

# Прогнозирование эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19

И.М. Сухомлинова<sup>1,2</sup>, профессор И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, профессор М.Ю. Кабанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** в XX в. разработка способов прогнозирования стала неотъемлемой частью науки и результатом совокупного опыта мирового научного сообщества. Пандемия COVID-19 заставила человечество использовать и развивать все доступные инструменты прогнозирования с целью облегчения работы врачей при первичной сортировке пациентов, определения групп риска, требующих особого внимания и прогнозирования исхода терапии с целью своевременной коррекции лечения. Упреждающее назначение противовоспалительных препаратов дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб и тоцилизумаб стало ведущим направлением патогенетической терапии. Тем не менее вопрос прогнозирования исходов терапии данными препаратами малоизучен.

**Цель исследования:** формирование способов прогноза эффективности противовоспалительной терапии (ПВТ) дексаметазоном, барицитинибом, олокизумабом и тоцилизумабом методом множественного регрессионного анализа и методом «дерева принятия решений» (нейросеть) и их клиническая апробация.

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ 229 случаев тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, требующих проведения ПВТ. Сформированы 2 метода прогнозирования исхода терапии (метод множественного регрессионного анализа и метод нейросети в версии python 3.8.10). С целью апробации созданных методов проведено проспективное сравнительное исследование с участием 108 человек.

**Результаты исследования:** установлена зависимость исходов ПВТ от возрастнo-половых характеристик, коморбидности и показателей тяжести течения заболевания, данных инструментальных и лабораторных исследований, анамнеза и объективного осмотра больных к моменту старта ПВТ. Разработаны программы для ЭВМ «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» на основе «дерева принятия решений» (нейросеть), «Способ прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей ПВТ» (множественный регрессионный анализ) и «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» (множественный регрессионный анализ). В ходе ретроспективного и проспективного исследований установлено, что использование дексаметазона в качестве монотерапии при тяжелой степени COVID-19 нецелесообразно ввиду его низкой эффективности. При отсутствии положительной динамики состояния пациента на фоне проведения терапии препаратами тоцилизумаб и олокизумаб необходимо рассмотреть возможность повторного введения антицитокиновых препаратов по жизненным показаниям ввиду их существенного влияния на снижение прогрессирования тяжести течения заболевания ( $p < 0,00001$ ). В ходе проспективного исследования выявлено, что в условиях изменения течения заболевания или подходов к проведению патогенетического лечения более перспективной представляется программа на основе «дерева принятия решений».

**Заключение:** развитие искусственного интеллекта и нейросетей позволяет достоверно повышать качество прогностических моделей, особенно при необходимости принятия решений в клинической практике при отсутствии стандартов или клинических рекомендаций.

**Ключевые слова:** COVID-19, прогнозирование эффективности, противовоспалительная терапия, дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб.

**Для цитирования:** Сухомлинова И.М., Бакулин И.Г., Кабанов М.Ю. Прогнозирование эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19. PMЖ. 2023;2:72–76.

## ABSTRACT

Predicting the efficacy of anti-inflammatory therapy in COVID-19

I.M. Sukhomlinova<sup>1,2</sup>, I.G. Bakulin<sup>1</sup>, M.Yu. Kabanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>2</sup>St. Petersburg Hospital for War Veterans, St. Petersburg

**Background:** in the 20<sup>th</sup> century, the development of prognosis methods became an integral part of science and the result of the combined experience in the world scientific community. Proactive administration of anti-inflammatory drugs (dexamethasone, olokizumab, baricitinib and tocilizumab) has become the leading direction of pathogenetic therapy. Nevertheless, the issue of predicting the therapy outcomes with these drugs is poorly understood.

**Aim:** to form the methods for predicting the efficacy of anti-inflammatory therapy (AIT) with dexamethasone, baricitinib, olokizumab and tocilizumab by multiple regression analysis, decision tree (neural network) and their clinical testing.

**Patients and Methods:** a retrospective analysis of 229 cases concerning severe and moderate course of COVID-19 requiring AIT was conducted. 2 methods of predicting the therapy outcome have been formed (multiple regression analysis and neural network in python 3.8.10). In order to test the created methods, a prospective comparative study was conducted with the inclusion of 108 patients.

**Results:** the dependence of AIT outcomes on age-sex characteristics, comorbidity and disease severity, data from instrumental and laboratory studies, anamnesis and objective examination of patients by the time of the AIT initiation was established. A computer program has been developed

based on a decision tree (neural network) "Index for predicting the efficacy of anti-inflammatory therapy in COVID-19" and «Method for predicting the risk of fatal outcome in patients with severe and moderate COVID-19 during proactive AIT" (multiple regression analysis), with a computer program developed on its basis «Assessment prognosis of the efficacy of anti-inflammatory therapy in COVID-19» (multiple regression analysis). During retrospective and prospective studies, it was found that the use of dexamethasone as monotherapy for severe COVID-19 is impractical due to its low efficacy. In the absence of positive trend of the patient's condition during therapy with tocilizumab, olokizumab, it is necessary to consider the possibility of repeated administration of anticytokine drugs for vital indications due to their significant effect on reducing the severity progression of the disease ( $p < 0.00001$ ). In the course of a prospective study, it was revealed that in conditions of changes in the disease course or methods to pathogenetic treatment, a program based on a decision tree seems more promising.

**Conclusion:** the development of artificial intelligence and neural networks allows to significantly improve the quality of predictive models, especially in clinical practice in the absence of standards or clinical recommendations.

**Keywords:** COVID-19, efficacy prediction, anti-inflammatory therapy, dexamethasone, olokizumab, baricitinib, tocilizumab.

**For citation:** Sukhomlinova I.M., Bakulin I.G., Kabanov M.Yu. Predicting the efficacy of anti-inflammatory therapy in COVID-19. RMJ. 2023;2:72–76.

## ВВЕДЕНИЕ

Концептуально можно выделить 2 вида врачебного прогноза: прогноз возможности возникновения болезни и дальнейшего развития болезни, т. е. оценка вероятности наступления осложнений, смерти или выздоровления больного. Математический анализ факторов влияния с помощью разных методов позволяет рассчитывать прогнозы в отношении исхода заболевания и, как следствие, — эффективности лечения, что используется в разных отраслях медицины. Мир менялся, увеличивалось количество факторов влияния, развивалась информатика, и в 1991 г. уже была создана модель прогнозирования, реализованная глубокими сверточными нейронными сетями (deep convolutional neural networks, DCNN) с использованием языка программирования Python [1], позволявшая учитывать целые пласты прогностических факторов, дифференцируя иерархию с целью поиска алгоритма оптимального решения, т. е. прогноза. Развитие искусственного интеллекта достоверно повысило качество прогностических моделей в мире.

В 2019 г. человечество столкнулось с пандемией COVID-19, и в условиях чрезвычайной перегрузки системы здравоохранения возникла острая необходимость осуществления оперативной сортировки пациентов, поиска новых схем лечения в зависимости от степени тяжести течения коронавирусной инфекции. Формирование прогностических шкал и методик стало своеобразной суммацией и классификацией накопленных за короткий период знаний. Прогнозирование позволило оптимизировать работу врачей на всех уровнях, выявляя группы риска, и своевременно корректировать проводимую терапию.

Представленная в 2012 г. Рабочей группой В. Williams шкала NEWS (National Early Warning System), позволявшая стандартизировать осмотр и выявлять пациентов с наибольшим риском клинического ухудшения, обеспечивать преемственность при оказании медицинской помощи с учетом расчетных показателей, к апрелю 2020 г. в условиях пандемии была активно внедрена в рутинную практику стационаров, что отражено во Временных клинических рекомендациях по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией Министерства здравоохранения<sup>1</sup> и в Клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» [2, 3]. Было создано мобильное приложение NEWS2, а в мае 2020 г. создана планшетная версия шкалы

NEWS2, интегрированная в Клиническую информационную систему Единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы (КИС ЕМИАС) [4].

В 2020 г. уже были разработаны и запатентованы «Методика применения лабораторной индексной модели в стратификации риска пациента с COVID-19» [5], «Способ оценки риска развития тяжелой формы COVID-19» [6], «Способ прогнозирования течения пневмонии при COVID-19 на основании сопоставления результатов УЗИ и МСКТ легких» [7]. Тем не менее методы прогноза эффективности противовоспалительной терапии (ПВТ) при COVID-19 в практике представлены не были.

**Цель исследования:** формирование способов прогноза эффективности ПВТ дексаметазоном, барицитинибом, олокизумабом и тоцилизумабом методом множественного регрессионного анализа и методом «дерева принятия решений» (нейросеть) и их клиническая апробация.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» проведен ретроспективный анализ 229 случаев тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, требующих проведения противовоспалительного лечения препаратами дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб. Изучены исходы ПВТ в зависимости от половозрастных характеристик, коморбидности и показателей тяжести течения заболевания, проанализированы данные инструментальных исследований, лабораторных анализов, анамнеза и объективного осмотра больных к моменту назначения ПВТ. Все полученные в ходе ретроспективного анализа данные были обезличены и систематизированы в базе данных с соблюдением требований Закона «О защите персональных данных», должностных инструкций и внутренних нормативных актов СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн». Статистически была установлена степень влияния каждого из факторов на исход заболевания в случае проведения различных вариантов ПВТ с целью использования данных факторов в качестве предикторов прогноза эффективности.

Формирование модели методом дерева принятия решений и дальнейшая разработка программы «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» осуществлялись с использованием версии python 3.8.10 (default, Jun 2021, 10:49:15) [GCC 9.4.0], версии установленных пакетов: pandas 1.3.3, numpy 1.21.2,

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (Электронный ресурс). URL: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19) [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf) (дата обращения: 18.08.2022).

sklearn 0.24.2, matplotlib 3.4.3, catboost 0.26.1, seaborn 0.11.2 с последующим преобразованием в доступные форматы выведенных на экран данных, с оценкой корреляции признаков с формированием визуализированной матрицы коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и удалением сильно коррелирующих признаков.

В рамках апробации сформированных методов прогнозирования выполнено проспективное открытое сравнительное исследование на той же клинической базе, в котором участвовало 108 человек.

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся в программе SAS VA 9.4. Нормальность распределения больных по возрасту оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова в группе выживших и критерия Шапиро — Уилка в группе умерших. Количественные показатели с ненормальным распределением представлены как медиана и квартили. При сравнении групп с разными препаратами ПВТ использован критерий Манна — Уитни, при сравнении групп по качественным показателям — точный критерий Фишера. Статистически значимыми принимались значения с достоверностью 95% и выше ( $p < 0,05$ ). При оценке вероятности наступления смерти проведен пошаговый регрессионный анализ (метод прямой, условный), который завершился на 4-м шаге. Для предикторов рассчитан  $\chi^2$ , он равен 64,931 при четырех степенях свободы ( $p < 0,001$ ), что указывает на связь по крайней мере одного из факторов с наступлением смерти. Для исследования прогностической ценности полученных моделей проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

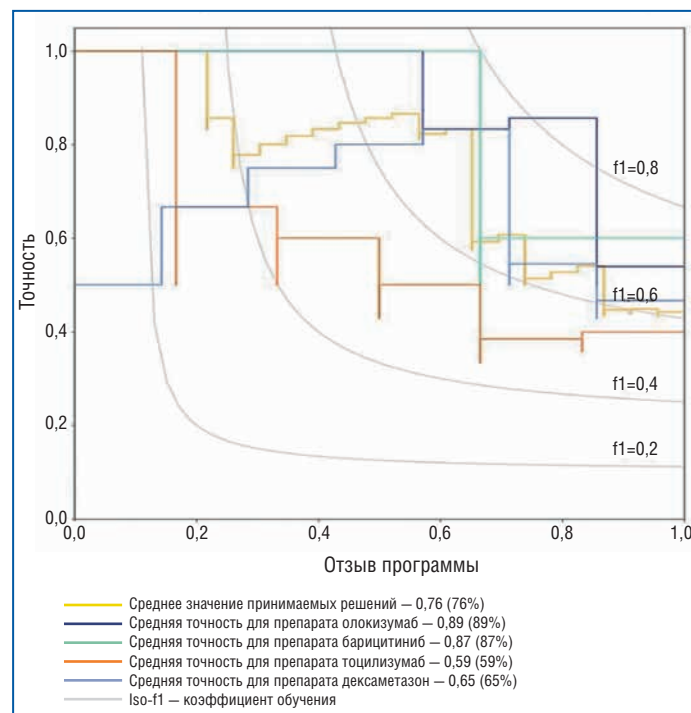
На основании ретроспективного исследования 229 клинических наблюдений (123 мужчины и 106 женщин) методом множественного регрессионного анализа было установлено, что наиболее значимыми прогностическими факторами эффективности ПВТ являются: уровень кислородной поддержки, объем повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии, уровень С-реактивного белка, срок от начала клинических проявлений до начала ПВТ, уровень D-димера.

Нами был создан «Способ прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» (заявка на получение патента № 2021131547/14(066880) от 28.10.2021). По данным ROC-кривой определен оптимальный порог классификации  $p = 0,193$ , при котором полученная модель будет иметь более высокую чувствительность (78,3%) и специфичность (93,2%). На основе формулы, выведенной в ходе создания «Способа прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» нами зарегистрирована программа ЭВМ «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» (свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2022610745 от 01.02.2022). Числовое значение в ней интерпретируется как положительный или отрицательный прогноз в процентном соотношении: риск менее или равный 19,3% — вероятность смерти пациента трактуется как «хороший» прогноз, более 19,4% — неблагоприятный.

Вместе с тем созданный нами метод прогнозирования с использованием логистического регрессионного анализа

учитывает лишь 4 основных показателя. С целью повышения уровня прогноза нами одновременно велись работы по созданию компьютерной программы на основе нейросети — «дерева принятия решений», так как данный метод позволяет учитывать большее количество факторов и, как следствие, повышает уровень значимости прогноза в условиях неопределенных рисков на фоне развития пандемии малоизученного заболевания. Для прогноза эффективности антицитокиновой терапии данный способ позволяет учесть вероятные врачебные тактики и их последствия по отношению к конкретному препарату (дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб).

Для оценки качества модели мы разделили пациентов по исходу лечения — выписка (улучшение) и летальный исход, — получив соотношение 206 случаев благополучного исхода к 23 случаям летального исхода. Для обучения программы мы разделили группы выживших пациентов на тренировочную и проверочную выборки с последующим обучением созданной нами модели на основе логистической регрессии и последующей проверкой ее на тестовом наборе и выведением оптимального уровня чувствительности и специфичности. Данная программа зарегистрирована (свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2021668598 от 18.11.2021). «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» является самообучающейся программой, так как позволяет учитывать вводимые в последующем данные, корректируя выборку и автоматически внося изменения в формулы принятия решений созданной ранее модели. Среднее значение принимаемых решений (micro average precision-recall) при обучении многоклассового классификатора составило 0,76 (76%) с расчетом в рамках установленных основных пакетных программ. Значимость принимаемых решений по каждому из исследуемых препаратов отражена на рисунке. Надо от-



**Рисунок.** Графики зависимости точности принимаемых решений от точности решений в полном классе выборки по каждому из препаратов у пациентов с коронавирусной инфекцией при проведении ПВТ (метод прогнозирования «дерево принятия решений»)



метить, что качество принимаемых программой решений при анализе было разным и варьировало от 59% для тоцилизумаба до 89% для олокизумаба.

С целью апробации выведенных нами способов прогнозирования наступления летального исхода и компьютерных программ прогноза успеха ПБТ как одного из основных направлений патогенетической терапии мы провели проспективное открытое сравнительное исследование на той же клинической базе, в которое были включены 108 человек с верифицированной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Из них 64 человека имели среднетяжелое течение, 43 человека — тяжелое и крайне тяжелое течение, требовавшее проведения ПБТ. Все эти пациенты получали терапию дексаметазоном (до 20 мг/сут), в случае неэффективности данного лечения добавлялся один из препаратов: барицитиниб (4 мг/сут ок), олокизумаб (160 мг/мл (0,4 мл) внутримышечно или подкожно однократно), тоцилизумаб (400 мг внутривенно капельно 2 раза с интервалом в 24 ч).

Нами был проведен расчет риска летального исхода и прогностической эффективности препаратов дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб и тоцилизумаб в день назначения всеми запатентованными нами методами. Риск летального исхода был сопоставлен с реальным исходом заболевания, дальнейшей врачебной тактикой выбора вводимого пациенту препарата и дальнейшим течением заболевания.

Для исследования прогностической ценности полученных методов и оценки качества модели проведен ROC-анализ с оценкой площади под характеристической кривой (AUC). Качество распознавания модели «Способ прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» и сформированной на его основе программы ЭВМ «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» оценивалось по площади под характеристической кривой при значениях 0,7 по шкале AUC как «хорошее». Тем не менее получен уровень значимости  $p=0,84$ , что делает низкой значимость принимаемых решений.

Для оценки «Индекса прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» в соответствии с принимаемым врачом решением о назначении каждого лекарственного препарата (дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб) в отдельности мы выяснили, что для дексаметазона и барицитиниба качество распознавания модели составило 0,706 и 0,719 соответственно, что расценено как «хорошее» по шкале AUC. Для тоцилизумаба оно составило 0,65 и расценено как «среднее». При этом уровень значимости у дексаметазона ( $p=0,35$ ) и у барицитиниба ( $p=0,25$ ) говорит о достаточной значимости прогностических решений, принятых нашей моделью. Олокизумаб и тоцилизумаб требуют дальнейшего изучения ( $p=0,115$  и  $p=0,138$  соответственно).

При анализе случаев ошибочного предсказания программой «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» мы обратили внимание на эпизоды повторного введения антицитокиновых препаратов пациентам по жизненным показаниям. Из всей группы участвующих в апробации 41 (38%) пациент нуждался в повторном введении (без разделения по виду препарата), из которых 5 человек умерли (см. таблицу).

Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния повторного введения препаратов ПБТ на исход заболевания ( $p=0,745$ ), стоит отметить, что имели место случаи принятия врачами решения в пользу препарата, не соответствующего оптимальному прогнозу программы при первичном назначении. Когда же при динамическом наблюдении возникала потребность в повторном введении препарата, то в большинстве случаев врачебный выбор препарата совпадал с первоначальным прогнозом программы «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19». На тактику выбора препарата для лечения в современных условиях, к сожалению, зачастую влияет наличие того или иного препарата в аптеке учреждения, а также наличие/отсутствие противопоказаний к его использованию, а это приводит к субъективному подходу в коррекции терапии и не может быть учтено в математических методах прогнозирования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного проспективного исследования был выполнен расчет риска наступления летального исхода и эффективности препаратов на момент старта ПБТ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19, составляющих группу риска летального исхода и требующих интенсивного динамического наблюдения и более тщательной коррекции терапии. Прогнозирование исхода с учетом использования в патогенетической терапии данных больных наиболее распространенных в клинической практике лекарственных препаратов — дексаметазона, барицитиниба, олокизумаба и тоцилизумаба — с учетом анамнеза, клинико-лабораторных данных, объективного статуса пациента и уровня кислородной поддержки на момент их назначения позволяет оптимизировать работу врача в условиях повышенной нагрузки. Созданные и запатентованные ранее способы прогнозирования позволяли определить вероятность неблагоприятного исхода по определенному набору клинико-лабораторных факторов, но не учитывали проводимой патогенетической терапии исследуемыми нами антицитокиновыми препаратами [8–10]. Сформированные же способы в рамках проведенного нами исследования позволяют не только оценить риск наступления летального исхода, но и определить наиболее эффективный препарат при проведении ПБТ для конкретного больного.

**Таблица.** Сопряженность частоты исхода (выздоровление, смерть, абс. (%)) с необходимостью повторного введения пациентам антицитокинового препарата

Исход	Повторное введение		Всего
	да	нет	
Выздоровление	61 (62,9)	36 (37,1)	97 (100)
Смерть	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (100)
Всего	67 (62,0)	41 (38,0)	108 (100)

**Примечание.** Коэффициент  $\chi^2$  Пирсона равен 0,292 при 1-й степени свободы, асимптотическая значимость (двусторонняя) — 0,589; поправка на непрерывность — 0,045 при 1-й степени свободы, асимптотическая значимость (двусторонняя) — 0,832; отношение правдоподобия равно 0,286 при 1-й степени свободы, асимптотическая значимость (двусторонняя) — 0,592; точный критерий Фишера равен 0,745 (точность значения (двусторонняя)) и 0,408 (точность значения (односторонняя)).

С учетом анализа апробации всех созданных нами методов прогнозирования эффективности ПВТ, на наш взгляд, оптимальным является метод, основанный на нейросети, — «дерево принятия решений», так как он имеет лучшую значимость принимаемых решений. Следует отметить, что специфика врачебного прогнозирования заключается в том, что логику принятия решений врачом или течение самого заболевания достаточно сложно ограничить готовыми схемами составления прогнозов. Безусловно, медицинские знания очень сложно приводятся к шаблонам, зачастую клиницист обладает уже развившимся творческим и в некоторой степени даже интуитивным мышлением, а именно субъективизм и индивидуальные особенности конкретного пациента могут нарушить идеально сформированный математический расчет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие искусственного интеллекта и нейросетей позволяет достоверно повышать качество прогностических моделей, особенно при необходимости принятия решений в клинической практике при отсутствии стандартов или клинических рекомендаций.

## Литература

1. Спасенников Б.А. «Испанка» в России (1918–1921). Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2021;(3):22–31. [Spasennikov B.A. Spanish flu in Russia (1918–1921). Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2021;(3):22–31(in Russ.)]. DOI: 10.25742/NRIPH.2021.03.004.
2. Белевский А.С., Костюк Г.П., Погонченкова И.В. и др. Клинический протокол стационарной медицинской реабилитации больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2021. [Belevsky A.S., Kostyuk G.P., Pogonchenkova I.V. et al. Clinical protocol of inpatient medical rehabilitation of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. A.I. Khripun, ed. M.: GBU "NIIOZMM DZM"; 2021 (in Russ.)].
3. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2022;(1):5–140. [Zabolotskikh I.B., Kirov M. Yu., Lebedinskii K.M. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. Annals of Critical Care. 2022;1:5–140 (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140.
4. Попова К.Н., Жуков А.А., Зыкина И.Л. и др. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(1):7–16. [Popova K.N., Zhukov A.A., Zykina I.L. et al. The NEWS2 scale in the practice of the infectious diseases hospital for COVID-19 patients. Implementation and results. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2021;18(1):7–16 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16.
5. Liu Y., Wang Z., Ren J. et al. A COVID-19 Risk Assessment Decision Support System for General Practitioners: Design and Development Study. J Med Internet Res. 2020;22(6):e19786. DOI: 10.2196/19786.
6. Шкурников М.Ю., Нерсисян С.А., Тоневицкий А.Г. Способ оценки риска развития тяжелой формы COVID-19. Патент на изобретение RU2751410. Опубликовано: 13.07.2021. Бюл. № 20. [Shkurnikov M.Iu., Nersisian S.A., Tonevitskii A.G. Method for assessing the risk of development of severe COVID-19. Patent for an invention RU2751410. Date of publication: 13.07.2021. Bull. № 20].
7. Степанова Ю.А., Кириллова М.С., Курочкина А.И. Способ прогнозирования течения пневмонии при COVID-19 на основании сопоставления результатов УЗИ и МСКТ легких. Патент на изобретение RU2736341C1. Опубликовано: 16.11.2020. Бюл. № 32. [Stepanova Yu.A., Kirillova M.S., Kurochkina A.I. Method of predicting the course of pneumonia in COVID-19 based on the collation the results of DMS and MSCT of lungs. Patent for the invention RU2736341C1. Published: 16.11.2020. Bull. № 32].
8. Максименко В.И., Эртель Д. Прогнозирование в науке и технике. М.: Финансы и статистика; 1982. [Maksimenco V.I., Ertel D. Forecasting in science and technology. M.: Finance and Statistics; 1982 (in Russ.)].
9. Тарасова С.А. Математические методы прогнозирования в медицине. В кн.: Актуальные проблемы и перспективы преподавания математики: сб. научных статей. Курск: Юго-Западный государственный университет; 2013:162–166. [Tarasova S.A. Mathematical methods of forecasting in medicine. In: Actual problems and prospects of teaching mathematics: collection of scientific articles. Kursk: Yugo-zapadnyy gosudarstvennyy universitet; 2013:162–166 (in Russ.)].
10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. 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. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. 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.