

## БИОХИМИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Землянухина О.А.<sup>1</sup>, Калаева Е.А.<sup>1</sup>, Суворова И.М.<sup>2</sup>, Кривошеева Е. В.<sup>2</sup>, Мальцев А.Б.<sup>2,3</sup>,  
Калаев В.Н.<sup>1</sup>, Ларина А.В.<sup>1</sup>, Семенова Е.Ф.<sup>4</sup>

### ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗОВ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, 394018, Воронеж, Россия;

<sup>2</sup> БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» Минздрава РФ, 394066, Воронеж, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, 394036, Воронеж, Россия;

<sup>4</sup> Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования РФ, 295051, Симферополь, Россия

*Целью работы явилось исследование показателей клинического и биохимического анализов крови у выживших и умерших мужчин с тяжелым течением коронавирусной инфекции в динамике развития заболевания для выявления маркеров (предикторов) летального исхода. В исследование были включены 40 мужчин в возрасте 63-75 лет, находящихся в реанимационном отделении БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1». Ретроспективно обследуемые были разделены на 2 группы. 1-я группа включала 20 выживших пациентов (средний возраст 70,9±2,6 лет), 2-я группа – 20 умерших пациентов (средний возраст 70,3±3,8 лет). Анализовали 18 показателей крови при поступлении в больницу, в разгар болезни (или перед смертью у пациентов из 2-й группы) и при выписке (у выживших пациентов). Для обнаружения предикторов летального исхода использовали ROC-анализ. У пациентов в обеих группах наблюдались явления «цитокинового шторма», нарушения лейкоцитарной формулы, системы гемостаза, углеводного и белкового обмена, интоксикация. Установлено, что при поступлении в стационар маркерами летального исхода могут служить: уровень ферритина, D-димера, ИЛ-6, АЛТ, Т и В-лимфоцитов, СРБ. У пациентов в критическом состоянии крайне неблагоприятным являлся выход за пределы cut-off point содержания D-димера, фибриногена, ферритина, АЛТ, ИЛ-6, Т-лимфоцитов, общего белка, глюкозы и увеличение тромбинового времени. При оценке риска гибели больного следует руководствоваться не значениями отдельных показателей, а их совокупностью, и исходить из представлений о том, что чем больше признаков из перечня маркеров достигают критических значений, тем выше для пациента вероятность летального исхода.*

**Ключевые слова:** коронавирус; биохимический и клинический анализы крови; предикторы летального исхода.

**Для цитирования:** Землянухина О.А., Калаева Е.А., Суворова И.М., Кривошеева Е.В., Мальцев А.Б., Калаев В.Н., Ларина А.В., Семенова Е.Ф. Показатели клинического и биохимического анализов крови как маркеры летального исхода при коронавирусной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (12): 689-698. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-689-698>

**Для корреспонденции:** Землянухина Ольга Александровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: [oz54@mail.ru](mailto:oz54@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.07.2022

Принята к печати 28.10.2022

Опубликовано 00.12.2022

*Zemlyanukhina O.A.<sup>1</sup>, Kalaeva E.A.<sup>1</sup>, Suvorova I.M.<sup>2</sup>, Krivosheeva E.V.<sup>2</sup>, Maltsev A.B.<sup>2</sup>, Kalaev V.N.<sup>1</sup>,  
Larina A.V.<sup>1</sup>, Semenova E.F.<sup>3</sup>*

### INDICATORS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL BLOOD TESTS AS MARKERS OF LETHAL OUTCOME IN CORONAVIRUS INFECTION

<sup>1</sup> Voronezh State University Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 394018, Voronezh, Russia;

<sup>2</sup> Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1 Ministry of Health of the Russian Federation, 394066, Voronezh, Russia;

<sup>3</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko" Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russia

<sup>4</sup> Medical Academy named after S.I. Georgievsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky" Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 295051, Simferopol, Russia

*The aim of the work was to analyze clinical and biochemical blood parameters in surviving and deceased men with a severe course of coronavirus infection in the dynamics of the disease to identify markers (predictors) of a lethal outcome. The study included 40 men aged 63-75 years old, who are in the intensive care unit of the Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1. Group 1 included 20 surviving patients (mean age 70.9±2.6 years), group 2 included 20 deceased patients (mean age 70.3±3.8 years). We analyzed 18 blood parameters upon admission to the hospital, at the height of the disease (or before death in patients from group 2) and at discharge (in surviving patients). ROC analysis was used to detect predictors of lethal outcome. Patients in both groups experienced the phenomena of "cytokine storm", violations of the leukocyte count, hemostasis system, carbohydrate and protein metabolism, intoxication. It has been*

established that the level of ferritin, D-dimer, IL-6, ALT, T and B-lymphocytes, and CRP can serve as markers of lethal outcome upon admission to the hospital. In critically ill patients, exceeding the cut-off point of the content of D-dimer, fibrinogen, ferritin, ALT, IL-6, T-lymphocytes, total protein, glucose and an increase in thrombin time was extremely unfavorable. When assessing the risk of death of a patient, one should be guided not by the values of individual indicators, but by their combination, and proceed from the notion that the more signs from the list of markers reach critical values, the higher the probability of a lethal outcome for the patient.

**Key words:** coronavirus; biochemical and clinical blood tests; predictors of death.

**For citation:** Zemlyanukhina O.A., Kalaeva E.A., Suvorova I.M., Krivosheeva E.V., Maltsev A.B., Kalaev V.N., Larina A.V., Semenova E.F. Indicators of clinical and biochemical blood tests as markers of lethal outcome in coronavirus infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (12): 689-698 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-689-698>

**For correspondence:** Zemlyanukhina Olga Alexandrovna, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher; e-mail: oz54@mail.ru

**Information about authors:**

Zemlyanukhina O.A., <https://orcid.org/0000-0003-4221-4413>;  
Kalaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-3668-0816>;  
Maltsev A.B., <https://orcid.org/0000-0003-3386-289X>;  
Suvorova I. M., <https://orcid.org/0000-0002-9856-866X>;  
Krivosheeva E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1122-1178>;  
Kalaev V. N., <https://orcid.org/0000-0002-4247-4509>;  
Larina A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5389-9580>;  
Semenova E.F., <https://orcid.org/0000-0002-7987-6886>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 26.07.2022  
Accepted 28.10.2022  
Published 00.12.2022

**Введение.** В условиях пандемии коронавирусной инфекции накопление и анализ сведений о факторах риска тяжелого течения и летального исхода заболевания имеют большое значение [1–5]. Полученные к настоящему времени результаты исследований позволяют говорить, что вероятность осложненного течения COVID-19 и летального исхода повышена у лиц мужского пола в пожилом возрасте с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением [6–7]. Однако по неустановленным причинам часть пациентов из группы риска выживает, а часть погибает.

Лабораторные показатели крови точно отражают текущее состояние пациента, позволяют отслеживать динамику, выявлять нарушения в работе отдельных систем и органов. Общий и биохимический анализы крови являются рутинной практикой мониторинга состояния здоровья человека, все показатели хорошо изучены и описаны, оборудование и расходные материалы для проведения анализов доступны, забор крови не представляет существенных затруднений. Поэтому необходимо разрабатывать на их основе систему предикторов, которые дадут возможность своевременно оценивать риски и корректировать схему лечения [2, 8, 9]. В настоящее время разные авторы [10–16] выделяют от 8 до 14 маркеров неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции. Особое внимание уделяется провоспалительным факторам (интерлейкины, С-реактивный белок, ферритин и т.п.) и показателям гемостаза (D-димер, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время и т.д.). Но поскольку COVID-19 является мультисистемным заболеванием, другие признаки также заслуживают изучения, так как не только «цитокиновый шторм» и нарушения системы гемостаза являются причинами смерти пациентов.

Цель настоящего исследования – систематизация и сравнительный анализ клинических и биохимических показателей крови у выживших и умерших мужчин с тяжелым течением коронавирусной инфекции в динамике развития заболевания для выявления предикторов летального исхода.

**Материал и методы.** Был проведен ретроспективный анализ клинико-биохимических показателей крови пациентов, находившихся в период с 1 февраля по 31 марта 2021 г. в отделении № 2 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией и реанимации БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1». Критерии включения в исследование: установленный по результатам ПЦР-теста и КТ грудной клетки диагноз «внебольничная полисегментарная пневмония, вызванная вирусом COVID-19», пожилой возраст (63–75 лет). Перечисленным требованиям удовлетворяли 40 человек, из которых ретроспективно были сформированы 2 группы сравнения. 1-ю группу составили выжившие пациенты (20 человек, средний возраст 70,9±2,6 лет), 2-ю группу – умершие пациенты (20 человек, средний возраст 70,3±3,8 лет). В обеих группах у пациентов имелись сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, мочеполовой, дыхательной, пищеварительной систем, онкологические заболевания, неврологическая, сосудистая и другие виды патологий (табл. 1). От всех пациентов было получено информированное согласие на обследование.

Были исследованы следующие показатели крови: СОЭ, содержание лейкоцитов, лимфоцитов, Т- и В-субпопуляций лимфоцитов, интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), глюкозы, мочевины, креатинина, фибриногена, общего белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина,

Таблица 1

**Частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции в группах сравнения**

Сопутствующий диагноз	Выжившие пациенты (n=20)	Умершие пациенты (n=20)	Равенство частот
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>			
Ишемическая болезнь сердца	10 % (n=2)	20 % (n=4)	Z=1,328, p=0,184 Частоты событий совпадают D=0,1, CI=0,1858
Миокардит	10 % (n=2)	5 % (n=1)	Z=1,201, p=0,230 Частоты событий совпадают D=0,05, CI=0,1370
Постинфарктный кардиосклероз	5 % (n=1)	5 % (n=1)	Z=0,7255, p=0,468 Частоты событий совпадают D=0, CI=0,1134
Миокардиодистрофия	5 % (n=1)	10 % (n=2)	Z=1,201, p=0,230 Частоты событий совпадают D=0,05, CI=0,1370
Гипертоническая болезнь II-III степени	10 % (n=2)	–	–
Легкий сочетанный порок митрального клапана	5 % (n=1)	–	–
Стабильная стенокардия	5 % (n=1)	–	–
Стабильная аритмия	5 % (n=1)	–	–
Сердечно-легочная недостаточность	5 % (n=1)	–	–
Кардиоэмболия	–	20 % (n=4)	–
Атеросклероз аорты коронарных артерий	–	10 % (n=2)	–
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	–	5 % (n=1)	–
Состояние после имплантации электрокардиостимулятора	–	5 % (n=1)	–
Аневризма корня и восходящего отдела аорты	–	5 % (n=1)	–
Дилатационная кардиомиопатия	–	5 % (n=1)	–
Всего	60 % (n=12)	90 % (n=18)	Z=2,556, p=0,011 Частоты событий не совпадают D=0,3; CI=0,2253
<b>Заболевания мочеполовой системы</b>			
Кисты почек	5 % (n=1)	10 % (n=2)	Z=-1,201, p=0,230 Частоты событий совпадают D=0,05, CI=0,1370
Хроническая почечная недостаточность	10 % (n=2)	10 % (n=2)	Z=0,7255, p=0,468 Частоты событий совпадают D=0, CI=0,1134
Острая почечная недостаточность	5 % (n=1)	5 % (n=1)	Z=0,7255, p=0,468 Частоты событий совпадают D=0, CI=0,1134
Мочекаменная болезнь	10 % (n=2)	–	–
Гломерулонефрит	–	5 % (n=1)	–
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы; трансуретральная резекция простаты	5 % (n=1)	–	–
Всего	35 % (n=7)	30 % (n=6)	Z=-0,6752, p=0,500 Частоты событий совпадают D=0,05, CI=0,2437
<b>Заболевания органов дыхания</b>			
Эмфизема легких	10 % (n=2)	–	–
Пульмосклероз	10 % (n=2)	–	–
Бронхиальная астма	10 % (n=2)	–	–
Хронический гипостатический синусит	5 % (n=1)	–	–
Легочная гипертензия	–	5 % (n=1)	–
Всего	35 % (n=7)	5 % (n=1)	Z=-2,767, p=0,006 Частоты событий не совпадают D=0,3, CI=0,2081
<b>Заболевания пищеварительной системы</b>			
Хронический холецистит	5 % (n=1)	5 % (n=1)	Z=0,7255, p=0,468 Частоты событий совпадают D=0, CI=0,1134

Продолжение табл. 1 см. на стр. 692.

Сопутствующий диагноз	Выжившие пациенты (n=20)	Умершие пациенты (n=20)	Равенство частот
Панкреатит	10 % (n=2)	5 % (n=1)	Z=-1,201, p=0,230 Частоты событий совпадают D=0,05, CI=0,1370
Дивертикулез сигмовидной кишки	5 % (n=1)	–	–
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	5 % (n=1)	–	–
Желчекаменная болезнь	5 % (n=1)	–	–
Всего	30 % (n=6)	10 % (n=2)	Z=-1,976, p=0,0481 Частоты событий не совпадают D=0,2, CI=0,2081
Неврологическая патология			
Пароксизмальное расстройство сознания	5 % (n=1)	5 % (n=1)	Z=0,7255, p=0,468 Частоты событий совпадают D=0, CI=0,1134
Дисциркуляторно-постгипоксическая энцефалопатия II-III степени	–	5 % (n=1)	–
Цереброваскулярная болезнь	–	5 % (n=1)	–
Синдром речевых нарушений	10 % (n=2)	–	–
Геморрагический инсульт	5 % (n=1)	–	–
Ишемический инсульт	–	15 % (n=3)	–
Рубцово-кистозные изменения головного мозга	–	5 % (n=1)	–
Макроаденома гипофиза	–	5 % (n=1)	–
Всего	20 % (n=4)	40 % (n=8)	Z=1,725, p=0,084 Частоты событий совпадают D=0,2, CI=0,2384
Сосудистая патология			
Тромбоз вен нижней конечности	5 % (n=1)	5 % (n=1)	Z=0,7255, p=0,468 Частоты событий совпадают D=0, CI=0,1130
ТЭЛА	–	5 % (n=1)	–
Острый тромбоз	5 % (n=1)	–	–
Хроническая венозная недостаточность	10 % (n=2)	–	–
Всего	20 % (n=4)	10 % (n=2)	Z=-1,328, p=0,184 Частоты событий совпадают D=0,1, CI=0,1858
Патология обмена веществ			
Впервые выявленный сахарный диабет	10 % (n=2)	15 % (n=3)	Z=-0,9562, p=0,339 Частоты событий совпадают D=0,05, CI=0,1721
Сахарный диабет 2 типа	5 % (n=1)	–	–
Ожирение III степени	5 % (n=1)	–	–
Всего	20 % (n=2)	15 % (n=3)	Z=-0,8323, p=0,405 Частоты событий совпадают D=0,05, CI=0,1977
Онкологические заболевания			
Рак	5 % (n=1)	15 % (n=3)	Z=1,581, p=0,114 Частоты событий совпадают D=0,1, CI=0,1561
Лейкоз	–	10 % (n=2)	–
Всего	5 % (n=1)	25 % (n=5)	Z=2,214, p=0,0268 Частоты событий не совпадают D=0,2, CI=0,1858
Прочие патологии			
Септическое воспаление	–	10 % (n=2)	–
Анемия	–	5 % (n=1)	–
Атопический дерматит	5 % (n=1)	–	–

Примечание. Здесь и табл. 2: n – число обследованных.

D-димера и тромбиновое время. Для 1-й группы приведены значения показателей крови при поступлении в больницу, в разгар болезни и при выписке, для 2-й группы – при поступлении в стационар и перед смер-

тью. Нормальные значения показателей были взяты из литературных источников [19–22].

Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex-XT-4000i. Количественную

оценку популяций Т- и В-лимфоцитов осуществляли методом проточной цитометрии с использованием моноклональных конъюгатов (Immunotech S.A.S. Beckman Coulter, США) на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter Life Sciences, США). Для определения содержания СРБ, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, АЛТ, АСТ и ЛДГ использовали автоматический анализатор Humastar 600 (Human GmbH, Германия). D-димер, ферритин определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics). Определение показателей гемостаза (фибриноген, тромбиновое время) проводили на коагулометре Destiny Plus (Tcoag Ireland Limited, Ирландия). Определение концентрации интерлейкина-6 проводили методом иммуноферментного анализа с применением тестов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на микропланшетном ридере Invitrologic (ООО «Медико-биологический Союз», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили в пакетах программ Stadia 7.0 Professional (InCo, Россия) и MedCalc for Windows, version 17.5.3 (MedCalc Software, Ostend, Бельгия) согласно рекомендациям [17]. Данные представлены в формате среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm s_x$ ). Выборочные средние величины признаков, распределение которых подчинялось нормальному закону, сравнивали по критериям Фишера и Стьюдента; медианы признаков, распределение которых было отлично от нормального, – по X-критерию рангов Ван-дер-Вардена, частоты встречаемости сопутствующих заболеваний в 1-й и 2-й группах – по критерию равенства долей  $\chi^2$ . Отношение шансов (ОШ) рассчитывали как частное относительных частот встречаемости данного типа патологии в группах умерших и выживших пациентов. Для выявления предикторов летального исхода использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) по методу [18]. Анализировали площадь под кривой (AUC – Area Under Curve) в координатах «100 % – специфичность; чувствительность», критические значения (cut-off point) показателя, чувствительность (Se, %) и специфичность (Sp, %) теста. Нулевую гипотезу при применении всех методов статистической обработки отвергали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Были проанализированы частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов в группах сравнения (табл. 1). Различия между группами были обнаружены по встречаемости патологий сердечно-сосудистой системы (ОШ=1,50), органов дыхания (ОШ=0,14), пищеварения (ОШ=0,33) и онкологическим заболеваниям (ОШ=5,00).

Результаты общего и биохимического анализов крови позволили установить, что различий по показателям СОЭ, лимфоциты, креатинин, АСТ, ЛДГ, мочевины, фибриноген у пациентов 1 и 2 групп при поступлении в стационар и в разгар болезни не было (табл. 2).

СОЭ у пациентов в обеих группах на момент поступления в стационар и в разгар болезни была выше нормы, и увеличивалась по мере развития патологиче-

ского процесса. У выживших пациентов исследуемый показатель к моменту выписки снижался. У умерших пациентов уровень лейкоцитов при госпитализации превышал норму. В обеих группах в разгар заболевания был зарегистрирован лейкоцитоз, различий между группами не было обнаружено. У выживших пациентов к моменту выписки из стационара количество лейкоцитов снижалось до нормальных значений. Относительное содержание лимфоцитов у выживших и умерших больных на момент госпитализации и в разгар болезни было заметно ниже нормы. Однако пересчет на абсолютные значения позволил прийти к заключению, что уровень лимфоцитов у пациентов в обеих группах оставался нормальным (см. табл. 2), а выявленная относительная лимфоцитопения является следствием повышения долей полиморфноядерных гранулоцитов и, возможно, моноцитов. Уровень креатинина у пациентов 1-й группы во время поступления и в разгар болезни на 10–37 % превышал верхнюю границу нормы, к выписке снижался до нормальных значений, тогда как у больных 2-й группы данный показатель был выше установленной границы в 1,6 раза и более. Однако, из-за широких пределов варьирования исследуемого показателя различий между группами выявлено не было. Активность АСТ у пациентов в обеих группах при поступлении превышала норму и впоследствии возрастала. У выживших пациентов к моменту выписки уровень АСТ снижался и приближался к верхней границе нормы. Активность ЛДГ у пациентов в обеих группах в разгар болезни была выше нормы. С улучшением состояния у выживших пациентов активность ЛДГ нормализовалась. Концентрация мочевины в сыворотке крови у выживших и умерших больных на момент госпитализации превышала норму, с ухудшением состояния данный показатель возрастал в обеих группах (табл. 2). Концентрация фибриногена у пациентов 1-й группы снижалась в течение всего периода наблюдений, ко времени выписки незначительно превышая норму, тогда как у пациентов из 2-й группы она увеличивалась в течение периода наблюдений.

Между умершими и выжившими пациентами различия при госпитализации были обнаружены по следующим показателям: количество лейкоцитов, доли Т- и В-лимфоцитов, АЛТ, концентрация глюкозы, интерлейкина-6, СРБ, ферритина, D-димера, тромбиновое время; в разгар заболевания – по показателям: доли Т- и В-лимфоцитов, АЛТ, содержание интерлейкина-6, ферритина, общего белка, D-димера (см. табл. 2). При этом погибшие пациенты поступали с лейкоцитозом, тогда как у выживших содержание лейкоцитов в крови находилось в пределах нормы; с прогрессированием заболевания содержание лейкоцитов возрастало в обеих группах пациентов и возвращалось к норме у выживших мужчин к моменту выписки из стационара. Уровень Т-лимфоцитов у выживших пациентов при поступлении соответствовал норме, а у погибших был снижен; доля В-лимфоцитов превышала норму у выживших пациентов только в разгар заболевания, а у умерших – в течение всего времени наблюдения. Активность АЛТ у выживших больных на момент госпитализации находилась на верхней границе нормы, у

Показатели крови пациентов с COVID-19

Показатель	Время забора биоматериала (крови)	Нормальные значения [19-22]	1-я группа (n=15), $\bar{x} \pm s_x$ , (95 CI%)	2-я группа (n=15), $\bar{x} \pm s_x$ , (95 CI%)
СОЭ, мм/час	Поступление	2,0-20,0	34,9±13,6 (6,3)	36,4±12,6(5,8)
	Разгар		45,8±14,4 (6,8)	51,4±22,4 (10,4)
	Выписка		23,3±9,7 (4,5)	-
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	Поступление	4,0-9,0	8,3±3,2 (2,0)	16,3±20,1* (9,3)
	Разгар		13,4±4,3 (2,5)	22,1±26,7 (12,3)
	Выписка		8,7±2,0 (0,9)	-
Лимфоциты, %	Поступление	25-40	15,3±5,1 (2,3)	17,0±15,0 (6,9)
	Разгар		10,5±9,9 (4,6)	11,0±16,7 (7,8)
	Выписка		13,2±5,7 (2,7)	-
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	Поступление	1,0-4,8	1,3	2,8
	Разгар		1,4	2,4
	Выписка		1,1	-
Т-лимфоциты, %	Поступление	66-76	68,9±9,8 (4,5)	60,0±15,3* (7,1)
	Разгар		61,2±6,5 (3,0)	56,1±16,2* (7,5)
	Выписка		67,6±6,6 (3,1)	-
В-лимфоциты, %	Поступление	6-18	14,35±7,1 (3,3)	21,0±15,0* (6,9)
	Разгар		21,3±5,7 (2,6)	27,3±15,8* (7,3)
	Выписка		15,4±4,7 (2,2)	-
Креатинин, мкмоль/л	Поступление	44-115	127,8±83,55 (38,6)	188,8±310,9 (143,8)
	Разгар		158,8±159,6 (73,8)	198,4±231,8 (107,2)
	Выписка		113,5±43,8 (20,3)	-
АСТ, ед/л	Поступление	0,0-31,0	39,9±12,0 (5,6)	42,8±11,5 (5,3)
	Разгар		50,4±21,7 (10,1)	65,8±46,2 (21,4)
	Выписка		36,6±16,8 (7,7)	-
АЛТ, ед/л	Поступление	0,0-34,0	34,7±9,5 (4,3)	45,5±17,9* (8,3)
	Разгар		49,7±17,9 (8,3)	73,6±44,9* (20,7)
	Выписка		38,8±11,7 (5,4)	-
Глюкоза, ммоль/л	Поступление	4,2-6,4	6,1±1,2 (0,6)	7,8±2,9* (1,3)
	Разгар		8,7±6,5 (3,0)	9,5±3,9 (1,8)
	Выписка		6,4±2,7 (1,2)	-
ЛДГ, ед/л	Поступление	225-450	332,8±118,2 (64,7)	369,3±118,5 (62,4)
	Разгар		538,2±292,5 (148,6)	573,1±112,0 (201,2)
	Выписка		444,5±205,2 (112,3)	-
Интерлейкин-6, пг/мл	Поступление	0,0-7,0	29,6±76,33 (35,3)	448,8±1326,0* (613,4)
	Разгар		99,4±125,6 (58,1)	884,8±1809,0* (836,8)
	Выписка		17,2±29,2 (13,5)	-
С-реактивный белок, мг/л	Поступление	0,0-5,0	28,4±32,6 (15,1)	48,2±37,5* (17,2)
	Разгар		69,6±47,4 (21,9)	88,2±49,8 (23,0)
	Выписка		18,0±15,5 (7,1)	-
Ферритин, мг/л	Поступление	5,0 - 148,0	177,3±119,6 (55,3)	710,4±474,2* (219,3)
	Разгар		554,6±408,9 (189,1)	982,5±181,9* (282,0)
	Выписка		217,0±128,6 (59,5)	-
Общий белок, г/л	Поступление	66,0-87,0	62,9±7,4 (3,4)	59,2±8,1+ (3,7)
	Разгар		60,6±7,7 (4,4)	56,3±2,4* (4,0)
	Выписка		66,4±7,8 (3,6)	-
Мочевина, ммоль/л	Поступление	3,5-6,5	8,0±4,8 (2,2)	9,3±4,50 (2,1)
	Разгар		11,1±7,1 (3,3)	11,4±7,1 (3,3)
	Выписка		8,1±3,3 (1,5)	-
Фибриноген, г/л	Поступление	2-4	4,1±1,3 (0,7)	4,8±1,5 (0,7)
	Разгар		4,1±0,9 (0,4)	5,3±1,9+ (0,9)
	Выписка		3,7±0,6 (0,3)	-
D-димер, нг/мл	Поступление	0-443	358,2±143,5 (75,6)	1137,0±676,6* (312,9)
	Разгар		1273,0±1146,0 (530,2)	3357,0±1882,0* (870,1)
	Выписка		613,5±641,6 (338,0)	-
Тромбиновое время, с	Поступление	10-12	11,8±1,74 (0,8)	13,9±3,4* (1,5)
	Разгар		14,4±4,5 (2,1)	21,0±8,7* (4,0)
	Выписка		12,0±1,6 (0,7)	-

Примечание. \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

умерших – превышала ее, в разгар заболевания наблюдался рост исследуемого показателя в обеих группах, у умерших пациентов он носил более выраженный характер. Гипергликемия была выявлена у пациентов в 1-й группе только в разгар заболевания, во 2-й группе – при поступлении и в разгар болезни. Содержание ИЛ-6 у больных из 1-й группы превышало норму примерно в 4 раза при госпитализации, в 14 раз – в разгар болезни, в 2,5 раза – при выписке, тогда как у пациентов из 2-й группы превышение составляло почти 70 раз при поступлении в стационар и 126 раз – к моменту смерти. Концентрация СРБ была значительно выше нормы в обеих группах в течение всего периода наблюдений, но у погибших больных во время госпитализации она была в 1,7 раза выше, чем у выживших; в разгар заболевания различий между группами по данному показателю выявлено не было. Концентрация ферритина во время поступления у пациентов 1-й группы превышала норму на 20 %, у пациентов 2-й группы – в 2,6 раза. В разгар заболевания содержание ферритина у погибших больных было почти вдвое выше аналогичного показателя у выживших. Содержание белка в сыворотке крови у выживших больных колебалось у нижней границы нормы, у умерших было снижено в течение всего периода наблюдений, причем с ухудшением состояния больных концентрация белка уменьшалась. Содержание D-димера у пациентов 1-й группы на момент госпитализации находилось в пределах нормы, у погибших – почти в 3 раза превышало ее; в

разгар заболевания у оставшихся в живых больных превышение составляло 3 раза, у умерших – 7,5 раз. Тромбиновое время у пациентов 1-й группы при поступлении находилось в пределах нормы и было ниже, чем у погибших в течение всего периода наблюдений. У умерших пациентов при поступлении и перед смертью анализируемый показатель превышал норму.

Показатели, по которым были обнаружены различия между выжившими и погибшими больными, были протестированы на роль маркеров неблагоприятного исхода коронавирусной пневмонии. ROC-анализ позволил выявить 8 потенциальных предикторов летального исхода при поступлении в стационар (табл. 3) и 9 предикторов – в разгар болезни (табл. 4).

Наиболее качественными (имеющими максимальное значение AUC и минимальную значимость) предикторами летального исхода при поступлении являются содержание ферритина (рис. 1, а) и D-димера (рис. 1, б) в крови; а в разгар заболевания – содержание D-димера (рис. 2, а) и тромбиновое время (рис. 2, б).

Максимальной диагностической ценностью обладал предиктор «содержание ферритина при поступлении»: его качество оценивается как отличное (AUC=0,920) на высоком уровне значимости ( $p<0,001$ ), критическое значение –  $>205$  мг/л, чувствительность теста составила 90,0 %, специфичность – 94,7 %. Следующий по качеству предиктор – «содержание D-димера при поступлении» – характеризовался меньшей величиной AUC (AUC=0,894)

Таблица 3

**Предикторы летального исхода COVID-19 при поступлении и их характеристики**

Показатель	AUC	$p$	Критическое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Ферритин, мг/л	0,920	<0,001	>205,0	90,0	94,7
D-димер, нг/мл	0,894	<0,001	>510,0	85,0	93,7
ИЛ-6, пг/мл	0,788	<0,001	>45,0	65,0	95,0
АЛТ, ед/л	0,734	0,006	>45,0	55,0	90,0
В-лимфоциты, %	0,702	0,021	>12,2	85,0	65,0
Т-лимфоциты, %	0,700	0,020	$\leq 66,2$	75,0	65,0
СРБ, мг/л	0,696	0,026	>31,2	65,0	75,0
Тромбиновое время, с	0,676	0,044	>14,9	35,0	100,0

Таблица 4

**Предикторы летального исхода COVID-19 в разгар болезни и их характеристики**

Показатель	AUC	$p$	Критическое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
D-димер, нг/мл	0,856	<0,001	>1689,0	80,0	87,5
Тромбиновое время, с	0,785	<0,001	>14,0	90,0	60,0
Фибриноген, г/л	0,777	0,001	>4,4	75,0	80,0
Ферритин, мг/л	0,733	0,006	>426	85,0	65,0
АЛТ, ед/л	0,714	0,017	>51,0	80,0	75,0
ИЛ-6, пг/мл	0,713	0,012	>210,0	65,00	85,0
Т-лимфоциты, %	0,710	0,031	$\leq 54,2$	65,0	95,0
Общий белок, г/л	0,709	0,013	$\leq 60,2$	90,0	50,0
Глюкоза, ммоль/л	0,679	0,044	>7,3	70,0	70,0

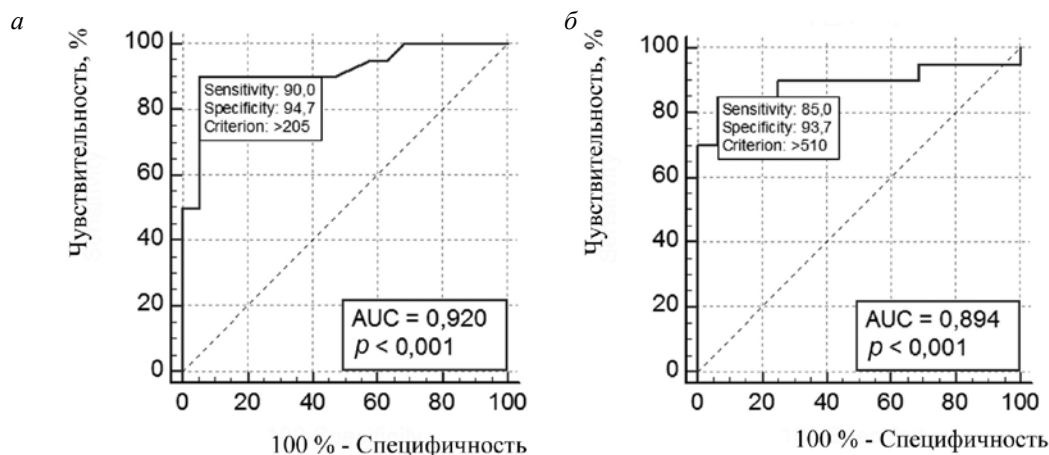


Рис. 1. ROC-кривые предикторов летального исхода COVID-19 при поступлении.

а – содержание ферритина; б – содержание D-димера.

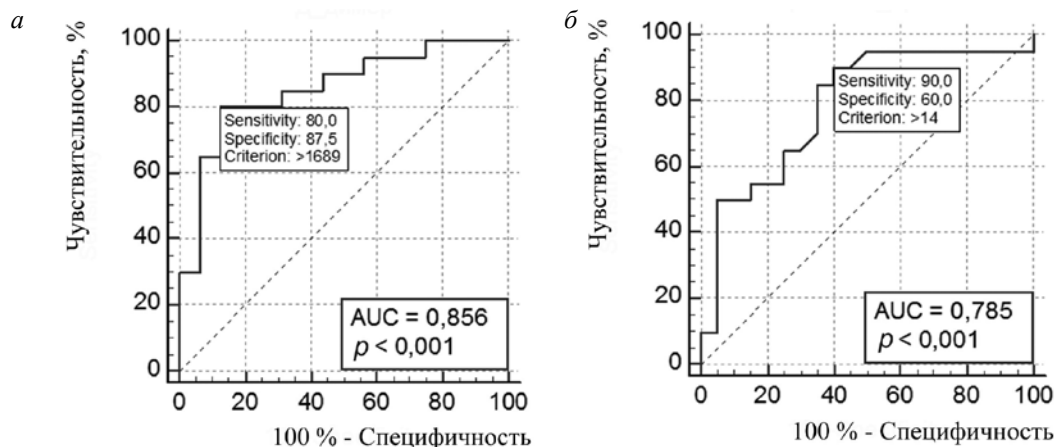


Рис. 2. ROC-кривые предикторов летального исхода COVID-19 в разгар заболевания.

а – содержание D-димера; б – тромбиновое время.

при сопоставимом уровне значимости ( $p < 0,001$ ), критическое значение –  $>510$  мкг/л, критерий обладал меньшей чувствительностью (85,0 %), специфичность теста высокая – 93,7 %.

Предикторы «содержание D-димера в разгар болезни» и «тромбиновое время в разгар болезни» имели меньшие AUC (0,856 и 0,785, соответственно) и чувствительность (80,0 % и 90,0 %, соответственно) по сравнению с описанными выше маркерами. Остальные предикторы характеризовались хорошей и средней клинической ценностью (AUC составила от 0,676 до 0,788), чувствительность и специфичность тестов колебались от 60 до 100 %. Уровень значимости показателей «тромбиновое время при поступлении» ( $p = 0,044$ ), «содержание глюкозы в разгар заболевания» ( $p = 0,044$ ) не позволяет рекомендовать их для самостоятельного применения для прогнозирования исхода заболевания.

**Обсуждение.** При классическом течении воспалительного процесса лейкоцитоз в подавляющем большинстве случаев связан с увеличением количества нейтрофилов и лимфоцитов: в первой фазе заболевания повышение уровня лейкоцитов обеспечивается за счет нейтрофилии, в заключительной – за счет лимфо-

цитоза [23]. Однако, по данным литературы, лимфоцитопения наблюдается у больных COVID-19 в 80 % случаев [10]. Действительно, в нашем исследовании относительная лимфоцитопения выявлялась в обеих группах пациентов в течение всего периода наблюдений. У умерших и выживших больных паттерны изменения показателей лейкограммы носили в целом сходный характер, но у погибших отклонения от нормы были более выраженными. Известно, что переход от относительной лимфоцитопении к лимфоцитозу указывает на репаративную фазу процесса, и повышенный процент лимфоцитов в этом случае является предвестником клинического выздоровления [23]. Однако мы наблюдали относительную лимфоцитопению у выживших пациентов даже при выписке. Это позволило прийти к заключению о преобладании реакций неспецифического иммунного ответа на SARS-CoV-2 и подавлении специфического иммунитета. Изменения количества T- и B-лимфоцитов также указывали на нарушения в системе иммунитета при COVID-19. Так, в разгар заболевания крайне неблагоприятным прогностическим признаком является понижение количества T-лимфоцитов [23], мы наблюдали его в обеих групп-



пах пациентов. Содержание В-лимфоцитов было выше нормы у умерших пациентов, и продолжало увеличиваться до момента смерти, а у выживших больных превышало норму в разгар заболевания. Таким образом, вирус SARS-CoV2 существенным образом влияет на реактивность иммунной системы: пролонгирует стадию неспецифического ответа (возможно, это реакция на присоединившуюся бактериальную инфекцию) и подавляет реакции специфической иммунной защиты, что также было показано рядом авторов [23, 24].

По данным литературы [26, 27], при ковидной инфекции наблюдаются различные изменения в работе системы свертывания крови. Инфекционный процесс в тяжелой форме часто сопровождается ДВС-синдромом [9, 26, 28]. Действительно, у пациентов в обеих группах параметры гемостаза выходили за пределы референсных значений. Важнейшим маркером тромбоза является содержание D-димера – продукта распада молекул фибрина. В группе умерших пациентов данный параметр существенно превышал норму (в 2,6–7,5 раз) и показатели пациентов из 1 группы (приблизительно в 3 раза) в течение всего периода наблюдений. Остальные проанализированные нами параметры гемостаза (содержание фибриногена и тромбиновое время) были повышены в обеих группах. Таким образом, при COVID-19 наблюдались нарушения гемостаза, степень выраженности которых коррелировала с риском летального исхода.

Белки острой фазы (интерлейкин-6, ферритин, С-реактивный белок) отражают интенсивность воспалительной реакции и реактивность систем специфической и неспецифической защиты. Нами были отмечены многократные превышения референсных значений уровня интерлейкина-6 у выживших (в разгар болезни – в 14 раз, а к моменту гибели – в 126 раз). Ферритин – цитозольный белковый комплекс, высвобождающийся из поврежденных клеток [15, 29]. У больных тяжелой формой COVID-19 развивалась гиперферритинемия: повышение его содержания в разгар болезни у выживших пациентов составило 3,7 раза, а у умерших – более 6 раз по сравнению с верхней границей нормы.

Изменения концентрации метаболитов (глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка) и некоторых ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ), величины СОЭ, выявленные у больных COVID-19, свидетельствуют о выраженной интоксикации и нарастании явлений полиорганной недостаточности [30-33].

Для мониторинга состояния пациентов проводился большой объем лабораторных исследований. Однако не все анализируемые показатели были информативны как для оценки статуса пациента, так и для прогноза исхода болезни. Некоторые параметры не выходили за пределы нормы (например, уровень Т- и В-лимфоцитов у выживших пациентов при поступлении в стационар и при выписке, ЛДГ при поступлении в обеих группах; фибриноген у выживших пациентов). Поэтому очевидно, что для эффективной оценки рисков, формирования прогноза и выбора тактики ведения пациента более целесообразен анализ предикторов – показателей, которые позволяют прогнозировать исход болезни. На

этапе поступления маркерами летального исхода являлись уровень ферритина, D-димера, ИЛ-6, АЛТ, Т- и В-лимфоцитов, СРБ, тромбиновое время, в совокупности отражающие состояние иммунной системы, гемостаз, степень интоксикации. Если у пациента в критическом состоянии D-димер, тромбиновое время, фибриноген, ферритин, АЛТ, ИЛ-6, Т-лимфоциты, общий белок, глюкоза выходили за пределы критических значений, установленных по результатам ROC-анализа, это являлось крайне неблагоприятным признаком.

#### **Выводы:**

1. COVID-19 представляет собой системное заболевание, прямо или косвенно затрагивающее весь организм: у пациентов наблюдались «цитокиновый шторм», нарушения лейкоцитарной формулы, системы гемостаза, углеводного и белкового обмена, интоксикация.

2. На этапе поступления в стационар маркерами летального исхода являлись уровень ферритина, D-димера, ИЛ-6, АЛТ, Т- и В-лимфоцитов, СРБ, в совокупности отражающие состояние иммунной системы, гемостаз, степень интоксикации.

3. У пациентов в критическом состоянии крайне неблагоприятным являлся выход за пределы cut-off point содержания D-димера, фибриногена, ферритина, АЛТ, ИЛ-6, Т-лимфоцитов, общего белка, глюкозы и увеличение тромбинового времени.

4. При использовании предиктивного подхода следует руководствоваться не отдельными критериями, а их совокупностью, и исходить из представлений о том, что, чем больше маркеров достигают критических значений, тем выше для пациента риск летального исхода.

---

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 7,8, 10-15, 18, 20-22, 25, 28, 29, 31-33 см. REFERENCES)

1. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В. SARS-CoV-2: лабораторная диагностика. *Наука и инновации*. 2020; 7: 22-7.
2. Буланов А.Ю., Симарова И.Б., Буланова Е.Л., Синявкин Д.О., Фекистов А.Ю., Работинский С.Е. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 4: 42–7. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47.
3. Галимов И.И., Миронов П.И., Лутфаррахманов И.И., Сырчин Е.Ю., Домбровская А.А., Пушкарев В.А. и др. Оценка факторов риска смерти пациентов с COVID-19, требующих проведения искусственной вентиляции легких. *Хирургическая практика*. 2021; 2: 39-47. DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-39-47.
4. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., Андрейченко С.А., Минец А.И., Кольшикина Н.А. и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. *Клиническая практика*. 2020; 11(2): 6-20. DOI: 10.17816/clinpract34182.
5. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А., Мокиенко О.А., Владзимирский А.В. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98(6): 7-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.
6. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М., Трущенко Н.В., Ярошецкий А.И. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология*. 2020; 30(2): 151-63.
9. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3): 310-8.
16. Александрович Ю. С., Прометной Д. В., Миронов П. И., Пшениснов К. В., Анчутин П. Е., Теплякова Е. Д. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у

- детей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18(4): 29-36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36.
17. Калаева Е.А., Артюхов В.Г., Калаев В.Н. Теоретические основы и практическое применение математической статистики в биологических исследованиях и образовании. Воронеж : Издательский дом ВГУ; 2016.
19. Референсные пределы лабораторных показателей: сборник справочных материалов. Составители Н.Ю. Крючкова, Е.А. Филиппова, Л.С. Ноздрякова. Омск: БУ ДПО ОО ЦПК РЗ; 2016.
23. Иммунология в клинической практике. 1-й том издания медицинской электронной библиотеки. Лебедев К.А., ред., 1996. – Режим доступа: <https://studfile.net/preview/534576/>.
24. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н.. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021; 1: 57–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68.
26. Хизроева Д.Х., Макария А.Д., Бицадзе В.О., Третьякова М.В., Слуханчук Е.В., Элалами И. и др. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020; 14(2): 132–47.
27. Решетникова И.Д., Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш.. Нарушения клеточного иммунитета в периоде ранней конвалесценции COVID-19. В сб.: материалы онлайн-конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика». М.: ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 2021; 130.
30. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина*. 2020; 98(4): 256-65. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265.
- in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(7): 934-43.
14. Lippi G., Favalaro E.J. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb. Haemost.* 2020; 120(5): 876–8.
15. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62.
16. Aleksandrovich YU.S., Prometnoy D.V., Mironov P.I., Pshenishov K.V., Anchutin P.Ye., Teplyakova Ye.D. Predictors of death of a new coronavirus infection COVID-19 in children. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 18(4): 29–36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36. (in Russian)
17. Kalaeva E.A., Artyuhov V.G., Kalaev V.N. Theoretical foundations and practical application of mathematical statistics in biological research and education. [Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primeneniye matematicheskoy statistiki v biologicheskikh issledovaniyakh i obrazovanii]. Voronezh : Izdatel'skiy dom VGU; 2016. (in Russian)
18. DeLong, E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44: 837–45.
19. Kryuchkova N.Yu., Filippova E.A., Nozdrjakova L.S., eds. Reference limits of laboratory indicators: a collection of reference materials. [Referensnyye predely laboratornykh pokazateley: sbornik spravochnykh materialov]. Омск: БУ ДПО ОО ЦПК РЗ; 2016. (in Russian)
20. Chernecky C.C., Berger B.J. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures; 5<sup>th</sup> ed. Saunder Elsevier; 2008.
21. Fauci A., Kasper D., Longo D., Braunwald E., Hauser S., Jameson J.L. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine; 17 ed. The McGraw-Hill Companies; 2008.
22. Wilson D.D. McGraw-Hill Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. McGraw-Hill Medical; 2007.
23. Lebedev K.A., ed. Immunology in clinical practice. 1<sup>st</sup> volume of the edition of the medical electronic library. [Immunologiya v klinicheskoy praktike. 1 tom izdaniya meditsinskoy elektronnoy biblioteki]. Available at: <https://studfile.net/preview/534576/>. (in Russian)
24. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Procenko D.N., Samojlenko V.V., Tyurin I.N. Critical analysis of the “cytokine storm” concept in patients with novel coronavirus infection COVID-19. Literature review. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2021; 1: 57–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68. (in Russian)
25. Retamozo S., Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., Flores-Chávez A., Soto-Cárdenas M.-J., Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin. Rheumatol.* 2021;40(4): 1233-44. DOI: 10.1007/s10067-020-05569-4.
26. Hizroeva D.H., Makacariya A.D., Bicadze V.O., Tret'yakova M.V., Sluhanchuk E.V., Elalami I. et al. Laboratory monitoring of COVID-19 and the importance of coagulopathy markers. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktivnaya Meditsina*. 2020; 14(2):132–47. (in Russian)
27. Reshetnikova I.D., Agafonova E.V., Isaeva G.Sh. Cellular immunity disorders during the early convalescence of COVID-19. Online congress with international participation “Molecular diagnostics and biosafety-2021. COVID-19: epidemiology, diagnostics, prevention”. [Onlayn-kongressa s mezhdunarodnym uchastiem “Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost'-2021] COVID-19: epidemiologiya, diagnostika, profilaktika”. Moscow; 2021; 130. (in Russian)
28. Gando S., Levi M., Toh C.H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2(1): 16037.
29. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Ye. et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *BMJ*. 2020; 369: m1966. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794.
30. Khavinson V.K., Kuznik B.I. Complications in COVID-19 patients. Suggested mechanisms of correction. *Klinicheskaya meditsina*. 2020; 98(4): 256-65. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265. (in Russian)
31. Gomez-Arbelaiz D., Ibarra-Sanchez G., Garcia-Gutierrez A., Comanges-Yeboles A., Ansuategui-Vicente M., Gonzalez-Fajardo J.A. COVID-19-related aortic thrombosis: a report of four cases. *Ann. Vasc. Surg.* 2020. 67: 10-3. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.05.031.
32. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., Jammal T. et al. Should We Stimulate or Suppress Immune Responses in COVID-19? Cytokine and Anti-Cytokine Interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19(7): 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
33. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F. et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. 146(1): 119-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.

## REFERENCES

1. Amvros'eva T.V., Poklonskaya N.V. SARS-CoV-2: laboratornaya diagnostika. *Nauka i innovatsii*. 2020; 7: 22-7. (in Russian)
2. Bulanov A.Yu., Simarova I.B., Bulanova E.L., Sinyavkin D.O., Feklistov A.Yu., Rabotinskiy S.E. et al. Novel coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen assessment. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2020; 4: 42–7. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47/. (in Russian)
3. Galimov I.I., Mironov P.I., Lutfarahmanov I.I., Syrchin E.Yu., Dombrovskaya A.A., Pushkarev V.A. et al. Assessment of risk factors for death in patients with COVID-19 requiring mechanical ventilation. *Khirurgicheskaya praktika*. 2021; 2: 39-47. DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-39-47. (in Russian)
4. Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel' I.A., Andrejchenko S.A., Minec A.I., Kolyshkina N.A. et al. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. Severe predictors. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11(2): 6-20. DOI: 10.17816/clin-pract34182. (in Russian)
5. Morozov S.P., Gomboleviskiy V.A., Chernina V.Yu., Blohin I.A., Mokienko O.A., Vladimirovskiy A.V. et al. Prediction of deaths in COVID-19 according to computed tomography of the chest. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98(6): 7-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14. (in Russian)
6. Avdeev S.N., Careva N.A., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Yaroshchik A.I. Practical recommendations for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 in the preresuscitation stage. *Pul'monologiya*. 2020; 30(2): 151-63. (in Russian)
7. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–7.
8. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., Mac Kenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987; 40(5): 373-83.
9. Yavelov I.S., Drapkina O.M. COVID-19: state of the hemostasis system and features of antithrombotic therapy. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19(3): 310-8. (in Russian)
10. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020; 42(1): 11–8. DOI: 10.1111/ijlh.13229.
11. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou Ch., He J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18): 1708–20.
12. Sorayaa G.V., Ulhaq Z.S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated metaanalysis. *Med. Clin. (Barc.)*. 2020; 155 (4): 143–51. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.017.
13. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death