Lu, Y. Xu, G. Chen, H. Guo, J. Guo, Z. Chen, Y. Zhao, S. Li, N. Zhang, N. Zhong, J. He // Intern Med. 2020 Aug 1;180(8):1081–1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033. PMID: 32396163; PMCID: PMC7218676.

17. Dan, T. Machine Learning to Predict ICU Admission, ICU Mortality and Survivors' Length of Stay among COVID-19 Patients: Toward Optimal Allocation of ICU Resources / T. Dan et al // IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), Seoul, Korea (South), 2020, pp. 555–561, doi: 10.1109/BIBM49941.2020.9313292.

18. Rehm, G. B. Leveraging IoTs and Machine Learning for Patient Diagnosis and Ventilation Management in the Intensive Care Unit. / G. B. Rehm, S. H. Woo, X. L. Chen, et al. // IEEE Pervasive Comput. 2020;19(3):68–78. doi:10.1109/mprv.2020.2986767

19. Amiri, P. Prediction of mortality risk and duration of hospitalization of COVID-19 patients with chronic comorbidities based on machine learning algorithms / P. Amiri, M. Montazeri, F. Ghasemi-an, et al. // Digital health. 2023;9. doi:10.1177/20552076231170493

20. Ren, S. Machine learning based algorithms to impute PaO<sub>2</sub> from SpO<sub>2</sub> values and development of an online calculator / S. Ren, J. A. Zupetic, M. Tabary, et al. // *Sci Rep*. 2022;12(1):8235. Published 2022 May 17. doi:10.1038/s41598-022-12419

## References

1. Piccialli, F. The Role of Artificial Intelligence in Fighting the COVID-19 Pandemic. / F. Piccialli, V. S di Cola, F. Giampaolo, S. Cuomo // *Inf Syst Front*. 2021;23(6):1467–1497. doi:10.1007/s10796-021-10131-x
2. Negrini, D. Artificial intelligence at the time of COVID-19: who does the lion's share? / D. Negrini, E. Danese, B. M. Henry, G. Lippi, M. Montagnana // *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(12):1881–1886. Published 2022 Apr 25. doi:10.1515/cclm-2022-0306
3. Kas'yanenko, K. V. Prognostic steps of tyazhesti techeniya SARS-CoV-2-infekcii u lic molodogo vozrasta s primeneniem metodov iskusstvennogo intellekta. / Kas'yanenko K. V., Kozlov K. V., Zhdanov K. V., Lapikov I. I., Belikov V. V. // *ZHurnal infektologii*. 2022;14(5). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-14-25>
4. Karonova, T. L. Ispol'zovanie iskusstvennogo intellekta u bol'nyh s novoj koronavirusnoj infekciej dlya prognozirovaniya techeniya zabolevaniya v usloviyah infektionnogo stacionara / T. L. Karonova, I. N. Korsakov, A. A. Mihajlova, D. I. Lagutina, A. T. Chernikova, M. A. Vashukova, M. V. Smol'nikova, D. A. Gusev, A. O. Konradi, E. V. Shlyakht // *ZHurnal infektologii*. 2023;15(3):60–66. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-60-66>
5. Afrash, M. R. Predictive Modeling of Hospital Length of Stay in COVID-19 Patients Using Machine Learning Algorithms / M. R. Afrash, H. Kazemi-Arpanahi, P. Ranjbar, R. Noupour, M. Saki, M. Amraei, M. Shanbehzadeh // *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*. 2021., 4(5), 525–537. doi: 10.26655/JMCHMSCI.2021.5.15
6. Archer, S. L. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. *Circulation* / S. L. Archer, W. W. Sharp, E. K. Weir // *Circulation*. 2020;142(2):101–104. doi:10.1161.120.047915.
7. Gibson, P. G. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS / P. G. Gibson, L. Qin, S. H. Puah // *Med. J. Aust*. 2020;213:54–56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674
8. Rahman, A. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy / A. Rahman, T. Tabassum, Y. Araf, A. Al Nahid, M. A. Ullah, M. J. Hosen. // *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3863–3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1
9. Pan'ko, E. S. Prediktory dlitel'nosti stacionarnogo lecheniya ostroj fazy infektionnogo processa, vyzvannogo COVID-19. / E. S. Pan'ko, S. V. Zavoronok, A. M. Solovchuk, S. C. Pan'ko, S. V. Pan'ko. // *ZHurnal infektologii*. 2023;15(1):86–92. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-86-92>
10. Pan'ko, E. S. Pokazateli sily dyhatel'nyh myshc i oksigenacii dlya prognozirovaniya dlitel'nosti gositalizacii pacientov s COVID-19. / E. S. Pan'ko, S. V. Zavoronok, A. M. Solovchuk, S. V. Pan'ko. // *ZHurnal infektologii*. 2024;16(4):71–79. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-3-71-79>
11. Wang, L. Artificial Intelligence for COVID-19: A Systematic Review. / L. Wang, Y. Zhang, D. Wang, X. Tong, T. Liu, S. Zhang, J. Huang, L. Zhang, L. Chen, H. Fan, M. Clarke // *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 30;8: 704256. doi: 10.3389/fmed.2021.704256. PMID: 34660623; PMCID: PMC8514781
12. Daghistani, T. A. Predictors of in-hospital length of stay among cardiac patients: A machine learning approach. T. A. Daghistani // *Int J Cardiol*. 2019; 288:140–147. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.046.
13. Muhlestein, W. E. Predicting Inpatient Length of Stay After Brain Tumor Surgery: Developing Machine Learning Ensembles to Improve Predictive Performance / W. E. Muhlestein, D. S. Akagi, J. M. Davies, L. B. Chambliss // *Neurosurgery*. 2019;85(3):384–393. doi:10.1093/neuros/nyy343
14. Staziaki, P. V. Machine learning combining CT findings and clinical parameters improves prediction of length of stay and ICU admission in torso trauma. / P. V. Staziaki, D. Wu, J. C. Rayan, et al. // *Eur Radiol*. 2021;31(7):5434–5441. doi:10.1007/s00330-020-07534-w
15. Pei, J. Prediction of Patients' Length of Stay at Hospital During COVID-19 Pandemic / J. Pei, X. Lin, Q. Chen // *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2021. 1802 032038 DOI 10.1088/1742-6596/1802/3/032038
16. Liang, W. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. / W. Liang, H. Liang, L. Ou, B. Chen, A. Chen, W. Guan, L. Sang, J. Lu, Y. Xu, G. Chen, H. Guo, J. Guo, Z. Chen, Y. Zhao, S. Li, N. Zhang, N. Zhong, J. He. // *Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1081–1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033. PMID: 32396163; PMCID: PMC7218676.

17. Dan, T. Machine Learning to Predict ICU Admission, ICU Mortality and Survivors' Length of Stay among COVID-19 Patients: Toward Optimal Allocation of ICU Resources. / T. Dan et al // IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), Seoul, Korea (South), 2020, pp. 555–561, doi: 10.1109/BIBM49941.2020.9313292.

18. Rehm, G. B. Leveraging IoTs and Machine Learning for Patient Diagnosis and Ventilation Management in the Intensive Care Unit / G. B. Rehm, S. H. Woo, X. L. Chen, et al. // IEEE Pervasive Comput. 2020;19(3):68–78. doi:10.1109/mprv. 2020.2986767

19. Amiri, P. Prediction of mortality risk and duration of hospitalization of COVID-19 patients with chronic comorbidities based on machine learning algorithms / P. Amiri, M. Montazeri, F. Ghasemian, et al. // Digital health. 2023;9. doi:10.1177/20552076231170493

20. Ren, S. Machine learning based algorithms to impute PaO<sub>2</sub> from SpO<sub>2</sub> values and development of an online calculator / S. Ren, J. A. Zupetic, M. Tabary, et al. // Sci Rep. 2022;12(1):8235. Published 2022 May 17. doi:10.1038/s41598-022-12419

Поступила 21.01.2025 г.