

Оценка смертности от COVID-19

Научная справка

4 августа 2020 г.



Всемирная организация
здравоохранения

Общая информация

Важной характеристикой инфекционного заболевания, в частности вызванного таким новым возбудителем, как SARS-CoV-2, является его тяжесть, конечным показателем которой является его способность приводить к смерти. Показатели летальности помогают установить тяжесть заболевания, определить уязвимые группы населения и оценить качество медицинской помощи.

Оценка доли зараженных лиц, умирающих от заболевания, производится по двум показателям. Первым показателем является коэффициент смертности от инфекции (infection fatality ratio, IFR), представляющий собой долю умерших от общего числа инфицированных лиц. Вторым показателем является коэффициент летальности (case fatality ratio, CFR), который отражает долю умерших среди лиц с подтвержденным диагнозом.

Для точного определения IFR необходимо иметь полное представление о количестве зараженных и умерших в результате болезни лиц. Соответственно, на нынешних ранних этапах пандемии в большинстве случаев оцениваются коэффициенты летальности, определяемые на основе приблизительных вычислений исходя из количества случаев, выявленных в ходе эпиднадзора, в результате чего оценки CFR по различным странам варьируются в широких пределах, от менее 0,1% до более 25%.

Показатели реальной интенсивности передачи COVID-19, как и многих других инфекционных заболеваний, часто оказываются заниженными ввиду того, что значительная доля зараженных лиц не выявляется, поскольку они либо не наблюдают у себя симптомов болезни, либо наблюдают слабые симптомы и, как правило, не обращаются в медицинские учреждения [1,2]. Иногда за медицинской помощью и диагностикой реже обращаются не получающие должного внимания или недостаточно охваченные услугами группы населения. Тенденция к недовыявлению случаев заболевания может усугубляться в период эпидемии на фоне ограниченной мощности диагностических учреждений, обслуживающих исключительно лиц с тяжелым течением болезни и представителей приоритетных групп риска (в частности, контактирующих с больными медицинскими работниками, пожилых лиц и коморбидных пациентов) [3,4]. Нельзя также исключить случаев неправильной постановки диагноза, при которых жалобы пациента принимаются за другое заболевание с аналогичной клинической картиной, например грипп.

Различия в смертности между различными группами населения и странами служат важными косвенными показателями относительного риска смерти от заболевания, которые учитываются при принятии политических решений о распределении ограниченных медицинских ресурсов в ходе продолжающейся пандемии COVID-19. Настоящий документ призван содействовать странам в максимально корректной и точной оценке CFR и по возможности IFR с пониманием потенциально влияющих на такие оценки систематических ошибок.

Примечание: употребление терминов

Сокращение CFR, употребляемое в значении показателя количества смертей среди всех заболевших лиц, как правило, расшифровывается как “case fatality rate” [дословно «частота летальности случаев» – прим. пер.], хотя данное выражение, строго говоря, некорректно, поскольку термин “rate” [темпы, частота] предполагает временной аспект, который отсутствует в понятии CFR. Некоторые авторы пытаются исправить данную неточность, пользуясь термином “case fatality proportion” [доля летальных случаев] либо термином “case fatality ratio” [коэффициент летальности], предполагая, что числитель не обязательно представляет собой подмножество знаменателя (в соответствии с определением понятия «доля»). Реже употребляемый термин “case fatality risk” [риск летальности случаев] является корректным только в том случае, когда известна длительность клинического течения заболевания. Для целей настоящего документа используется термин “case fatality ratio” – коэффициент летальности.

Определения случаев заболевания COVID-19 и смерти от нее

Страны используют различные подходы к определению случаев заболевания COVID-19. Поэтому в любой используемой для расчета коэффициента летальности формуле значения числителя и знаменателя будут различаться в зависимости от того, как они определяются. ВОЗ рекомендует использовать определения случаев для целей эпиднадзора, приведенные во временных рекомендациях ВОЗ по ведению глобального эпиднадзора в отношении COVID-19 [5].

Смерть от коронавирусной инфекции COVID-19 для целей эпиднадзора определяется как смерть, наступившая в результате клинически установленного заболевания, подтвержденного либо определенного как вероятное, если нет четко установленной альтернативной причины смерти, которая не может быть связана с заболеванием COVID-19 (например, травмы). При этом между болезнью и смертью не должно быть периода полного выздоровления от COVID-19 [6].

Расчет IFR

Истинная тяжесть заболевания может описываться коэффициентом смертности от инфекции.

$$\text{Коэффициент смертности от инфекции (IFR, в \%)} = \frac{\text{Количество случаев смерти от заболевания}}{\text{Количество зараженных лиц}} \times 100$$

Важным методом оценки истинной численности зараженных лиц является серологическое тестирование репрезентативной случайной выборки населения для получения данных об экспозиции патогена [7,8,9]. Такие серологические обследования в настоящее время активно проводятся в различных странах мира [10] и в ряде случаев указывают на значительные масштабы недовыявления случаев на данный момент, при этом расчетные значения IFR, как правило, лежат в диапазоне от 0,5% до 1% [10–12].

Поскольку проведение серологических обследований требует значительных затрат с точки зрения времени и ресурсов, во многих ситуациях они не могут проводиться своевременно или вообще невозможны. Тем не менее мониторинг тяжести заболевания в режиме реального времени остается крайне актуальной задачей. В указанных ситуациях необходимо проводить расчеты на основе имеющихся данных текущего эпиднадзора, как правило, представляющих собой временные ряды дезагрегированных данных о случаях заболевания и смерти от него.

Расчет CFR

Коэффициент летальности (CFR) определяется как доля лиц с диагностированным заболеванием, умерших в результате этого заболевания, и, таким образом, позволяет судить о тяжести болезни среди выявленных пациентов.

$$\text{Коэффициент летальности (CFR, в \%)} = \frac{\text{Количество умерших от заболевания}}{\text{Количество подтвержденных случаев заболевания}} \times 100$$

Достоверные значения CFR, позволяющие оценить смертоносность вспышки и эффективность всего комплекса реализованных мер по охране здоровья населения, обычно могут быть получены по окончании вспышки, после наступления исхода заболевания у всех пациентов (смерти или выздоровления затронутых вспышкой лиц). Однако в разгар эпидемии данные расчеты могут оказаться недостоверными, поскольку основаны на двух допущениях:

Допущение 1: в течение вспышки вероятность выявления случаев заболевания и смерти сохраняется примерно на одном уровне.

Как правило, в ходе эпиднадзора на ранних этапах вспышки в приоритетном порядке учитываются пациенты, обращающиеся за медицинской помощью, а более легкие и асимптоматические случаи регистрируются реже, что ведет к завышению расчетных значений CFR; данное завышение может сократиться по мере расширения масштабов диагностики и активного поиска случаев. Один из способов учета данного фактора состоит в исключении из анализа тех случаев, которые имели место до внедрения надежных механизмов эпиднадзора, в том числе четких определений случаев (данный метод называется левосторонним цензурированием).

Допущение 2: у всех выявленных пациентов исход заболевания уже наступил (т.е. зарегистрированные пациенты либо выздоровели, либо умерли).

В ходе продолжающейся эпидемии некоторые из уже зарегистрированных активных случаев заболевания могут впоследствии закончиться летальным исходом, в результате чего показатель CFR, рассчитанный до наступления смерти соответствующих пациентов, окажется заниженным. Данный эффект усиливается в условиях быстрого распространения эпидемии (например, на этапе экспоненциального роста заболеваемости COVID-19).

Расчет CFR в процессе эпидемии

Значение CFR, рассчитанное по вышеприведенной формуле в ходе продолжающейся эпидемии, имеет характер условной оценки, на которую влияют задержки с поступлением отчетности о случаях заболевания и смерти [13]. Этим объясняется широкий разброс оценок CFR на различных этапах эпидемии; который сокращается по мере наступления исходов по активным случаям, позволяя получить более согласующиеся между собой окончательные оценки CFR.

Один из простых методов уменьшения систематических ошибок, обусловленных промежутком времени между регистрацией случаев и наступлением исходов в ходе продолжающейся вспышки, заключается в анализе только завершенных случаев.

$$\text{Коэффициент летальности (CFR, в \%)} = \frac{\text{Количество умерших от заболевания}}{\text{Количество умерших от заболевания} + \text{Количество выздоровевших после заболевания}} \times 100$$

Этот метод, однако, не позволяет устранить все систематические ошибки, связанные с задержками в получении отчетности. Например, на оценку могут влиять различия в продолжительности болезни до наступления ее исхода. Если в общей массе заболевших летальные исходы наступают быстрее случаев выздоровления, расчет CFR может оказаться завышенным. Если верно обратное, то возможно завышение оценки. В таких случаях могут применяться более сложные подходы, позволяющие прогнозировать будущие исходы заболевания среди активных случаев при помощи статистических методов на основе значений вероятности в отношении ранее имевших место исходов, в том числе модифицированный вариант процедуры анализа выживаемости Каплана-Мейера [14,15]. Два существенных недостатка таких подходов заключаются в том, что, во-первых, они обычно требуют данных индивидуального уровня, которые сложнее получить в режиме агрегированного подсчета случаев заболевания и смерти в режиме реального времени; а во-вторых, они менее просты в применении и, как правило, требуют использования сложных статистических методов.

Учет групп риска

По многочисленным данным, на тяжесть течения COVID-19 влияют возраст, пол и сопутствующие заболевания [10,16,17]; имеются также некоторые сведения о значимости других независимых факторов риска, таких как этническая принадлежность [18]. При любой попытке выведения единого показателя летальности среди населения неизбежно игнорируются базовые различия между различными группами риска, а также систематическая погрешность, возникающая в результате их неодинакового распределения внутри различных групп населения и между ними [19]. Этим объясняется необходимость расчета риска летальности для конкретных подвергающихся риску групп, что позволяет более точно описать истинные тенденции летальности в общей массе населения.

Возможные систематические ошибки, связанные с выявлением случаев заболевания и смерти

Такие систематические ошибки могут различаться в зависимости от этапа вспышки и включают в себя следующие.

- В начале вспышки с большей вероятностью выявляются тяжелые случаи и случаи с летальным исходом. Пациенты с тяжелой формой болезни чаще обращаются в медицинские учреждения и получают подтвержденный диагноз в результате лабораторного исследования.
- Задержки с получением отчетности по случаям смерти могут приводить к занижению расчетных значений CFR.
- Случаи заболевания COVID-19 и смерти от нее вне медицинских учреждений могут не выявляться или регистрироваться с опозданием в результате неправильного установления причины заболевания.
- Если вероятность регистрации случаев смерти выше, чем вероятность регистрации выздоровления, расчетное значение CFR будет завышенным. В противном случае оно занижается.

Хотя систематические ошибки при выявлении случаев смерти случаются реже, выявление всех случаев смерти и правильное установление их причин представляется малоосуществимым.

Заключение

В период пандемии COVID-19 отмечаются широкие расхождения в упрощенных и потенциально вводящих в заблуждение оценках CFR. Проведение сравнений между странами является сложной задачей по целому ряду причин. Различные страны с большей или меньшей вероятностью выявляют и регистрируют все случаи смерти от COVID-19. Кроме того, они могут пользоваться различными определениями случаев и стратегиями в отношении тестирования либо по-разному осуществлять подсчет случаев (например, не диагностируя или исключая из статистики легкие случаи заболевания). Расхождения значений CFR может отчасти объясняться также различными подходами к учету временных лагов. Определенную роль могут играть и различия в качестве оказываемой помощи и лечебных мероприятиях, осуществляемых на различных стадиях болезни. Наконец, страны нередко различаются по основным характеристикам пациентов (например, возрасту, полу, этнической принадлежности и сопутствующим заболеваниям).

Литература

1. Kim G-U, Kim M-J, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26: 948.e1–948.e3.
2. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94: 154–155.
3. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, Ichii H, Bania J, Khosrawipour V. Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology.* 2020. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.05.015
4. Niehus R, De Salazar PM, Taylor AR, Lipsitch M. Using observational data to quantify bias of traveller-derived COVID-19 prevalence estimates in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis.* 2020;20: 803–808.
5. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный эпиднадзор за случаями заболевания COVID-19, вызванными инфицированием человека новым коронавирусом 2019 г. Размещено по адресу <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331506/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.6-rus.pdf>.
6. Всемирная организация здравоохранения. Международные методические рекомендации по удостоверению и кодированию COVID-19 в качестве причины смерти. Размещено по адресу https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19-20200420-RU.pdf.
7. Metcalf CJE, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J, et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet.* 2016;388: 728–730.
8. Kritsotakis E. On the Importance of Population-Based Serological Surveys of SARS-CoV-2 Without Overlooking Their Inherent Uncertainties. doi:10.20944/preprints202005.0194.v1.
9. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/serology-in-the-context-of-covid-19>
10. Perez-Saez FJ, Lauer SA, Kaiser L, Regard S, Delaporte E, Guessous I, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/S1473-3099(20)30584-3
11. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31304-0.
12. The infection fatality rate of COVID-19 in Stockholm – Technical report. Размещено по адресу <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/53c0dc391be54f5d959ead9131edb771/infection-fatality-rate-covid-19-stockholm-technical-report.pdf>.
13. Nishiura H, Klinkenberg D, Roberts M, Heesterbeek JA. Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases: a case study of an influenza pandemic. *PLoS One.* 2009;4(8):e6852. Published 2009 Aug 31. doi:10.1371/journal.pone.0006852.
14. Ghani AC, Donnelly CA, Cox DR, Griffin JT, Fraser C, Lam TH, et al. Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, emerging infectious disease. *Am J Epidemiol.* 2005;162: 479–486.
15. Lipsitch M, Donnelly CA, Fraser C, Blake IM, Cori A, Dorigatti I, et al. Potential Biases in Estimating Absolute and Relative Case-Fatality Risks during Outbreaks. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2015. p. e0003846. doi:10.1371/journal.pntd.0003846.
16. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020; 1–7.
17. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2020;65: 533–546.
18. Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EclinicalMedicine.* 2020;23: 100404.
19. Angelopoulos A, Pathak R, Varma R, Jordan MI. Identifying and Correcting Bias from Time- and Severity- Dependent Reporting Rates in the Estimation of the COVID-19 Case Fatality Rate. *SSRN Electronic Journal.* doi:10.2139/ssrn.3556644.

ВОЗ продолжает внимательно следить за ситуацией на предмет любых изменений, которые могут повлиять на данную научную справку. В случае изменения каких-либо факторов ВОЗ выпустит дополнительную обновленную информацию. В противном случае срок действия настоящей научной справки истекает через 2 года после даты публикации.

© Всемирная организация здравоохранения, 2020. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mortality/2020.1](https://www.who.int/publications/m/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief/Mortality/2020.1)