

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Уразов С.П.¹, Чернов А.Н.², Попов О.С.¹, Мосенко С.В.¹, Павлович Д.М.¹, Носков А.В.¹, Кустовский Н.В.¹, Махмудова П.Х.¹, Осадчий А. М.¹, Анисенкова А.Ю.¹, Сарана А.М.^{3,4}, Иванов А.М.⁵, Щербак С.Г.^{1,3}

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗАМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА И ХОЗЯИНА: ХРОНОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕЙЗАЖ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ COVID-19 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹СПБ ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного административного района, 197706, Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия;

⁴Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, 194044, Санкт-Петербург, Россия

В декабре 2019 года в Китае была зарегистрирована новая форма коронавируса (SARS-CoV-2), вызвавшая к настоящему времени более 690 млн случаев заражения и более 6,8 млн смертей от коронавирусной болезни (COVID-19) по всему миру. В связи с этим крайне актуальным является изучение маркеров раннего прогноза тяжести инфекции COVID-19 у пациентов. Цель исследования — проанализировать клинико-лабораторные показатели у пациентов в зависимости от инфицированности штаммами SARS-CoV-2 «Ухань», «Альфа» и «Дельта» SARS-CoV-2 в северо-западном регионе Российской Федерации.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включены клинико-биохимические данные, полученные от 6 780 пациентов (2 932 мужчин и 3 848 женщин в возрасте $51,2 \pm 11,6$ лет) с положительными результатами ПЦР тестов на наличие РНК SARS-CoV-2, проходивших лечение в Городской больнице № 40 Санкт-Петербурга с 01.09.2020 по 01.08.2021 года. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от инфицированности штаммами коронавируса: «Ухань» ($n=1276$), «Альфа» ($n=2016$) и «Дельта» ($n=3398$). Всем пациентам выполнялся клинический анализ крови с оценкой активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня С реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), общего билирубина, креатинина, общего белка, ферритина в сыворотке крови; активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ), фибриногена, D-димера в плазме крови; уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов в цельной крови; скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также проводилась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

Результаты. У пациентов ($n=3 398$), инфицированных штаммом «Дельта» SARS-CoV-2 при поступлении достоверно чаще повышались уровни АСТ, АЛТ, ЛДГ, ферритина, фибриногена по сравнению с пациентами, инфицированными штаммами «Ухань» и «Альфа». У больных группы «Дельта» чаще снижалось количество эозинофилов, эритроцитов, уровень общего белка, билирубина и гемоглобина чем у пациентов групп «Ухань» и «Альфа». У пациентов групп «Альфа» и «Дельта» наблюдалось статистически значимое повышение уровней АЛТ (на 3-и и 6-е сутки), АПТВ (на 3-и и 6-е сутки), АСТ (на 3, 6-е сутки), D-димера (на 12-е сутки), ИЛ-6 (на 3, 9, 12-е сутки), ЛДГ (3, 12-е сутки), СРБ (на 3, 6, 9, 12-е сутки), тромбоцитов (3, 6-е сутки), ферритина (на 3-и сутки), эозинофилов (на 3, 6, 12-е сутки) по сравнению с пациентами группы «Ухань» ($n=1276$). Наиболее значимыми предикторами летального исхода в группах «Ухань» являются: максимальный уровень ИЛ-6, СРБ, креатинина, лейкоцитов, степень снижения СКФ; в группе «Альфа»: уровень общего билирубина, ИЛ-6, СРБ, выраженность лимфоцитопении и падения СКФ и в группе «Дельта»: максимальный уровень ИЛ-6, СРБ, общий билирубин, степень тромбоцитопении и снижения СКФ.

Заключение. Высокие уровни лимфоцитов у пациентов группы «Ухань» в начальные временные точки по сравнению с группами «Альфа» и «Дельта» указывают на сильную активацию иммунной системы организма в ответ на вирусную инфекцию. Панцитопения, снижение уровней общего белка и повышение СРБ, ИЛ-6, ЛДГ у пациентов групп «Альфа» и, особенно, «Дельта», свидетельствует о более сильной вирулентности вируса по сравнению со штаммом «Ухань». Оценка в динамике уровней этих анализов может быть использована для прогнозирования летального исхода от COVID-19 у пациентов.

Ключевые слова: COVID-19; лабораторные показатели; тяжесть течения; прогнозирование тяжести COVID-19; штаммы «Ухань», «Альфа», «Дельта» SARS-CoV-2.

Для цитирования: Уразов С.П., Чернов А.Н., Попов О.С., Мосенко С.В., Павлович Д.М., Носков А.В., Кустовский Н.В., Махмудова П.Х., Осадчий А. М., Анисенкова А.Ю., Сарана А.М., Иванов А.М., Щербак С.Г. Эволюция взаимодействия вируса и хозяина: хронологический пейзаж лабораторных показателей при COVID-19 в Российской Федерации.

Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68(10): 627-643.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-10-627-643>.

Для корреспонденции: Уразов Станислав Петрович, врач-кардиолог Городской больницы № 40 г. Санкт-Петербурга; e-mail: urasta@list.ru; Чернов Александр Николаевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины; e-mail: al.chernov@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств бюджета Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40».

Поступила 07.07.2023
Принята к печати 25.08.2023
Опубликовано 00.10.2023

Urazov S.P.¹, Chernov A.N.², Popov O.S.¹, Mosenko S.V.¹, Pavlovich D.M.¹, Noskov A.V.¹, Kustovskiy N.V.¹, Mahmudova P. Ch.¹, Osadchiy A.M.¹, Anisenkova A. Yu.¹, Sarana A.M.^{3,4}, Ivanov A.M.⁵, Shcherbak S.G.^{1,3}

THE EVOLUTION OF VIRUS AND HOST INTERACTION: CHRONOLOGICAL LANDSCAPE OF LABORATORY PARAMETERS IN COVID-19 IN THE RUSSIAN FEDERATION

¹City Hospital № 40 of Saint Petersburg, 197706, Russia;

²Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Experimental Medicine", Saint-Petersburg, 197376, Russia;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Saint-Petersburg State University", St. Petersburg, 199034, Russia;

⁴Health Committee of the Administration of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

⁵The federal state budgetary military educational institution of higher education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov", Saint-Petersburg, 194044, Russia,

In December 2019, a new form of coronavirus (SARS-CoV-2) was recorded in China, which caused more than 690 million cases of infection and more than 6.8 million deaths from the coronavirus disease (COVID-19). In this regard, it extremely urgent to study markers for predicting the severity of a COVID-19 infection. The aim of the study was to analyze clinical and laboratory parameters depending on the infection of patients with Wuhan, Alpha and Delta strains of SARS-CoV-2 in the northwestern region of the Russian Federation.

Material and methods. The retrospective cohort study included clinical and biochemical data obtained from 6780 patients (2,932 men and 3,848 women aged 51.2±11.6) who showed positive PCR test results for the presence of SARS-CoV-2 RNA (using a PCR test), who were treated at the City Hospital No. 40 of Saint-Petersburg from 09/01/2020 to 10/15/2021. Patients were divided into 3 groups depending on infection with coronavirus strains: "Wuhan" (n=1276), "Alpha" (n=2016) and "Delta" (n=3398). A detailed clinical blood analysis with activity score of lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and the levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), total bilirubin, creatinine, total protein, ferritin in the blood serum; activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, D-dimer in the blood plasma; the levels of hemoglobin, amounts of erythrocytes, platelets, leukocytes, lymphocytes, neutrophils, eosinophils in the whole blood; glomerular filtration rate (GFR) were performed in all patients, as well as computed tomography (CT) of the chest.

Results. In patients (n=3398) infected with the Delta strain of SARS-CoV-2 on the admission, the levels of AST, ALT, LDH, ferritin, fibrinogen were significantly more likely to increase compared to patients infected with the Wuhan and Alpha strains. In patients of the "Delta" group, the number of eosinophils, erythrocytes, the level of total protein, bilirubin and hemoglobin often decreases than in patients of the "Wuhan" and "Alpha" groups. In patients of the "Alpha" and "Delta" groups, there was a statistically significant increase in the levels of ALT (on days 3, 6), APTT (on days 3, 6), AST (on days 3, 6), D-dimer (on 3-12 days), IL-6 (on days 3, 9, 12), LDH (on days 3, 12), CRP (on days 3-12), platelets (on days 3, 6), ferritin (on day 3), eosinophils (on days 3, 6, 12) compared with patients of the Wuhan group (n=1276). The most significant predictors of death in the Wuhan groups are: the maximum level of IL-6, CRP, creatinine, leukocytes, decline in GFR rate, Alpha group: the level of total bilirubin, IL-6, CRP, severity of lymphocytopenia and decline in GFR, and in the "Delta" group: the maximum level of IL-6, CRP, total bilirubin, the thrombocytopenia rate and decline in GFR.

Conclusion. High levels of lymphocytes in Wuhan patients at initial time points compared to Alpha and Delta groups indicate a strong activation of the body's immune system in response to a viral infection. Pancytopenia, a decrease in total protein levels and an increase in CRP, IL-6, LDH in patients of the Alpha and, especially, Delta groups, indicates a stronger virulence of the virus and its immunosuppressive effect on the body compared to the Wuhan strain. Evaluation of the levels of these analytes over time can be used to predict death from COVID-19 in the patients.

Key words: COVID-19; biochemical laboratory analytes; severity; COVID-19 severity prediction; Wuhan; Alpha and Delta strains of SARS-CoV-2.

For citation: Urazov S.P., Chernov A.N., Popov O.S., Mosenko S.V., Pavlovich D.M., Noskov A.V., Kustovskiy N.V., Mahmudova P. Ch., Osadchiy A.M., Anisenkova A. Yu., Sarana A.M., Ivanov A.M., Shcherbak S.G. The evolution of virus and host interaction: chronological landscape of laboratory parameters in COVID-19 in the Russian Federation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68(10): 627-643. (in Russ.)
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-10-627-643>.

For correspondence: Urazov Stanislav Petrovich, cardiologist of the City hospital No 40 of Saint-Petersburg, urasta@list.ru; Chernov Alexander Nikolaevich, PhD, Senior researcher of the General pathology and pathophysiology laboratory of the Institute of Experimental Medicine; e-mail: al.chernov@mail.ru

Information about authors:

Urazov S.P., <https://orcid.org/0000-0002-5441-2911>;
Chernov A.N., <https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>;
Popov O.S., <https://orcid.org/0000-0003-1778-0165>;
Mosenko S.V., <https://orcid.org/0000-0002-1357-4324>;
Pavlovich D.M., <https://orcid.org/0000-0002-4247-965X>;
Noskov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4452-5303>;

Kustovskiy N.V., <https://orcid.org/0009-0001-0877-9114>;
Mahmudova P. Ch., <https://orcid.org/0009-0009-4117-1141>;
Osadchiy A.M., <https://orcid.org/0000-0002-2406-942X>;
Anisenkova A. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5642-621X>;
Sarana A.M., <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
Ivanov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-8899-7524>;
Shcherbak S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Funding. *The study was carried out at the expense of the budget of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital No. 40".*

Received 07.07.2023

Accepted 25.08.2023

Published 00.10.2023

Введение. Коронавирусы (CoV) являются возбудителями острого тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV), впервые вызвавшему вспышку глобальной эпидемии в 2002 году, когда было инфицировано 8 000 человек, 10% из которых скончались [1]. Позднее, в 2012 году произошла вспышка ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), когда эпидемия охватила 26 стран [2]. В декабре 2019 г. в Китае была зафиксирована новая форма коронавируса (SARS-CoV-2), которая стала причиной глобальной пандемии коронавирусной болезни (COVID-19), распространившейся в 2020-2023 годах на 228 стран мира, включая и Россию. К настоящему времени пандемия вызвала более 690 393 895 случаев инфицирования и более 6 891 729 летальных исходов во всем мире [3].

В настоящее время насчитывается более одной тысячи различных генетических линий SARS-CoV-2. Большинство мутаций SARS-CoV-2 не проявляются фенотипически. Только для отдельных линий характерно эпидемиологическое значение. Для анализа распространенности, клинического значения и биологических свойств (патогенность, контагиозность, нейтрализующая активность антител) различных вариантов вируса ВОЗ предложила выделять варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC – variant of concern), и варианты, вызывающие интерес (VOI – variant of interest). VOC линии характеризуются биологическими свойствами, повышающими контагиозность, патогенность или снижающими нейтрализующую активность антител. Линии VOI повсеместно распространены, содержат мутации, способные изменить их биологические свойства, но доказательства этого отсутствуют [4]. К настоящему времени, насчитывается несколько VOC линий: α -линия (PANGO B.1.1.7, клада 501.YV,1 69-70del, Y144del), впервые зарегистрированная в Великобритании в сентябре 2020 г. [5]; β -линия (PANGO B.1.351), впервые обнаружена в Южной Африке в мае 2020 г., содержащая нуклеотидные замены N501Y, K417N, E484K в гене S-белка [6]; γ -линия (PANGO P.1, 484K.V2), содержащая ключевую мутацию E484K в гене S-белка и впервые выделенная из образцов пациентов из штата Рио-де-Жанейро (Бразилия) в ноябре 2020 г. [7]; δ -линия (PANGO B.1.617.2), содержащая мутации L452R, T478K в гене S-белка и впервые обнаруженная в Ин-

дии в октябре 2020 г. [8] и омикрон -линия (PANGO B.1.1.529., содержащая мутации S477N и впервые обнаруженная в ЮАР и Ботсване в ноябре 2021 г. [9]. В декабре 2020 г. появились данные о распространении линий B.1.1.31 и B.1.1.317 SARS-CoV-2, имеющих российское происхождение [10]. Варианты ξ (эта, B.1.525) λ (лямда, C.37) и μ (мю), Iota, κ (каппа, B.1.617.1) йота (B.1.526) отнесены к VOI [11].

Клинический спектр проявлений COVID-19 варьирует от бессимптомной формы заболевания и/или симптомов острого респираторного вирусного заболевания: повышенной температуры тела (90%); кашля (в 80% случаев), одышки (в 30% случаев), утомляемости (в 40% случаев), заложенности в грудной клетке (в 20%), боли в горле, насморка, снижения обоняния и вкуса, конъюнктивита до пневмонии и опасных для жизни осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок, полиорганную недостаточность [4]. Эти патологические состояния наиболее часто приводят к летальности пациентов трудоспособного возраста ($59,7 \pm 13,3$ года) с хроническими заболеваниями: артериальной гипертензией (23,7-30%), сахарным диабетом (16,2%), метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца (5,8%), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), никотиновой зависимостью, воспалительными заболеваниями кишечника и онкологической патологией [12 - 14].

Клиническая картина у пациентов, входящих в группы риска, характеризуется развитием «синдрома взаимного отягощения», сопровождающегося прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточностью, что, в конечном итоге, утяжеляет их состояние и приводит к трудовым потерям, ранней инвалидности и высокой летальности. Смертность госпитализированных пациентов колеблется от 15% до 20%, и выше у нуждающихся в интенсивной терапии [15].

Центральным патогенетическим звеном COVID-19 является иммунная дисфункция с выраженной неконтролируемой генерализованной системной воспалительной реакцией вследствие усиленной продукции воспалительных цитокинов – цитокиновый шторм (ЦШ). ЦШ сопровождается лихорадкой, цитопенией, гиперферритинемией, аномально высокими активностями ЛДГ, АЛТ, АСТ, коагулопатией и по-

ражением легких (в том числе ОРДС) [16]. При всех этих состояниях интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-6 и интерферон- γ (ИФН- γ), являются основными медиаторами гипервоспаления. COVID-19-ассоциированный ЦШ является уникальной формой гипервоспалительной реакции, требующей разработки критериев его установления [17]. Помимо этого, часто встречаются лимфоцитопения и нейтрофилия со значительным уменьшением числа CD8⁺ Т-клеток, CD4⁺ Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK) [18].

В связи с этим инфицированные COVID-19 пациенты с хроническими заболеваниями особенно остро нуждаются в немедленной диагностике и лечении. Для ранней диагностики и терапии COVID-19 крайне актуальным является изучение патогенеза данной патологии, выявление новых высокочувствительных и специфических прогностических маркеров тяжести и исхода заболевания, что позволит персонализировать программы лечебно-диагностических мероприятий и медицинской реабилитации. Определение таких биомаркеров должно быть доступным для клинической диагностики, по возможности дешевым и информативным. Доступность биомаркеров определяется возможностью их быстрого выявления в образцах тканей или биологических жидкостях пациента с помощью используемых в лабораторной диагностике методов. Информативность связана с современным состоянием знания о биологической и патологической роли биомаркера в заболевании, установленными механизмами, корреляциями и ассоциациями с тяжестью и исходом патологического состояния.

Недавние исследования, проведенные в США, Великобритании, Греции, Турции показали взаимосвязь между изменениями уровней лабораторных показателей в крови у пациентов от инфицированности их различными штаммами SARS-CoV-2 [19, 20 - 22]. В связи с этим крайне важным является определение динамики изменений лабораторных показателей при инфицированности пациентов различными штаммами SARS-CoV-2.

Цель исследования - проанализировать клинико-лабораторные показатели в зависимости от инфицированности пациентов штаммами SARS-CoV-2 «Ухань», «Альфа» и «Дельта» SARS-CoV-2 в северо-западном регионе Российской Федерации.

Материал и методы. *Общая характеристика*

исследования. В ретроспективное когортное исследование включены клинико-биохимические данные, полученные от 6 780 пациентов (2 932 мужчин и 3 848 женщин в возрасте 51,2 \pm 11,6 лет) с положительными результатами ПЦР тестов на наличие РНК SARS-CoV-2, проходивших лечение в Городской больнице № 40 Санкт-Петербурга с 01.09.2020 по 01.08.2021 года. Средняя продолжительность наблюдения во время клинического курса составила 10 дней. Критерии соответствия (включения в исследование): 1) только госпитализированные пациенты (обоих полов) в возрасте 18 лет и старше. 2) Пациенты, у которых был положительный результат ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2. Критерии исключения: 1) возраст до 18 лет, 2) тяжелое течение COVID-19 на этапе включения, 3) нарушение сознания, 4) нестабильная гемодинамика, 5) тяжелое течение иных заболеваний, включая онкологические.

Основной конечной точкой исследования была биологическая смерть. Дополнительными точками исследования были: десатурация и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Исследование было одобрено экспертным Советом по этике Городской больницы № 40 г. Санкт-Петербурга № 205 от 02 ноября 2021 г. и проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами ICH GCP, международном стандарте клинических испытаний CONSORT, и ГОСТ Р ИСО 14155–2014, регламентирующем клинические исследования с использованием медицинских изделий.

От всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на исследование.

Клиническая характеристика групп пациентов. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от времени распространения штаммов SARS-CoV-2 на территории РФ. В период с января 2020 по январь 2021 г. в России был распространен штамм «Ухань» SARS-CoV-2 [23]. По этой причине 1-я группа условно получила название «Ухань» (I), в нее вошли 1276 пациентов, находившиеся на лечении с 01.09.2020 по 31.01.2021 гг из которых 603 (47%) были мужчинами. Средний возраст пациентов составил 56,4 \pm 13,5 лет, средний ИМТ 28,8 \pm 4,8 кг/м² (табл. 1). 33 пациента из этой группы скончались.

Таблица 1

Демографические данные пациентов группы «Ухань» (n=1276)

| Показатель | Пациенты, абс. (%) | |
|------------------------|--------------------|----------------|
| | Мужчины | Женщины |
| Пол | 603 (47,0%) | 673 (53,0%) |
| Возраст, годы | | |
| 18-44 | 155 (12,1%) | 112 (8,7%) |
| 45-59 | 229 (17,9%) | 216 (16,9%) |
| 60-74 | 188 (14,7%) | 295 (23,1%) |
| 75-90 | 31 (2,4%) | 50 (3,9%) |
| 90 и старше | 0 | 0 |
| ИМТ, кг/м ² | 28,7 \pm 4,8 | 28,8 \pm 4,7 |

С февраля по апрель 2021 года в России доминировал штамм «Альфа» SARS-CoV-2 [23]. По этой причине 2-я группа получила название «Альфа» (II), в нее вошли 2106 пациентов, находившиеся на лечении с 01.02.2021 по 30.04.2021 гг., из которых 882 (43,8%) были мужчинами (табл. 2). Средний возраст пациентов составил 52,2±16,3 года, средний ИМТ 27,8±5,4 кг/м². 85 пациентов из этой группы скончались.

Таблица 2

Демографические данные пациентов группы «Альфа» (n=2016)

| Показатель | Пациенты, абс. (%) | |
|------------------------|--------------------|--------------|
| | Мужчины | Женщины |
| Пол | 882 (41,9%) | 1218 (57,8%) |
| Возраст, годы | | |
| 18-44 | 344 (17,1%) | 270 (13,4%) |
| 45-59 | 241 (11,9%) | 316 (15,7%) |
| 60-74 | 241 (11,9%) | 495 (24,6%) |
| 75-90 | 56 (2,8%) | 137 (6,8%) |
| 90 и старше | 0 | 0 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,44±4,64 | 28,37±5,81 |

С мая по декабрь 2021 г. в России доминировал штамм «Дельта» SARS-CoV-2 [23]. По этой причине 3-я группа (III) получила условное название «Дельта», в нее вошли 3398 пациентов, находившиеся на лечении с 01.05.2021 по 31.08.2021 гг., из которых 1447 (42,6%) были мужчинами (табл. 3). 135 пациентов этой группы скончались.

Таблица 3

Демографические данные пациентов группы «Дельта» (n=3398)

| Показатель | Пациенты, абс. (%) | |
|------------------------|--------------------|--------------|
| | Мужчины | Женщины |
| Пол | 1447 (42,6%) | 1951 (57,4%) |
| Возраст, годы | | |
| 18-44 | 590 (17,4%) | 499 (14,7%) |
| 45-59 | 425 (12,5%) | 581 (17,1%) |
| 60-74 | 372 (10,9%) | 744 (21,9%) |
| 75-90 | 60 (1,8%) | 125 (3,7%) |
| 90 и старше | 0 | 2 (0,6%) |
| ИМТ, кг/м ² | 27,72± 4,60 | 27,70± 5,77 |

Для пациентов трех групп собирали данные эпидемиологического анамнеза и клинической симптоматики. Также проводили объективный осмотр пациентов с оценкой параметров гемодинамики, дыхательной системы (ЧДД, ЧСС, АД, сатурации гемоглобина кислородом SpO₂), оценку тяжести заболевания по шкале NEWS, рекомендованной к использованию для пациентов с COVID-19 [24]. Проводили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки без внутривенного контрастного усиления с оценкой поражения легочной ткани преимущественно двустороннего нижнедолевого, периферического, периваскулярного, мультилобулярного характера. В легочной ткани визуализировали многочисленные пе-

риферические уплотнения в виде «матового стекла» округлой формы различной протяженности; уплощение междолькового интерстиция по типу «булыжной мостовой», участки консолидации, симптом воздушной бронхограммы и др.) [25]. Всем пациентам выполняли электрокардиографию (ЭКГ), КТ грудной клетки в динамике, при необходимости использовали дополнительные инструментальные методики, в том числе УЗИ плевральных полостей, эхокардиографию, УЗИ вен нижних конечностей.

Клинические методы и лечение пациентов с COVID-19. Все пациенты в экстренном порядке поступали на стационарное лечение в инфекционное отделение. Оказывался весь объем медицинских услуг в соответствии с действующей на тот момент версией клинических рекомендаций [4]. При поступлении у всех пациентов проводили клиническую оценку, сбор данных анамнеза, жалоб и объективный осмотр. В день поступления или на следующий день проводили забор биоматериала для проведения лабораторных тестов, выполняли ЭКГ. Во время пребывания в стационаре по определенным показателям также выполняли дополнительные методы исследований: дуплексное сканирование вен нижних конечностей при подозрении на тромбоз вен нижних конечностей, контроль в динамике компьютерной томографии легких. При поступлении и в динамике 2 раза в сутки проводили оценку клинического статуса, включавшую оценку динамики состояния, измерение температуры тела, сатурации, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) с оценкой по шкале NEWS.

Лечение инфекции COVID-19 и её осложнений включало противовирусные препараты, профилактику гиперкоагуляции и ДВС-синдрома, симптоматическое лечение, кислородную терапию. У пациентов с прогрессирующим течением заболевания, для предупреждения или лечения ЦШ стандартная терапия была дополнена назначением патогенредуцированной плазмы реконвалесценто, антицитокинных препаратов: ингибиторов рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаба, олоклизумаба, левелимаба), ИЛ-1 (канакинумаба, RH104), JAK-киназ (тофацитиниба, руксолитиниба, барицитиниба), тирозинкиназы Vcr-Abl (радотиниба), в ряде случаев – глюкокортикостероидов [26, 27]. По показаниям проводили этапную респираторную терапию, антибактериальную терапию, лечение сепсиса и септического шока, экстракорпоральную детоксикацию, гемокоррекцию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию.

Констатация биологической смерти производилась врачом ОРИТ. Перевод пациента в ОРИТ в соответствии с показаниями, указанными в клинических рекомендациях, осуществлялся и регистрировался по заключению осмотра дежурным врачом-реаниматологом. Снижение сатурации крови при динамическом наблюдении регистрировал средний медицинский персонал и лечащий врач: ниже 95% на воздухе и в момент подачи увлажнённого кислорода через маску или носовые канюли в объёме от 5 литров в минуту или до достижения сатурации более 95% при постоянном потоке кислорода. Факт десатурации доклады-

вали дежурному и лечащему врачам, делали отметку в листе наблюдения. Врач давал команду к началу инфузии кислорода.

Биохимические методы исследования. Биохимический анализ крови. Пробы крови собирали с утра натощак с использованием вакутейнеров, содержащих разделительный гель (для сыворотки), Li-гепарин (для плазмы), K2-ЭДТА или K3-ЭДТА (для цельной крови). Кровь в течение 1 часа после взятия поступала в клиничко-диагностическую лабораторию для исследования. Биохимический анализ крови включал определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего белка, общего билирубина, глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, мочевины на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США).

Уровень креатинина, ЛДГ, АСТ, а также СРБ и ферритина определяли с помощью спектрофотометрического, иммунотурбидиметрического анализа и иммуноанализа хемилюминесцентных микрочастиц (СМИА) на анализаторах Abbott Architect cSystems™ (США) и Abbott AEROSSET (США) [33-37].

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови определяли с помощью тест-наборов Elecsys® ИЛ-6 на электрохемилюминесцентном анализаторе Roche Cobas e602 (Швейцария) [30,31]. Прокальцитонин в сыворотке и плазме крови оценивали с помощью иммунохроматографического теста BRAHMS PCT-Q (Германия) [32].

Подсчет клеток крови осуществляли на автоматическом гемоанализаторе XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония) [28]. Проводили также измерение показателей коагулограммы: АПТВ, фибриногена, D-димера. D-димер в образцах венозной плазмы количественно определяли с использованием тест-набора для иммунотурбидиметрического анализа STA® Liatest® D-Di [38]. АПТВ оценивали с помощью набора реагентов STA® Cephascreen® (Diagnostica Stago S.A.S, Франция) на анализаторе STA® (Stago STA Satellite, Франция) [29].

Молекулярно-генетические методы исследования. В мазках со слизистой оболочки носоглотки методом РТ-ПЦР оценивали наличие РНК вируса SARS-CoV-2.

Забор мазков слизи осуществляли стерильными тампонами с обоих носовых ходов и носоглотки. Для выделения РНК вируса SARS-CoV-2 из мазков использовали наборы реагентов GeneJET RNA Purification Kit (Thermo Scientific, США) на станции Magna Pure System (Roche, США) [39]. Концентрацию РНК измеряли на флуориметре Quantus с использованием набора QuantiFluor RNA System (Promega) [39]. Оценку качества РНК выполняли при помощи прибора 4200 TapeStation System и набора High Sensitivity RNA ScreenTape Analysis [40]. Отбор положительных проб ($c_{Cq} < 25$) для дальнейшего исследования проводили с помощью Real-Time PCR с одним из наборов для диагностики вируса SARS-CoV-2. кДНК делали с помощью набора SuperScript, Mint-2 (Евроген, РФ) или Maxima H Minus Double-Stranded cDNA Synthesis kit (ThermoFisher, США) [41, 42].

РТ-ПЦР анализ проводили с использованием наборов реагентов для выявления РНК вируса SARS-

CoV-2 в клиническом материале (НИИ ЭМ им Пастера, Россия) и GeneFinder™ COVID-19 plus RealAmp (OSANG Helthcare Co., Ltd, Korea) на приборах CFX96 (Biorad, США) [43].

Статистические методы. Результаты представляли как среднее арифметическое значение \pm стандартное отклонение для выборки объема n ($M \pm m$). При применении непараметрических методов результаты выражали в виде медианы и квартилей. Статистическую обработку данных (описательная статистика) выполняли с помощью приложения GraphPad Prism 8.01. Частотные характеристики качественных показателей (пол) оценивали с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Пирсона, точного критерия Фишера [44]. Для сравнения тяжести течения заболевания в группах использовали точный критерий Фишера. Оценку полученных данных выполняли с помощью системы STATISTICA for Windows (версия 10). Сравнение количественных параметров (возраст, уровни D-димера, СРБ, ИЛ-6 и др.) в группах осуществляли с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, методов χ^2 и модуля ANOVA, т.к. распределение всех показателей (за исключением возраста) не соответствовало нормальному. Нормальность распределения выборок определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Пороговые уровни для лабораторных анализов определяли с помощью метода построения «классификации деревьев» (Classification Trees). Относительный риск (odds ratio, OR) и границы 95% доверительного интервала (CI) оценивали с помощью калькуляторов на портале «Медицинская статистика» [45].

Результаты. На первом этапе мы сравнивали значения показателей: АЛТ, АПТВ, АСТ, общего билирубина, гемоглобина, D-димера, ИЛ-6, креатинина, ЛДГ, СРБ, общего белка, ферритина, фибриногена, лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, эозинофилов и эритроцитов у пациентов, инфицированных разными штаммами «Ухань», «Альфа» и «Дельта» SARS-CoV-2 при поступлении (рис. 1-4).

При госпитализации у пациентов, инфицированных штаммом «Дельта» ($n=3398$), достоверно чаще повышались уровни АСТ, АЛТ, ЛДГ (рис. 1, а, б, в), фибриногена (рис. 2, в), ферритина (рис. 3, е), по сравнению с пациентами, инфицированными штаммами «Ухань» ($n=1276$) и «Альфа» ($n=2106$). Также у пациентов, инфицированных штаммом «Дельта», чаще регистрировался лейкоцитоз (рис. 4, з), как признак вторичных бактериальных суперинфекций. У больных группы «Дельта» чаще снижалось количество эозинофилов (эозиноцитопения, рис. 4, ж), эритроцитов (эритроцитопения, рис. 4, б), уровень общего белка (гипопротеинемия, рис. 3, з), и билирубина (рис. 3, в) и гемоглобина (рис. 4, а), по сравнению с пациентами групп «Ухань» и «Альфа». При инфицировании вариантом «Ухань» значимо чаще наблюдается абсолютная лимфоцитопения.

На втором этапе проводили сравнение динамики анализов у пациентов, инфицированных штаммами коронавируса «Ухань», «Альфа» и «Дельта».

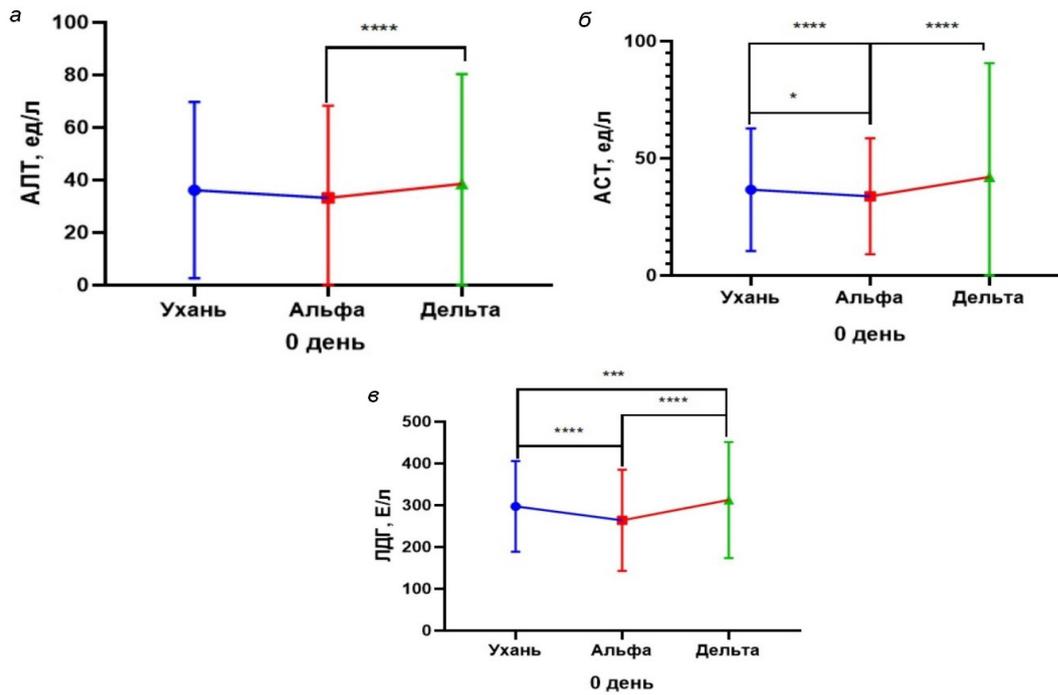


Рис. 1. Активности ферментов: АЛТ (а), АСТ (б) и ЛДГ (в) в крови у пациентов с COVID-19 в группах «Ухань», «Альфа» и «Дельта» при госпитализации. Символы *, **, ***, **** обозначают соответственно уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$.

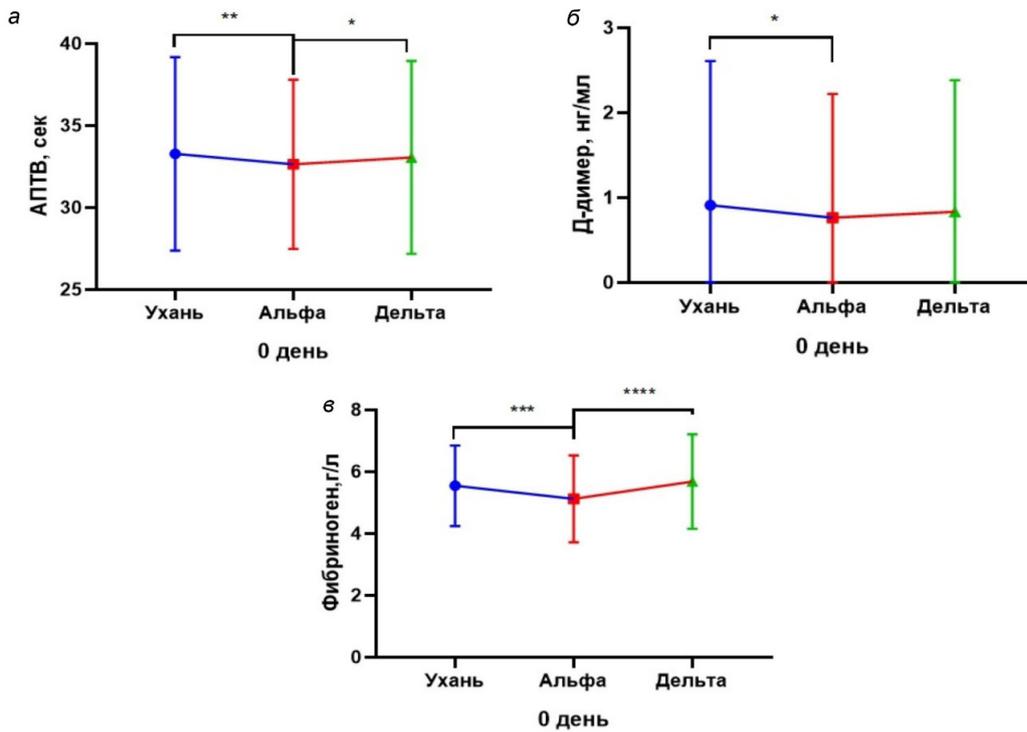


Рис. 2. Уровни показателей коагулограммы АПТВ (а), D-димера (б) и фибриногена (в) в плазме крови у пациентов с COVID-19 в группах «Ухань», «Альфа» и «Дельта» при госпитализации. Символы *, **, ***, **** обозначают соответственно уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$.

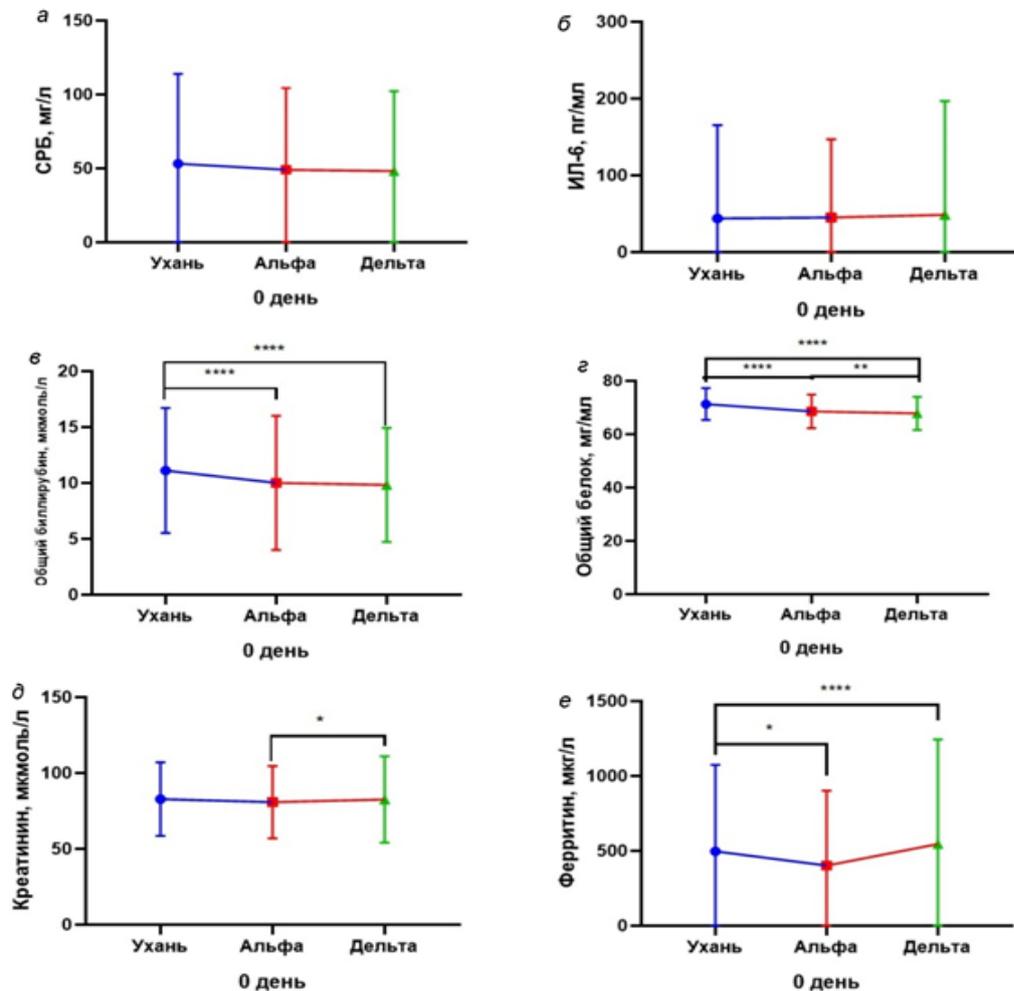


Рис. 3. Уровни белков СРБ (а), ИЛ-6 (б), общего билирубина (в), общего белка (г), креатинина (д), ферритина (е) в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 в группах «Ухань», «Альфа» и «Дельта» при госпитализации. Символы *, **, ***, **** обозначают соответственно уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$.

При госпитализации у пациентов, инфицированных штаммом «Дельта» ($n=3398$), достоверно чаще повышались уровни АСТ, АЛТ, ЛДГ (рис. 1, а, б, в), фибриногена (рис. 2, в), ферритина (рис. 3, е), по сравнению с пациентами, инфицированными штаммами «Ухань» ($n=1276$, и «Альфа» ($n=2106$). Также у пациентов, инфицированных штаммом «Дельта», чаще регистрировался лейкоцитоз (рис. 4, з), как признак вторичных бактериальных суперинфекций. У больных группы «Дельта» чаще снижалось количество эозинофилов (эозиноцитопения, рис. 4, ж), эритроцитов (эритроцитопения, рис. 4, б), уровень общего белка (гипопротеинемия, рис. 3, г), и билирубина (рис. 3, в) и гемоглобина (рис. 4, а), по сравнению с пациентами групп «Ухань» и «Альфа». При инфицировании вариантом «Ухань» значимо чаще наблюдается абсолютная лимфоцитопения.

На втором этапе проводили сравнение динамики аналитов у пациентов, инфицированных штаммами коронавируса «Ухань», «Альфа» и «Дельта».

У пациентов, инфицированных штаммами «Аль-

фа» ($n=2106$) и «Дельта» ($n=3398$) наблюдалось статистически значимое повышение уровней АЛТ (рис. 5, а, на 3-и, 6-е сутки), АСТ (рис. 5, б, на 3-и, 6-е сутки), ЛДГ (рис. 5, в, 3-и, 12-е сутки), АПТВ (рис. 6, а, на 3-и, 6-е сутки), D-димера (рис. 6, б, на 12-е сутки), СРБ (рис. 7, а, на 3, 6, 9, 12-е сутки против Дельта), ИЛ-6 (рис. 7, б, на 3, 9, 12-е сутки), ферритина (рис. 7, е, при поступлении, на 3-и сутки), тромбоцитов (рис. 8, в, 3-и, 6-е сутки), эозинофилов (рис. 8, ж, при поступлении, на 3, 6, 12-е сутки) по сравнению с пациентами группы «Ухань» ($n=1276$).

В то же время у пациентов в группах «Альфа» ($n=2106$) и «Дельта» ($n=3398$) отмечалось статистически значимое снижение уровней фибриногена (рис. 6, в, на 3, 6, 9-е сутки), общего билирубина (рис. 7, в, на 3, 6, 9-е сутки), гемоглобина (рис. 8, а, на 3, 6, 9, 12-е сутки), эритроцитов (рис. 8, б, на 3, 6, 9, 12-е сутки), лейкоцитов (рис. 8, з, на 3, 6, 9-е сутки), лимфоцитов (рис. 8, д, на 3, 6, 9-е сутки), нейтрофилов (рис. 8, е, на 3, 6, 9-е сутки) относительно пациентов, инфицированных штаммом «Ухань» ($n=1276$).

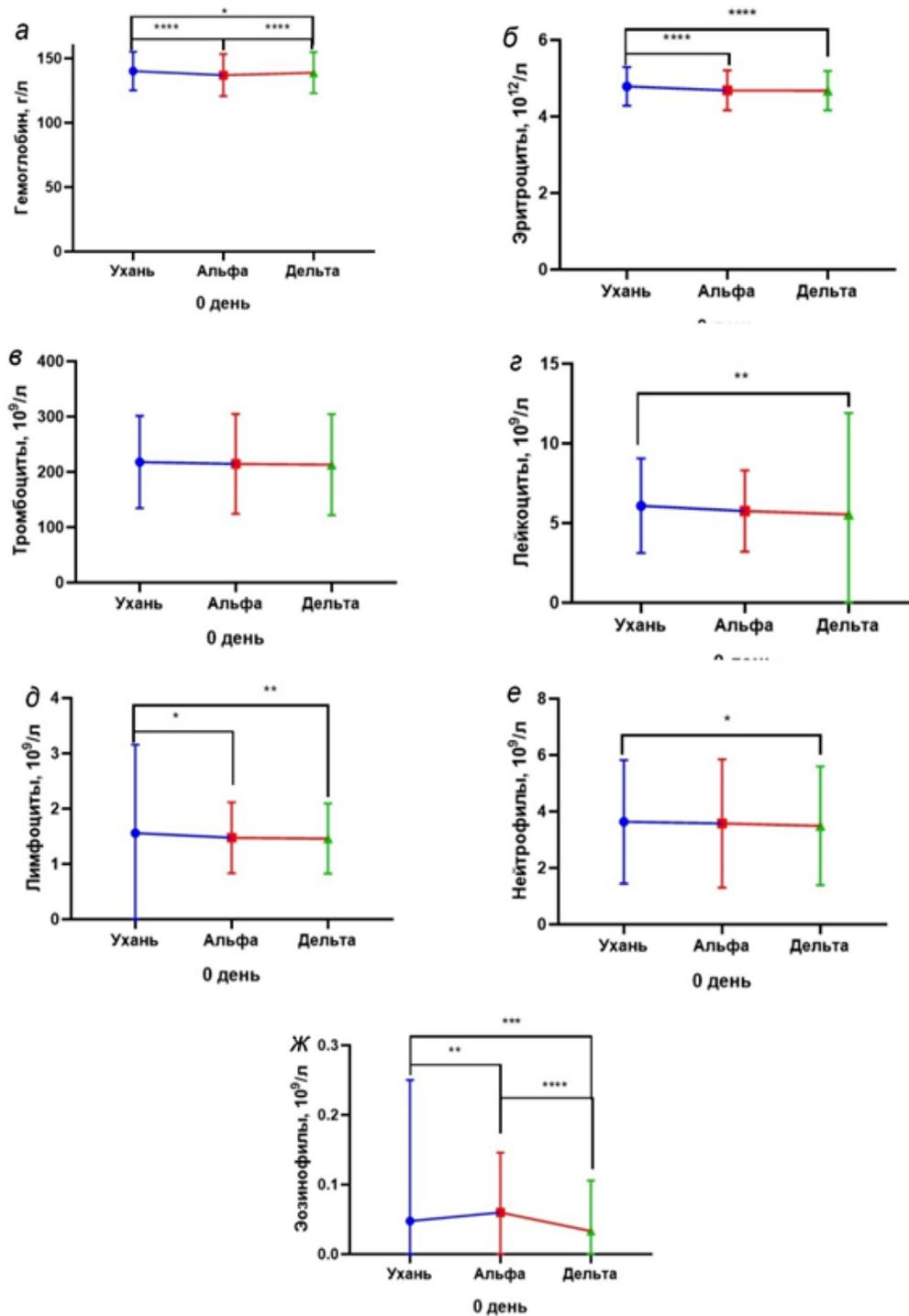


Рис. 4. Уровни гемоглобина (а), количества эритроцитов (б), тромбоцитов (в), лейкоцитов (г), лимфоцитов (д), нейтрофилов (е) и эозинофилов (ж) в цельной крови у пациентов с COVID-19 в группах «Ухань», «Альфа» и «Дельта» при госпитализации. Символы *, **, ***, **** обозначают соответственно уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$.

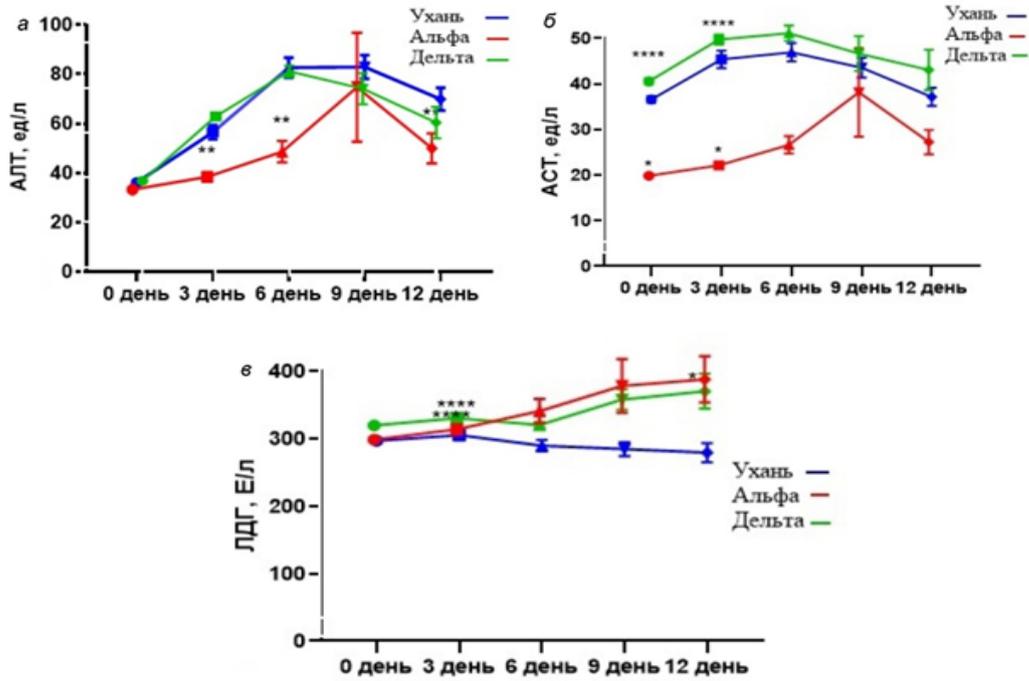


Рис. 5. Изменение в течение 12-ти суток активностей ферментов АЛТ (а), АСТ (б), ЛДГ (в) в крови у пациентов с COVID-19 в группах «Ухань», «Альфа» и «Дельта». Символы *, **, ***, **** обозначают соответственно уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$.

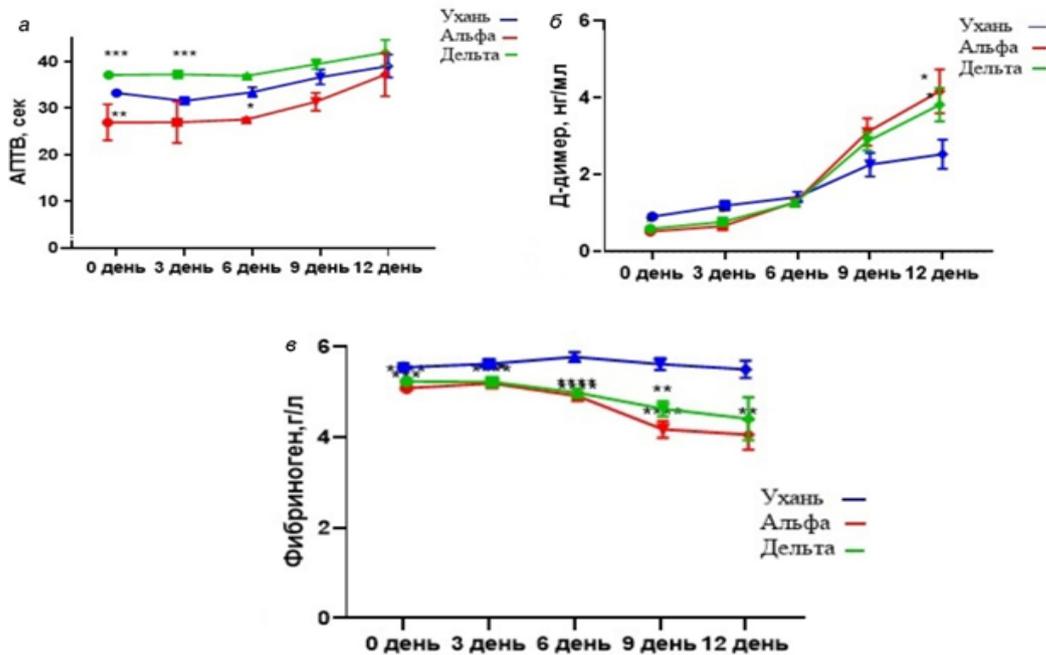


Рис. 6. Изменение в течение 12 суток уровней показателей коагулограммы АПТВ (а), D-димера (б) и фибриногена (в) в плазме крови у пациентов с COVID-19 в группах «Ухань», «Альфа» и «Дельта». Символы *, **, ***, **** обозначают соответственно уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$.

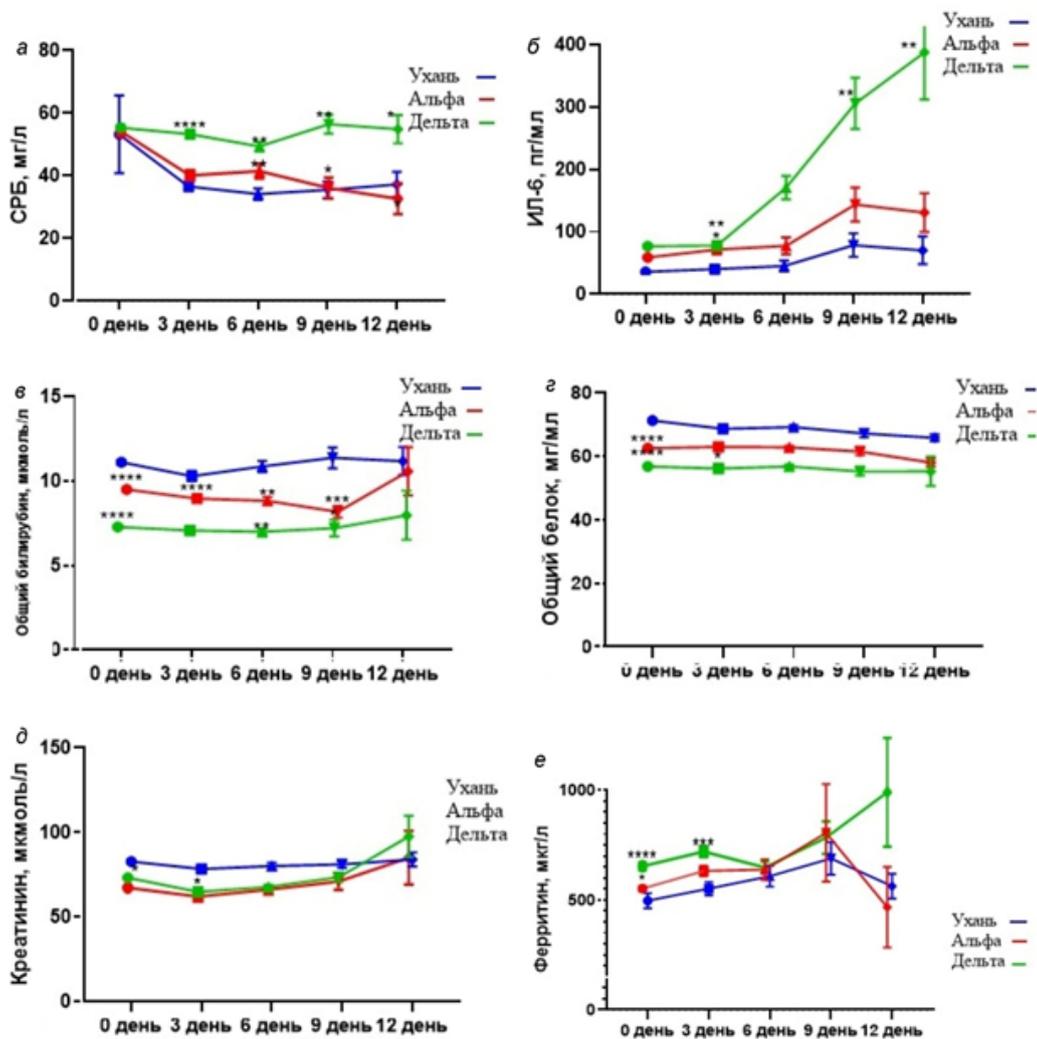


Рис. 7. Изменение в течение 12-ти суток уровней СРБ (а), ИЛ-6 (б), общего билирубина (в), общего белка (г), креатинина (д), ферритина (е) в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 в группах «Ухань», «Альфа» и «Дельта». Символы *, **, ***, **** обозначают соответственно уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$.

На заключительном этапе мы рассчитали отношение шансов (ОШ) лабораторных показателей между выжившими и умершими пациентами, инфицированными штаммами коронавируса, рис. 9. Мы использовали пороговые уровни для АЛТ < 41 ед/л, АПТВ 25,1–36,5 с, АСТ < 40 Ед/л, общего билирубина 2,5–550 мкмоль/л, гемоглобина 120–160 г/л, D-димера < 243 нг/мл, ИЛ-6 < 7,0 пг/мл, креатинина 53–115 мкмоль/л, ЛДГ 130–225 Ед/л, лимфоцитов $3–9,5 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $4–9 \times 10^9$ Ед/л, нейтрофилов $1,8–7,8 \times 10^9$ /л, общего белка 64–83 г/л, СРБ < 5 мг/л, тромбоцитов $180–320 \times 10^9$ /л, ферритина 20–300 мкг/л, фибриногена 2,0–3,9 г/л, эозинофилов $0,04–0,44 \times 10^9$ /л, эритроцитов $3,7–5,1 \times 10^{12}$ /л и СКФ 75–140 мл/мин [28–30, 32–38].

Данные рис. 9 показывают, что наиболее значимыми предикторами летального исхода пациентов, инфицированных штаммом «Ухань» являются: изменения максимального уровня ИЛ-6 (ОШ 13,650, 95%ДИ 4,767–

19,090), концентрация креатинина (ОШ 9,082 95%ДИ 4,384–12,813), уровень лейкоцитов (ОШ 3,088, 95%ДИ 1,525–6,255), максимальный уровень СРБ (ОШ 9,533 95%ДИ 1,297–16,089) и снижение СКФ (ОШ 4,963, 95%ДИ 2,464–9,998). Наиболее сильными предикторами достижения конечной точки у пациентов, инфицированных штаммом «Альфа» являются: уровень общего билирубина (ОШ 4,073 95%ДИ 0,485–6,225), ИЛ-6 (ОШ 10,112, 95%ДИ 1,398–13,144), СРБ (ОШ 17,657, 95%ДИ 2,450–22,254) и снижение СКФ (ОШ 4,283, 95%ДИ 2,688–6,826). Для пациентов, инфицированных штаммом «Дельта» наиболее сильными предикторами летального исхода были: уровень ИЛ-6 (ОШ 16,578, 95%ДИ 2,308–29,074), СРБ (ОШ 21,847, 95%ДИ 3,040–37,003), тромбоциты (ОШ 2,740, 95%ДИ 1,745–4,302), снижение СКФ (ОШ 4,643, 95%ДИ 3,088–6,982) и общий билирубин (ОШ 3,538, 95%ДИ 0,432–6,964).

Проведя сравнительный анализ динамики измене-

ний лабораторных показателей у пациентов (см. рис. 1, 2) и их изменений в зависимости от достижения конечной точки COVID-19 (рис. 9), можно определить ранние предикторы тяжелого течения COVID-19. Ранними предикторами (на 3-и сутки) COVID-19 являются повышение сывороточных и плазменных уровней АЛТ, АПТВ, АСТ, D-димера. Повышение сывороточ-

ных и плазменных уровней ИЛ-6, СРБ и снижение СКФ также предсказывают наступление летального исхода от COVID-19. Причем по мере эволюции коронавируса от штамма «Ухань», «Альфа» к штамму «Дельта» предиктивная значимость (ОШ) прогнозирования достижения конечной точки для СРБ, ИЛ-6 повышается, а креатинина - снижается.

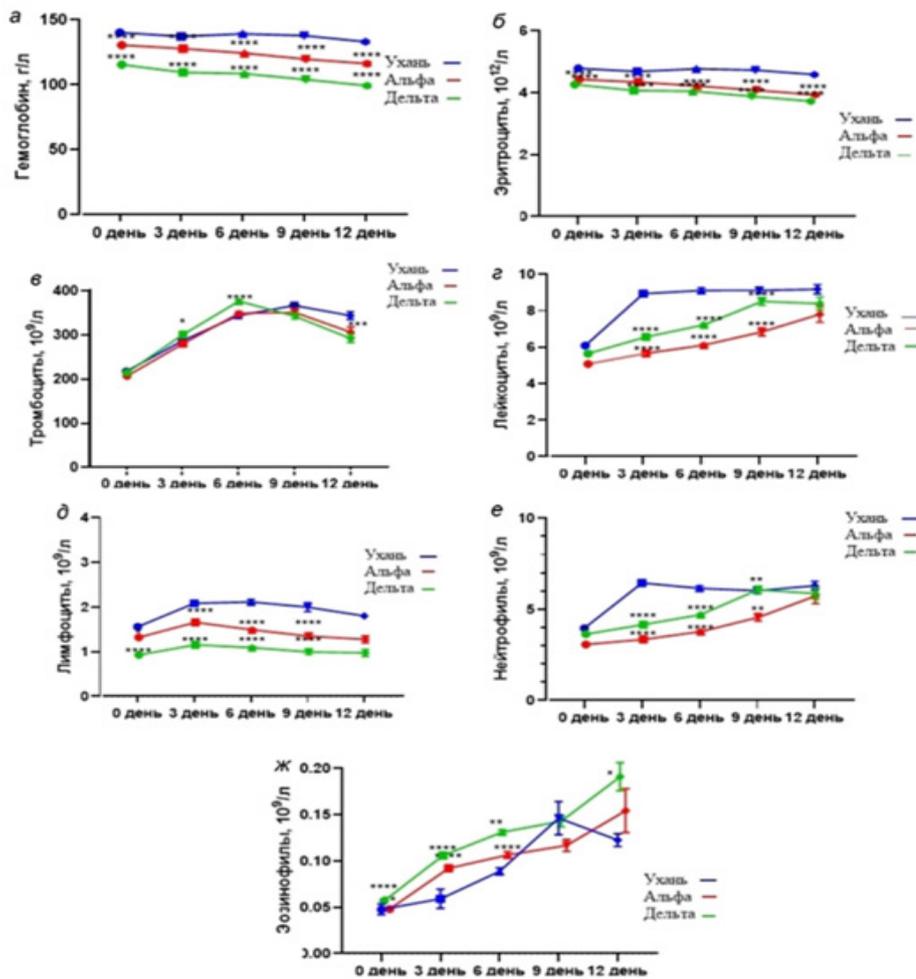


Рис. 8. Изменение в течение 12-ти суток уровня гемоглобина (а), количества эритроцитов (б), тромбоцитов (в), лейкоцитов (г), лимфоцитов (д), нейтрофилов (е) и эозинофилов (ж) в цельной крови у пациентов с COVID-19 в группах «Ухань», «Альфа» и «Дельта». Символы *, **, ***, **** обозначают соответственно уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$.

Обсуждение. Полученные нами данные по изменению уровней АЛТ, АСТ, ИЛ-6, СРБ, ЛДГ, D-димера, билирубина, общего белка, ферритина, фибриногена, и общего количества нейтрофилов, эозинофилов, минимального количества лимфоцитов в зависимости от достижения пациентами с COVID-19 конечной точки показывают, что тяжелое течение заболевания у пациентов сопровождается развитием системной воспалительной реакции, и гиперкоагуляции. Показатели абсолютного количества лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, эритроцитов и уровней СРБ, D-димера, ИЛ-6, АСТ, АЛТ, АПТВ, гемоглобина и общего белка иллюстрируют картину инфекцион-

ного процесса вирусной этиологии (лимфоцитопения, лейкоцитопения, гиперцитокинемия, гипервоспаление, гиперкоагуляция, анемия и гипопропротеинемия) [22]. При этом в недавнем нашем исследовании установлено, что уровни АПТВ, АСТ, ЛДГ, СРБ, D-димера и ферритина, количество нейтрофилов положительно коррелируют с уровнем ИЛ-6 у пациентов с COVID-19. Высокие уровни ИЛ-6 достоверно повышают риск тяжелого течения в 13,7 раза и риск смерти в 14,82 раза от COVID-19 [46].

Нами показано, что у пациентов, инфицированных штаммом «Дельта» SARS-CoV-2 ($n=3398$), наблюдалось значимое повышение уровней АСТ, ЛДГ, креатинина,

ферритина и АЛТ, АПТВ, АСТ, гемоглобина, ИЛ-6, ЛДГ, креатинина, фибриногена, эозинофилов по сравнению с группами «Ухань» ($n=1276$) и «Альфа» ($n=2106$). Эти результаты согласуются с одноцентровым ретроспективным исследованием, проведенным S. Bhakta и соавт. [19] из клиники Мэйо, Джексонавилль, (Флорида, США), в котором изучались лабораторные предикторы тяжести штамма «Дельта» (2-я волна) и штамма «пре-

Дельта» (1-я волна) SARS-CoV-2 среди 1318 пациентов, госпитализированных в клинику с 08 августа 2020 г. по 18 октября 2021 г. Исследователи показали, что у пациентов 2 волны, инфицированных штаммом «Дельта», наблюдалось достоверное увеличение уровней ЛДГ, СРБ, креатинина, ферритина, фибриногена, АПТВ, протромбинового времени и количество сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с пациентами 1 волны [19].

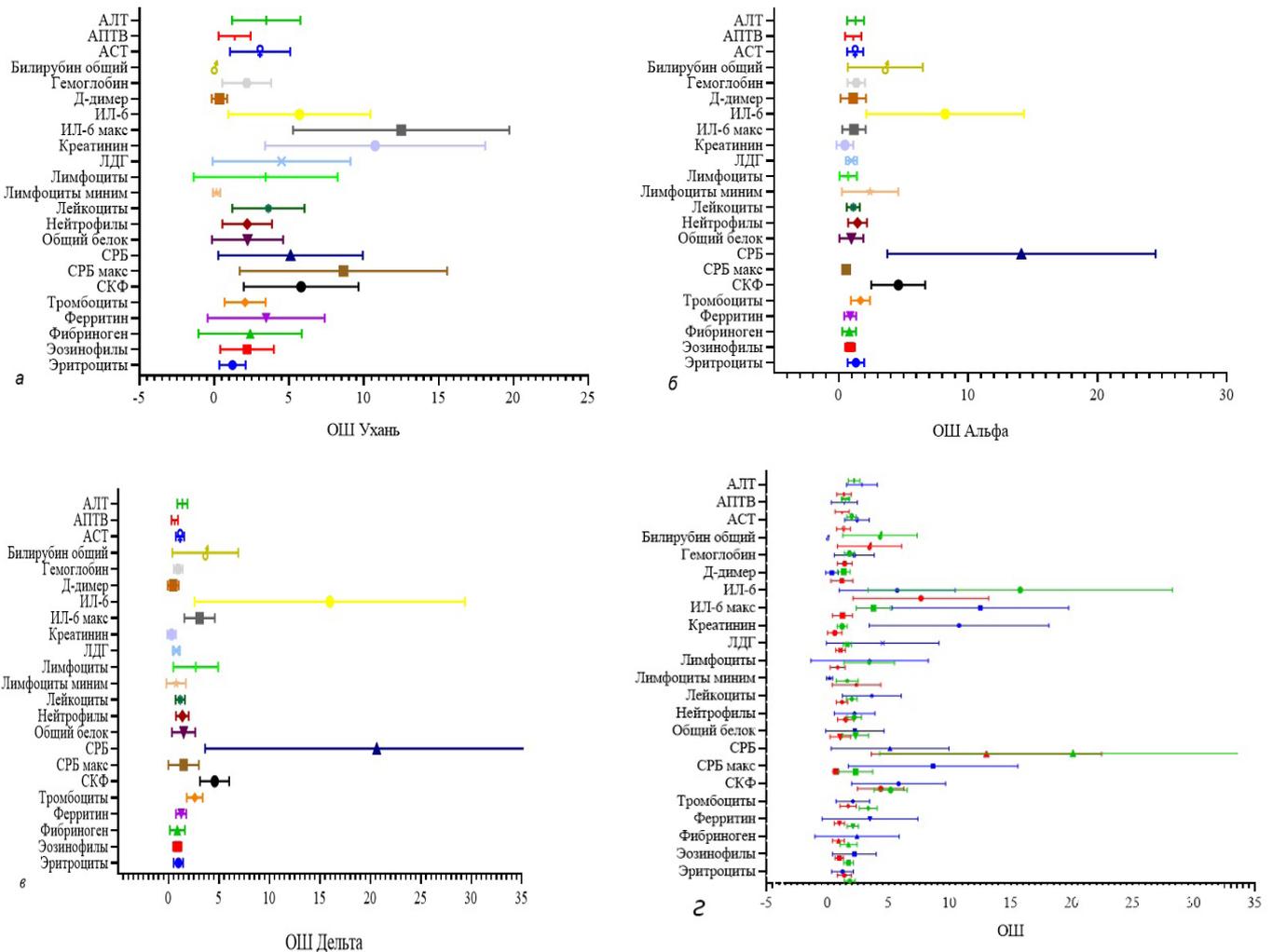


Рис. 9. Отношение шансов для АЛТ, АПТВ, АСТ, общего билирубина, гемоглобина, D-димера, ИЛ-6, максимального ИЛ-6, креатинина, ЛДГ, минимального количества лимфоцитов, общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, общего белка, максимального СРБ, СРБ, СКФ, общего количества тромбоцитов, ферритина, фибриногена, эозинофилов, и эритроцитов при прогнозировании исхода COVID-19 в группах пациентов, инфицированных штаммами «Ухань» (а), «Альфа» (б) и «Дельта» (в) и совместное изменение ОШ анализов по трем штаммам (з).

У наших пациентов, инфицированных штаммом «Дельта» ($n=3398$), наблюдалось значимое снижение уровней общего билирубина, гемоглобина, общего количества лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, общего белка, эритроцитов и общего белка, эозинофилов соответственно по сравнению с группами «Ухань» ($n=1276$) и «Альфа» ($n=2106$). G. Meletis и соавт. [21] из университетской больницы АНЕРА, уни-

верситета Аристотеля (Салоники, Греция) также изучили изменения лабораторных показателей в крови (лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, D-димера, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, СРБ, ИЛ-6, растворимого урокиназного рецептора активатора плазминогена, suPAR) у 330 пациентов (171 мужчин и 159 женщин, инфицированных штаммами «Альфа» ($n=140$), «Дельта» ($n=136$) и «Омикрон» ($n=54$) при

поступлении в стационар. Авторы показали, что между группами «Дельта», «Альфа» и «Омикрон» отмечалось значимое различие показателей лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. Причем у пациентов «Альфа» процентное содержание нейтрофилов и тромбоцитов было выше, чем в группе «Дельта». Наоборот, в группе «Дельта» регистрировался более высокий уровень креатинина по сравнению с пациентами, инфицированными штаммами «Альфа» и «Омикрон». В группах «Дельта» и «Альфа» пациенты имели более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с группой «Омикрон». У наших пациентов уровень ИЛ-6 не различался между группами «Ухань», «Альфа» и «Дельта» при госпитализации, но повышался на 6-12-е сутки (см. рис. 2, ж).

D. Timur и соавт. [22] из городской больницы Бурсы (Турция) провели ретроспективное исследование по выявлению различий эпидемиологических, лабораторных данных и клинических симптомов у 379 пациентов, инфицированных штаммами Альфа и «Ухань» SARS-CoV-2 в период с 15 февраля по 15 марта 2021 года и имевших положительные результаты ПЦР-теста на COVID-19. Исследователи обнаружили статистически значимое повышение уровней СРБ, протромбинового времени (РТ), количества лимфоцитов и лейкоцитов в группе «Ухань» по сравнению с группой «Альфа». Напротив, международное нормализованное отношение (МНО) и уровень креатинина были статистически значимо выше в группе «Альфа».

Высокие уровни фибриногена, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов у пациентов группы «Ухань» по сравнению с группами «Альфа» и «Дельта» указывают на сильную активацию иммунной системы организма в ответ на вирусную инфекцию в начальные временные точки. Вместе с тем снижение минимального количества лимфоцитов, общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, общего белка и повышение СРБ, ИЛ-6, ЛДГ у пациентов, инфицированных штаммом «Альфа» и особенно «Дельта» свидетельствует о более сильной вирулентности вируса на организм человека по сравнению со штаммом «Ухань».

В данном исследовании на большой группе пациентов ($n=6780$) с COVID-19 нами установлено, что уровни АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, СРБ, ИЛ-6, ЛДГ повышаются при достижении конечной точки у пациентов. Наши результаты согласуются с данными других зарубежных исследований, оценивающих прогностическую значимость этих лабораторных показателей при COVID-19. Например, в ретроспективном одноцентровом исследовании, проведенном на 728 пациентах с COVID-19 с помощью логистического регрессионного анализа Кокса была изучена прогностическая значимость повышенных уровней ИЛ-6 в отношении смертности и тяжелого течения заболевания [47]. Анализ ROC-кривых показал, что повышенные уровни ИЛ-6 прогнозируют с точностью 94,8% и 87% соответственно смертность и тяжелое течение COVID-19. Авторы делают вывод, что повышенный уровень ИЛ-6 может служить независимым фактором риска тяжести и госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 [47]. Grifoni E.

и соавт. [48] из больницы Сан-Джузеппе (Флоренция, Италия), проведя метаанализ на 1426 пациентах с COVID-19, определили прогностические факторы и значимость повышенных уровней ИЛ-6 при данной патологии. Исследователи установили, что наилучшим предиктором тяжелой формы или летальности от COVID-19 является ИЛ-6, который прогнозирует наступление этих конечных точек с точностью 80,8%. Следовательно, уровень ИЛ-6 может служить прогностическим маркером тяжелого течения и летального исхода у пациентов с COVID-19 [48]. Заслуживает внимания исследование A.D. Nahari и соавт. [49] из Бостонской детской больницы (США), в котором авторы проанализировали результаты 7 520 834 клинико-лабораторных тестов, проведенных за 5 лет пандемии COVID-19, и установили, что уровни ИЛ-4, ИЛ-10, ферритина, D-димера, фибриногена, АЛТ и СРБ тесно ассоциированы с результатами ПЦР-теста на SARS-CoV-2.

Российские ученые (С.А. Бойцов и соавт. [50]) также изучили клиническую картину и факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом у 402 госпитализированных пациентов с COVID-19 с 1 по 31 мая 2020 г. Авторы учитывали демографические данные, коморбидные хронические заболевания, клинические проявления при поступлении и ряд лабораторных показателей. Тяжесть заболевания при поступлении в стационар оценивали по шкале NEWS. С помощью регрессионного анализа установлена ассоциация со смертностью ($p<0,001$) таких показателей как: возраст старше 64 лет, оценка по шкале NEWS выше 8 баллов, десатурация SpO_2 менее 92%, уровень глюкозы выше 8,2 ммоль/л, СРБ выше 133 мг/л и клиренс креатинина менее 72 мл/мин. Тремя наиболее значимыми предикторами наступления смерти от всех причин за период явилось более чем 5-кратное повышение ($p<0,001$) уровней АСТ и/или АЛТ, изменения в легких, соответствующие картине КТ-4 ($p<0,001$) и инфаркт миокарда (ИМ)/нестабильная стенокардия ($p=0,023$) [50].

Аналогично нашему исследованию, M. Sharifpour и соавт. [51] из университетской больницы Эмори (Атланта, штат Джорджия, США), проведя ретроспективное когортное исследование на 268 взрослых пациентах с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, оценивали динамику изменений уровня СРБ в течение первых 7 сут для оценки прогрессирования и исхода заболевания. Авторы установили, что уровень СРБ линейно возрастает, достигая максимума на 5-е сутки. При этом медиана СРБ была выше (206 мг/л, 157–288 мг/л, $p<0,001$) среди умерших пациентов, чем у выживших (114 мг/л, 72–160 мг/л). Напротив, у выживших пациентов наблюдались более низкие пиковые значения СРБ и более раннее его снижение. Исследователи показывают, что ежедневный мониторинг пороговых и пиковых значений СРБ позволяет с 83% точностью стратифицировать пациентов по группам риска и прогнозировать исход заболевания [51]. Wang Q. и коллеги из Уханьского университета (Ухань, провинция Хубэй, Китай) изучили среди клинико-лабораторных показателей на 638 пациентах с

COVID-19 предикторы тяжести и исхода заболевания [52]. У 190 (29,8%) пациентов наблюдалась тяжелая форма COVID-19. Авторы показывают, что уровни СРБ, D-димера, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) были статистически значимо ($p < 0,05$) выше у пациентов с тяжелой формой и нежелательными явлениями, такими как: острое повреждение миокарда, дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность, искусственная вентиляция легких, госпитализация в реанимационное отделение, синдромы полиорганной дисфункции и смерть, по сравнению с пациентами без нежелательных явлений. Проведя многофакторный логистический анализ, исследователи установили, что СРБ, NLR и D-димер являясь независимыми факторами риска прогрессирования, предсказывая прогрессирование заболевания и смерть от COVID-19 с точностью соответственно 89,4% (95%ДИ 85,7-93,1%) и 91,8% (95%ДИ 87,3-96,2) [52]. Huang и соавт из Медицинского университета Гуанчжоу (Китай) на 125 пациентах с COVID-19, разделенных на группы с легким ($n=93$) и тяжелым течением ($n=32$), с помощью методов однофакторной и многомерной логистической регрессии, установили, что 17 показателей при поступлении в стационар статистически значимо различались среди пациентов с легкой и тяжелой формами, но только учащенное дыхание (>24 /мин), повышенный СРБ (более 10 мг/л) и ЛДГ (более 250 ЕД/л) были независимыми предикторами тяжелого развития заболевания с чувствительностью 94,1% и специфичностью 90,2% для ЛДГ [53]. Guo Y. и коллеги провели ретроспективное многоцентровое когортное исследование, в которое были включены 1138 пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, госпитализированных в 33 больницы провинции Гуандун (Китай) [54]. Авторы установили, что повышение количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, СРБ и D-димера прогнозирует ухудшение заболевания в течение 14 сут после госпитализации с ROC=0,857 [54].

Заключение. Полученные данные по динамике изменения (в течение 12 суток) лабораторных показателей в зависимости от инфицированности пациентов штаммами «Ухань», «Альфа» и «Дельта» SARS-CoV-2 позволяют заключить, что высокие уровни фибриногена, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов у пациентов группы «Ухань» по сравнению с группами «Альфа» и «Дельта» указывают на сильную активацию иммунной системы организма в ответ на вирусную инфекцию в начальные временные точки. В этот период адаптационные механизмы организма к вирусу (при контакте со штаммом Ухань) включали развитие ЦШ и повреждение органов-мишеней. На более поздних этапах, при контакте организма с другими штаммами вируса (Альфа, Дельта) наблюдалась более специфическая реакция, направленная на вирус, с отсутствием или минимальными повреждениями тканей органов-мишеней. Вместе с тем, снижение минимального количества лимфоцитов, общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, общего белка и повышение СРБ, ИЛ-6, ЛДГ у пациентов, инфицированных штаммом «Альфа» и, особенно, «Дельта» свиде-

тельствует о более сильной вирулентности вируса и гиперстимуляции с элементами «иммунного паралича» на организм человека по сравнению со штаммом «Ухань». Наиболее значимыми предикторами летального исхода в группах «Ухань» являются: максимальный уровень ИЛ-6, уровень креатинина, лейкоцитов, максимальный уровень СРБ, СКФ; в группе «Альфа» - уровень ИЛ-6, СРБ, общего билирубина, снижение СКФ, и в группе «Дельта» - уровень ИЛ-6, СРБ, тромбоцитов, степень снижения СКФ и общего билирубина. Причем по мере эволюции коронавируса от штаммов «Ухань» и «Альфа» к штамму «Дельта» предиктивная значимость (ОШ) прогнозирования достижения конечной точки для СРБ, ИЛ-6 повышается, а креатинина - снижается. Оценка в динамике уровней этих анализов может быть использована для прогнозирования летального исхода от COVID-19 у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-3, 5-20, 22-43, 45-с.м. REFERENCES)

4. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. М.: Минздрав РФ; 2022.
26. Лабораторная диагностика COVID-19. Методические рекомендации МР 3.1.0169-20 (в редакции МР 3.1.0174-20 «Изменения № 1 в МР 3.1.0170-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утвержденные Роспотребнадзором 30.04.2020); М.; 2020.
50. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Ежов М.В., Комаров А.Л., Певзнер Д.В., Груздев К.А., Баранова И.В., Суворов А.Ю., Алексеева И.А., Милько О.В. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(2):4-14. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1532.

REFERENCES

1. Freund N.T., Roitburd-Berman A., Sui J., Marasco W.A., Gershoni J.M. Reconstitution of the receptor-binding motif of the SARS coronavirus. *Protein Eng. Des. Sel.* 2015; 28(12): 567–75. DOI: 10.1093/protein/gzv052.
2. Mackay I.M., Arden K.E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology*. 2015; 12: 222. DOI: 10.1186/s12985-015-0439-5.
3. COVID-19 coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
4. Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 15]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (in Russian)
5. Carrasco-Montalvo A., Bruno A., de Mora D., Olmedo M., Garcés J., Paez M. et al. First Report of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 (Alpha Variant) in Ecuador, January 2021. *Infect. Drug Resist.* 2021; 14: 5183–8. Doi: 10.2147/IDR.S319439.
6. World Health Organization. SARS-CoV-2 Variants. Available at: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/information/covid-19-variants>.
7. Sabino E.C., Buss L.F., Carvalho M.P.S., Prete C.A. Jr., Crispim M.A.E., Fraiji N.A. et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021; 397: 452–5. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
8. Shiehzadegan S., Alaghamand N., Fox M., Venketaraman V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin. Pract.*

- 2021; 11: 778–84. DOI:10.3390/clinpract11040093.
9. Sharma V., Rai H., Gautam D.N.S., Prajapati P.K., Sharma R. Emerging evidence on Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant. *J. Med. Virol.* 2022; 94: 1876–85. DOI:10.1002/jmv.27626.
10. O'Toole Á., Scher E., Underwood A., Jackson B., Hill V., McCrone J.T. et al. Assignment of epidemiological lineages in an emerging pandemic using the pangolin tool. *Virus Evol.* 2021; 7(2):veab064. DOI: 10.1093/ve/veab064.
11. La Rosa G., Brandtner D., Mancini P., Veneri C., Ferraro G. B., Bonadonna L. et al. Key SARS-CoV-2 Mutations of Alpha, Gamma, and Eta Variants Detected in Urban Wastewaters in Italy by Long-Read Amplicon Sequencing Based on Nanopore Technology. *Water.* 2021; 13: 2503. DOI:10.3390/w13182503.
12. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 475–81. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
13. Shitao R.A.O., Lau A., So, H.-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCoV: A mendelian randomization analysis. *Diabetes Care.* 2020; 43: 1416–26. DOI:10.2337/dc20-0643.
14. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: e21. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
15. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA.* 2020; 324: 782–93. DOI:10.1001/jama.2020.12839.
16. Alzaabi A.H., Ahmed L.A., Rabooy A.E., Zaabi A.A., Alkaabi M., AlMahmoud F. et al. Longitudinal changes in IgG levels among COVID-19 recovered patients: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2021; 16: e0251159. DOI:10.1371/journal.pone.0251159.
17. Gallais F., Velay A., Nazon C., Wendling M.-J., Partisani M., Sibilia J. et al. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 induces cellular immune response without seroconversion. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27: 113–21. DOI:10.3201/eid2701.203611.
18. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Investig.* 2020; 130: 2620–9. DOI:10.1172/JCI137244.
19. Bhakta S., Sanghavi D.K., Johnson P.W., Kunze K.L., Neville M.R., Wadei H.M. et al. Clinical and laboratory profiles of the SARS-CoV-2 Delta variant compared with pre-Delta variants. *Int. J. Infect. Dis* 2022; 120:88-95. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.04.050.
20. Ward T., Glaser A., Overton C.E., Carpenter .B, Gent N., Seale A.C. Replacement dynamics and the pathogenesis of the Alpha, Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Epidemiol Infect* 2022; 151:e32. DOI: 10.1017/S0950268822001935.
21. Meletis G., Tychala A., Meletis N.G., Tychala A., Ntrisos G., Verrou E. et al. Variant-Related Differences in Laboratory Biomarkers among Patients Affected with Alpha, Delta and Omicron: A Retrospective Whole Viral Genome Sequencing and Hospital-Setting Cohort Study. *Biomedicines.* 2023; 11: 1143. DOI: 10.3390/biomedicines11041143.
22. Timur D., Demirpek U., Ertek E., Aydın Ö.Ç., Karabıyık T., Kayadibi H. Comparison of SARS-COV-2 Wuhan and Alpha variants: clinical and laboratory highlights. *Int. J. Med. Biochem.* 2022;5(3):132-136. DOI: 10.14744/ijmb.2022.69772.
23. Gushchin V.A., Pochtovyi A.A., Kustova D.D., Ogarkova D.A., Tarnovetskii I.Y., Belyaeva E.D. et al. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis. *Int. J. Mol. Sci* 2022; 23: 14670. DOI: 10.3390/ijms232314670.
24. National Early Warning Score (NEWS) 2: NEWS2 and deterioration in COVID-19. London: RCP, 2017. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>.
25. Inui S., Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y. et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020; 2(2): e200110. DOI: 10.1148/ryct.2020200110.
26. Laboratory diagnosis of COVID-19. Guidelines MP 3.1.0169-20 (as amended by MP 3.1.0174-20 “Changes No. 1 to MP 3.1.0170-20 “Laboratory diagnostics of COVID-19”, approved by Rospotrebnadzor on 30.04.2020). [Laboratornaya diagnostika COVID-19. Metodicheskie rekomendatsii MR 3.1.0169-20]. Moscow; 2020. (in Russian)
27. Shcherbak S. G., Anisenkova A. Yu., Mosenko S.V., Glotov O. S., Chernov A.N., Apalko S. V. et al. Basic predictive risk factors for cytokine storms in COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2021; 12: 745515. DOI: 10.3389/fimmu.2021.745515.
28. Automated Hematology Analyzer XN series (Для системы XN-1000); Japan: Sysmex Corporation; 2013.
29. Reagent STA® - Cephascreen®; France: Diagnostica Stago S.A.S; 2017.
30. COBAS Elecsys IL-6; USA: Roche Diagnostics GmbH; 2020.
31. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B. J., Hellmuth J. C., von Bergwelt-Baildon M. et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(1):128–136.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
32. BRAHMS PCT-Q Immunochromatographic test for the detection of PCT (procalcitonin) in human serum and plasma, Germany; 2007.
33. ASPARTATE AMINOTRANSFERASE in ARCHITECT cSystems™ and AEROSET; USA: Abbott Laboratories; 2009.
34. C-reactive protein in ARCHITECT c Systems™ and AEROSET, USA: Abbott Laboratories; 2008.
35. CREATININE in ARCHITECT cSystems™ and AEROSET; USA: Abbott Laboratories; 2006.
36. LACTATE DEHYDROGENASE in ARCHITECT cSystems™ and AEROSET; USA: Abbott Laboratories; 2009.
37. The ARCHITECT Ferritin assay is a Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) for the quantitative determination of ferritin in human serum and plasma ARCHITECT cSystems™ and AEROSET; USA: Abbott Laboratories; 2010.
38. STA® - Liatest® D-Di kit (REF 00515) Immuno-Turbidimetric Assay of D-Dimer; France: Diagnostica Stago S.A.S; 2017.
39. Thermo Scientific GeneJET RNA Purification Kit #K0731, #K0732. Available at: http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/MAN0012664_GeneJET_RNA_Purification_UG.pdf.
40. Agilent 4200 TapeStation System. System Manual. Germany: Agilent Technologies; 2020.
41. Mint-2 cDNA synthesis kit Cat # SK005. User manual. M.: Evrogen; 2020.
42. Thermo Scientific Maxima H Minus Double-Stranded cDNA Synthesis Kit #K2561. Thermo Fisher Scientific Inc.; 2013.
43. GeneFinder™ COVID-19 PLUS RealAmp Kit. Instructions for Use. Korea: OSANG Healthcare Co., Ltd.; 2021.
44. van Belle G., Fisher L. D., Heagerty P. J., Lumley T. Biostatistics : a methodology for the health sciences; eds: Fisher L. D., van Belle G. Canada: Jonh Wiley and Sons Inc.; 2004.
45. Medical statistics. <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>.
46. Urazov S., Chernov A., Popov O., Klenkova N., Sushentseva N., Polkovnikova I. et al. Secretary phospholipase A2 and interleukin-6 levels as predictive markers of the severity and outcome of the patients with COVID-19 infections. *Int. J. of Mol. Sci.* 2023; 24: 5540. DOI:10.3390/ijms24065540.
47. Liu Z., Li J., Chen D., Gao R., Zeng W., Chen S. et al. Dynamic interleukin-6 level changes as a prognostic indicator in patients with COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020; 11:1093. DOI: 10.3389/fphar.2020.01093.
48. Grifoni E., Valoriani A., Cei F., Lamanna R., Grazia Gelli A. M., Ciambotti B. et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J. Infect.* 2020;81 (3):452–82. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.008.
49. Nahari A.D., Son M.B.F., Newburger J.W., Reis B. Y. An integrated framework for identifying clinical-laboratory indicators for novel pandemics: COVID-19 and MIS-C. *npj Digit. Med.* 2022; 5: 9. DOI:10.1038/s41746-021-00547-9.
50. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Paleev F.N., Ezhov M.V., Komarov A.L., Pevsner D.V., Gruzdev K.A., Barinova I.V., Suvorov A.Yu.,

- Alekseeva I.A., Milko O.V. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4-14. DOI:10.18087/cardio.2021.2.n1532. (in Russian)
51. Sharifpour M., Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos CM. et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020; 15(11):e0242400. DOI: 10.1371/journal.pone.0242400.
52. Wang Q., Cheng J., Shang J., Wang Y., Wan J., Yan Y.Q. et al. Clinical value of laboratory indicators for predicting disease progression and death in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(10): e043790. DOI:10.1136/bmjopen-2020-043790.
53. Huang H., Cai S., Li Y., Li Y., Fan Y., Li L. et al. Prognostic factors for COVID-19 pneumonia progression to severe symptom based on the earlier clinical features: a retrospective analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 557453. DOI:10.3389/fmed.2020.557453.
54. Guo Y., Liu Y., Lu J., Fan R., Zhang F., Yin X. et al. Development and validation of an early warning score (EWAS) for predicting clinical deterioration in patients with coronavirus disease 2019. *MedRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.04.17.20064691.