

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-116-125>  
УДК 616.98:578.834.1]-037-08-039.11-082.4

## «Красные флаги» раннего периода госпитализации у пациентов с COVID-19

В.А. Малиновский<sup>1</sup>, С.В. Федосенко<sup>1</sup>, А.В. Семакин<sup>1</sup>, И.И. Диркс<sup>1</sup>,  
М.Б. Аржаник<sup>1</sup>, О.Л. Семенова<sup>1</sup>, Е.А. Старовойтова<sup>1</sup>, Д.А. Винокурова<sup>1</sup>,  
С.А. Агаева<sup>1</sup>, М.А. Болдышевская<sup>2</sup>, Е.М. Селихова<sup>3</sup>, В.А. Корепанов<sup>1</sup>,  
С.А. Халявин<sup>4</sup>, С.В. Нестерович<sup>1</sup>, А.П. Зима<sup>1</sup>, М.М. Федотова<sup>1</sup>,  
Г.М. Чернявская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России),  
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт онкологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ онкологии Томского НИМЦ),  
634009, Российская Федерация, Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>3</sup> ООО Кабинет лабораторных исследований «ОВУМ» (ООО КЛИ «ОВУМ»),  
650000, Российская Федерация, Кемерово, ул. Весенняя, 20а

<sup>4</sup> Ширинская межрайонная больница (МБ),  
655200, Российская Федерация, Республика Хакасия, Ширинский район, с. Шира, ул. Орловская, 57

### Аннотация

**Обоснование.** Среди исследований, инициированных за период пандемии COVID-19, особую роль занимает изучение прогностического значения клинико-лабораторных и инструментальных маркеров у пациентов. Биомаркеры, обладающие абсолютной чувствительностью и специфичностью, до сих пор не выявлены.

**Цель и масштаб исследования:** выявить клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения и летальности пациентов с COVID-19 на раннем этапе госпитализации с ретроспективным анализом эффективности фармакотерапии на амбулаторном и раннем госпитальном этапах.

**Материал и методы.** Выполнено ретроспективное, сравнительное исследование. Включены данные медицинской документации 745 взрослых пациентов респираторного госпиталя (РГ) Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) с 16.05.2020 по 30.09.2020 гг. Основную группу составили пациенты, выписанные из стационара, группу сравнения – пациенты с летальным исходом.

**Результаты.** Группа пациентов с летальным исходом характеризовалась более старшим возрастом, большим количеством коморбидных заболеваний ( $p < 0,0001$ ), наличием факторов риска синегнойной инфекции ( $p < 0,005$ ) и пневмонии ( $p < 0,0001$ ) в течение года, предшествующего COVID-19. Раннее обращение в стационар ( $p = 0,0110$ ), выраженная одышка со снижением сатурации кислорода ( $p < 0,0001$ ) ассоциированы с риском летального исхода. Аносмия значительно чаще встречалась у выживших пациентов. В первые 48 ч госпитализации количество тромбоцитов, лимфоцитов, содержание общего белка, альбумина ( $p < 0,0001$ ), натрия ( $p = 0,0013$ ) в основной группе было статистически значимо выше, а количество лейкоцитов ( $p = 0,0078$ ), нейтрофилов ( $p < 0,0001$ ), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение ( $p < 0,0001$ ), концентрация глюкозы, аспартатаминотрансферазы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) статистически значимо ниже. Уровень прокальцитонина в крови  $> 0,5$  нг/мл в 5 раз чаще демонстрировали умершие пациенты.

**Заключение.** Выполненное исследование позволило уточнить факторы, которые на ранних сроках могут быть полезны для оценки риска неблагоприятного исхода, эффективного управления заболеванием и снижения летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19.

<b>Ключевые слова:</b>	новая коронавирусная инфекция, COVID-19, биомаркеры, предикторы тяжелого течения, предикторы летального исхода.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Ресурсное обеспечение:</b>	исследование выполнено на базе клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

✉ Малиновский Владислав Александрович, e-mail: vladislav-9509@mail.ru.

<b>Финансирование:</b>	при проведении исследования и подготовке статьи авторами не использованы какие-либо материальные ресурсы или источники финансирования.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава (№ 8511 от 21.12.2020 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Малиновский В.А., Федосенко С.В., Семакин А.В., Диркс И.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л., Старовойтова Е.А., Винокурова Д.А., Агаева С.А., Болдышевская М.А., Селихова Е.М., Корепанов В.А., Халявин С.А., Нестерович С.В., Зима А.П., Федотова М.М., Черныавская Г.М. «Красные флаги» раннего периода госпитализации у пациентов с COVID-19. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):116–125. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-116-125">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-116-125</a> .

## Early “Red Flags” in hospitalized patients with COVID-19

Vladislav A. Malinovskiy<sup>1</sup>, Sergey V. Fedosenko<sup>1</sup>, Aleksey V. Semakin<sup>1</sup>,  
Ivan I. Dirks<sup>1</sup>, Marina B. Arzhanik<sup>1</sup>, Oksana L. Semenova<sup>1</sup>, Elena A. Starovoitova<sup>1</sup>,  
Daria A. Vinokurova<sup>1</sup>, Sofiya A. Agaeva<sup>1</sup>, Margarita A. Boldyshevskaya<sup>2</sup>,  
Ekaterina M. Selikhova<sup>3</sup>, Viacheslav A. Korepanov<sup>1</sup>, Sergey A. Khalyavin<sup>4</sup>, Sofia  
V. Nesterovich<sup>1</sup>, Anastasia P. Zima<sup>1</sup>, Marina M. Fedotova<sup>1</sup>,  
Galina M. Chernyavskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
2, Moskovsky tract str., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences,  
5, Kooperativny per., Tomsk, 634009, Russian Federation

<sup>3</sup> ООО KLI “Ovum”,  
20a, Vesennyya str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

<sup>4</sup> Shira District Hospital,  
57, Orlovskaya str., Shira district, village Shira, 655200, Republic of Khakassia, Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** Among the studies during the COVID-19 pandemic, a special role is played by studies examining the prognostic value of clinical, laboratory and instrumental markers in patients. Biomarkers with absolute sensitivity and specificity for predicting the outcome of a new coronavirus infection have not been identified yet.

**Aim:** To identify early clinical and laboratory predictors of severity and mortality in hospitalized patients with COVID-19 and to evaluate the effectiveness of the pharmacotherapy in outpatient and early hospital settings.

**Methodology and research methods.** A retrospective, comparative study was carried out. Medical data from 745 adult patients with COVID-19, hospitalized in the respiratory hospital of the Siberian State Medical University (Tomsk) from 05/16/2020 to 09/30/2020 were included. The main group consists of patients who were discharged from the hospital. The comparison group included patients with a fatal outcome of the disease.

**Results.** The group of deceased patients was characterized by older age and a greater number of comorbid diseases ( $p < 0.0001$ ), the presence of pneumonia during the year preceding COVID-19 ( $p < 0.0001$ ) and risk factors for the development of *Pseudomonas aeruginosa* infection ( $p < 0.005$ ). Early admission to the hospital ( $p = 0.0110$ ), severe dyspnea ( $p < 0.0001$ ) with a decrease in oxygen saturation below reference values ( $p < 0.0001$ ) are also associated with the risk of a fatal outcome. Anosmia was significantly more common in the group of surviving patients.

The number of platelets, the absolute number of lymphocytes, amounts of total protein, albumin ( $p < 0.0001$ ), sodium ( $p = 0.0013$ ) in the first 48 hours of hospitalization in the main group were significantly higher. The number of leukocytes ( $p = 0.0078$ ), neutrophils ( $p < 0.0001$ ), neutrophil-lymphocyte ratio ( $p < 0.0001$ ), concentrations of glucose, aspartate aminotransferase, urea, creatinine, C-reactive protein and lactate dehydrogenase were significantly lower in the main group. Serum procalcitonin levels  $> 0.5$  ng/ml were 5 times higher in deceased patients during early period of hospitalization.

**Conclusion.** Clinical, anamnestic and laboratory factors were identified through this study. These factors may be useful in the early period of hospitalization for accurate assessment of risks of severe ill, effective disease management and reduction of mortality in hospitalized patients with COVID-19.

<b>Keywords:</b>	new coronavirus infection, COVID-19, biomarkers, predictors of severe disease, predictors of mortality.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Resource support:</b>	the study was carried out on the basis of the clinics of the Siberian State Medical University.
<b>Funding:</b>	the authors did not use any other material resources or sources of funding for the research and article preparation.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	the research protocol was approved by the Local Ethical Committee of the FGBU Department of Public Health of the Ministry of Health (8511 from 21.12.2020).
<b>For citation:</b>	Malinovskiy V.A., Fedosenko S.V., Semakin A.V., Dirks I.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Starovoitova E.A., Vinokurova D.A., Agaeva S.A., Boldyshevskaya M.A., Selikhova E.M., Korepanov V.A., Khalyavin S.A., Nesterovich S.V., Zima A.P., Fedotova M.M., Chernyavskaya G.M. Early Red Flags in hospitalized patients with COVID-19. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):116–125. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-116-125">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-116-125</a> .

## Введение

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19) активно обсуждается прогностическое значение широкого спектра биомаркеров и их динамические изменения в ранние сроки с целью выделения групп риска прогрессирования заболевания до тяжелых форм с развитием осложнений и смертельных исходов.

По данным исследования S. Matta и соавт. (2020), в период распространения SARS-CoV-2 вируса зарегистрирован феноменальный рост заболеваемости и смертности во всех странах. Так, в США летальность варьировала от 4,9 до 52,4%; в Великобритании – 13,9%; в Испании и Италии – 11,4 и 14,5% соответственно [1]. Согласно мета-анализу 2022 г., самые высокие показатели кумулятивной избыточной смертности от COVID-19 зарегистрированы в Индии (4,07 млн), США (1,13 млн), России (1,07 млн), Мексике (798 тыс.), Бразилии (792 тыс.) [2].

По данным отечественных авторов, госпитальная летальность также отличалась вариабельностью. Так, показатель госпитальной летальности в Республике Татарстан составил 4,6% [3], а в Тверской области – в среднем 8,6% [4], что согласуется с официальными данными, согласно которым в России летальность от COVID-19 на 24 апреля 2020 г. – 9,9% [5].

По состоянию на апрель 2023 г. в мире зарегистрировано около 763 млн подтвержденных случаев заболевания и почти 6,9 млн случаев смерти. При этом, согласно данным отчетов Всемирной организации здравоохранения, Россия входила в число стран с самым большим количеством новых случаев заражения и еженедельных смертей [6].

Несмотря на существенную модификацию характера течения заболевания, связанную с распространением менее опасных штаммов SARS-CoV-2, тяжелое течение НКИ по-прежнему ассоциировано с полиорганным характером поражения и высоким риском летальности пациентов. Биомаркеры с абсолютной чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования исходов НКИ до сих пор не выявлены.

Цель данного исследования: выявление клинко-лабораторных предикторов тяжелого течения и летальности пациентов с COVID-19 на раннем этапе госпитализации, а также ретроспективный анализ эффективности проводимой фармакотерапии на амбулаторном и раннем госпитальном этапах.

## Материал и методы

Выполнено ретроспективное, сравнительное исследование; применен сплошной способ формирования выборки.

В исследование включены данные медицинской документации 745 взрослых пациентов (мужчин – 343 (46,04%), женщин – 402 (53,96%)) с подтвержденным методом ПЦР 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 гг. (период циркуляции «дикого» штамма SARS-CoV-2 в России). Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава (№ 8511 от 21.12.2020 г.).

Для всех пациентов РГ, согласно утвержденному алгоритму, выполнялся сбор данных анамнеза, результатов объективного, лабораторных и инструментальных исследований в первые 48 ч с момента госпитализации (включая показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, расчет нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО)). В зависимости от исхода госпитализации ретроспективно сформированы 2 сравнимые группы. Основную группу составили пациенты, завершившие госпитализацию выпиской из стационара ( $n = 683$ ), группу сравнения – пациенты с летальным исходом (умершие,  $n = 62$ ).

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ STATISTICA 12, StatSoft. Inc, USA. Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных частот ( $n$  (%)). Межгрупповое сравнение количественных показателей проводилось с использованием  $U$ -критерия Манна – Уитни, качественных – критерия Пирсона  $\chi^2$ . Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно представленной во «Временных методических рекомендациях» [7] классификации, оценка тяжести НКИ включает в себя наличие лихорадки  $> 38^\circ\text{C}$ , полиорганной недостаточности, определение частоты дыхательных движений, сатурации кислорода, степени поражения легких по результатам спиральной компьютерной томографии (СКТ). По степени тяжести НКИ па-

пациенты РГ распределились следующим образом: легкое течение выявлено у 33 (4,84%) выживших пациентов; среднетяжелое течение – у 616 (90,32%) выживших и у 10 (16,13%) умерших; тяжелое течение – у 23 (3,37%) выживших и у 9 (14,52%) умерших; крайне тяжелое течение – у 10 (1,47%) выживших и у 43 (69,35%) умерших ( $p < 0,0001$ ).

Продолжительность госпитализации в РГ составила 15,3 (13,2; 34) дня в основной группе и 18,5 (13; 27) дня среди тех, кто умер ( $p = 0,0160$ ).

### Демографические, антропометрические, социальные и анамнестические факторы, характеризующие пациентов

Основная группа включала более молодых пациентов с медианой возраста 57 (43; 67) лет, а в группе умерших составила 73 (66; 81) года ( $p < 0,0001$ ). Сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличались по гендерному распределению и индексу массы тела (табл. 1).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Table 1. Initial characteristics of the patients

Параметры Parameters		Основная группа (выжившие) Main group (survivors)	Группа сравнения (умершие) Comparison group (deceased)	$p$
		1	2	3
Пол Sex	Мужчины, $n$ (%) Men, $n$ (%)	316 (46,27)	27 (43,55)	0,6800
	Женщины, $n$ (%) Women, $n$ (%)	367 (53,73)	35 (56,45)	
Возраст, лет Age, years		57 (43; 67)	73 (66; 81)	< 0,0001
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$		27,14 (23,92; 31,61)	28,24 (24,42; 34,40)	0,2500
Общее количество коморбидных состояний, $n$ Total number of comorbid states, $n$		1 (0; 3)	5 (3; 6)	< 0,0001
ИБС, $n$ (%) CHD, $n$ (%)		160 (23,43)	44 (70,97)	< 0,0001
Гипертоническая болезнь, $n$ (%) Hypertension, $n$ (%)		386 (56,52)	54 (87,10)	< 0,0001
Сахарный диабет, $n$ (%) Diabetes mellitus, $n$ (%)		107 (15,67)	16 (25,81)	0,0390
ХСН, $n$ (%) CHF, $n$ (%)		147 (21,52)	36 (58,06)	< 0,0001
Бронхиальная астма, $n$ (%) Bronchial asthma, $n$ (%)		29 (4,25)	3 (4,84)	0,8300
ХОБЛ, $n$ (%) COPD, $n$ (%)		27 (3,96)	5 (8,06)	0,1300
Анемия, $n$ (%) Anemia, $n$ (%)		37 (5,43)	11 (17,74)	0,0001
Цирроз печени, $n$ (%) Cirrhosis of the liver, $n$ (%)		2 (0,29)	2 (3,23)	0,0025
Другие заболевания печени, $n$ (%) Other liver diseases, $n$ (%)		30 (4,39)	5 (8,06)	0,1900
ВИЧ-инфекция, $n$ (%) HIV-infection, $n$ (%)		5 (0,73)	2 (3,23)	0,0510
Заболевания почек, $n$ (%) Kidney diseases, $n$ (%)		223 (32,65)	26 (41,94)	0,1400
СКФ <60 $\text{мл}/\text{мин}/1,73\text{м}^2$ , $n$ (%) GFR <60 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ , $n$ (%)		50 (7,32)	29 (46,77)	< 0,0001
Инъекционная наркомания, $n$ (%) Injecting drug addiction, $n$ (%)		1 (0,15)	1 (1,61)	0,0330
ОНМК в анамнезе, $n$ (%) Acute cerebrovascular accident in the anamnesis, $n$ (%)		20 (2,93)	13 (20,97)	< 0,0001
Алкоголизм, $n$ (%) Alcoholism, $n$ (%)		4 (0,59)	3 (4,84)	0,0009
Пролежни, $n$ (%) Bedsore, $n$ (%)		5 (0,73)	4 (6,45)	0,0001
Онкопатология, $n$ (%) Oncopathology, $n$ (%)		30 (4,40)	14 (22,58)	< 0,0001
Неврологические заболевания, $n$ (%) Neurological diseases, $n$ (%)		132 (19,33)	35 (56,45)	< 0,0001
Статус курения Smoking status	Не курящие, $n$ (%) Non-smokers, $n$ (%)	558 (89,57)	48 (90,57)	0,3400
	Курящие, $n$ (%) Smokers, $n$ (%)	47 (7,54)	2 (3,77)	
	Бывшие курильщики, $n$ (%) Ex-smokers, $n$ (%)	18 (2,89)	3 (5,66)	

Окончание табл. 1  
End of table 1

Пневмония в предшествующие 12 мес., <i>n</i> (%) Pneumonia in the previous 12 months, <i>n</i> (%)		4 (0,64)	4 (8,70)	< 0,0001
Факторы риска инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Risk factors for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection	Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	236 (98,74)	26 (86,67)	0,0002
	Прием ГКС, <i>n</i> (%) Taking glucocorticosteroids, <i>n</i> (%)	0 (0,00)	1 (3,33)	
	АБП в предшествующие 3 мес., <i>n</i> (%) Antibacterial drugs in the previous 3 months, <i>n</i> (%)	3 (1,26)	3 (10,00)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФР – фактор риска, ГКС – глюкокортикостероиды, АБП – антибактериальные препараты.

Note: BMI – body mass index, CHD – coronary heart disease, CHF – chronic heart failure, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, GFR – glomerular filtration rate.

Одним из факторов, повлиявших на исход госпитализации, стало количество коморбидных заболеваний: медиана в основной группе составила 1 (0; 3) и была в 5 раз меньше, чем в группе сравнения (5 (3; 6),  $p < 0,0001$ ) (см. табл. 1).

Выявлено, что наличие пневмонии, перенесенной в течение года до развития COVID-19, значимо чаще встречалось в группе умерших пациентов (8,7%,  $p < 0,0001$ ). Кроме того, группы пациентов значимо различались по наличию факторов риска развития синегнойной инфекции (у 13,33% умерших пациентов и у 1,26% выживших,  $p < 0,005$ ), таких как пролонгированный курс глюкокортикостероидов (ГКС) и прием антибактериальных препаратов (АБП) в течение 3 мес. до момента госпитализации.

Отметим, что группы пациентов статистически значимо отличались по длительности болезни с момента манифестации первых ее симптомов до госпитализации – 6 (3; 9) дней в основной группе и 5 (1,5; 7) – в группе сравнения ( $p = 0,0110$ ).

В рамках амбулаторного лечения пациенты обеих групп получали разнообразные группы лекарственных средств, в том числе АБП, противовирусные, нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты. В частности, отметим, что АБП на догоспитальном этапе принимали 117 (17,13%) больных из основной группы и 10 (16,13%) впоследствии умерших пациентов ( $p = 0,8400$ ).

#### Жалобы пациентов и данные объективного обследования при поступлении в РГ

Среди симптомов при поступлении в РГ одышка беспокоила 28,40% выписанных больных и 62,0% умерших пациентов ( $p < 0,0001$ ), а доля пациентов с головной болью составила 37,6 и 23,53% пациентов соответственно ( $p = 0,0440$ ). Почти в 10,5 раза реже встречалась аносмия в группе умерших пациентов (1,96%) по сравнению с выжившими (20,54%,  $p = 0,0012$ ). В то же время основная и сравниваемая группы не отличались значимо по частоте встречаемости таких симптомов, как кашель (58,13 и 51,61% соответственно), продукция гнойной мокроты (18,89 и 9,68% соответственно), лихорадка (45,83 и 43,55% соответственно), боль в груди (12,8 и 8,62% соответственно), общая слабость (62,9 и 62,75% соответственно), озноб (1,81 и 5,88% соответственно), миалгия (19,79 и 11,76% соответственно) и диарея (19,18 и 9,62% соответственно),  $p > 0,0500$ .

При госпитализации группа умерших впоследствии лиц характеризовалась более высокими значениями пульсового артериального давления (50 (40; 60) против 46 (40; 54) мм рт. ст.,  $p = 0,0350$ ), частоты дыхательных движений в минуту (19 (17; 21) против 17 (17; 18),  $p < 0,0001$ ), худшими значениями сатурации кислорода, измеренной методом пульсоксиметрии (93 (87; 96) против 96 (94; 97)%,  $p < 0,0001$ ). У них чаще наблюдались ослабление дыхания (29,03 против 16,57%,  $p = 0,0130$ ) и влажные хрипы (9,68 против 2,64%,  $p = 0,0026$ ) при аускультации.

#### Лабораторно-инструментальные показатели в первые 48 ч госпитализации

Согласно данным лучевых методов исследования (СКТ или рентгенографии органов грудной клетки), на момент госпитализации сравниваемые группы по количеству пораженных сегментов статистически значимо не различались: 6 (3; 10) сегментов в основной группе ( $n = 630$ ) и 6 (3; 8) – в группе сравнения ( $n = 47$ ),  $p = 0,7900$ . Среди пациентов, которым выполнялась СКТ, доли пораженной легочной паренхимы в группах умерших ( $n = 12$ ) и выживших ( $n = 287$ ) пациентов статистически значимо не отличались: 30 (10; 70) и 25 (12; 40) % соответственно ( $p = 0,2400$ ).

Сравниваемые группы значимо не отличались по показателям красной крови. В первые 48 ч госпитализации количество тромбоцитов в основной группе было выше (222 (174; 287) тыс./мкл), чем у пациентов в группе сравнения (164 (119; 234) тыс./мкл),  $p < 0,0001$ . Напротив, в группе выживших пациентов уровни лейкоцитов и нейтрофилов в 1,32 ( $p = 0,0078$ ) и в 1,69 ( $p < 0,0001$ ) раза соответственно ниже, чем в группе умерших. В то же время абсолютное число лимфоцитов в группе сравнения к моменту поступления в стационар снизилось до 0,8 (0,47; 1,21)  $\times 10^9/\text{л}$ , что в 1,77 раза ниже ( $p < 0,0001$ ), чем в группе выживших. В группе умерших пациентов НЛО в 3,75 раза выше ( $p < 0,0001$ ), чем среди пациентов с благоприятным исходом (табл. 2).

У пациентов с неблагоприятным исходом госпитализации в первые 48 ч выявлены более низкое содержание общего белка, альбумина и натрия, более высокие концентрации глюкозы (в 1,2 раза), аспартатаминотрансферазы (в 1,45 раза), мочевины (в 1,85 раза), креатинина (в 1,17 раза), С-реактивного белка (в 5,1 раза) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в 1,69 раза) (табл. 3).



**Таблица 2.** Гематологические показатели в первые 48 часов госпитализации

**Table 2.** Hematological indicators in the first 48 hours of hospitalization

Параметры Parameters	Основная группа (выжившие) Main group (survivors)	Группа сравнения (умершие) Comparison group (deceased)	p
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	134 (123,0; 145,0) n = 677	128,5 (111,5; 148,5) n = 48	0,2100
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Red blood cells, $\times 10^{12}/л$	4,56 (4,19; 4,93) n = 677	4,39 (3,77; 5,09) n = 48	0,1700
Гематокрит, % Hematocrit, %	40,5 (37,45; 43,55) n = 660	38 (33,8; 44,75) n = 44	0,2100
Тромбоциты, тыс./мкл Platelets, thousand/mcl	222 (174; 287) n = 677	164 (119; 234) n = 47	< 0,0001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/л$	5,49 (4,39; 7,20) n = 676	7,25 (4,54; 11,11) n = 48	0,0078
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/л$	3,275 (2,36; 4,85) n = 660	5,54 (3,01; 9,45) n = 47	< 0,0001
Лимфоциты, $\times 10^9/л$ Lymphocytes, $\times 10^9/л$	1,42 (1,03; 1,84) n = 669	0,8 (0,47; 1,21) n = 47	< 0,0001
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение Neutrophil-lymphocytic ratio	2,17 (1,44; 4,01) n = 668	8,14 (3,08; 16,04) n = 47	< 0,0001

**Таблица 3.** Биохимические показатели крови в первые 48 часов госпитализации

**Table 3.** Biochemical blood parameters in the first 48 hours of hospitalization

Параметры Parameters	Основная группа (выжившие) Main group (survivors)	Группа сравнения (умершие) Comparison group (deceased)	p
Билирубин, ммоль/л Bilirubin, mmol/l	9,3 (6,1; 13,1) n = 603	11,4 (6,1; 14) n = 50	0,2900
Общий белок, г/л Total protein, g/l	66 (61,0; 71,0) n = 616	60 (55,0; 66,0) n = 51	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,2 (4,4; 6,1) n = 612	6,3 (4,9; 7,6) n = 51	0,0012
Аланинотрансфераза, МЕ/л Alanine aminotransferase, IU/l	32,0 (19,2; 52,0) n = 653	32,2 (21,0; 62,0) n = 53	0,5900
Аспартатамино-трансфераза, МЕ/л Aspartate aminotransferase, IU/l	34,0 (25,0; 49,0) n = 663	49,5 (29,0; 72,3) n = 54	0,0003
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	5,1 (3,8; 6,8) n = 667	9,4 (6,8; 17,9) n = 54	< 0,0001
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu$ mol/l	72,6 (57,0; 87,0) n = 666	85,0 (54,0; 133,0) n = 54	0,0240
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	141,5 (139,4; 144,1) n = 591	139,2 (135,8; 142,6) n = 50	0,0013
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4,1 (3,8; 4,5) n = 591	4,2 (3,8; 4,6) n = 48	0,3500
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	13 (3,5; 36,8) n = 483	65,9 (24,0; 145,0) n = 42	< 0,0001
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate Dehydrogenase, Units/l	213,5 (176,0; 307,0) n = 218	360,0 (250,0; 480,0) n = 21	< 0,0001
Альбумин, г/л Albumin, g/l	40,0 (36,0; 43,0) n = 192	34,0 (33,0; 37,0) n = 19	< 0,0001
Ферритин, мкг/л Ferritin, mcg/l	208,5 (96,1; 405,8) n = 172	270,0 (189,9; 644,7) n = 11	0,1300
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	621,1 (262,5; 1222,0) n = 98	1554,8 (917,0; 4034,5) n = 14	0,0031
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/ml	0	50 (31,25)	0,0003
	< 0,5	100 (62,50)	
	0,5–2	9 (5,63)	
	2–10	0 (0,00)	
	> 10	1 (0,63)	
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,9 (2,4; 3,5) n = 611	2,8 (2,2; 3,6) n = 38	0,8900

Нами выполнено ранжирование уровней сывороточной концентрации прокальцитонина (ПКТ) среди пациентов, для которых результаты его исследования в первые 48 ч были доступны. Оказалось, что в основной группе на ранних сроках госпитализации лишь у 6,42% пациентов

уровень ПКТ составил < 0,5 нг/мл, у большинства из них концентрация маркера находилась на уровне 0,5–2 нг/мл. В группе пациентов с неблагоприятным исходом концентрация ПКТ > 0,5 нг/мл зарегистрирована в 28,57% случаев (в 4,45 раза больше, чем в основной группе). При

этом почти у 10% больных содержание ПКТ находилось в пределах 2–10 нг/мл и почти у 5% больных достигало уровня  $> 10$  нг/мл (см. табл. 3).

### Обсуждение результатов

РГ на базе клиник в Томске в 2020 г. стал одним из первых принимать пациентов с COVID-19. Существенным затруднением стало отсутствие на тот момент валидированных данных о патогенезе заболевания и эффективных методах лечения. Временные рекомендации по НКИ появились несколько позже и обновлялись практически ежемесячно, значительно пересматривая показания к назначению лекарственных средств и накапливая новые знания о важности отдельных факторов, способных предсказать исход заболевания.

В статье выполнен сравнительный анализ показателей, оцененных в первые 24–48 ч от момента госпитализации пациентов, в зависимости от исхода и с учетом накопленных сведений об особенностях течения заболевания.

За период работы РГ уровень летальности составил 8,32% (62 пациента). Данный уровень смертности в целом соотносился с результатами международных исследований. Так, в метаанализе Y. Alimohamadi и соавт. общий мировой уровень летальных кейсов среди госпитализированных больных составил 13,0% (95% ДИ: 9,0–17,0) [8].

Обобщая накопленные данные о факторах риска, связанных с тяжелым течением и смертью при COVID-19, следует выделить более старший возраст и зачастую ассоциированный с ним груз коморбидных заболеваний, мужской гендер, расовые и этнические особенности (чернокожие и латиноамериканцы) [9]. Наше исследование продемонстрировало, что летальный исход стационарного лечения был статистически значимо ассоциирован с увеличением возрастной медианы.

Согласно многочисленным публикациям, риск развития тяжелой формы НКИ и наступления летального исхода связан как с наличием у пациента отдельных коморбидных заболеваний, так и с увеличением совокупного бремени отягощенного преморбидного фона [9, 10]. По нашим данным, число коморбидных заболеваний в группе умерших пациентов в 5 раз превышало аналогичное значение в группе выписанных пациентов. Как и согласно публикациям других авторов [11, 12], у умерших пациентов чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет, анемию, алкоголизм, цирроз печени, актуальные неврологические заболевания и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, актуальная онкопатология и онкозаболевания в анамнезе, снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-EPI. Кроме того, в группе умерших пациентов более чем в 13 раз чаще встречались внебольничные пневмонии на протяжении предшествующих госпитализации 12 мес., а также более чем в 10 раз чаще выявлялись факторы риска развития синегнойной инфекции и антибиотикорезистентности.

Исследование продемонстрировало, что пациенты из группы умерших от COVID-19 поступали в стационар в более ранние сроки от развития первых симптомов заболевания. Данный факт может быть объяснен более стремительным развитием серьезных симптомов, требовавших обращения за неотложной помощью. Так, на момент госпитализации в стационар впоследствии умершие па-

циенты чаще жаловались на одышку, регистрировалось снижение уровня сатурации кислорода. Анализируя жалобы пациентов, следует отметить, что в группе выздоровевших пациентов более чем в 10 раз чаще встречалась аносмия. Аналогичное наблюдение было сделано в исследовании B. Talavera и соавт. (2020). Оказалось, что госпитализированные пациенты с COVID-19 и аносмией имели более низкий скорректированный уровень смертности и менее тяжелое течение заболевания [13].

В данном исследовании не было обнаружено статистически значимых различий между сравниваемыми группами по частоте применения на амбулаторном этапе доступных на тот момент лекарственных препаратов.

Анализ лабораторных показателей в первые 24–48 ч от момента госпитализации выявил, что группа выживших пациентов характеризовалась более высоким числом тромбоцитов и лимфоцитов ( $> 1,0 \times 10^9$  клеток/л); при этом общее число лейкоцитов, а также содержание нейтрофилов было статистически значимо более низким, чем в группе впоследствии умерших больных. НЛО в последней группе почти в 4 раза превосходило значение данного показателя в группе выживших пациентов. Учитывая, что, согласно данным ряда исследований, снижение числа лимфоцитов менее  $1,0 \times 10^9$  клеток/л, а также стремительный рост НЛО были устойчиво ассоциированы с риском тяжелого течения и летального исхода при COVID-19 [14], следует отметить, что в ранние сроки госпитализации данные отклонения могли бы позволить выделить группу повышенного риска неблагоприятного исхода.

В настоящее время выделена группа биомаркеров, ассоциированных с развитием дисфункции жизненно важных органов, тяжелым течением НКИ и риском смерти у пациентов [15]. Так, системное воспаление, измеряемое по С-реактивному белку, тесно связано с венозной тромбоэмболией, острым почечным повреждением, критическими заболеваниями и смертностью при COVID-19 [16]. Согласно результатам анализа B.M. Henry и соавт. (2020), повышенные уровни ЛДГ в ранние сроки от начала заболевания связаны с примерно 6-кратным увеличением вероятности развития тяжелого заболевания и примерно 16-кратным увеличением вероятности смерти у пациентов с COVID-19 [17]. В метаанализе H. Zhan и соавт. (2021) показано, что D-димер может предсказывать тяжелые и смертельные случаи COVID-19 с умеренной точностью, демонстрируя высокую чувствительность, но относительно низкую специфичность для выявления событий венозной тромбоэмболии при COVID-19 [18]. По результатам исследования, в группе пациентов с летальным исходом в ранние сроки госпитализации обращают на себя внимание такие биомаркеры, как С-реактивный белок (в 5 раз выше, чем в группе выживших), ЛДГ (в 3 раза выше по сравнению с группой выживших), D-димер (в 2,5 раза выше по сравнению с группой выживших). Кроме того, в 5 раз больше умерших пациентов демонстрировали уровень ПКТ в сыворотке крови  $> 0,5$  нг/мл.

Важно отметить, что уже в первые 24–48 ч от поступления в РГ умершие пациенты отличались сниженными уровнями общего белка и альбумина в сыворотке крови, сравнительно более высокими уровнями глюкозы, креатинина, а также выходящими за пределы верхних границ референса уровнями аспартатаминотрансферазы и мочевины.

## Закключение

Выполненное ретроспективное исследование позволило оценить и выделить ряд факторов, которые на ранних сроках стационарного лечения могут быть полезны для более точной оценки риска тяжелого течения и летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Так, в увеличение риска летальности у госпитализированных пациентов вносят вклад пожилой и старческий возраст (возрастная медиана – 73 года), наличие коморбидных и особенно мультиморбидных заболеваний. В качестве потенциальных факторов риска неблагоприятного течения COVID-19 могут быть рассмотрены наличие пневмоний в течение предшествующих 12 мес., а также анамнез пролонгированного приема ГКС и факт примене-

ния АБП в течение предшествующих 3 мес. Раннее обращение в стационар, выраженная одышка со снижением сатурации кислорода ниже референтных значений при госпитализации также ассоциированы с риском летального исхода.

В качестве предикторов неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 могут иметь значение высокие уровни сыровоточных С-реактивного белка, ЛДГ, D-димера и ПКТ, а также значимое снижение числа лимфоцитов с пропорциональным ростом НЛП в первые 24–48 ч госпитализации.

Полученные результаты подчеркивают важность ранней диагностики, мониторинга биомаркеров и активной идентификации пациентов с факторами риска для более эффективного управления COVID-19 и снижения летальности.

## Литература / References

1. Matta S., Chopra K.K., Arora V.K. Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries. *Indian J. Tuberc.* 2020;67(4S):S167–S172. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.09.031.
2. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet.* 2022;399(10334):1513–1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
3. Сайфутдинов Р.Р., Сайфутдинов Р.Г., Ахметов Р.У., Сайфутдинова Т.В. Особенность госпитальной летальности при COVID-19. *Дневник казанской медицинской школы.* 2022;36(2):15–25.
4. Saifutdinov R.R., Saifutdinov R.G., Achmedov R.U., Saifutdinova T.V. The peculiarity of hospital mortality in COVID-19. *Kazan medical school diary.* 2022;36(2):15–25. (In Russ.).
5. Гуськова О.Н., Доминикан И.Е., Володько С.Н., Бенидзе И.Р., Кузнецов М.А., Евсеев И.В. и др. Статистика смертности, госпитальной летальности и танатологический анализ летальных исходов у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в Тверской области. *Верхневолжский медицинский журнал.* 2021;20(4):8–13.
6. Guskova O.N., Dominikan I.E., Volodko S.N., Benidze I.R., Kuznetsov M.A., Evseev I.V. et al. Mortality, hospital mortality statistics and tanatological analysis of lethal outcomes in patients with new coronavirus infection (COVID-19) in Tver region. *Upper Volga Medical Journal.* 2021;20(4):8–13. URL: <http://medjournal.tvergma.ru/id/eprint/526> (08.12.2023).
7. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи возможные решения проблемных вопросов (обзор). *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2020;1(1):5–8.
8. Esipov A.V., Alekhovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: First experience in providing medical care and possible solutions to problems (review). *Hospital medicine: science and practice.* 2020;1(1):5–8.
9. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 138 published 13 April 2023. [Electronic resource]. URL: [www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-april-2023](http://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-april-2023) (08.12.2023).
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 17 (14.12.2022). Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”, version 17 (14.12.2022). URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207) (08.12.2023).
11. Alimohamadi Y., Tola H.H., Abbasi-Ghahramanloo A., Janani M., Sepandi M. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Prev. Med. Hyg.* 2021;62(2):E311–E320. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1627.
12. Zhang J.J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023;64(1):90–107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5.
13. 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):4470.
14. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Y.M. et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4470. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.
15. Djaharuddin I., Munawwarah S., Nurulita A., Ilyas M., Tabri N.A., Liha-wa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac. Sanit.* 2021;35(Suppl. 2):S530–S532. DOI: 10.1016/j.gaceta.2021.10.085.
16. Радыгина Л.В., Мочалова Л.В. Факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal).* 2023;10(1):20–38.
17. Radygina L. V., Mochalova L. V. Factors affecting the severity of COVID-19 and the development of complications. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal).* 2023;10(1):20–38. DOI: 10.18527/2500-2236-2023-10-1-20-38.RU.
18. Talavera B., García-Azorín D., Martínez-Pías E., Trigo J., Hernández-Pérez I., Valle-Peñacoba 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.
19. Jimeno S., Ventura P.S., Castellano J.M., García-Adasme S.I., Miranda M., Touza P. et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(1):e13404. DOI: 10.1111/eci.13404.
20. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428–455. DOI: 10.1111/all.14657.
21. Smilowitz N.R., Kunichoff D., Garshick M., Shah B., Pillinger M., Hochman J.S. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur. Heart J.* 2021;42(23):2270–2279. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1103.
22. Henry B.M., Aggarwal G., Wong J., Benoit S., Vikse J., Plebani M. et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2020;38(9):1722–1726. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.073.
23. Zhan H., Chen H., Liu C., Cheng L., Yan S., Li H. et al. Diagnostic value of D-dimer in COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2021;27:10760296211010976. DOI: 10.1177/10760296211010976.

## Информация о вкладе авторов

Малиновский В.А., Федосенко С.В., Старовойтова Е.А., Винокурова Д.А., Агаева С.А., Зима А.П., Нестерович С.В., Чернявская Г.М. – концепция и дизайн исследования.

## Information on author contributions

Malinovskiy V.A., Fedosenko S.V., Starovoitova E.A., Vinokurova D.A., Agaeva S.A., Zima A.P., Nesterovich S.V., Chernyavskaya G.M. – research concept and design.



Малиновский В.А., Семакин А.В., Диркс И.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л., Агаева С.А., Болдышевская М.А., Селихова Е.М., Корепанов В.А., Халыavin С.А., Федотова М.М. – сбор и обработка материала.

Малиновский В.А., Федосенко С.В., Семакин А.В. – написание текста.

Федосенко С.В., Аржаник М.Б., Старовойтова Е.А., Агаева С.А., Черныавская Г.М. – редактирование.

Malinovskiy V.A., Semakin A.V., Dirks I.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Agaeva S.A., Boldyshevskaya M.A., Selikhova E.M., Korepanov V.A., Khalyavin S.A., Fedotova M.M. – data collection and processing.

Malinovskiy V.A., Fedosenko S.V., Semakin A.V. – writing the text.

Fedosenko S.V., Arzhanik M.B., Starovoytova E.A., Agaeva S.A., Chernyavskaya G.M. – editing.

## Сведения об авторах

**Малиновский Владислав Александрович**, аспирант, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, врач-терапевт, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0004-8099-3870>.

E-mail: [vladislav-9509@mail.ru](mailto:vladislav-9509@mail.ru).

**Федосенко Сергей Вячеславович**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>.

E-mail: [s-fedosenko@mail.ru](mailto:s-fedosenko@mail.ru).

**Семакин Алексей Владимирович**, аспирант, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0008-4723-1494>.

E-mail: [drsemakinav@gmail.com](mailto:drsemakinav@gmail.com).

**Диркс Иван Иванович**, студент 4-го курса, специальность «Медицинская кибернетика», СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0005-5560-0016>.

E-mail: [i.dirks@yandex.ru](mailto:i.dirks@yandex.ru).

**Аржаник Марина Борисовна**, канд. пед. наук, доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>.

E-mail: [arzh\\_m@mail.ru](mailto:arzh_m@mail.ru).

**Семенова Оксана Леонидовна**, старший преподаватель, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>.

E-mail: [oksleon@list.ru](mailto:oksleon@list.ru).

**Старовойтова Елена Александровна**, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>.

E-mail: [elena-starovoytova@yandex.ru](mailto:elena-starovoytova@yandex.ru).

**Винокурова Дарья Александровна**, заведующий терапевтической клиникой, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>.

E-mail: [vinokurovadarial@gmail.com](mailto:vinokurovadarial@gmail.com).

**Агаева София Александровна**, студент 6-го курса, лаборант-исследователь, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0004-5619-5473>.

E-mail: [agaeva.sofiayaa@gmail.com](mailto:agaeva.sofiayaa@gmail.com).

**Болдышевская Маргарита Андреевна**, врач клинической лабораторной диагностики, НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2399-4170>.

E-mail: [Afanasyeva97@yandex.ru](mailto:Afanasyeva97@yandex.ru).

**Селихова Екатерина Михайловна**, врач клинической лабораторной диагностики, ООО КЛИ «ОВУМ», Кемерово, <https://orcid.org/0009-0001-6784-8044>.

E-mail: [magreliada@mail.ru](mailto:magreliada@mail.ru).

**Корепанов Вячеслав Андреевич**, ассистент кафедры фармакологии, врач клинической лабораторной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.

E-mail: [vakorep41811@gmail.com](mailto:vakorep41811@gmail.com).

**Халыavin Сергей Андреевич**, врач-лаборант, Ширинская МБ, Шира, <https://orcid.org/0009-0002-7597-219X>.

E-mail: [sergey-xalyavin.ru@mail.ru](mailto:sergey-xalyavin.ru@mail.ru).

**Нестерович Софья Владимировна**, канд. мед. наук, главный врач клиник, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>.

E-mail: [nesterovich.sv@ssmu.ru](mailto:nesterovich.sv@ssmu.ru).

## Information about the authors

**Vladislav A. Malinovskiy**, Graduate Student, Department of General Practice and Outpatient Therapy, Therapist, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0004-8099-3870>.

E-mail: [vladislav-9509@mail.ru](mailto:vladislav-9509@mail.ru).

**Sergey V. Fedosenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>.

E-mail: [s-fedosenko@mail.ru](mailto:s-fedosenko@mail.ru).

**Aleksey V. Semakin**, Graduate Student, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0008-4723-1494>.

E-mail: [drsemakinav@gmail.com](mailto:drsemakinav@gmail.com).

**Ivan I. Dirks**, Forth-year Student, Medical Cybernetics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0005-5560-0016>.

E-mail: [i.dirks@yandex.ru](mailto:i.dirks@yandex.ru).

**Marina B. Arzhanik**, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>.

E-mail: [arzh\\_m@mail.ru](mailto:arzh_m@mail.ru).

**Oksana L. Semenova**, Senior Lecturer, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>.

E-mail: [oksleon@list.ru](mailto:oksleon@list.ru).

**Elena A. Starovoytova**, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of General Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>.

E-mail: [elena-starovoytova@yandex.ru](mailto:elena-starovoytova@yandex.ru).

**Daria A. Vinokurova**, Head of the General Medicine Clinic, Assistant, Department of Faculty Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>.

E-mail: [vinokurovadarial@gmail.com](mailto:vinokurovadarial@gmail.com).

**Sofiya A. Agaeva**, Sixth-year Student, Research Assistant, Department of Propaeudics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0004-5619-5473>.

E-mail: [agaeva.sofiayaa@gmail.com](mailto:agaeva.sofiayaa@gmail.com).

**Margarita A. Boldyshevskaya**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk NRC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2399-4170>.

E-mail: [Afanasyeva97@yandex.ru](mailto:Afanasyeva97@yandex.ru).

**Ekaterina M. Selikhova**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, ООО КЛИ "Ovum", Kemerovo, <https://orcid.org/0009-0001-6784-8044>.

E-mail: [magreliada@mail.ru](mailto:magreliada@mail.ru).

**Viacheslav A. Korepanov**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Assistant, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.

E-mail: [vakorep41811@gmail.com](mailto:vakorep41811@gmail.com).

**Sergey A. Khalyavin**, Laboratory Doctor, Shira District Hospital, Shira, Republic of Khakassia, <https://orcid.org/0009-0002-7597-219X>.

E-mail: [sergey-xalyavin.ru@mail.ru](mailto:sergey-xalyavin.ru@mail.ru).

**Sofia V. Nesterovich**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinics of Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>.

E-mail: [nesterovich.sv@ssmu.ru](mailto:nesterovich.sv@ssmu.ru).

**Anastasia P. Zima**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>.

E-mail: [zima2302@gmail.com](mailto:zima2302@gmail.com).

**Зима Анастасия Павловна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>.

E-mail: [zima2302@gmail.com](mailto:zima2302@gmail.com).

**Федотова Марина Михайловна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>.

E-mail: [fedotova.letter@gmail.com](mailto:fedotova.letter@gmail.com).

**Чернявская Галина Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-0105-2307>.

E-mail: [chernyavskayag@gmail.com](mailto:chernyavskayag@gmail.com).

 **Малиновский Владислав Александрович**, e-mail: [vladislav-9509@mail.ru](mailto:vladislav-9509@mail.ru).

**Marina M. Fedotova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>.

E-mail: [fedotova.letter@gmail.com](mailto:fedotova.letter@gmail.com).

**Galina M. Chernyavskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-0105-2307>.

E-mail: [chernyavskayag@gmail.com](mailto:chernyavskayag@gmail.com).

 **Vladislav A. Malinovskiy**, e-mail: [vladislav-9509@mail.ru](mailto:vladislav-9509@mail.ru).

Received September 28, 2023

Поступила 28.09.2023