

УДК 616.98:578.834.1]-082.4-037-036.88
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-64-73>

Предикторы летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19

Малиновский В.А., Федосенко С.В., Семакин А.В., Диркс И.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л., Винокурова Д.А., Старовойтова Е.А., Агаева С.А., Нестерович С.В., Калюжин В.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Установить клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с тяжелым течением и летальностью у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное сравнительное исследование по данным 745 взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19 с 16.05.2020 по 30.09.2020 (Томск, Россия). Выполнено межгрупповое сравнение показателей, ROC-анализ, определение отношения шансов для оценки связи между факторами риска и исходом.

Результаты. С летальным исходом (ЛИ) ассоциированы возраст старше 62 лет, пневмония в течение года до COVID-19, наличие ≥ 3 сопутствующих патологий. Негативные предикторы исхода на момент госпитализации: одышка, диастолическое давление ≤ 80 и пульсовое давление более 48 мм рт. ст., SpO_2 менее 94% (и (или) снижение за госпитализацию до $\leq 89\%$). Лабораторные предикторы ЛИ при госпитализации: тромбоциты $\leq 183 \times 10^9/л$, нейтрофилы более $4,57 \times 10^9/л$, лимфоциты $\leq 1,08 \times 10^9/л$, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение более 4,8, аспартатаминотрансфераза более 39 ЕД/л, мочевины более 6,75 ммоль/л, лактатдегидрогеназа более 219 ЕД/л, альбумин крови ≤ 38 г/л, С-реактивный белок (СРБ) более 47 мг/л. При достижении пороговых значений в любой из периодов госпитализации с ЛИ ассоциировались: уровень СРБ в крови более 38 мг/л, ферритина более 648,6 мкг/л, D-димера более 731,11 нг/мл, лейкоцитов более $14,27 \times 10^9/л$, лимфоцитов $\leq 0,73 \times 10^9/л$, продолжительность оксигенотерапии более 3 сут, необходимость неинвазивной и инвазивной вентиляции легких ≥ 1 сут, потребность назначения глюкокортикостероидов более 1 сут, достижение общей курсовой дозы более 6 г по дексаметазону.

Заключение. Выявлены факторы, ассоциированные с ЛИ у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, биомаркеры, предикторы тяжелого течения, предикторы летального исхода

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

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

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8511 от 21.12.2020).

Для цитирования: Малиновский В.А., Федосенко С.В., Семакин А.В., Диркс И.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л., Винокурова Д.А., Старовойтова Е.А., Агаева С.А., Нестерович С.В., Калюжин В.В. Предикторы летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(4):64–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-64-73>.

Predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19

Malinovskiy V.A., Fedosenko S.V., Semakin A.V., Dirks I.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Vinokurova D.A., Starovoitova E.A., Agaeva S.A., Nesterovich S.V., Kalyuzhin V.V.

Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To determine clinical and laboratory factors associated with a severe course and lethality in hospitalized patients with COVID-19.

Materials and methods. A retrospective comparative study included data of 745 adult patients hospitalized with COVID-19 from 16.05.2020 to 30.09.2020 (Tomsk, Russia). The intergroup comparison of indices, ROC analysis, and determination of odds ratio to assess the association between risk factors and the outcome were performed.

Results. Age > 62 years, pneumonia within a year before COVID-19, and the presence of ≥ 3 comorbidities were associated with a fatal outcome (FO). Negative predictors of the outcome at the time of hospitalization included dyspnea, diastolic blood pressure ≤ 80 and pulse pressure > 48 mmHg, $SpO_2 < 94\%$ (and/or a decrease to $\leq 89\%$ throughout hospitalization). Laboratory predictors of FO at admission were platelets $\leq 183 \times 10^9 / l$, neutrophils $> 4.57 \times 10^9 / l$, lymphocytes $\leq 1.08 \times 10^9 / l$, neutrophil-to-lymphocyte ratio > 4.8, aspartate aminotransferase > 39 U / l, urea > 6.75 mmol / l, lactate dehydrogenase > 219 U / l, blood albumin ≤ 38 g / l, C-reactive protein (CRP) > 47 mg / l. When threshold values were reached during any of the hospitalization periods, FO was associated with CRP > 38 mg / l, ferritin > 648.6 $\mu g / l$, D-dimer > 731.11 ng / ml, white blood cells $> 14.27 \times 10^9 / l$, lymphocytes $\leq 0.73 \times 10^9 / l$, duration of oxygen therapy > 3 days, need for non-invasive and invasive ventilation ≥ 1 day, need for glucocorticoid administration > 1 day, reaching a total course dose > 6 mg for dexamethasone.

Conclusion. The factors associated with FO in hospitalized patients with COVID-19 were identified.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, biomarkers, predictors of severe disease, predictors of mortality

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 8511 of 21.12.2020).

For citation: Malinovskiy V.A., Fedosenko S.V., Semakin A.V., Dirks I.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Vinokurova D.A., Starovoitova E.A., Agaeva S.A., Nesterovich S.V., Kalyuzhin V.V. Predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):64–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-64-73>.

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19) в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике дала начало пандемии, которая нанесла огромный социально-экономический ущерб и продлилась более 3 лет. Первые волны пандемии характеризовались недостаточной готовностью и беспрецедентным коллапсом системы здравоохранения по всему миру, использованием лекарств с недостаточной доказательной эффективностью.

По состоянию на декабрь 2023 г. в мире зарегистрировано более 772 млн подтвержденных случаев заболевания и более 6,9 млн случаев смерти. Соглас-

но данным метаанализа 2022 г., самые высокие показатели кумулятивной избыточной смертности от НКИ зарегистрированы в Индии (4,07 млн), США (1,13 млн) и России (1,07 млн) [1].

Несмотря на действующие программы вакцинации, появление модифицированных вариантов вируса с менее опасным характером течения заболевания, распространение новых штаммов по всему миру сохраняет актуальной задачу борьбы с COVID-19. По мере получения большего количества данных проводится анализ, направленный на выявление уникальных биомаркеров, которые могут коррелировать с тяжестью COVID-19 и неблагоприятными исходами, с целью оказания надлежащей

медицинской помощи и снижения нагрузки на систему здравоохранения.

Целью данного исследования стало выявление клинико-лабораторных предикторов, увеличивающих шанс тяжелого течения и летальности пациентов с COVID-19 на раннем этапе госпитализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное сравнительное исследование, применен сплошной способ формирования выборки. В исследование включены данные медицинской документации 745 взрослых пациентов (мужчин 343 (46,0%) и женщин 402 (54,0%)) с подтвержденным методом полимеразной цепной реакции диагнозом COVID-19, проходивших лечение в респираторном госпитале (РГ) на базе клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск) в период с 16.05.2020 по 30.09.2020 (период циркуляции «дикого» штамма SARS-CoV-2 в России). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8511 от 21.12.2020).

Для всех пациентов РГ, согласно утвержденному алгоритму, выполнялся сбор данных анамнеза, результатов объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований в первые 48 ч с момента госпитализации с целью их динамической оценки и определения связи с исходом госпитализации. В зависимости от исхода госпитализации ретроспективно сформированы две сравниваемые группы. Основную группу составили пациенты, завершившие госпитализацию выпиской из стационара («выжившие», $n = 683$), группу сравнения – пациенты с летальным исходом (ЛИ, «умершие», $n = 62$).

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США), MedCalc 22.009 (Copy® MedCalc Software Ltd., Бельгия) и Microsoft® Excel® 2016 MSO (v. 2309 16.0.16827.20166, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы интерквартильного размаха Me (Q_{25} ; Q_{75}). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных частот (n (%)). Межгрупповое сравнение количественных показателей проводилось с использованием непараметрического статистического критерия – U -критерия Манна–Уитни, качественных – критерия χ^2 Пирсона.

Количественная оценка связи между определенным исходом заболевания и наличием фактора риска в выборке проводилась с использованием отношения шансов (OR). Результаты представлены в виде отношения шансов и границ 95%-го доверительного

интервала (95% ДИ). Результаты считались статистически значимыми, если 95% ДИ не содержал 1. Кроме того, была проведена оценка влияния факторов на шанс ЛИ с помощью ROC-анализа. Оценивалась площадь под кривой (AUC) с 95% ДИ, точка разделения по критерию Йодена, чувствительность и специфичность для этой точки. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и анамнестические факторы, характеризующие пациентов. Возраст в группе выживших пациентов составил 57 (43; 67) лет, в группе умерших – 73 (66; 81) года ($p < 0,001$). При этом возраст пациентов более 62 лет (AUC 0,804 (0,774; 0,832), $p < 0,001$) является фактором неблагоприятного исхода с чувствительностью 85,5% и специфичностью 65,6%.

Сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличались по гендерному распределению: основная группа – 316 мужчин (46,3%), 367 женщин (53,7%), группа сравнения – 27 мужчин (43,5%), 35 женщин (56,5%), $p = 0,681$. При этом пол пациентов также не влиял статистически значимо на исход госпитализации (OR 1,1 (0,7; 1,9)). Продолжительность болезни до госпитализации составила 6 (3; 9) сут в основной группе и 5 (1,5; 7,0) в группе сравнения ($p = 0,011$). По данным анализа, пневмония, перенесенная пациентами в год, предшествующий COVID-19, увеличивала шанс ЛИ почти в 15 раз (OR 14,9 (3,6; 61;6)).

В рамках амбулаторного лечения COVID-19 пациенты получали разнообразные группы лекарственных средств. В анализ включены записи только тех пациентов, для которых удалось уточнить данные приема препаратов на догоспитальном этапе. Так, антибактериальные препараты амбулаторно принимали 117 (17,1% из 683) больных основной группы и 10 (16,1% из 62) впоследствии умерших пациентов ($p = 0,840$), противовирусные препараты – 8 (36,4% из 22) больных из группы умерших и 146 (90,1% из 162) пациентов из основной группы ($p < 0,001$), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 8 (34,8% из 23) умерших и 82 (82% из 100) выживших больных. Прием противовирусных препаратов (умифеновир, интерферон альфа-2b, интерферон бета-1b, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, ритонавир + лопинавир, тилорон, римантадин, осельтамивир, меглюмина акридонацетат, кагоцел) и НПВП на догоспитальном этапе был ассоциирован со снижением шанса ЛИ примерно в 16 (OR 0,06 (0,02; 0,17)) и 9 (OR 0,11 (0,04; 0,32)) раз соответственно ($p < 0,050$).

На основании анализа сопутствующих заболеваний пациентов были сформированы группы заболеваний, увеличивающие шанс ЛИ и не влияющие на него. Так, к заболеваниям, повышающим шанс ЛИ, следует отнести ишемическую болезнь сердца – в 8 раз, эссенциальную артериальную гипертензию – в 5, сахарный диабет – в 2, хроническую сердечную недостаточность – в 5, анемию – в 4, цирроз печени – в 11, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ – в 11, нарушение мозгового кровообращения в анамне-

зе – в 9, алкоголизм – в 9, пролежни – в 9, сопутствующее онкологическое заболевание – в 6, неврологические расстройства – в 5 раз. Вторую группу составили заболевания, не увеличивавшие шанс ЛИ: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания печени, кроме цирроза, заболевания почек без снижения СКФ, наркомания (табл. 1).

В целом наличие не менее трех сопутствующих патологий ассоциировалось с наступлением ЛИ (AUC 0,821 (0,792; 0,848), $p < 0,001$) с чувствительностью 83,9% и специфичностью 64,3%.

Таблица 1

Характеристика коморбидной патологии пациентов				
Показатель	Основная группа (выжившие), n (%)	Группа сравнения (умершие), n (%)	p	OR (95% ДИ), $Me (Q_{25}; Q_{75})$
ИБС	160 (23,4%)	44 (71,0%)	<0,001	7,99 (4,49; 14,28)
Гипертоническая болезнь	386 (56,5%)	54 (87,1%)	<0,001	5,19 (2,43; 11,08)
Сахарный диабет	107 (15,7%)	16 (25,8%)	0,039	1,87 (1,02; 3,43)
ХСН	147 (21,5%)	36 (58,1%)	<0,001	5,05 (2,95; 8,63)
Бронхиальная астма	29 (4,3%)	3 (4,8%)	0,830	1,15 (0,34; 3,88)
ХОБЛ	27 (4,0%)	5 (8,1%)	0,127	2,13 (0,79; 5,74)
Анемия	37 (5,4%)	11 (17,8%)	0,001	3,76 (1,81; 7,81)
Цирроз печени	2 (0,3%)	2 (3,2%)	0,003	11,35 (1,57; 82,02)
Другие заболевания печени	30 (4,4%)	5 (8,1%)	0,191	1,91 (0,71; 5,11)
ВИЧ-инфекция	5 (0,7%)	2 (3,2%)	0,051	4,52 (0,86; 23,80)
Заболевания почек	223 (32,7%)	26 (41,9%)	0,138	1,49 (0,88; 2,53)
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ²	50 (7,3%)	29 (46,8%)	<0,001	11,13 (6,25; 19,79)
Инъекционная наркомания	1 (0,2%)	1 (1,6%)	0,328	11,16 (0,70; 180,71)
ОНМК в анамнезе	20 (2,9%)	13 (21,0%)	<0,001	8,78 (4,12; 18,71)
Алкоголизм	4 (0,6%)	3 (4,8%)	0,001	8,61 (1,88; 39,37)
Пролежни	5 (0,7%)	4 (6,5%)	0,001	9,34 (2,44; 35,73)
Онкопатология	30 (4,4%)	14 (22,6%)	<0,001	6,34 (3,15; 12,75)
Неврологические заболевания	132 (19,3%)	35 (56,5%)	<0,001	5,41 (3,16; 9,26)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. OR – отношения шансов. p – статистическая значимость межгрупповых различий. 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Жалобы пациентов и данные объективного обследования при поступлении в РГ. Выделены симптомы, с которыми больные поступали в РГ, влияющие на шанс ЛИ. Так, одышка, беспокоившая 28,4% выписанных больных и 62,0% умерших пациентов ($p < 0,001$), связана с более высоким шансом ЛИ, а наличие аносмии и головной боли, напротив, с более низким шансом – OR 4,11 (2,30; 7,50); 0,08 (0,01; 0,57) и 0,51 (0,26; 0,99) соответственно. Доля пациентов с головной болью составила 37,6 и 23,5% среди выживших и умерших пациентов соответственно ($p = 0,044$), а аносмия почти в 10,5 раз реже встречалась в группе умерших пациентов (2%) по сравнению с выжившими (20,5%, $p = 0,001$). Такие симптомы, как кашель, продукция гнойной мокроты, лихорадка, боль в груди, общая слабость, озноб, миалгия и диарея, не ассоциировались значимо с ЛИ в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

Летальный исход в период госпитализации также был ассоциирован со следующими результатами объективного исследования на момент поступления в РГ: уровнем диастолического давления ≤ 80 мм рт. ст. (AUC 0,603 (0,567; 0,639), $p = 0,005$) с чувствительностью 78,7% и специфичностью 38,3%; значением пульсового давления более 48 мм рт. ст. (AUC 0,581 (0,544; 0,616), $p = 0,048$) с чувствительностью 64,5% и специфичностью 56,4%; частотой дыхательных движений более 19 в 1 мин (AUC 0,704 (0,670; 0,737), $p < 0,001$) с чувствительностью 44,3% и специфичностью 91,9%; уровнем насыщения крови кислородом (SpO₂), измеренным методом пульсоксиметрии, менее 94% (AUC 0,751 (0,718; 0,782), $p < 0,001$) с чувствительностью 64,5% и специфичностью 73,0%. Отметим, что падение величины SpO₂ за период госпитализации до отметки $\leq 89\%$ также ассоциировано с наступлением ЛИ (AUC 0,859 (0,831; 0,884), $p < 0,0001$).

с чувствительностью 77,8% и специфичностью 84,6%. Шанс ЛИ повышался, если у пациентов с COVID-19 при поступлении регистрировались такие аускультативные признаки, как ослабление дыхания с OR 2,06 (1,15; 3,70) и влажные хрипы с OR 3,96 (1,51; 10,37).

Лабораторные показатели за период госпитализации. Среди показателей гемограммы при поступлении в РГ к статистически значимым предикторам, ассоциированным с ЛИ, следует выделить:

1) уровень тромбоцитов $\leq 183 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,673 (0,638; 0,708), $p = 0,001$) с чувствительностью 61,7% и специфичностью 71,8%;

2) уровень нейтрофилов более $4,57 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,696 (0,660; 0,730), $p < 0,001$) с чувствительностью 63,8% и специфичностью 72,4%;

3) уровень лимфоцитов $\leq 1,08 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,768 (0,735; 0,798), $p < 0,001$) с чувствительностью 70,2% и специфичностью 70,3%;

4) нейтрофильно-лейкоцитарное отношение более 4,8 (AUC 0,774 (0,741; 0,804), $p < 0,001$) с чувствительностью 66,0% и специфичностью 80,7%.

При анализе изменений показателей гемограммы за весь период госпитализации повышение уровня лейкоцитов более $14,27 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,855 (0,827; 0,880), $p < 0,001$) с чувствительностью 70,0% и специфичностью 90,0%) и снижение лимфоцитов $\leq 0,73 \times 10^9/\text{л}$ (AUC 0,878 (0,852; 0,901), $p < 0,001$) с чувствительностью 85,0% и специфичностью 82,3%) также являлись предикторами неблагоприятного исхода заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Гематологические показатели					
Показатель	AUC, Me (Q_{25} ; Q_{75})	p	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Тромбоциты, тыс./мкл	0,673 (0,638; 0,708)	0,001	≤ 183	61,7	71,8
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,615 (0,578; 0,650)	0,028	$> 7,71$	48,0	81,1
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,696 (0,660; 0,730)	$< 0,001$	$> 4,57$	63,8	72,4
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,768 (0,735; 0,798)	$< 0,001$	$\leq 1,08$	70,2	70,3
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	0,774 (0,741; 0,804)	$< 0,001$	$> 4,80$	66,0	80,7
Лейкоциты (максимальный уровень)	0,855 (0,827; 0,880)	$< 0,001$	$> 14,27$	70,0	90,0
Лимфоциты (минимальный уровень)	0,878 (0,852; 0,901)	$< 0,001$	$\leq 0,73$	85,0	82,3

Примечание. Здесь и в табл. 3: AUC – площадь под кривой. p – уровень значимости.

Среди биохимических показателей при поступлении статистически значимыми предикторами, ассоциированными с ЛИ, зарегистрированы:

1) уровень аспартатаминотрансферазы более 39 (AUC 0,647 (0,610; 0,682), $p = 0,001$) ЕД/л с чувствительностью 68,5% и специфичностью 58,8%;

2) уровень мочевины более 6,75 (AUC 0,796 (0,764; 0,824), $p < 0,001$) ммоль/л с чувствительностью 75,9% и специфичностью 74,1%;

3) уровень лактатдегидрогеназы более 219 (AUC 0,777 (0,718; 0,828), $p < 0,001$) ЕД/л с чувствительностью 95,2% и специфичностью 51,8%;

4) уровень альбумина крови ≤ 38 (AUC 0,792 (0,731; 0,844), $p < 0,001$) г/л с чувствительностью 89,5% и специфичностью 62%;

5) уровень С-реактивного белка (СРБ) более 47 (AUC 0,782 (0,744; 0,816), $p < 0,001$) мг/л с чувствительностью 66,7% и специфичностью 81%.

Анализ биохимических показателей продемонстрировал, что концентрация СРБ более 38 мг/л (AUC 0,862 (0,833; 0,887), $p < 0,001$) с чувствительностью 89,4% и специфичностью 71,0%), уровень ферритина более 648,6 мкг/л (AUC 0,715 (0,666; 0,761), $p = 0,001$) с чувствительностью 52,4% и специфичностью 86,0%) и содержание D-димера в сыворотке крови более 731,11 нг/мл (AUC 0,792 (0,723; 0,850), $p < 0,001$) с чувствительностью 90,0% и специфичностью 61,0%), зафиксированные как наиболее высокие в любой из периодов госпитализации, были статистически значимо ассоциированы с ЛИ при COVID-19 (табл. 3).

Таблица 3

Биохимические показатели крови					
Показатель	AUC, Me (Q_{25} ; Q_{75})	p	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Общий белок, г/л	0,687 (0,650; 0,722)	$< 0,001$	≤ 60	51,0	78,6
Глюкоза, ммоль/л	0,637 (0,599; 0,674)	0,003	$> 6,13$	55,0	76,3

Показатель	AUC, Me (Q_{25} ; Q_{75})	p	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Аспаратамино-трансфераза, МЕ/л	0,647 (0,610; 0,682)	0,001	>39	68,5	58,8
Мочевина, ммоль/л	0,796 (0,764; 0,824)	<0,001	>6,75	76,0	74,1
Креатинин, мкмоль/л	0,592 (0,555; 0,629)	0,057	>116	31,5	94,1
Натрий, ммоль/л	0,637 (0,599; 0,674)	0,005	\leq 139,5	56,0	73,9
С-реактивный белок, мг/л	0,782 (0,744; 0,816)	<0,001	>47	66,7	81,0
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	0,777 (0,718; 0,828)	<0,001	>219	95,2	51,8
Альбумин, г/л	0,792 (0,731; 0,844)	<0,001	\leq 38	89,5	62,0
D-димер, нг/мл	0,746 (0,655; 0,823)	0,002	>731	85,7	61,2
С-реактивный белок	0,862 (0,833; 0,887)	<0,001	>38	89,4	71,0
Ферритин (максимальный уровень), мкг/л	0,715 (0,666; 0,761)	0,001	>648,6	52,4	86,0
D-димер (максимальный уровень), нг/мл	0,792 (0,723; 0,850)	<0,001	>731,11	90,0	61,1

Риски, связанные с терапевтическим воздействием. По данным ROC-анализа, следующие факторы были ассоциированы с ЛИ у госпитализированных пациентов с COVID-19: продолжительность оксигенотерапии более 3 сут (AUC 0,809 (0,779; 0,837), $p < 0,001$ с чувствительностью 88,7% и специфичностью 59,7%); необходимость проведения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в течение ≥ 1 сут (AUC 0,700 (0,666; 0,733), $p < 0,001$ с чувствительностью 43,6% и специфичностью 96,5%), инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) в течение не менее 1 сут (AUC 0,699 (0,665; 0,732), $p < 0,001$ с чувствительностью 40,3% и специфичностью 99,6%). Важно отметить, что потребность в оксигенотерапии через лицевую маску увеличивала шанс ЛИ с OR 14,97 (5,38; 41,71), применение метода НИВЛ – с OR 22,61 (11,86; 43,10) и метода ИВЛ с OR 384,35 (110,59; 1335,72), $p < 0,001$.

Применение противовирусных препаратов (фавипиравир, умифеновир, интерферон альфа-2b, интерферон бета-1b, ритонавир + лопинавир) и антикоагулянтов на госпитальном этапе лечения не продемонстрировало статистически значимого влияния на исход COVID-19 ($p > 0,05$).

По данным ROC-анализа, потребность назначения в стационаре глюкокортикостероидов (ГКС) с продолжительностью приема более 1 сут (AUC 0,803 (0,772; 0,831), $p < 0,001$ с чувствительностью 90,3% и специфичностью 62,1%) и достижение общей курсовой дозы более 6 г по дексаметазону (AUC 0,834 (0,806; 0,860), $p < 0,001$ с чувствительностью 91,9% и специфичностью 60,9%) явились предикторами ЛИ. В исследовании также обнаружено, что шанс ЛИ у пациентов с НКИ, нуждавшихся в применении ГКС (OR 29 (9,00; 93,45), $p < 0,001$), ингибиторов интерлейкина-6 (OR 7,08 (2,99; 16,78), $p < 0,001$), ингибиторов янус-киназ (OR 7,78 (2,14; 28,36), $p = 0,001$),

был значительно выше, чем у пациентов, которым данные препараты не назначались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов при COVID-19 рассматривается в качестве одного из ключевых факторов, ассоциированных с летальностью. Так, по данным многоцентрового исследования F. Zhou и соавт. [2], увеличение вероятности внутрибольничной смерти связано с пожилым возрастом (при медиане возраста в группе умерших 69,0 (63,0; 76,0) лет, в группе выживших 52,0 (45,0; 58,0) года ($p < 0,0001$) OR 1,10 (1,03; 1,17), $p = 0,0043$). В исследовании L. Kubiliute и соавт. (2023) пожилой возраст являлся независимым предиктором внутрибольничной смертности, связанной с увеличением шансов ЛИ на 4% в год, что соотносили с большим количеством сопутствующих заболеваний и иммуностарением, характеризующимся возрастными дефектами функции T- и B-клеток, которые ослабляют иммунный ответ на большинство вирусов, включая SARS-CoV-2 [3, 4].

В выполненном нами исследовании не выявлено статистически значимых различий по частоте ЛИ у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от гендерной принадлежности. Отметим, что опубликованные ранее данные клинических исследований приводят различные результаты влияния пола на уровень летальности при COVID-19. Так, в исследованиях A.C. Jain и соавт. (2020) и N.Ç. Başaran и соавт. (2022) уровень смертности среди мужчин был выше, чем среди женщин [5, 6]. В других работах, напротив, не выявлено значимого влияния гендера на исход госпитализации [7–9] и выживаемость пациентов [10].

По данным системного обзора L.J. Quinton и соавт. (2018), пневмония оказывает выраженное влияние на физиологические процессы, поддерживаю-

шие легочный гомеостаз, с развитием долгосрочных негативных последствий, которые ухудшают здоровье и ускоряют смертность после окончания острого процесса [11]. В нашем исследовании факт развития пневмонии за год, предшествующий COVID-19, увеличивал шанс ЛИ почти в 15 раз.

Согласно опубликованным данным, риск наступления ЛИ связан с наличием у пациента коморбидной патологии [12, 13]. В данной работе значимое влияние на исход НКИ оказывало не только общее количество сопутствующих заболеваний, но и наличие у пациентов определенной патологии или групп заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, хроническую сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, анемии, алкоголизм, цирроз печени, актуальные неврологические заболевания, снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ, а также онкологические заболевания актуальные на момент госпитализации или их наличие в анамнезе. Полученные нами результаты о роли сопутствующей и коморбидной патологии в прогнозировании тяжести течения и исхода COVID-19 в целом соотносятся с данными других авторов [14–18].

В выполненном нами исследовании применение противовирусных препаратов на амбулаторном этапе было ассоциировано со снижением шанса ЛИ от НКИ, что не противоречило результатам ряда других исследований [19, 20].

Анализ жалоб пациентов продемонстрировал, что аносмия и головная боль при поступлении в стационар были ассоциированы с благоприятным исходом заболевания у пациентов с COVID-19. Интересно, что схожие результаты были получены в исследованиях В. Talavera и соавт. (2020) [21].

Развитие дыхательной недостаточности и ее тяжесть при COVID-19 отражают степень выраженности поражения легочной паренхимы и ассоциированы с исходом заболевания по данным исследований [22]. В выполненной нами работе продемонстрировано, что снижение SpO₂ на атмосферном воздухе при поступлении в стационар до уровня менее 94% и (или) до отметки ≤89% в любой из моментов пребывания пациента в стационаре было ассоциировано с наступлением ЛИ.

На сегодняшний день опубликованы результаты множества исследований, рассматривающих различные лабораторные показатели в качестве предикторов неблагоприятного исхода. При этом обращает внимание заметное разнообразие в пороговых значениях изученных показателей. По результатам исследования В. Cheng и соавт. (2019), значение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО)

более 3,19 (AUC 0,810 (0,732; 0,878), $p < 0,001$) и СРБ >33,4 мг/л (AUC 0,890 (0,825; 0,946), $p < 0,001$) при поступлении пациентов в РГ ассоциировались со смертельным исходом [23]. В выполненном нами исследовании при измерении в ранние сроки госпитализации значение НЛО более 4,8 (AUC 0,774 (0,741; 0,804), $p < 0,0001$) с чувствительностью 66% и специфичностью 80,7% и уровень СРБ более 47 мг/л (AUC 0,782 (0,744; 0,816), $p < 0,001$) с чувствительностью 66,7% и специфичностью 81,0% ассоциировались с неблагоприятным исходом НКИ.

Согласно данным Н. Ghobadi и соавт. (2022), при изучении роли маркеров системного воспаления пороговыми значениями в прогнозировании смертности у пациентов с COVID-19 стали уровень лейкоцитов более $9,05 \times 10^9$ /л (AUC 0,969 (0,960; 0,977), $p < 0,0001$ с чувствительностью 89,0% и специфичностью 95,9%), нейтрофилов более $8,79 \times 10^9$ /л (AUC 0,971 (0,962; 0,978), $p < 0,0001$ с чувствительностью 89,8% и специфичностью 94,3%) и лимфоцитов менее $0,91 \times 10^9$ /л (AUC 0,566 (0,543; 0,589), $p < 0,0001$ с чувствительностью 50,4% и специфичностью 61,2%) [24]. В представленной нами работе уровень нейтрофилов более $4,57 \times 10^9$ /л (AUC 0,696 (0,660; 0,730), $p < 0,001$) с чувствительностью 63,8% и специфичностью 72,4%, уровень лимфоцитов $\leq 1,08 \times 10^9$ /л (AUC 0,768 (0,735; 0,798), $p < 0,001$) с чувствительностью 70,2% и специфичностью 70,3%, а также повышение уровня лейкоцитов более $14,27 \times 10^9$ /л (AUC 0,855 (0,827; 0,880), $p < 0,001$ с чувствительностью 70,0% и специфичностью 90,0%) и снижение лимфоцитов $\leq 0,73 \times 10^9$ /л (AUC 0,878 (0,852; 0,901), $p < 0,001$ с чувствительностью 85,0% и специфичностью 82,3%) за весь период госпитализации были ассоциированы с неблагоприятным исходом заболевания.

В качестве доступного биомаркера, связанного с тяжестью заболевания и риском смертности при НКИ, многие исследователи рассматривают уровень тромбоцитов. Так, в работе J. Duan и соавт. (2020) уровень тромбоцитов $\leq 174 \times 10^9$ /л (AUC 0,810 (0,760; 0,850) с чувствительностью 100,0% и специфичностью 56,0% позволял предсказывать прогрессирование заболевания до тяжелых форм [25]. В нашем исследовании уровень тромбоцитов $\leq 183 \times 10^9$ /л (AUC 0,673 (0,638; 0,708), $p = 0,001$) с чувствительностью 61,7% и специфичностью 71,8% ассоциирован с неблагоприятным исходом.

В исследовании Z. Mohammadi и соавт. (2022) повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) более 36,5 МЕ/л (AUC 0,374 (0,328; 0,403) с чувствительностью 61,9% и специфичностью 57,6% являлось значимым предиктором внутрибольничной смертно-

сти от COVID-19 [26]. По данным А. Pitamberwale и соавт. (2022), концентрация мочевины в сыворотке ≥ 52 мг/дл с чувствительностью 73,6% и специфичностью 60,5% была ассоциирована с ЛИ. Поддержание концентрации сывороточного альбумина $\geq 3,25$ г/дл продемонстрировало значимость в качестве предиктора выживаемости с чувствительностью 76,7% и специфичностью 59,3% [27]. В выполненной нами работе уровень АСТ >39 (AUC 0,647 (0,610; 0,682), $p = 0,001$) Ед/л с чувствительностью 68,5% и специфичностью 58,8%, альбумина крови ≤ 38 (AUC 0,792 (0,731; 0,844), $p < 0,001$) г/л с чувствительностью 89,5% и специфичностью 62,0% и уровень мочевины $>6,75$ (AUC 0,796 (0,764; 0,824), $p < 0,001$) ммоль/л с чувствительностью 76,0% и специфичностью 74,1% стали предикторами смертности у пациентов с COVID-19. Отметим, что уровень креатинина статистически значимо не влиял на исход заболевания ($p = 0,057$) по данным выполненного исследования.

В исследовании Е. Roggiali и соавт. (2020) повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) рассматривалось как маркер повреждения тканей и прогнозирования тяжести острой дыхательной недостаточности у пациентов с развитием фатального острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При этом уровень ЛДГ более 450 Ед/л (AUC 0,760, $p < 0,0001$) с чувствительностью 75,0% и специфичностью 70,0% позволял прогнозировать умеренный и тяжелый ОРДС [28]. В нашем исследовании предиктором неблагоприятного исхода стал уровень ЛДГ при поступлении в РГ более 219 (AUC 0,777 (0,718; 0,828), $p < 0,001$) Ед/л с чувствительностью 95,2% и специфичностью 51,8%.

В работе А. Bastug и соавт. уровень D-димера при поступлении в госпиталь $\geq 0,565$ мг/л (AUC 0,896 (0,810; 0,970), $p < 0,001$) с чувствительностью 85,7% и специфичностью 80,6% позволял прогнозировать неблагоприятное течение заболевания [8]. В нашем исследовании продемонстрировано, что уровень D-димера (в любой из моментов госпитализации) более 731,11 (AUC 0,792 (0,723; 0,850), $p < 0,001$) нг/мл с чувствительностью 90,0% и специфичностью 61,1% статистически значимо ассоциирован с ЛИ.

Анализ назначаемой пациентам терапии НКИ за период госпитализации обращает внимание на то, что применение ГКС более 1 сут, а также достижение общей курсовой дозы более 6 г по дексаметазону ассоциировалось с неблагоприятным исходом госпитализации. Шанс ЛИ у пациентов, нуждавшихся в применении ГКС, ингибиторов интерлейкина-6, ингибиторов янус-киназы – был значительно выше, чем у пациентов, которым данные препараты

не назначались. Полученные нами данные требуются интерпретировать с осторожностью, поскольку эти группы препаратов применялись, с одной стороны, в условиях ограниченной доказательной базы по эффективности и безопасности при НКИ, а с другой – объяснимо чаще при более тяжелом прогрессирующем течении заболевания [23, 29].

Кроме того, по данным нашего исследования, продолжительность оксигенотерапии более 3 сут (AUC 0,809 (0,779; 0,837), $p < 0,001$ с чувствительностью 88,7% и специфичностью 59,7%), необходимость проведения НИВЛ в течение ≥ 1 сут (AUC 0,700 (0,666; 0,733), $p < 0,001$ с чувствительностью 43,6% и специфичностью 96,5%), ИВЛ в течение ≥ 1 сут (AUC 0,699 (0,665; 0,732), $p < 0,001$ с чувствительностью 40,3% и специфичностью 99,6% соответственно) были ассоциированы с ЛИ у госпитализированных пациентов с COVID-19. Полученные результаты не противоречат данным других авторов. Так, в работе В.Н. Городина и соавт. (2022) длительность проведения оксигенотерапии через назальные канюли или лицевую маску более 4,5 сут статистически значимо увеличивала вероятность ЛИ (интервал между верхними точками желудочков ((RR) 1,919 (1,308; 2,817), $p < 0,05$) с чувствительностью 35,7% и специфичностью 95,2%. При этом факт использования НИВЛ в качестве второго шага респираторной поддержки и продолжительность ее применения более 2 сут достоверно повышали риск неблагоприятного исхода (RR 2,276 (1,202; 4,311), $p < 0,05$ с чувствительностью 75,9%, специфичностью 66,7% и RR 2,0 (1,184; 3,377), $p < 0,05$, с чувствительностью 68,2% и специфичностью 100,0% соответственно [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили выделить ряд факторов и их количественные значения, которые уже на ранних сроках госпитализации при COVID-19 имели предиктивное значение в отношении ЛИ. Так, среди анамнестических факторов ключевую роль играл пожилой возраст, наличие коморбидных заболеваний, перенесенная в течение предшествующего НКИ года пневмония. Напротив, амбулаторный прием противовирусных препаратов снижал риск неблагоприятного исхода.

При оценке физического статуса в качестве потенциальных факторов риска при COVID-19 могут быть рассмотрены выраженная одышка, уровень диастолического и пульсового давления, снижение сатурации кислорода ниже референсных значений при поступлении и в течение периода госпитализации, наличие влажных хрипов и ослабления дыхания.

Среди лабораторных маркеров, ассоциированных с риском ЛИ, следует выделить снижение уровней тромбоцитов и лимфоцитов, альбумина сыворотки, повышение уровней лейкоцитов, нейтрофилов, НЛЮ, АСТ, мочевины, ЛДГ, СРБ, D-димера, ферритина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wang H., Paulson K.R., Pease S.A., Watson S., Comfort H., Zheng P. et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*. 2022;399(10334):1513–1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
2. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Kubiliute I., Vitkauskaitė M., Urbonienė J., Svetikas L., Zablokienė B., Jancorienė L. Clinical characteristics and predictors for in-hospital mortality in adult COVID-19 patients: A retrospective single center cohort study in Vilnius, Lithuania. *PLoS One*. 2023;18(8):e0290656. DOI: 10.1371/journal.pone.0290656.
4. Bartleson J.M., Radenkovic D., Covarrubias A.J., Furman D., Winer D.A., Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the Ageing Immune System. *Nat. Aging*. 2021;1(9):769–782. DOI: 10.1038/s43587-021-00114-7.
5. Jain A.C., Kansal S., Sardana R., Bali R.K., Kar S., Chawla R. A retrospective observational study to determine the early predictors of in-hospital mortality at admission with COVID-19. *Indian J. Crit. Care Med*. 2020;24(12):1174–1179. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23683.
6. Başaran N.Ç., Özdede M., Uyaroglu O.A., Şahin T.K., Özcan B., Oral H. et al. Independent predictors of in-hospital mortality and the need for intensive care in hospitalized non-critical COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Intern. Emerg. Med*. 2022;17(5):1413–1424. DOI: 10.1007/s11739-022-02962-6.
7. Shi S., Liu X., Xiao J., Wang H., Chen L., Li J. et al. Prediction of adverse clinical outcomes in patients with coronavirus disease 2019. *J. Clin. Lab. Anal*. 2021;35(1):e23598. DOI: 10.1002/jcla.23598.
8. Bastug A., Bodur H., Erdogan S., Gokcinar D., Kazancioglu S., Kosovali B.D. et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int. Immunopharmacol*. 2020;88:106950. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106950.
9. Корхмазов В.Т., Алексеенко С.Н., Перхов В.И. Половозрастная структура смертности от COVID-19. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;4(28):39–46. DOI: 10.35401/2541-9897-2022-25-4-39-46.
10. Raimondi F., Novelli L., Ghirardi A., Russo F.M., Pellegrini D. et al. Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women-an observational study. *BMC Pulm. Med*. 2021;21(1):96. DOI: 10.1186/s12890-021-01455-0.
11. Quinton L.J., Walkey A.J., Mizgerd J.P. Integrative physiology of pneumonia. *Physiol. Rev*. 2018;98(3):1417–1464. DOI: 10.1152/physrev.00032.2017.
12. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):116–131. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.
13. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
14. Hu K., Li B., Bae S., Kim S.R., Kim M.N., Shim W.J. et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021;107(5):373–380. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901.
15. Zhang J., Wang Z., Wang X., Hu Z., Yang C., Lei P. Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patient Based on Clinical Course: A Single Center Retrospective Case-Control Study. *Front Immunol*. 2021;12:581469. DOI: 10.3389/fimmu.2021.581469.
16. Xiao Y., Wu D., Shi X., Liu S., Hu X., Zhou C., Tian X. et al. High Child-Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. *Virulence*. 2021;12(1):1199–1208. DOI: 10.1080/21505594.2021.1909894.
17. Berenguer J., Borobia A.M., Ryan P., Rodríguez-Baño J., Bellón J.M., Jarrín I. et al. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax*. 2021;76(9):920–929. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216001.
18. Cho S.I., Yoon S., Lee H.J. Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database. *Sci. Rep*. 2021;11(1):6375. DOI: 10.1038/s41598-021-85813-2.
19. Жанибеков Ж.Ж., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Ахмедова М.Д., Руженцова Т.А. Значение амбулаторной этиотропной терапии у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2023;15(1):48–54. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-48-54.
20. Ленева И.А., Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):91–97. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000713.
21. Talavera B., García-Azorín D., Martínez-Pías E., Trigo J., Hernandez-Perez I., Valle-Penacoba G. et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID. *J. Neurol. Sci*. 2020;419:117163. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117163.
22. Yadaw A.S., Li Y.C., Bose S., Iyengar R., Bunyavanich S., Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2020;2(10):516–525. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X.
23. Cheng B., Hu J., Zuo X., Chen J., Li X., Chen Y. et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus

- disease 2019: a retrospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(10):1400–1405. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.033.
24. Ghobadi H., Moham madshahi J., Javaheri N., Fouladi N., Mirzazadeh Y., Aslani M.R. Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLP, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I, and SII) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID-19 patients. *Front. Med (Lausanne)*. 2022;9:916453. DOI: 10.3389/fmed.2022.916453.
 25. Duan J., Wang X., Chi J., Chen H., Bai L., Hu Q. et al. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020;92(11):2616–2622. DOI: 10.1002/jmv.26082.
 26. Mohammadi Z., Faghih D.M., Vahed N., Ebrahimi B.H., Rahmani F. Clinical and Laboratory Predictors of COVID-19-Related In-hospital Mortality; a Cross-sectional Study of 1000 Cases. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2022;10(1):49. DOI: 10.22037/aaem.v10i1.1574.
 27. Pitamberwale A., Mahmood T., Ansari A.K., Ansari S.A., Limgaokar K., Singh L. et al. Biochemical parameters as prognostic markers in severely ill COVID-19 patients. *Cureus*. 2022;14(8):28594. DOI: 10.7759/cureus.28594.
 28. Poggiali E., Zaino D., Immovilli P., Rovero L., Losi G., Dacrema A. et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clin. Chim. Acta.* 2020;509:135–138. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.012.
 29. Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., Berwanger O., Rosa R.G., Veiga V.C. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–1316. DOI: 10.1001/jama.2020.17021.
 30. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Пронин М.Г., Зотов С.В., Михайлюк Э.И., Тихоненко Ю.В. Прединдикторы неблагоприятного исхода у больных на ИВЛ при тяжелых формах пандемических вирусных инфекций (грипп АН1N1pdm09, COVID-19). *Инфекционные болезни*. 2022;20(4):25–33. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-4-25-33.

Вклад авторов

Малиновский В.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста. Федосенко С.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование рукописи. Семакин А.В. – сбор и обработка материала, написание текста. Диркс И.И., Семенова О.Л. – сбор и обработка материала. Аржанник М.Б., Агаева С.А. – сбор и обработка материала, редактирование рукописи. Винокурова Д.А. – концепция и дизайн исследования. Старовойтова Е.А., Нестерович С.В., Калужин В.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи.

Информация об авторах

Малиновский Владислав Александрович – аспирант, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, врач-терапевт, СибГМУ, г. Томск, vladislav-9509@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8099-3870>

Федосенко Сергей Вячеславович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, s-fedosenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Семакин Алексей Владимирович – аспирант, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, drsemakinav@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-4723-1494>

Диркс Иван Иванович – студент, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск, i.dirks@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5560-0016>

Аржанник Марина Борисовна – канд. пед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, arzh_m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>

Семенова Оксана Леонидовна – ст. преподаватель, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, oksleon@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>

Винокурова Дарья Александровна – зав. терапевтической клиникой, ассистент, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, vinokurovadarial@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Старовойтова Елена Александровна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, elena-starovoytova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>

Агаева София Александровна – студент, педиатрический факультет, лаборант-исследователь, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, agaeva.sofiyya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-5619-5473>

Нестерович Софья Владимировна – канд. мед. наук, гл. врач клиник, СибГМУ, г. Томск, nesterovich.sv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>

Калужин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

✉ Агаева София Александровна, agaeva.sofiyya@gmail.com

Поступила в редакцию 11.06.2024;
одобрена после рецензирования 25.06.2024;
принята к публикации 27.06.2024