CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-199-208
УДК 616.9-036.65-07:004.85

Определение предикторов неблагоприятного исхода в подострый период инфекции SARS-CoV-2 с помощью методов машинного обучения

И.В. Долгалёв[1], Д.А. Вражнов[1], И.В. Толмачев[1, 2], Е.Г. Старикова[1], И.С. Каверина[1], М.В. Завьялова[1]

[1] Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2
[2] Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения (ЦНИИОИЗ),
127254, Российская Федерация, Москва, ул. Вучетича, 12

Аннотация

Введение. Патологические изменения систем и органов после перенесенного COVID-19 могут приводить к отложенному смертельному исходу. При этом одной из особенно значимых систем-мишеней постковидных изменений является кардиоваскулярная система.

Цель исследования: выявление с помощью методов машинного обучения (МО) показателей, имеющих прогностическую ценность при определении неблагоприятного исхода подострого COVID-19.

Материал и методы. В исследование были включены 212 человек, госпитализированных после перенесенного ранее в тяжелой форме COVID-19. Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы: 140 пациентов, которые были выписаны из стационара с заключением об улучшении состояния, и 72 пациента, умершие в период госпитализации. Всем пациентам проводились общеклинический, биохимический анализы, оценка свертывающей системы крови. Для анализа данных были использованы следующие методы МО: метод опорных векторов, случайный лес, стохастический градиентный бустинг. Валидация полученных моделей производилась методом перекрестной 10-кратной проверки совместно с ROC-AUC анализом (Receiver Operation Characteristics – Area Under Curve).

Результаты. В созданных нами предиктивных моделях предикторами смертельного исхода для методов случайный лес и стохастический градиентный бустинг являлись мочевина и температура тела; для машины опорных векторов – количество эритроцитов, эозинофилов и моноцитов, международное нормализованное отношение (МНО).

Выводы. В проведенном исследовании две предиктивные модели, созданные с помощью методов МО, случайный лес и стохастический градиентный бустинг, показали, что прогностическое значение имеют изменения двух показателей: уровня мочевины и температуры тела. Метод опорных векторов выявил другие предикторы, а именно количество эритроцитов, эозинофилов и моноцитов, МНО. Нами был применен метод голосования, на основе которого в качестве информативных признаков были установлены уровень мочевины и температура тела. Методы МО случайный лес и стохастический градиентный бустинг продемонстрировали схожие результаты, мы не учитывали данные, полученные с помощью метода опорных векторов. Подобный подход выбора предиктивной модели голосованием часто используется при оценке данных методами искусственного интеллекта. Возможно, повышение уровня мочевины являлось пусковым механизмом, ведущим к эндотелииту и последующему инфаркту миокарда, до того, как развилась острая почечная недостаточность.

Ключевые слова:	COVID-19; постковидные изменения; машинное обучение; мочевина; температура тела; количество эритроцитов; количество эозинофилов; количество моноцитов; международное нормализованное отношение; сердечно-сосудистая система.
Финансирование:	исследование проводилось без финансовой поддержки со стороны грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	ретроспективное исследование включало данные рутинных и лабораторных исследований. Все данные были деперсонализированы перед включением в исследование.
Для цитирования:	Долгалёв И.В., Вражнов Д.А., Толмачев И.В., Старикова Е.Г., Каверина И.С., Завьялова М.В. Определение предикторов неблагоприятного исхода в подострый период инфекции SARS-CoV-2 с помощью методов машинного обучения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(1):199–208. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-199-208.

Старикова Елена Григорьевна, e-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

10.29001/2073-8552-2025-40-1-199-208

Determination of predictors of an unfavorable outcome in the subacute period of SARS-CoV-2 infection using machine learning methods

Igor V. Dolgalev[1], Denis A. Vrazhnov[1], Ivan V. Tolmachev[1, 2], Elena G. Starikova[1], Irina S. Kaverina[1], Marina V. Zavyalova[1]

[1] Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),
2, Moskovskiy tract str., Tomsk, 634050, Russian Federation
[2] Russian Research Institute of Health,
11, Dobrolubova, Moscow,127254, Russian Federation

Abstract

Background. Pathological changes in systems and organs after COVID-19 can lead to delayed death. One of the most influenced target systems of post-COVID changes is the cardiovascular system.

Aim: To identify, using machine learning methods, indicators that have predictive value in determining the adverse outcome of subacute COVID-19.

Material and Methods. The study included 212 people admitted after previous severe COVID-19. Retrospectively, the patients were divided into 2 groups: 140 patients discharged from the hospital after improvement in their state and 72 patients died during hospitalization. All patients underwent general clinical, biochemical analyses, assessment of blood coagulation system. The following machine learning methods were used for data analysis: support vector machine, random forest, stochastic gradient boosting. Validation of the obtained models was carried out by the method of 10-fold cross-validation in conjunction with ROC–AUC analysis (Receiver Operation Characteristics – Area Under Curve).

Results. In the created models, the predictors of mortality were urea and body temperature for the random forest and stochastic gradient boosting methods, erythrocyte, eosinophil and monocyte counts, and INR (International Normalized Ratio) level for the support vector machine.

Conclusion. In our study, two predictive models created using machine learning methods random forest and stochastic gradient boosting showed that changes in urea level and body temperature had predictive value. The support vector machine revealed other predictors, namely the number of erythrocytes, eosinophils and monocytes, INR. We used the voting method, on the basis of which the urea level and body temperature were established as informative signs. The random forest and stochastic gradient boosting methods showed similar results, we did not take into account the data obtained using the support vector machine. This approach of choosing a predictive model by voting is often used when evaluating data using artificial intelligence methods. It is possible that an increase in urea levels was a trigger leading to endotheliitis and subsequent myocardial infarction, before acute renal failure developed.

Keywords:	COVID-19; post-COVID changes; machine learning; urea; body temperature; erythrocyte count; eosinophil count; monocyte count; International Normalized Ratio; cardiovascular system.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study includes retrospective data of routine clinical and laboratory examinations. All data were anonymized prior to the use in the study.
For citation:	Dolgalev I.V., Vrazhnov D.A., Tolmachev I.V., Starikova E.G., Kaverina I.S., Zavyalova M.V. Determination of predictors of an unfavorable outcome in the subacute period of SARS-CoV-2 infection using machine learning methods. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2025;40(1):199-208. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-199-208.

Введение

В настоящее время известно, что выздоровление после COVID-19 (купирование острых симптомов, отрицательный ПЦР-тест) не является гарантией полного восстановления организма. Патологические изменения систем и органов значительно ухудшают здоровье пациентов и могут приводить к отложенному смертельному исходу. Всемирная организация здравоохранения

Introduction

Currently recovery after COVID-19 (relief of acute symptoms, negative PCR test) is not a guarantee of complete recovery of the body. Pathological changes in systems and organs significantly worsen the health of patients and can lead to delayed death. The World Health Organization has defined the term post-COVID-19 to refer to cases of persistent symptoms after 3 months of SARS-CoV-2 infection

определила термин «пост-COVID-19» для обозначения случаев сохранения симптомов после 3 мес. инфекции SARS-CoV-2, длящихся не менее 2 мес. и не объясняемых каким-либо другим заболеванием[1].

В литературе существует более подробная классификация состояний после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Так, пост-острый COVID-19 определяется как стойкие симптомы и/или отсроченные или долгосрочные осложнения инфекции SARS-CoV-2 в течение 4 нед. после появления симптомов [1]. Далее исследователи делят заболевание на две категории: (1) подострый или продолжающийся симптоматический COVID-19, который включает симптомы и аномалии, присутствующие в течение 4–12 нед. после острого течения COVID-19; (2) хронический или пост-COVID-19 синдром, который включает симптомы и аномалии, сохраняющиеся или присутствующие после 12 нед. от начала острого COVID-19 и не связанные с альтернативными диагнозами [2].

Постковидные изменения могут затронуть различные органы и системы организма человека, но одной из особенно значимых систем-мишеней является кардиоваскулярная система [3, 4].

Вовлечение сердечно-сосудистой системы, подтвержденное методом магнитно-резонансной томографии сердца, наблюдалось у 78% лиц, выздоровевших от острой инфекции COVID-19, независимо от ранее существовавших состояний, тяжести и течения начальных проявлений инфекции или наличия ранее сердечных симптомов [5]. Изменения в сердечно-сосудистой системе после перенесенного COVID-19 включают миокардит, аритмии, перикардит, тромбоэмболии, инфаркт миокарда, внезапную смерть, сердечную недостаточность [6, 7]. При этом даже инфекция SARS-CoV2 средней степени тяжести, не требующая госпитализации, приводила к патологическим изменениям не только в сердечно-сосудистой системе, но и в других органах [8].

В настоящее время в литературе имеется достаточное количество данных, позволяющих строить прогностические модели (ПМ), способные определить, в какой форме будет протекать заболевание у пациента и, следовательно, помочь с дальнейшей маршрутизацией [9]. При этом нет исследований, которые работают на этапе, когда острые симптомы уже купированы, но полученные организмом при заболевании повреждения могут спровоцировать смертельный исход.

Методы машинного обучения (МО) активно применяются для построения ПМ на основе медицинских данных. Это обусловлено рядом факторов. Во-первых, классические статистические методы опираются на строгие математические предположения, например, о виде распределения признака в популяции, пропорциональности рисков, что часто нарушается в медицинских данных. Во-вторых, классические методы математической статистики плохо работают на неоднородных данных (информация представлена категориальными и количественными переменными), которые сильно коррелируют между собой. Недостатком подобных подходов является слабая интерпретируемость получаемых моделей, что является критическим аспектом в области обработки медицинских данных. Интерпретируемость моделей МО достигается

lasting at least 2 months and not explained by any other disease[1]. There is a more detailed classification of conditions after a SARS-CoV infection in the literature. Thus, post-acute COVID-19 is defined as persistent symptoms and/or delayed or long-term complications of SARS-CoV-2 infection within 4 weeks after the onset of symptoms [1]. The researchers further divide the disease into two categories: (1) subacute or ongoing symptomatic COVID-19, which includes symptoms and abnormalities, present for 4-12 weeks after the acute course of COVID-19; and (2) chronic or post-COVID-19 syndrome, which includes symptoms and abnormalities that persist or are present after 12 weeks from the onset of acute COVID-19 and are not associated with alternative diagnoses [2].

Post-COVID changes can affect various organs and systems of the human body, but one of the most affected target systems is the cardiovascular system [3, 4].

Involvement of the cardiovascular system, confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) of the heart, was observed in 78% of people who recovered from acute COVID-19 infection, regardless of pre-existing conditions, severity and course of initial manifestations of infection or the presence of previous cardiac symptoms [5]. Changes in the cardiovascular system after COVID-19 include myocarditis, arrhythmias, pericarditis, thromboembolism, myocardial infarction, sudden death, and heart failure [6, 7]. At the same time, even a moderate SARS-CoV-2 infection that did not require hospitalization led to pathological changes not only in the cardiovascular system, but also in other organs [8].

Currently, there is a sufficient amount of data in the literature that allows us to build prognostic models (PM) that can determine in what form the disease will progress and, therefore, help with further routing [9]. At the same time, there are no studies that describe the situation when acute symptoms have already been resolved, but the damage received by the body during the disease can provoke a fatal outcome.

Machine learning (ML) methods are actively used to build predictive models based on medical data. This is due to a number of factors. Classical statistical methods rely on strict mathematical assumptions, for example, the type of distribution of a trait in a population, the proportionality of risks, which is often violated in medical data. Classical methods of mathematical statistics do not work well on heterogeneous data (information is represented by categorical and quantitative variables), which strongly correlate with each other. The disadvantage of such approaches is the weak interpretability of the resulting models, which is a critical aspect in the field of medical data processing. Interpretability of ML models is achieved by finding informative predictors. F1-score metrics, specificity/sensitivity/accuracy, ROC-AUC analysis are widely used to assess the quality of models [10].

The purpose of this study was to identify, using ML methods, indicators with predictive value for determining the adverse outcome of subacute COVID-19. In our retrospective study, we analyzed routine clinical indicators obtained from patients during hospitalization. Then predictors of death were identified using ML.

[1] World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. (10.02.2025).

iml_f gZoh`^_gby bgnhjfZlb\guo ij_^bdlb\gmx p_gghklv ^ey hij_^_e_gby kf_j
hp_gdb dZq_kl\Z fh^_e_c rbjhdh bkihevamxlky f_ljbdb
) VFRUH ki_pbnbqghklv qm\kl\bl_evghklv lhqghklv
52& $8& ZgZeba > @
P_ev gZklhys_]h bkke_^h\Zgby \uy\e_gb_ ihdZaZ
l_e_c bf_xsbo ijh]ghklbq_kdmx p_gghklv hij_^_e
gby g_[eZ]hijbylgh]h bkoh^Z ih^hkljh]h &29,' <
ijh_^_gghf gZfb j_ljhki_dlb\ghf bkke_^h\Zgbb [ueb
ijhZgZebabjh\Zgu jmlbggu_ debgbq_kdb_ ihdZaZl_eb
ihemq_ggu_ m iZpb_glh\ ijb]hkiblZebaZpbb >Zeg_ k
ihfhsvx FH \uy\e_gu eZ[hjZlhjgu_ ihdZaZl_eb bf_
xsb_ ij_^bdlb\gmx p_gghklv ^ey hij_^_e_gby kf_j
l_evgh]h bkoh^Z

Material and Methods

7KH VWXG\ LQFOXGHG SHRSOH DGPLW
DIWHU SUHYLRXV VHYHUH &29,'
,QFOXVLRQ FULWHULD FRQ¿UPHG 3&5
PRQWKV SULRU WR KRVSLWDOL]DWLRQ
SQHXPRQLD WKH SUHVHQFH RI V\PSWRP
PRQLWRULQJ DJH RYHU \HDUV
([FOXVLRQ FULWHULRQ WKH DJH OHVV
5HWURVSHFWLYHO\ WKH SDWLHQWV ZHU
SDWLHQWV GLVFKDUJHG IURP WKH KRVS
LQ WKHLU VWDWH DQG SDWLHQWV GLHG
DYHUDJH DJH RI WKH SDWLHQWV ZDV \HD
&OLQLFDO H[DPLQDWLRQV ZHUH FRQGX
ZLWK WKH VWDQGDUGV RI VSHFLDOL]HG P
VHWWLQJ DQG FRUUHVSRQGHG WR WKH
7KHUPRPHWU\ ZDV SHUIRUPHG DW OHDVW
RL LVLWRQLF DQG GLDVWROLF EORRG SUH
VDWXUDWLRQ UHVSLUDWRU\ UDWH %5 K
ZHUH PHDVXUHG
7KH EORRG WHVW LQFOXGHG WKH GHWH
RI HU\WKURF\WHV SODWHOHWV OHXNRF\W
HU\WKURF\WH VHGLPHQWDWLRQ UDWH (65
DV KHPRJORELQ DQG KHPDWRFULW LQGL
ZDV SHUIRUPHG RQ WKH 6\VPH[;1 GH
7KH ELRFKHPLFDO EORRG WHVW LQFOXG
RI XUHD FUHDWLQLQH & UHDFWLYH SUR
DPLQRWUDQVIHUDVH $67 $ODQLQH DPLQR
ZDV SHUIRUPHG RQ DQ $UFKLWHFW F E
86$ DSDQ
7KH DQDOLVLV RI WKH EORRG FRDJXODV
WKH GHWHUPLQDWLRQ RI ¿EULQRJHQ DFW
7LPH $377 DQG ,15 6\VPH[&6 L -DSDQ
9HQRXV EORRG ZDV WDNHQ LQ WKH PR
VWRPDFK IURP WKH XOQDU YHLQ LQ DQ DP
ZLWK : (7$
0/ PHWKRGV DUH D SRZHUIXO WRRO IRU
GDWD LQ RUGHU WR EXLOG 30 $ VHTXHQFH
RI SUHSURFHVVLQJ GLPHQVLRQDOLW\ UHG
LWV YDOLGDWLRQ DQG WKH DOORFDWLRQ
WKH 0/ SLSHOLQH 7KH PDQGDWRU\ HOHPH
WKH FUHDWLRQ RI D 30 DQG LWV YDOLGDV
DUH RSWLRQDO 0/ PHWKRGV JHQHUDWH 3
PDUNHG XS E\ H[SHUWV ZKLFK IRUP D WU
TXDOLW\ FRQWURO RI WKH WUDLQHG PRG
RI H[DPSOHV WKDW GLG QRW SDUWLFLSDV
VDPSOH
,Q WKLV ZRUN WKH PHWKRG RI ¿OOLQJ
LQFRPSOHWH GDWD LV XVHG DV D SUHOL
$ ZLGH UDQJH RI PHWKRGV IRU ¿OOLQJ LQ
CLWHUDWXUH EXW WKH FKRLFH RI WKH EH
GDWD *LYHQ WKH UHODWLYHO\ VPDOO VL
VWXG\ D VLPSOH PHWKRG RI ¿OOLQJ LQ
WKHUH DUH IHZ JDSV OHVV WKDQ SHUF
YDOXHV DUH ¿OOHG LQ RWKHUZLVH WKH
UHPRYHG IURP FRQVLGHUDWLRQ
5HGXFWLRQ RI LQSXW GDWD GLPHQVLRQ
WKHVH PHWKRGV WUDQVIRUP WKH RULJLQ
PRPSOLFDWH LQWHUSUHWDELOLW\
7KH FUHDWLRQ RI 30 ZDV LPSOHPHQWHG
DV WKH VXSSRUW YHFWRU PDFKLQH UDQ
JUDGLHQW ERRVWLQJ 7KH FKRLFH RI WKH
WR WKH QHHG WR VROYH WKH SUREOHP R
SUHGLFWRUV VLJQV $OO RI WKH DERY
EXLOW LQ DELOLW\ WR GHWHUPLQH WK

Materials and Methods

ʃ Ols ʝtɕɗ0dz ɗ dʒʝlstsн r

< bkke_^h\Zgb_ [ueb \dexq_gu q_eh_d]hkib
lZebabjh\Zgguo \ debgbdb Kb[=FM ihke_^h\Zgb_ ihkib
jZg__ \ ly`_ehc nhjf_ &29,' kh]eZkgh fZjrimlb
aZpbb ml_j`^_gghc >_iZjlZf_glhf a^jZhhgjZg_gby
Lhfkdhc h[eZklb GZ fhf_gl]hkiblZebaZpbb \k_ iZpb_g
lu bf_eb hljbpZl_evguc &29,' IPJ l_kl
Djbl_jbb \dexq_gby ih^l_j`^_gguc IPJ
&29,' \ l_q_gb_ f_k ^h]hkiblZebaZpbb \ kj_gl
]_gheh]bq_kdb_ ^Zggu_ k\b^_l_evkl\mxsb_ h_ij_g
k_gghc ig_\fhgbb gZebqb_ kbfilhfh\ lj_[mxsbo
gZ[ex^_gby \ klZpbhgZj_ \hajZkl klZjr_ e_l
Djbl_jbb bkdexq_gby \hajZkl f_g__ e_l
J_ljhki_dlb\gh iZpb_glu [ueb jZa^_e_gu gZ]jmr
iu iZpb_glh\ dhlhju_ [ueb \uibkZgu ba klZpbhgZ
jZ k aZdexq_gb_f h[memqr_gbb khklhygby h_ iZpb_g
lZ mf_jrb_ \ i_jbh^]hkiblZebaZpbb Kj_^gbc \hajZkl
iZpb_glh\ khklZ\be]h^
Debgbq_kdb_ h[ke_^h\Zgby ijh\h^beb kh]eZkgh
klZg^ZjlZf hdZaZgby ki_pbZebabjh\Zgghc f_^bpbgkdhc
ihfhsb \ mkeh\byo klZpbhgZjZ \ khhl_lkl\bb k mxsZ
gh\e_gguf ^bZ]ghahf <k_f [hevguf g_ f_g__ ^\mo
jZa \ kmldb \uihegyeb l_jfhf_ljbx baf_jeb mjh\gb
kbklhebq_kdh]h K:> b ^bZklhebq_kdh]h ZlJ_jbZgghjh
^Z\e_gby >:> kZlmjZpbx djh\b qZklhlm \uoZl_evguo
^\b`_gbc Q>> qZklhlm k_j^_qguo khdjZs_gbc QKK b
imevkZ
H[sbc ZgZeba djh\b \dexqZe hij_^_e_gb_ qbkeZ
wjbljhpblh\ ljhf[hpblh\ e_cdhpblh\ bkke_^h\Zgb_
e_cdhpblZjgmx nhjfmem kdhjhklv hk_^Zgby wjbljhpb
lh\ KHW Z lZd`_ ihdZaZl_eb]_fh]eh[bgZ_ b_]_fZlh
djblZ :gZeba \uihegyeb gZ ijb[hj_ 6\VPH[;1
Yihgby < [bhobfbq_kdh_ bkke_^h\Zgb_ djh\b dhlh
jh_ ijh\h^beb gZ [bhobfbq_kdhf ZgZebaZlhj_ $UFKLWHFW
F KR: Yihgby \oh^beh hij_^_e_gb_ kh^_j`Zgby
fhq_\bgu dj_ZlbgbgZ K j_Zdlb\gh]h [_edZ_ KJ_ Zk
iZjlZlZfbghljZgkn_jZau :KL ZeZgbgZfbghljZgkn
jZau :EL
:gZeba kbkl_fu k_jlu\Zgby djh\b \dexqZe hij_^
e_gb_ nb[jbgh]_gZ Zdlb\bjh\Zggh_ qZklbggh_ ljhf[h
ieZklbgh\h_ \j_fy :QL< b f_`^mgZjh^gh_ gbjfZebah
\Zggh_ hlghr_gb_ FGH 6\VPH[&6 L Yihgby
<_ghagmx djh\v aZ[bjZeb mljhf gZlhsZd_bavehdl_\hc
_gu \ dhebq_kl_ fe klZ[bebabjh\Zeb D_W>l:
F_lh^u FH y\eyxlky fhsguf bgkljmf_glhf_ZgZ
ebaZ f_^bpbgkdbo ^Zgguo k p_evx ihkljh_gby ijh]gh
klbq_kdbo fh^_e_c Ihke_^h\Zl_evghklv Zelhjblfh\
khklhysZy ba ij_^\Zjbl_evghc h[jZ[hldb mf_gvr_gb
jZaf_jghklb kha^Zgb_ IF __ \Zeb^Zpby \u^_e_gb_ hg
nhjfZlb\guo ijbagZdh\ h[jZam_l dhg_c_j FH H[yaZ

10.29001/2073-8552-2025-40-1-199-208

[illegible]

< kha^Zgguo gZfb IF ij_^bdlhjZfb kf_jl evgh]h bkoh^Z ^ey f_lh^h\ kemqZcguc e_k b]jZ^b_glguc [mklbg] y\eyebkv fhq_\bgZ l_eZ ^ey f_lh^Z hihjguo _dlhjh\ dhebq pblh\ whabghnbeh\ b fhghpblh\ mjh_gv
<k_ ij_^klZ\e_ggu_ fh^_eb ijhreb \Zeb jZ[hlZggu_ 52& $8&]jZnbdb ihdZaZeb ih^]jZnbdhf \Zjbjm_l hl ^h Wlh]h dhc ij_^bdlb\ghc p_gghklb fh^_e_c jbk

[illegible]

>Zggu_ ebl_jZlmju k\b^_l_evkl\mxl h `_klv b bkoh^ aZ[he_\Zgby &29,' fh`gh ih j_amevlZlZf eZ[hjZlhjguo l_klh\ gZ]hkibl ZebaZpbb iZpb_glZ
GZb[he__ aZf_lgu_ baf_g_gby \ j_amevlZlZo jZlhjguo bkke_^h\Zgbc qZs_ gZ[ex^Zebkv \ayluo m ly`_euo b djblbq_kdb [hevguo f_g_gb_ ]_fZlheh]bq_kdbo iZjZf_ljh\ e_cdhpblha k m\_ebq_gb_f qbkeZ g_cljh [hpblhi_gby iheh`bl_evgh dhjj_ebjh\Zeh aZ[he_\Zgby L_g^_gpby d ih\ur_gbx KJ ijhdZevpblhgbgZ BE b kgb`_gbx Zev[mfbgZ Zev[mfbgZ qZklh gZ[ex^ZeZkv ijb ijh]j_kk e_]dh]h ^h ly`_eh]h djblbq_kdh]h khklhygb mf_jrbo iZpb_glh\ K_jbcgu_ baf_j_gby fh`gh bkihevah\Zlv ^ey ijh]ghabjh\Zgby e_\Zgby ly`_klb b kf_jlghklb > @
Baf_g_gby iZjZf_ljh\ k_jlu\Zgby djh\b e_ m^ebg_gb_ ijhljhf[bgh\h]h \j_f_gb mjh_gv ' ^bf_jZ b ih\ur_gguc mjh_gv [ueb qZklufb ©gZoh^dZfbª ijb ly`_ehf b m g_\u`b\rbo > @ >jm]b_ [bhfZjd_ju lZl^_]b^jh]_gZaZ E>= dj_ZlbgdbgZaZ \ g_kdhevdbo bkke_^h\Zgbyo [ueb k\yaZ djblbq_kdbfb khklhygbyfb b bo mjh\gb \ZxlkgZ g_[eZ]hijbylguc bkoh^ > @
< ijh_^_gghf gZfb bkke_^h\Zgbb ^_ gu_ k ihfhsvx f_lh^h\ FH kemqZcguc e_k b kdbc]jZ^b_glguc [mklbg] ihdZaZeb qlh agZq_gb_ bf_xl baf_g_gby ^\mo ihdZaZl fhq_\bgu b l_fi_jZlmju l_eZ F_lh^ hihjguo \uy\be ^jm]b_ ij_^bdlhju lhkdhevdm ^\Z sbo f_lh^Z kemqZcguc e_k b]jZ^b_glguc [mklbg] ihdZaZeb koh`b_ j_amevlZlu \Zeb ^Zggu_ ihemq_ggu_ k ihfhsvx f_lh^Z _dlhjh\ lh^h[guc ih^oh^ \u[hjZ IF]jZnbdh\ qZklh bkihevam_lky ijb hp_gd_ ^Zgguo kl_ggh]h bgl_ee_dlZ > @
Ih\ur_ggZy l_fi_jZlmjZ l_eZ y\ey_lky e_f ly`_klb bffmgh\hkiZebl_evgh]h hl\_lZ &29,' b y\ey_lky ij_^bdlhjhf ly`_eh]h [he_\Zgby b kf_jlghklb > @ J_amevlZlu ^h\Zgby kh]eZkmxlky k jZg__ k^_eZggufb lhf qlh ih\ur_gb_ l_fi_jZlmju l_eZ fh`_l [ul d_jhf ijh]ghklbq_kdb g_[eZ]hijbylgh]h \Zjb gby ih^hkljh]h &29,'
Fhq_\bgZ ± wlh hkgh\ghc dhg_qguc ijh [_edh\ y\eyxsbcky obfbq_kdhc nhjfhc \u\h^blky ba hj]ZgbafZ < ih\ur_gguo dhg wlhl f_lZ[hebl ijhy\ey_l k\hckl\Z lhdkbgZ s_]h ih\j_`^Zxs__ ^_ckl\b_ gZ hj]Zgu b gbafZ Fhq_\bgZ hdZau\Z_l lhdkbq_kdh_ ^_ckl\b_ gZ

,Q RXU VWXG\ WZR SUHGLFWLYH PRGHOV OHDUQLQJ PHWKRGV ± UDQGRP IRUHVW D FRRVWLQJ VKRZHG WKDW FKDQJHV LQ WZR DQG ERG\ WHPSHUDWXUH KDYH SURJQRVW YHFWRU PDFKLQH LGHQWL¿HG RWKHU SU SUHYLRXV PHWKRGV UDQGRP IRUHVW DQ ERRVWLQJ VKRZHG VLPLODU UHVXOWV DFFRXQW WKH GDWD REWDLQHG XVLQJ VX VLPLODU DSSURDFK WR VHOHFWLQJ D SUH RIWHQ XVHG ZKHQ DVVHVVLQJ GDWD XVLQ PHWKRGV > @
(OHYDWHG ERG\ WHPSHUDWXUH LV DQ LQ RI WKH LPPXQH LQÀDPPDWRU\ UHVSRQVH DQG LV D SUHGLFWRU RI VHYHUH GLVHDVH UHVXOWV RI RXU VWXG\ DUH FRQVLVWHQ FRQFOXVLRQV WKDW DQ LQFUHDVH LQ ERG PDUNHU RI D SURJQRVWLFDOO\ XQIDYRUD &29,'
8UHD LV WKH PDLQ HQG SURGXFW RI SU LV WKH FKHPLFDO IRUP LQ ZKLFK QLWURJ ERG\ ,Q HOHYDWHG FRQFHQWUDWLRQV WKH SURSHUWLHV RI D WR[LQ WKDW KDV RUJDQV DQG WLVVXHV RI WKH ERG\ 8UH RQ WKH JDVWURLQWHVWLQDO WUDFW SU WKH HSLWKHOLDO EDUULHU DQG DOWHUL NLGQH\V LQGLUHFWO\ SURPRWLQJ UHQDO LQÀDPPDWLRQ RQ EORRG SUHVVXUH FDUEDP\ODWLRQ RI HU\WKURSRLHWLQ DQ V\VWHP > @
+LJK XUHD OHYHOV DUH REVHUYHG LQ GLVHDVH LQ WKH DGYDQFHG VWDJHV RI LQFUHDVHV WKH ULVN RI DGYHUVH FDUGL -XUXV RI SDWLHQWV KDV D KLJK OHYHO GXH WR LWV FDSDFLW\ OLSRSURWHLQV F/'/ FRQYHUVLRQ RI XUHD DQG OHDGV WR HQGRWKHOLDO G\VIXQFWLRQ DQG DFFHOH DWKHURJHQHVLV > @
,W LV NQRZQ WKDW H[SRVXUH WR XUHD L VSHFLHV LQ WKH HQGRWKHOLDO FHOOV DUWHULHV ZKLFK OHDGV WR WKH DFWLY F\WRNLQHV DQG LQDFWLYDWLRQ RI WKH 3*,'H\ F\QWKDVH LQ WKH HOHYHO RI DQG WKH H[SUHVVLRQ RI LQÀDPPDWRU\ PD ,Q DQ LQ YLWUR VWXG\ XUHD FDXVHG D RI HQGRWKHOLDO FHOO SUROLIHUDWLRQ DQG DSSHDUHG WR EH D SRWHQWLDO VW PHFKDQLVP (QG07 ,Q UHDUUDQJHPHQW RI DFWLQ ¿ODPHQWV D WKH H[SUHVVLRQ RI PDWUL[PHWDOORSURW FKDQJHV LQ WKH OHYHO RI RWKHU (QG07 ¿EUREODVW DQG FROODJHQ ,9 $IWHU H FHOO FXOWXUH WR XUHD WKH H[SUHVVL GLIIHUHQWLDWLRQ PDUNHUV ''$+ DQG Y %RWK VSRWV KDYH EHHQ GLUHFW ,W VKRXOG EH QRWHG WKDW LQ RXU SDWLHQWV GLG QRW KDYH D KLVWRU\ R /LWHUDWXUH GDWD VXJJHVWV WKDW PDQ ZLWK &29,' VX൵HU IURP NLGQH\ GDPDJH SURWHLQXULD KHPDWXULD RU DFXWH N LV SDUWLFXODUO\ FRPPRQ DPRQJ VHYHUH SDWLHQWV ZLWK &29,' DQG LV D SHUFHQ SDWKRSK\VLRORJ\ RI $., LQ &29,' LV XQF RI NLGQH\ SDWKRSK\VLRORJLFDO H[DPLQDWLRQ R

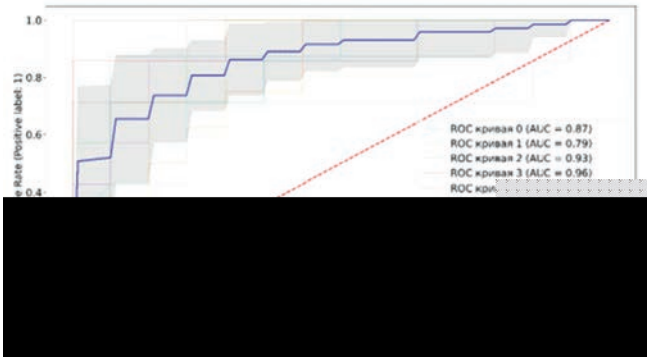
(А)

(Б)

(В)

Рис. 1. Наиболее информативные предикторы риска для методов опорных векторов (а), случайный лес (б), стохастический градиентный бустинг (в)

(А)



(Б)

(В)

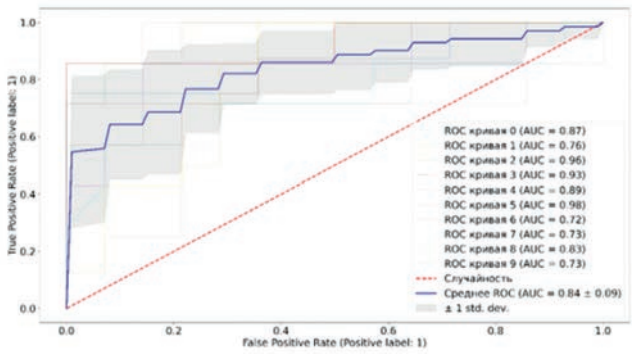


Рис. 2. ROC-AUC анализ для методов опорных векторов (а), случайный лес (б), стохастический градиентный бустинг

желудочно-кишечный тракт (способствуя разрушению эпителиального барьера и изменению микробиома), почки (косвенно способствуя почечному фиброзу), адипоциты (индуцируя резистентность к инсулину), компоненты крови (вызывая карбамилирование эритропоэтина) и сердечно-сосудистую систему [18].

Высокие уровни мочевины наблюдаются у пациентов с заболеваниями почек на стадии развития почечной недостаточности, что повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У этой группы больных отмечается высокий уровень карбамилированных липопротеинов низкой и высокой плотности (цЛПНП, цЛПВП), что является следствием уремии, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ускоряет процессы атерогенеза [19].

Известно, что воздействие мочевины индуцирует выработку активных форм кислорода в эндотелиальных клетках аорты и артерий человека, что приводит к активации провоспалительных цитокинов и инактивации антиатеросклеротического фермента PGI2-синтазы, изменению уровня митохондриальных белков и экспрессии воспалительных маркеров [17].

В исследовании in vitro мочевина вызывала снижение скорости пролиферации эндотелиальных клеток через 72 ч воздействия и, по-видимому, являлась потенциальным стимулом эндотелиально-мезенхимального перехода (EndMT), а также индуцировала перестройку актиновых филаментов, значительное увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 (MMP-2) и изменение уровня других биомаркеров EndMT (кератин, фибриллин-2 и коллаген IV). После воздействия на культуру эндотелиальных клеток мочевины снижалась экспрессия диметиларгининдиметиламиногидролазы (DDAH) и вазорина. Оба белка были напрямую связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследованиях in vitro и in vivo [20].

Следует отметить, что погибшие пациенты не имели в анамнезе хронической почечной недостаточности. Данные литературы свидетельствуют о том, что многие госпитализированные пациенты с COVID-19 страдают поражением почек в виде протеинурии, гематурии или острой почечной недостаточности (ОПН). ОПН особенно распространена среди тяжелых и критически больных пациентов с COVID-19 и является предиктором смертности. Патофизиология ОПН при COVID-19 не ясна. Ранние отчеты о гистопатологическом исследовании аутопсийной ткани почки показывают вирусные частицы SARS-CoV-2 в клетках почечных канальцев и подоцитах, что свидетельствует о прямой вирусной инфекции, а также об остром некрозе канальцев; также возможны рабдомиолиз и гломерулопатия [21]. Вероятно, повышение уровня мочевины являлось пусковым механизмом, ведущим к эндотелииту и последующему инфаркту миокарда до того, как развилась ОПН.

Заключение

Использование трех методов МО с последующим голосованием позволило выявить два предиктора неблагоприятного исхода при подостром течении COVID-19. Мы впервые показали, что повышение уровня мочевины имеет неблагоприятное прогностическое значение; при этом причиной смерти пациентов явился инфаркт миокарда.

show SARS-CoV-2 viral particles in renal tubular cells and podocytes, suggesting direct viral infection, as well as acute tubular necrosis, rhabdomyolysis, and glomerulopathy may also occur [21]. It is possible that elevated urea levels were the trigger leading to endothelitis and subsequent myocardial infarction before AKI developed.

Conclusion

The use of three ML methods with subsequent voting allowed identifying two predictors of an unfavorable outcome in post-acute COVID-19. We have shown for the first time that an increase in urea levels has an unfavorable prognostic value, while the cause of death of patients is myocardial infarction.

Литература / References

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601–615. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z
2. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J.* 2021;372:136–139. https://doi.org/10.1136/bmj.n136
3. Maestre-Muñiz M.M., Arias Á., Mata-Vázquez E., Martín-Toledano M., López-Larramona G., Ruiz-Chicote A.M. et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J. Clin. Med*. 2021;10(13):2945–2949. https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.006
4. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med*. 2022;28(3):583–590. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3
5. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265–1273. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557
6. Stokes E., Zambrano L., Anderson K., Marder E., Raz K., El Burai F. et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2020;69:759. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2
7. John K.J., Mishra A.K., Ramasamy C., George A.A., Selvaraj V., Lal A. Heart failure in COVID-19 patients: critical care experience. *World J. Virol*. 2022;11:1–19. https://doi.org/10.5501/wjv.v11.i1.1
8. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol*. 2022;23(2):94–202. https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y
9. Ji M., Yuan L., Shen W., Lv J., Li Y., Li M. et al. Characteristics of disease progress in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Epidemiology and infection*. 2020;148:94–97. https://doi.org/10.1017/S0950268820000977
10. Collett D. Modelling survival data in medical research (4th ed.). New York: Chapman and Hall/CRC. 2023:556. https://doi.org/10.1201/9781003282525
11. Vrazhnov D., Mankova A., Stupak E., Kistenev Y., Shkurinov A., Cherkasova O. Discovering glioma tissue through its biomarkers' detection in blood by raman spectroscopy and machine learning. *Pharmaceutics.* 2023;15(1):203–215. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010203
12. Gong J., Dong H., Xia Q.S., Huang Z.Y., Wang D.K., Zhao Y. et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect. Dis*. 2020;20(1):963. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05681-5
13. Liao D., Zhou F., Luo L., Xu M., Wang H., Xia J. et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671–e678. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9
14. Bloom P.P., Meyerowitz E.A., Reinus Z., Daidone M., Gustafson J., Kim A.Y. Liver Biochemistries in Hospitalized Patients With COVID-19. *Hepatology*. 2021;73(3):890–900. https://doi.org/10.1002/hep.31326
15. Bashir S., Almazroi A., Ashfaq A., Almazroi A., Khan F. A knowledge-based clinical decision support system utilizing an intelligent ensemble voting scheme for improved cardiovascular disease prediction. *IEEE Access*. 2021;9:130805–130822. https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3110604

16. Fathima M.D., Samuel S., Natchadalingam R., Kaveri V. Majority voting ensembled feature selection and customized deep neural network for the enhanced clinical decision support system. *International Journal of Computers and Applications*. 2022;44(10):991–1001. https://doi.org/10.1080/1206212X.2022.2069643
17. Tharakan S., Nomoto K., Miyashita S., Ishikawa K. Body temperature correlates with mortality in COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020;24:298. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03045-8
18. Lau W.L., Vaziri N.D. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin. Sci*. (Lond). 2017;131(1):3–12. https://doi.org/10.1042/CS20160203
19. d'Apolito M,. Colia A.L., Manca E., Pettoello-Mantovani M., Sacco M., Maffione A.B., Brownlee M., Giardino I. Urea memory: transient cell exposure to urea causes persistent mitochondrial ROS production and endothelial dysfunction. *Toxins* (Basel). 2018;10(10):410. https://doi.org/10.3390/toxins10100410
20. Colombo G., Altomare A., Astori E., Landoni L., Garavaglia M.L., Rossi R. et al. Effects of Physiological and Pathological Urea Concentrations on Human Microvascular Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;24(1):691. https://doi.org/10.3390/ijms24010691
21. Ertuğlu L.A., Kanbay A., Afşar B., Elsürer Afşar R., Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk. Toraks*. 2020;68(4):407–418. https://doi.org/10.5578/tt.70010

Информация о вкладе авторов

Долгалев И.В. – планирование исследования, клинические исследования, подготовка рукописи.
Вражнов Д.А. – анализ данных, подготовка рукописи.
Толмачев И.В. – написание текста, поиск литературы.
Старикова Е.Г. – написание текста, составление списка литературы, поиск литературы.
Каверина И.С. – сбор данных, поиск литературы.
Завьялова М.В. – концепция исследования, рецензирование рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Dolgalev I.V. – research design, clinical studies, manuscript preparation.
Vrazhnov D.A. – data analysis, manuscript preparation.
Tolmachev I.V. – writing the text, literature search.
Starikova E.G. – writing the text, compilation of a literature list, literature search.
Kaverina I.S. – data acquisition, literature search.
Zavyalova M.V. – research concept, manuscript review.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Долгалёв Игорь Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0003-2658-0181.

E-mail: dolgalev.iv@ssmu.ru.

Вражнов Денис Александрович, научный сотрудник Научно-технологического центра «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ, Томск, http://orcid.org/0000-0002-6915-6156.

E-mail: vrazhnov.da@ssmu.ru.

Толмачев Иван Владиславович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель Научно-технологического центра «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ, Томск, Россия; ведущий научный сотрудник, отдел научных основ организации здравоохранения, ЦНИИОИЗ, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-2888-5539.

E-mail: tolmachev.iv@ssmu.ru.

Старикова Елена Григорьевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, Научно-технологический центр «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0002-8899-0795.

E-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

Каверина Ирина Сергеевна, научный сотрудник, Научно-технологический центр «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0001-9748-482X.

E-mail: kaverina.is@ssmu.ru.

Завьялова Марина Викторовна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии СибГМУ, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0001-9429-9813.

E-mail: zavyalova.mv@ssmu.ru.

Старикова Елена Григорьевна,
e-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

Поступила 28.05.2024;
рецензия получена 09.12.2024;
принята к публикации 10.02.2025.

Information about the authors

Igor V. Dolgalev, Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department of Faculty Therapy with a course in Clinical Pharmacology of SSMU, Tomsk, http://orcid.org/0000-0003-2658-0181.

E-mail: dolgalev.iv@ssmu.ru.

Denis A. Vrazhnov, Research Scientist, Scientific and Technological Center “Digital Medicine and Cyberphysics” of SSMU, Tomsk, http://orcid.org/0000-0002-6915-6156.

E-mail: vrazhnov.da@ssmu.ru.

Ivan V. Tolmachev, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of Scientific and Technological Center “Digital medicine and cyberphysics” of SSMU, Tomsk; Senior Research Fellow, Division of Health Sciences, Russian Research Institute of Health, Moscow, http://orcid.org/0000-0002-2888-5539.

E-mail: tolmachev.iv@ssmu.ru.

Elena G. Starikova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scintist, Scientific and Technological Center “Digital Medicine and Cyberphysics”, SSMU, Tomsk, http://orcid.org/0000-0002-8899-0795.

E-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

Irina S. Kaverina, Research Scientist, Scientific and Technological Center “Digital medicine and cyberphysics” of SSMU, Tomsk, Russia, http://orcid.org/0000-0001-9748-482X.

E-mail: kaverina.is@ssmu.ru.

Marina V. Zavyalova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, SSMU, Tomsk, http://orcid.org/0000-0001-9429-9813.

E-mail: zavyalova.mv@ssmu.ru.

Elena G. Starikova, e-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

Received 28.05.2024;
review received 09.12.2024;
accepted for publication 10.02.2025.