

Прогнозирование нарушения вентиляции по рестриктивному типу после перенесенного COVID-19

О.И. Савушкина^{1,2}, olga-savushkina@yandex.ru, Е.С. Муравьева³, С.Н. Авдеев⁴, А.А. Зайцев^{1,5}, Г.В. Неклюдова⁴, Е.В. Крюков⁶

¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

⁶ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Изучение долгосрочного влияния новой коронавирусной инфекции на функциональное состояние системы дыхания сохраняет свою актуальность в настоящее время.

Цель. Определить наиболее важные предикторы рестриктивного типа вентиляционных нарушений в постковидном периоде.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 341 пациент без бронхолегочной патологии в анамнезе (медиана возраста 48 лет) после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. Медиана объема поражения легочной ткани в острый период COVID-19 ($KT_{\text{макс}}$) в общей группе составила 50%. Выполнены спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест. Анализ данных проведен с помощью описательной статистики, корреляционного анализа, одномерного логистического регрессионного анализа с оценкой отношений шансов (ОШ) и многофакторного логистического регрессионного анализа. Для оценки качества модели бинарного классификатора использовался ROC-анализ.

Результаты. В многофакторный логистический регрессионный анализ снижения общей емкости легких (ОЕЛ) (критерий 1: $ОЕЛ < 80\%$ от должного значения, критерий 2: $ОЕЛ < \text{должное} - 1,645SD$) после перенесенного COVID-19 изначально были включены предикторы: $KT_{\text{макс}}$, временной интервал от начала COVID-19, пол, возраст, индекс массы тела. С помощью логистического регрессионного анализа с последовательным исключением наименее значимых предикторов получены модели бинарных классификаторов, включающие $KT_{\text{макс}}$ и временной интервал от начала COVID-19. При применении критерия 1 снижения ОЕЛ чувствительность и специфичность модели составили 70,5 и 89,3% соответственно, критерия 2 – 96,6 и 67,3% соответственно. Анализ ОШ для полученных моделей бинарного классификатора показал, что $ОШ > 1$ наблюдается при $KT_{\text{макс}} \geq 70\%$.

Выводы. На величину ОЕЛ в постковидном периоде влияют объем поражения легочной ткани в острый период COVID-19 и временной интервал от начала заболевания. Риск снижения ОЕЛ в постковидном периоде значительно возрастает при $KT_{\text{макс}} 70\%$ и более. Критерий патологического отклонения показателя ОЕЛ оказывает влияние на чувствительность и специфичность полученных моделей.

Ключевые слова: нарушение вентиляции, легочные функциональные методы исследования, модель бинарного классификатора, новая коронавирусная инфекция

Благодарности. Авторы выражают благодарность инженеру ЗАО «Медицинские системы» М.Р. Заитову за техническую поддержку.

Для цитирования: Савушкина ОИ, Муравьева ЕС, Авдеев СН, Зайцев АА, Неклюдова ГВ, Крюков ЕВ. Прогнозирование нарушения вентиляции по рестриктивному типу после перенесенного COVID-19. *Медицинский совет.* 2024;18(20):124–131. <https://doi.org/10.21518/ms2024-417>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of restrictive ventilation disorders after COVID-19

Olga I. Savushkina^{1,2}, olga-savushkina@yandex.ru, Elena S. Muravyeva³, Sergey N. Avdeev⁴, Andrey A. Zaitsev^{1,5}, Galina V. Nekludova⁴, Evgeniy V. Kryukov⁶

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁵ Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

⁶ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. The effect of SARS-CoV-2 on the lung function remains relevant at the present time.

Aim. Determination of the most important predictors of the restrictive ventilation disorder after COVID-19.

Materials and methods. The retrospective study included 341 patients without underlying lung diseases (median age 48 years) survivors after COVID-19 with bilateral pneumonia. The median of the greatest extent of parenchymal involvement in the acute phase of COVID-19 (CT_{max}) was 50%. Spirometry, body plethysmography, and diffusion test were performed. Descriptive statistics, correlation analysis, one-dimensional logistic regression analysis with an assessment of odds ratios (OR) and multivariate logistic regression analysis were applied. ROC analysis was used to assess the quality of the binary classifier model.

Results. The initial model for predicting reduced total lung capacity (TLC) (criterion 1: $TLC < 80\%$ predicted, criterion 2: $TLC < predicted - 1.645SD$) included predictors: CT_{max} , time interval from the COVID-19 onset (TI), gender, age, body mass index. Backward stepwise regression was applied and a binary classifier model that includes CT_{max} and TI was obtained. Applying criterion 1 for reducing TLC, the sensitivity and specificity of the model were 70,5% and 89,3%, respectively, and criterion 2 – 96,6% and 67,3%, respectively. The analysis of OR for the obtained binary classifier models showed that $OR > 1$ is observed at $CT_{max} \geq 70\%$.

Conclusions. The restrictive ventilation disorder after COVID-19 is caused by CT_{max} and TI. The risk of reducing TLC after COVID-19 increases significantly with CT_{max} 70% or more. The criterion of the low level of normal of TLC affects the sensitivity and specificity of the obtained models.

Keywords: ventilation disorders, lung function tests, binary classifier model, new coronavirus infection

Acknowledgements: The authors wish to express their deepest gratitude to M.R. Zaitov, Engineer, Medical Systems CJSC, for his technical support.

For citation: Savushkina OI, Muravyeva ES, Avdeev SN, Zaitsev AA, Nekludova GV, Kryukov EV. Prediction of restrictive ventilation disorders after COVID-19. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(20):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-417>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции стали постепенно накапливаться сведения как о патогенезе COVID-19 (от *англ.* COroNaVirus Disease 2019), обусловленного вирусом SARS-CoV-2 (от *англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome-related COroNaVirus 2), так и о его последствиях. Изучение долгосрочного влияния вируса SARS-CoV-2 на функциональное состояние системы дыхания сохраняет свою актуальность в настоящее время.

Поскольку легочные функциональные методы исследования имеют большое значение для диагностики, лечения и составления индивидуальных программ медицинской реабилитации пациентов с различной бронхолегочной патологией, не вызывает сомнения необходимость их применения и после перенесенного COVID-19.

В отчете Европейского респираторного общества о длительном (в течение 6 мес.) наблюдении за пациентами, перенесшими COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких, было проанализировано 39 исследований [1]. Во всех работах сообщалось об относительно высокой распространенности нарушения диффузионной способности легких (ДСЛ), за которым следует нарушение вентиляции по рестриктивному типу, которое диагностируется при снижении общей емкости легких (ОЕЛ), и исключительно низкая распространенность обструкции дыхательных путей, что согласуется с данными отечественных исследований [2–4]. По данным

P. Faverio et al. [5], нарушение ДСЛ и рестриктивный тип вентиляционных нарушений после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких сохраняются в течение 2 лет у 26 и 4% пациентов соответственно.

Однако, принимая во внимание действующие ограничения по проведению легочных функциональных тестов в период пандемии коронавирусной инфекции [6, 7], которая распространяется прежде всего воздушно-капельным путем, не вызывает сомнений актуальность выделения пациентов с большой вероятностью функциональных нарушений системы дыхания после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких.

В одном из наших предыдущих исследований был проведен логистический регрессионный анализ факторов риска, связанных с нарушением ДСЛ в постковидном периоде [8].

Цель – определение наиболее важных предикторов рестриктивного типа вентиляционных нарушений после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное обсервационное исследование, в которое были включены пациенты без бронхолегочной патологии в анамнезе ($n = 341$), перенесшие COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких и впоследствии госпитализированные с диагнозом

«состояние после COVID-19» (U09.9). Были проанализированы демографические данные, данные КТ ОГК в острый период COVID-19 ($КТ_{\text{макс}}$), временной интервал от начала COVID-19, результаты спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко Минобороны РФ (протокол № 254 от 20.04.2022).

Были проанализированы показатели легочной вентилиации и диффузионной способности легких: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$); спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ); отношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$; ОЕЛ; остаточный объем легких (ООЛ); трансфер-фактор монооксида углерода, скорректированный на уровень гемоглобина (DL_{CO}).

Все исследования были проведены с соблюдением критериев качества [9–11]. Результаты были представлены в процентах от должных значений (%долж.) с использованием референсных уравнений Европейского общества угля и стали (ECCS 1993) [12, 13]. За нижнюю границу нормы (НГН) принимались значения 80% от должного (%долж.), за исключением показателя ОЕЛ, НГН которого рассчитывалась по двум критериям:

■ критерий 1: $НГН_{\text{ОЕЛ}} = 80\% \text{ долж.}$ (фиксированное значение) [14, 15],

■ критерий 2: $НГН_{\text{ОЕЛ}} = \text{должное} - 1,645SD$, где SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего [16, 17].

При снижении показателя ОЕЛ был диагностирован рестриктивный тип вентиляционных нарушений.

Статистический анализ был проведен с использованием пакетов программ SPSS и Microsoft Excel. Результаты были проанализированы с помощью описательной статистики, однофакторного логистического регрессионного анализа с оценкой отношений шансов (ОШ) и многофакторного логистического регрессионного анализа.

При типе распределения признаков, отличном от нормального закона, количественные данные описывались с использованием медианы и межквартильного размаха ($Me (Q1-Q3)$, где $Q1$ и $Q3$ – нижний и верхний квартили). Описание качественных (номинативных) данных производилось путем расчета долей признаков в изучаемой выборке с последующим выражением в процентах (%). При типе распределения количественных признаков, отличном от нормального закона, для сравнения двух независимых выборок применялся критерий Манна – Уитни. Оценка различий между качественными признаками независимых групп осуществлялась с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Взаимосвязь между признаками была изучена с помощью частной корреляции. Статистически значимыми считались результаты проверки статистических гипотез при $p < 0,05$.

Для оценки качества модели бинарного классификатора и нахождения оптимального порога разделения объектов на классы была проведена процедура ROC-анализа

(Receiver Operating Characteristic). Критерием выбора точки отсечения было требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Способность созданной модели распознавать наличие или отсутствие патологического отклонения показателя ОЕЛ оценивали по величине AUC (площадь под ROC-кривой) и отличию ROC-кривой от диагональной опорной линии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования представлены в *табл. 1–3*.

Из данных *табл. 1* следует, что большинство пациентов (76,8%) были мужчины. Медиана возраста составила 48 (41,5–57) лет. Большинство пациентов (88,8%) были некурящими или бросившими курить. Большинство пациентов имели избыточную массу тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$). Медиана $КТ_{\text{макс}}$ составила 50 (31–75)%. Временной интервал от начала COVID-19 до проведения легочных функциональных тестов (Т) составил 90 дней для 64,8% (221/341) пациентов, 90–180 дней – для 23,5% (80/341) пациентов, более 180 дней – для 11,7% (40/341) пациентов.

Из *табл. 2* следует, что медианы вентиляционных показателей были в пределах нормальных значений. Однако у 60,4% пациентов было выявлено снижение показателя DL_{CO} , снижение ОЕЛ было выявлено у 20% при применении критерия 1 ($ОЕЛ < 80\% \text{ долж.}$) и у 24% при применении критерия 2 ($ОЕЛ < \text{должное} - 1,645SD$). У 7% пациентов было выявлено снижение отношения $ОФВ_1/ЖЕЛ$, у 18,5% – снижение ЖЕЛ, у 17% – снижение $ОФВ_1$, у 25,8% – снижение ООЛ.

При проведении корреляционного анализа коэффициент частной корреляции продемонстрировал значимую

● **Таблица 1.** Характеристика исследуемой группы

● **Table 1.** Characteristics of the study group

Показатель	Количество пациентов, n = 341
Пол (м), n (%)	262 (76,8)
Возраст, лет	48 (41,5–57)
ИМТ, кг/м^2	29,9 (27–32,5)
Индекс курения, пачка – лет	0 (0–5,13)
$КТ_{\text{макс}}$, %	50 (31–75)
КТ-1, n (%)	47 (13,8)
КТ-2, n (%)	99 (29)
КТ-3, n (%)	129 (37,8)
КТ-4, n (%)	66 (19,4)
Т, дни: <90 дней, n (%)	221 (64,8)
90–180 дней, n (%)	80 (23,5)
>180 дней, n (%)	40 (11,7)

Примечание. Данные представлены как количество n (%) или медиана (нижний квартиль – верхний квартиль); Т – временной интервал от начала COVID-19 до проведения ЛФМ исследования; $КТ_{\text{макс}}$ – максимальный объем поражения легочной ткани в острый период COVID-19.

● **Таблица 2.** Параметры спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких

● **Table 2.** Parameters of spirometry, body plethysmography and diffusion test in patients after COVID-19 pneumonia

Показатель	Количество пациентов, n = 341
ЖЕЛ, %долж.	102 (87–111)
ЖЕЛ <80%долж., n (%)	63 (18,5)
ФЖЕЛ, %долж.	103 (88–114,2)
ОФВ ₁ , %долж.	101 (89–113)
ОФВ ₁ <80%долж., n (%)	58 (17)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	80,3 (76,4–84,3)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ < 70%, n (%)	25 (7)
ОЕЛ, %долж.	98 (83,2–108)
ОЕЛ <80%долж., n (%), из них в период от начала COVID-19	68 (20,0)
<90 дней, n (%)	62 (28,0)*
90–180 дней, n (%)	6 (7,5)**
>180 дней, n	0
ОЕЛ < НГН***, n (%), из них в период от начала COVID-19	83 (24,3)
<90 дней, n (%)	74 (33,5)*
90–180 дней, n (%)	9 (11,2)**
>180 дней, n	0
ООЛ, %долж.	93 (78,2–108)
ООЛ < 80%долж., n (%)	88 (25,8)
DLCO, %долж.	75 (61,7–88,3)
DLCO <80%долж., n (%)	206 (60,4)

Примечание. Данные представлены как количество n (%) или медиана (нижний квартиль – верхний квартиль). *n = 221, **n = 80, ***НГН = должное-1,645SD, где SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего.

● **Таблица 3.** Характеристика пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких, в зависимости от величины показателя общей емкости легких

● **Table 3.** Characteristics of patients after COVID-19 pneumonia depending on value of total lung capacity

Показатель	Группа 1 ОЕЛ в норме		Группа 2 ОЕЛ снижена		p1	p2
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 1	Подгруппа 2		
	ОЕЛ ≥ 80%долж. n = 273 (80%)	ОЕЛ ≥ НГН* n = 258 (75,7%)	ОЕЛ < 80%долж. n = 68 (20%)	ОЕЛ < НГН* n = 83 (24,3%)		
Пол (м), n (%)	201 (73,6)	186 (72,0)	61 (89,7)	76 (91,6)	0,007 ¹	<0,001 ¹
Возраст, лет	49 (41–58)	49 (41–57,5)	47 (42–55)	47 (42–56)	0,192 ²	0,326 ²
ИМТ, кг/м ²	29,6 (26,9–32,5)	29,6 (26,9–32,5)	27,9 (30–32,4)	30,0 (28–32,7)	0,680 ²	0,218 ²
Т, дни	57 (21–122)	70 (33–138)	19 (15–27)	32 (26–45)	<0,001 ²	<0,001 ²
КТ _{макс} , %	45 (25–70)	44 (25–65)	80 (70–80)	80 (70–80)	<0,001 ²	<0,001 ²

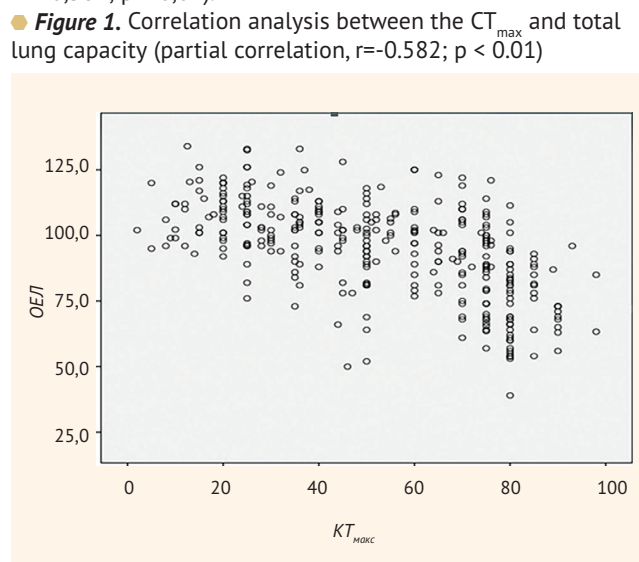
Примечание. Данные представлены как количество n (%) или медиана (нижний квартиль – верхний квартиль); *НГН = должное-1,645SD, где SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего; ИМТ – индекс массы тела; Т – временной интервал от начала COVID-19 до проведения легочных функциональных тестов; КТ_{макс} – максимальный объем поражения легочной ткани в острый период COVID-19; 1 критерий χ^2 с поправкой Йейтса; 2 критерий Манна – Уитни; p – уровень значимости различий (полутирными выделены значения p-признаков, имеющих статистически значимые различия), p₁ – уровень значимости различий между подгруппами 1, p₂ – уровень значимости различий между подгруппами 2.

отрицательную корреляционную связь ОЕЛ и КТ_{макс} ($r = -0,582$; $p < 0,01$) при фиксированных значениях временного интервала от начала COVID-19, половой принадлежности, возраста, ИМТ (рис. 1).

Затем были проанализированы показатели КТ_{макс}, временной интервал от начала COVID-19, пол, возраст и ИМТ в зависимости от величины ОЕЛ. С этой целью общая группа была разделена следующим образом: группа 1, подгруппа 1 – 80% (273/341) пациентов, у которых показатель ОЕЛ сохранялся в пределах нормальных значений согласно критерию 1 (ОЕЛ ≥ 80%долж.); группа 2, подгруппа 1 – 20% (68/341) пациентов, у которых показатель ОЕЛ был снижен согласно критерию 1 (ОЕЛ < 80%долж.); группа 1, подгруппа 2 – 75,7% (258/341) пациентов, у которых показатель ОЕЛ сохранялся в пределах нормальных значений согласно критерию 2 (ОЕЛ ≥ должное-1,645SD); группа 2, подгруппа 2 – 24,3% (83/341) пациентов,

● **Рисунок 1.** Корреляционный анализ связи КТ_{макс} и общей емкости легких у пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких (частная корреляция, $r = -0,582$; $p < 0,01$).

● **Figure 1.** Correlation analysis between the CT_{max} and total lung capacity (partial correlation, $r = -0,582$; $p < 0,01$)



у которых показатель ОЕЛ был снижен согласно критерию 2 ($ОЕЛ < \text{должное} - 1,645SD$) (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что статистически значимо в зависимости от значения показателя ОЕЛ (норма или снижен) группы различались по временному интервалу от начала COVID-19 (был меньше в группе 2), по величине показателя $КТ_{\text{макс}}$ (был больше в группе 2), а также по полу (в группе 2 мужчин было больше).

Для определения вероятности снижения показателя ОЕЛ после перенесенного COVID-19 был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с включением следующих предикторов: $КТ_{\text{макс}}$, временной интервал от начала COVID-19, пол, возраст и ИМТ в зависимости от критерия определения НГН для ОЕЛ. Далее исследование проводилось в два этапа.

Этап 1. Построение модели бинарного классификатора, если $НГН_{\text{ОЕЛ}} = 80\%$ долж.

Проведена процедура логистической регрессии с пошаговым исключением наименее значимых предикторов и получено уравнение с двумя предикторами: $КТ_{\text{макс}}(\%)$ и временной интервал от начала COVID-19. Качество построенной модели было проверено с помощью процедуры ROC-анализа. ROC-кривая для обучающей выборки представлена на рис. 2.

При прогнозировании снижения ОЕЛ ($< 80\%$ долж.) значение AUC составило 0,885, $p < 0,001$ (95% ДИ 0,838–0,932), чувствительность и специфичность (при найденной точке отсечения) – 70,5 и 89,3% соответственно. При тестировании полученной на данном этапе модели бинарного классификатора на валидационной выборке чувствительность и специфичность составили 83 и 92,4% соответственно.

Этап 2. Построение модели бинарного классификатора, если $НГН_{\text{ОЕЛ}} = \text{должное} - 1,645SD$.

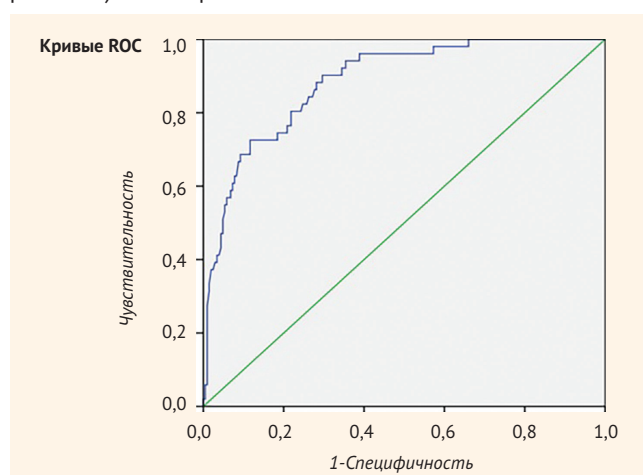
Аналогично этапу 1 была проведена процедура логистической регрессии с пошаговым исключением наименее значимых предикторов и также получено уравнение с двумя предикторами: $КТ_{\text{макс}}(\%)$ и временной интервал от начала COVID-19. Качество построенной модели было проверено с помощью процедуры ROC-анализа. ROC-кривая для обучающей выборки представлена на рис. 3.

При прогнозировании снижения ОЕЛ ($< \text{должное} - 1,645SD$) значение AUC составило 0,882, $p < 0,001$ (95% ДИ 0,837–0,927), чувствительность и специфичность (при найденной точке отсечения) – 96,6 и 67,3% соответственно. При тестировании полученной на данном этапе модели бинарного классификатора на валидационной выборке чувствительность и специфичность составили 100 и 69,7% соответственно.

Анализ отношений шансов (ОШ) для полученных моделей бинарного классификатора показал, что $ОШ > 1$ у пациентов, включенных в настоящее исследование, наблюдается при $КТ_{\text{макс}} \geq 70\%$. Кроме того, большую роль играет длительность от начала COVID-19: по мере увеличения временного интервала от начала COVID-19 вероятность выявления сниженного показателя ОЕЛ уменьшалась. Так, при $КТ_{\text{макс}} 70\%$ $ОШ > 1$ сохраняется до 20 дней, при $КТ_{\text{макс}} 75\%$ – до 35, при $КТ_{\text{макс}} 80\%$ – до 50, при $КТ_{\text{макс}} 85\%$ – до 65, при $КТ_{\text{макс}} 90\%$ – до 80 дней.

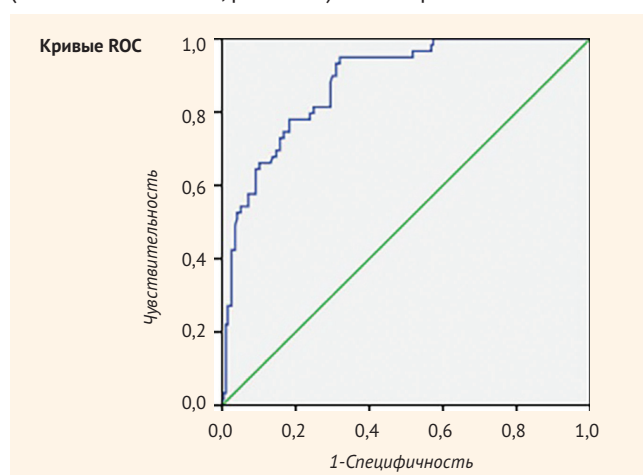
● **Рисунок 2.** ROC-кривая обучающей выборки (предикторы: временной интервал от начала COVID-19 и $КТ_{\text{макс}}$) для прогнозирования снижения общей емкости легких ($< 80\%$ долж.), AUC 0,885 (95% ДИ 0,838–0,932 $p < 0,001$). Точка отсечения = -0,426

● **Figure 2.** ROC curve of the training sample (predictors: the time interval from the COVID-19 onset to lung function tests and CT_{max}) for predicting a decrease in total lung capacity ($< 80\%$ predicted), AUC 0.885 (95% CI 0.838–0.932 $p < 0.001$). Cut-off point = -0.426



● **Рисунок 3.** ROC-кривая обучающей выборки (предикторы: временной интервал от начала COVID-19 и $КТ_{\text{макс}}$) для прогнозирования снижения общей емкости легких ($< \text{должное} - 1,645SD$), AUC 0,882 (95% ДИ 0,837–0,927, $p < 0,001$). Точка отсечения = -2,02

● **Figure 3.** ROC curve of the training sample (predictors: the time interval from the COVID-19 onset to lung function tests and CT_{max}) for predicting a decrease in total lung capacity ($< \text{predicted} - 1.645SD$, SD – standard deviation), AUC 0.882 (95% CI 0.837–0.927, $p < 0.001$). Cut-off point = -2.02



ОБСУЖДЕНИЕ

Предметом изучения в данном исследовании стал поиск наиболее важных предикторов нарушения вентилиции по рестриктивному типу после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. Следует обратить внимание, что подобных работ в доступной нам как отечественной, так и зарубежной литературе найдено не было.

Корреляционный анализ, анализ данных в зависимости от величины показателя ОЕЛ (в норме или снижен), а также построенные модели бинарного классификатора в настоящем исследовании показали, что такие факторы, как KT_{max} и длительность от начала COVID-19 оказывают значительное влияние на величину ОЕЛ после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких у пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе.

Для диагностики рестриктивного типа нарушения вентиляции, которое выявляется при снижении ОЕЛ, чаще всего применяется бодиплетизмография [18]. Однако в условиях пандемии COVID-19, когда проведение легочных функциональных тестов было ограничено, являлось актуальным прогнозирование рестриктивного типа вентиляционных нарушений, основываясь на более доступных клинических и рентгенологических данных.

Решение задач прогнозирования состояния медицинских систем в зависимости от воздействующих на них факторов является важной задачей статистического анализа. Методами анализа бинарного отклика являются как классический дискриминантный анализ, так и логистическая регрессия, которые применяются в различных областях медицины [19–21], в том числе после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [22–24]. В настоящем исследовании построена модель, позволяющая прогнозировать снижение ОЕЛ после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что при максимальном объеме поражения легочной ткани 70% и более в острый период COVID-19 риск снижения ОЕЛ в первые 3 мес. от начала COVID-19 значительно возрастает, что дает возможность предварительно до проведения бодиплетизмографии выделить группу пациентов с большой вероятностью нарушения вентиляции по рестриктивному типу с целью составления индивидуальных программ медицинской реабилитации.

Однако необходимо отметить, что в настоящем исследовании не зависимо от выбранного критерия НГН показателя ОЕЛ в группе пациентов, проходивших обследование в период более 180 дней от начала COVID-19, рестриктивный тип вентиляционных нарушений выявлен не был, что согласуется с данными Т.В. Костычевой и др. [25].

Следовательно, при прогнозировании нарушения вентиляции по рестриктивному типу созданную нами обучающую модель бинарного классификатора целесообразно дополнить пациентами, проходившими функциональное обследование системы дыхания в период более полугода

от начала COVID-19. Кроме того, немаловажным является включение дополнительных предикторов снижения ОЕЛ после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. Возможно, это могут быть наличие конкретных рентгенологических признаков воспаления легочной ткани, таких как зоны консолидации, ретикулярные изменения и иные характерные признаки вирусного повреждения легочной ткани в дополнение к зонам матового стекла, которые характеризуют глубину повреждения [26] и наличие или отсутствие которых может впоследствии оказывать влияние на легочную вентиляцию.

В настоящем исследовании также было показано влияние критерия патологического отклонения показателя ОЕЛ на прогнозирование рестриктивного типа вентиляционных нарушений после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. Так, чувствительность и специфичность полученных моделей отличались: специфичность была выше, в случае если за НГН ОЕЛ принималось фиксированное значение 80%долж., чувствительность была выше, если рассчитывалось индивидуальное значение НГН как разница между должным и 1,645SD.

Ограничения исследования

Во-первых, недостаточное количество наблюдений в период от 6 мес. до 1 года от начала COVID-19. Во-вторых, предложенная модель не является полноценной заменой бодиплетизмографии, т.к. не позволяет количественно оценить величину ОЕЛ, а лишь определяет бинарный сдвиг данного показателя (в норме или снижен).

ВЫВОДЫ

Для пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких и не имеющих бронхолегочных заболеваний в анамнезе, показано, что на величину общей емкости легких в постковидном периоде влияют объем поражения легочной ткани в острый период заболевания и временной интервал от начала COVID-19.

Риск нарушения вентиляции по рестриктивному типу в постковидном периоде значительно возрастает при объеме поражения легочной ткани в острый период COVID-19 70% и более.

Критерий патологического отклонения показателя общей емкости легких оказывает влияние на чувствительность и специфичность полученных моделей.



Поступила / Received 28.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2024

Принята в печать / Accepted 23.09.2024

Список литературы / References

- Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2102174. <https://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>.
- Савушкина ОИ, Муравьева ЕС, Авдеев СН, Кулагина ИЦ, Малашенко ММ, Зайцев АА. Анализ функциональных показателей респираторной системы в разные сроки после перенесенной COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(6):42–49. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49>.
- Savushkina OI, Muravieva ES, Avdeev SN, Kulagina ITs, Malashenko MM, Zaytsev AA. Analysis of Respiratory System Functional Parameters at Different Time Points after COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(6):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49>.
- Абдуллаева ГБ, Авдеев СН, Фоминых ЕВ, Гордина ГС, Мустафина МХ. Оценка отделенных клиничко-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2023;33(4):461–471. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>.
- Abdullaeva GB, Avdeev SN, Fominykh EV, Gordina GS, Mustafina MKh. Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage. *Pulmonologiya*. 2023;33(4):461–471. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>.
- Карчевская НА, Скоробогач ИМ, Черняк АВ, Мигунова ЕВ, Лещинская ОВ, Калманова ЕН и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):378–388. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>.

- Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, Migunova EV, Leshchinskaya OV, Kalmanova EN et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(3):378–388. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>.
5. Faverio P, Paciocco G, Tassistro E, Rebora P, Rossi E, Monzani A et al. Two-year cardio-pulmonary follow-up after severe COVID-19: a prospective study. *Intern Emerg Med*. 2024;19(1):183–190. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03400-x>.
 6. Айсанов ЗР, Калманова ЕН, Каменева МЮ, Кирюхина ЛД, Лукина ОФ, Науменко ЖК и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020 г. *Практическая пульмонология*. 2020;(1):104–107. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf.
Ajsanov ZR, Kalmanova EN, Kameneva MYu, Kirjuhina LD, Lukina OF, Naumenko ZhK et al. The Russian Respiratory Society guidelines for pulmonary function testing during the COVID-19 pandemic. Version 1.1, 19.05.2020. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020;(1):104–107. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf.
 7. Каменева МЮ, Савушкина ОИ, Черняк АВ. Актуальные рекомендации по проведению легочных функциональных тестов в период пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(14):5–8. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-14-5-8>.
Kameneva MYu, Savushkina OI, Cherniak AV. Current recommendations for pulmonary function testing during the COVID-19 pandemic. *Medical Alphabet*. 2020;1(14):5–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-14-5-8>.
 8. Савушкина ОИ, Астанин ПА, Крюков ЕВ, Зайцев АА. Прогнозирование нарушения легочного газообмена в постковидном периоде с использованием методов машинного обучения. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023;(87):18–28. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-18-28>.
Savushkina OI, Astanin PA, Kryukov EV, Zaicev AA. Prediction of pulmonary gas exchange disorders in patients with long-term COVID-19 using machine learning methods. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;(87):18–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-18-28>.
 9. Каменева МЮ, Черняк АВ, Айсанов ЗР, Авдеев СН, Бабак СЛ, Белевский АС и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». *Пульмонология*. 2023;33(3):307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>.
Kameneva MYu, Cherniak AV, Aisanov ZR, Avdeev SN, Babak SL, Belevskiy AS et al. Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization "Russian Respiratory Society" All-Russian Public Organization "Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics" All-Russian Public Organization "Russian Scientific Medical Society of Therapists". *Pulmonologiya*. 2023;33(3):307–340. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>.
 10. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>.
 11. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A et al. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>.
 12. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, 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 Suppl*. 1993;16:5–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499054/>.
 13. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:41–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499053/>.
 14. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(6):1205–1209. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.6.1205>.
 15. Скэнлон ПД, Хайатт РЕ. *Интерпретация результатов легочных функциональных тестов*. М.: Гэотар-Медиа; 2023. 312 с. Режим доступа: <https://medlib.kuzdrav.ru/articles/26/9087>.
 16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>.
 17. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>.
 18. Савушкина ОИ, Черняк АВ. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;(60):117–124. <https://doi.org/10.12737/20131>.
Savushkina OI, Chernyak AV. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical application. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016;(60):117–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/20131>.
 19. Самойлова ЕВ, Фатова МА, Миндзаев ДР, Житарева ИВ, Насонова СН, Жиров ИВ и др. Решающее правило для стратификации больных хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):101–107. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-101-107>.
Samoilova EV, Fatova MA, Mindzaev DR, Zhitareva IV, Nasonova CN, Zhironov IV et al. Decision rule for stratification of patients with chronic heart failure of functional class II and III. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-101-107>.
 20. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022;75(1):25–36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>.
 21. Trebach J, Su MK. Biostatistics and Epidemiology for the Toxicologist: Rock the ROC Curve. *J Med Toxicol*. 2022;18(2):163–167. <https://doi.org/10.1007/s13181-022-00879-2>.
 22. Garrafa E, Vezzoli M, Ravanelli M, Farina D, Borghesi A, Calza S, Maroldi R. Early prediction of in-hospital death of COVID-19 patients: a machine-learning model based on age, blood analyses, and chest x-ray score. *Elife*. 2021;10:e70640. <https://doi.org/10.7554/eLife.70640>.
 23. Талько АВ, Невзорова ВА, Ермолицкая МЗ, Бондарева ЖВ. Возможности методов интеллектуального анализа данных для оценки исходов COVID-19 у пациентов с заболеваниями системы крови. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023;(88):50–58. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-50-58>.
Talko AV, Nevzorova VA, Ermolitskaya MZ, Bondareva Zh V. The possibilities of data mining methods for assessing the outcomes of COVID-19 in patients with diseases of the blood system. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;(88):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-50-58>.
 24. Qin W, Chen S, Zhang Y, Dong F, Zhang Z, Hu B et al. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2003677. <https://doi.org/10.1183/13993003.03677-2020>.
 25. Костычева ТВ, Першукова ТН, Бикейкин АВ. Отдаленные последствия вирусного поражения легких на фоне COVID-19 у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2024;345(2):44–49. Режим доступа: <https://medj.rucml.ru/journal/45562d525534d494c4d45442d41525449434c452d363237333530>.
Kostycheva TV, Pershukova TN, Bikeikin AV. Long-term consequences of viral lung damage against the background of COVID-19 in military personnel. *Military Medical Journal*. 2024;345(2):44–49. (In Russ.) Available at: <https://medj.rucml.ru/journal/45562d525534d494c4d45442d41525449434c452d363237333530>.
 26. Тюрин ИЕ, Струтынская АД. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). *Пульмонология*. 2020;30(5):658–670. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>.
Tyurin IE, Strutyanskaya AD. Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data). *Pulmonologiya*. 2020;30(5):658–670. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – О.И. Савушкина

Написание текста – О.И. Савушкина, Е.С. Муравьева

Сбор и обработка материала – О.И. Савушкина, Е.С. Муравьева

Обзор литературы – О.И. Савушкина, Г.В. Неклюдова, А.А. Зайцев

Статистическая обработка и анализ материала – Е.С. Муравьева, О.И. Савушкина

Редактирование – С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова, А.А. Зайцев

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Е.В. Крюков

Contribution of authors:*Study concept and design* – Olga I. Savushkina*Text development* – Olga I. Savushkina, Elena S. Muravyeva*Collection and processing of material* – Olga I. Savushkina, Elena S. Muravyeva,*Literature review* – Olga I. Savushkina, Galina V. Nekludova, Andrey A. Zaitsev*Material analysis* – Elena S. Muravyeva, Olga I. Savushkina*Editing* – Sergey N. Avdeev, Galina V. Nekludova, Andrey A. Zaitsev*Approval of the final version of the article* – Sergey N. Avdeev, Evgeniy V. Kryukov**Информация об авторах:**

Савушкина Ольга Игоревна, к.б.н., заведующий отделением исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>; olga-savushkina@yandex.ru

Муравьева Елена Степановна, к.б.н., доцент кафедры биоинформатики медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5442-6937>; esmuraviova@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., академик РАН, главный внештатный специалист пульмонолог МЗ РФ, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Зайцев Андрей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; a-zaicev@yandex.ru

Неклудова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; evgeniy.md@mail.ru

Information about the authors:

Olga I. Savushkina, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Senior Scientist of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>; olga-savushkina@yandex.ru

Elena S. Muravyeva, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Bioinformatics Department, Medical Biological Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5442-6937>; esmuraviova@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, General Medicine Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Andrey A. Zaitsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Head of the Department of Pulmonology (with a course in Allergology), Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; a-zaicev@yandex.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Evgeniy V. Kryukov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; evgeniy.md@mail.ru