

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ЛИЦ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.17691/stm2021.13.4.02

УДК 616.98:578.834.1:616-053.8

Поступила 26.04.2020 г.



Е.С. Некаева, зав. приемно-консультативным отделением Университетской клиники; врач-терапевт Университетской клиники;

А.Е. Большакова, к.фарм.н., специалист по оценке фармакологических назначений приемно-консультативного отделения Университетской клиники; доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии;

Е.С. Малышева, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней; врач-эндокринолог приемно-консультативного отделения Университетской клиники;

Е.А. Галова, к.м.н., зам. директора по науке Университетской клиники; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФДПО;

Е.В. Макарова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней; зам. директора по учебной работе Института терапии;

Т.А. Некрасова, д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней;

И.В. Полякова, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика; врач-терапевт консультативно-диагностического отделения с лучевой диагностикой и дневным стационаром Университетской клиники;

З.С. Бедретдинова, врач-терапевт приемно-консультативного отделения Университетской клиники;

Д.В. Беликина, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней;

А.А. Лавренюк, студент лечебного факультета;

И.В. Фомин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика; директор Института терапии

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005

Цель исследования — оценка характера течения COVID-19 в зависимости от пола у пациентов моложе 55 лет.

Материалы и методы. В перепрофилированном инфекционном стационаре Приволжского исследовательского медицинского университета проведено пилотное одноцентровое сплошное ретроспективное нерандомизированное исследование, критерием включения в которое служил возраст пациентов (до 55 лет) с подтвержденной коронавирусной инфекцией. В сформированных по гендерному признаку группах (25 мужчин, средний возраст — 44,0±7,8 года; 32 женщины, средний возраст — 41,9±9,1 года) изучали факторы осложненного течения COVID-19 (перевод в ОПИТ, рост объема поражения легких по данным КТ).

Результаты. Течение COVID-19 у пациентов мужского пола моложе 55 лет было отягощено сопутствующими заболеваниями ($\gamma=0,36$; $p=0,043$), среди которых преобладали ИБС ($\gamma=1,00$; $p=0,003$) и заболевания печени ($\gamma=0,58$; $p=0,007$). Частотный анализ подтвердил большую распространенность ИБС у мужчин ($p=0,044$). Значимые различия между гендерными группами отмечены и в объемах поражения легких по данным КТ: при поступлении ($p=0,050$), в процессе лечения ($p=0,019$) и при выписке ($p=0,044$). Методом логистической регрессии установлена взаимосвязь между переводом в ОПИТ пациентов мужского пола моложе 55 лет с индексом Кребса [$y=-2,033+1,154$ мужской пол + 1,539 индекс Кребса ($\chi^2=5,68$; $p=0,059$)] и коморбидностью [$y=-2,836+1,081$ мужской пол + 2,052 коморбидность ($\chi^2=7,03$; $p=0,030$)]. Показано влияние индекса Кребса и мужского пола на рост объема поражения легких [$y=-1,962+0,575$ мужской пол + 1,915 индекс Кребса ($\chi^2=7,78$; $p=0,021$)].

Заключение. В течении COVID-19 у лиц в возрасте до 55 лет существенное значение имеет гендерная принадлежность: у мужчин отмечаются более выраженное поражение паренхимы легких и более значительное изменение лабораторных показателей. Факторами риска тяжелого течения COVID-19 у мужчин являются ИБС и патология гепатобилиарной системы. Расчет индекса Кребса может использоваться для оценки риска прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19 у лиц зрелого возраста; особенности COVID-19 у мужчин; индекс Кребса; коморбидность.

Как цитировать: Nekaeva E.S., Bolshakova A.E., Malysheva E.S., Galova E.A., Makarova E.V., Nekrasova T.A., Polyakova I.V., Bedretdinova Z.S., Belikina D.V., Lavrenyuk A.A., Fomin I.V. Gender characteristics of the novel coronavirus infection (COVID-19) in middle-aged adults. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(4): 16–26, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.02>

Для контактов: Некаева Екатерина Сергеевна, e-mail: katykur@yandex.com

English

Gender Characteristics of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Middle-Aged Adults

E.S. Nekaeva, Head of the Admission and Consultation Department, University Clinic; Specialist in Internal Diseases, University Clinic;

A.E. Bolshakova, PhD, Specialist in Assessing Pharmacological Prescriptions, Admission and Consultation Department, University Clinic; Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy;

E.S. Malysheva, MD, PhD, Assistant, Department of Endocrinology and Internal Medicine; Endocrinologist, Admission and Consultation Department, University Clinic;

E.A. Galova, MD, PhD, Deputy Director for Science, University Clinic; Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare;

E.V. Makarova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases; Deputy Director for Academic Affairs, Institute of Internal Diseases;

T.A. Nekrasova, MD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Endocrinology and Internal Medicine;

I.V. Polyakova, MD, PhD, Assistant, Vogralik Department of Advanced Internal Medicine and General Medical Practice; Specialist in Internal Diseases, Consultative and Diagnostic Department with Radiation Diagnostics and Day Hospital, University Clinic;

Z.S. Bedretdinova, Specialist in Internal Diseases, Admission and Consultation Department, University Clinic;

D.V. Belikina, Assistant, Department of Endocrinology and Internal Medicine;

A.A. Lavrenyuk, Student, Medical Faculty;

I.V. Fomin, MD, DSc, Professor, Head of the Vogralik Department of Advanced Internal Medicine and General Medical Practice; Director of the Institute of Internal Diseases

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The aim of the study is to assess the gender-related specifics of the COVID-19 course in patients under 55 years of age.

Materials and Methods. This pilot single-center continuous retrospective non-randomized study was carried out in the repurposed infectious diseases hospital of the Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). The study inclusion criterion was the age of patients (up to 55 years) and confirmed coronavirus infection. In the groups based on gender differences (25 men, average age 44.0±7.8 years and 32 women, average age 41.9±9.1 years), we monitored complications of COVID-19 such as the transfer of patients to the ICU and the volume of lung damage (determined with CT scans).

Results. The course of COVID-19 in male patients younger than 55 was aggravated by concomitant diseases ($\gamma=0.36$; $p=0.043$), among which IHD ($\gamma=1.00$; $p=0.003$) and liver disease ($\gamma=0.58$; $p=0.007$) dominated. Frequency analysis confirmed the high prevalence of coronary artery disease in men ($p=0.044$). Significant differences between the gender-related groups were noted in the volume of lung lesions: at admission ($p=0.050$), during hospital treatment ($p=0.019$), and at discharge ($p=0.044$). Using the logistic regression method, a relationship was found between the transfer of male patients to ICU and the Krebs index [$y=-2.033+1.154$ male gender + 1.539 Krebs index ($\chi^2=5.68$; $p=0.059$)] and comorbidity [$y=-2.836+1.081$ male gender + 2.052 comorbidity ($\chi^2=7.03$; $p=0.030$)]. The influence of the Krebs index and the male gender on the excess volume of lung lesions was shown [$y=-1.962+0.575$ male gender + 1.915 Krebs index ($\chi^2=7.78$; $p=0.021$)].

Conclusion. In individuals under the age of 55 diagnosed with COVID-19, gender is of significant importance: in men, there is a more pronounced lesion of the lung parenchyma and a more significant change in laboratory parameters. Risk factors for a severe course of COVID-19 in men are coronary artery disease and hepatobiliary disorder. Calculating the Krebs index can be used to assess the risk of disease progression.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19 in adults; COVID-19 in men; Krebs index; comorbidity.

Введение

Борьба с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ведется с декабря 2019 г., когда бета-коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) распространился по всему миру, поразив более 180 стран с общей численностью подтвержденных случаев более 191,773 млн., включая 4,128 млн. смертельных случаев [1]. Основными

мишенями SARS-CoV-2 являются пневмоциты, иммунные клетки и эндотелиальные клетки сосудов [2]. Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного течения до тяжелых форм, в том числе с жизнеугрожающими осложнениями [3–6].

Вирус SARS-CoV-2 инфицирует людей разного пола, всех возрастных групп, рас и национальностей [7]. Пожилые люди более восприимчивы к SARS-CoV-2 и с большей вероятностью попадут в ОПИТ с высоким

риском летального исхода [8, 9], поэтому в настоящее время пациентам старше 60 лет уделяется наибольшее внимание клиницистов. Возрастные изменения анатомии легких и атрофия мышц в этой популяции приводят к изменениям физиологической функции дыхательной системы [10, 11]. Естественное прогрессирование митохондриальной дисфункции с возрастом обуславливает снижение иммунитета и связанные с ним патологии, поскольку, являясь ключевым фактором воспаления, способствует более высокой восприимчивости к вирусным инфекциям и нарушению Т-клеточного иммунитета [12, 13]. Накоплению аномальных митохондрий способствуют метаболические нарушения при сахарном диабете, онкологических, нейродегенеративных и прочих заболеваниях [14].

Новая коронавирусная инфекция вызывает более высокую смертность у мужчин, чем у женщин [15, 16]. Причиной этого может служить бóльшая выработка женщинами интерферона 1-го типа, необходимого для раннего ответа на COVID-19 [17, 18]. Проникновение вируса SARS-CoV-2 и его передача от человека к человеку осуществляются посредством экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 [19], на которую оказывает защитное влияние эстрадиол, являющийся основным половым гормоном у женщин [20–22].

В условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции исключительную актуальность приобретают сведения о факторах риска, способствующих развитию жизнеугрожающих состояний. Число научных исследований, посвященных особенностям течения COVID-19 в возрастной группе до 55 лет, существенно уступает числу работ, изучающих пациентов старше 65 лет. Сведения об особенностях болезни у лиц зрелого возраста немногочисленны и, как правило, ограничиваются описанием заболевания в конкретных регионах или у определенных этнических групп [23–25].

Цель настоящей статьи — оценка характера течения COVID-19 у пациентов моложе 55 лет в зависимости от пола.

Материалы и методы

Проведено пилотное одноцентровое сплошное ретроспективное нерандомизированное исследование в инфекционном стационаре, развернутом на базе Института педиатрии Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета (Н. Новгород). Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрена Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и забор биологического материала.

Критерием включения в исследование служил возраст пациентов от 20 до 55 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией (выделение РНК SARS-

CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот), что соответствует периоду до наступления менопаузы у женщин. Возраст группы определен в соответствии с условными периодами биологического возраста, основанными на анатомических и физиологических особенностях организма взрослого человека в зрелом возрасте (20–55 лет).

В исследовании участвовали 57 человек (средний возраст — $42,8 \pm 8,5$ года), поступивших в лечебное учреждение на 8 [7; 11] день от начала заболевания, что было обусловлено ухудшением состояния здоровья на фоне проводимого лечения в амбулаторных условиях. Объем поражения легочной паренхимы по данным КТ при поступлении в стационар составлял 40 [25; 52]%, при выписке — 28 [15; 48]%. Средний койко-день — 14 [12; 17] дней. Перевод в ОПИТ потребовался 7 пациентам (12,3%) в возрасте $43,4 \pm 7,7$ года, поступившим на 10 [8; 12] день заболевания с объемом поражения по КТ 75 [52; 80]%.

Для выявления факторов, влияющих на частоту осложненного течения COVID-19 (перевод в ОПИТ, рост объема поражения легких по данным КТ), были сформированы две группы по гендерному признаку. В группу мужчин вошли 25 человек (44%) в возрасте $44,0 \pm 7,8$ года с ИМТ, равным $28,4$ [26,3; 30,9]; поступили на 8 [8; 11] день заболевания; продолжительность госпитализации — 16 [12; 18] койко-дней. Группа женщин включала 32 человека (56%) в возрасте $41,9 \pm 9,1$ года с ИМТ, равным $27,5$ [25,2; 32,0]; поступили на 8,5 [7; 10] день заболевания; продолжительность госпитализации — 13 [12; 16] койко-дней. Обе группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,49$), по дню начала заболевания ($p=0,81$) и ИМТ ($p=0,75$). Значения продолжительности госпитализации у мужчин и женщин имеют тенденцию к различию ($p=0,096$).

Комплексную диагностику и лечение больных с COVID-19 проводили согласно актуальным на период оказания медицинской помощи Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 6 (28.04.2020) и 7 (03.06.2020), утвержденным Минздравом России [26, 27], и соответствующим Временным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [28].

Для первичной оценки тяжести состояния пациентов с признаками вирусной пневмонии использовали данные КТ легких как наиболее чувствительного метода в выявлении изменений, характерных для COVID-19 (компьютерный томограф Toshiba Aquilion, 32-срезовый; Toshiba, Япония).

Исследование общего (клинического) анализа крови, включающего определение уровня лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), проводили методом проточной цитометрии с помощью гематологического анализатора ХТ-4000i (Sysmex, Япония) с использованием контрольных материалов и реагентов фирмы-производителя. Индекс Кребса вычисляли как отношение

всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR).

Динамику гематологических и биохимических показателей изучали стандартными методами. Биохимические исследования крови с определением креатинина, аланин- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ и АСТ) выполняли по Райтману–Френкелю. Билирубин, С-реактивный белок (СРБ) изучали на биохимическом анализаторе Indiko (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием реагентов фирмы-производителя и контрольных материалов ф. Randox Laboratories (Великобритания). Важным являлось исследование коагулограммы с учетом патогенеза коронавирусной инфекции, связанного с внутрисосудистым свертыванием. Определяли показатели гемостаза методом коагулометрии по параметрам: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), фибриноген, антитромбин III (АТ III), международное нормализованное отношение (МНО), D-димер (количественным методом). Для исследования применяли коагулометрический автоматический анализатор ACL TOP 500 CTS (Werfen Instrumentation Laboratory, США), реагенты фирмы-производителя, контрольные материалы компании «РЕНАМ» (Россия).

Индекс массы тела вычисляли с использованием общепринятой формулы Кетле. Значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кокрофта–Голта. Коморбидность оценивали при наличии двух и более сопутствующих заболеваний у пациента.

Статистический анализ данных проводили методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Лабораторные и инструментальные данные, не относящиеся к нормальному распределению Гаусса, представлены в виде значе-

ния медианы с приведением пограничных квартилей [Q1; Q3], возраст указан как среднее значение и стандартное отклонение $M \pm \sigma$. Нормальность распределения оценивали с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Значимость различий переменных, отличных от нормального распределения, оценивали по критерию Манна–Уитни для независимых выборок количественных показателей. Статистическую взаимосвязь между признаками изучали методом непараметрической ранговой корреляции Спирмена (R) и Гамма (γ). Статистическую проверку гипотезы об отсутствии/наличии различий в группах осуществляли по критерию χ^2 . Различия показателей в гендерных группах пациентов продемонстрировали данными частотного анализа. Зависимость осложненного течения (перевод в ОРИТ, рост объема поражения легких по данным КТ) от различных факторов (пола, величины индекса Кребса при поступлении, коморбидности) оценивали методом множественной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Летальный исход в исследуемой возрастной группе отмечен у одного человека (женщина 47 лет), поэтому данный показатель в работе не анализировали.

Сопутствующие заболевания имели большинство госпитализированных с COVID-19 пациентов. Методом ранговой корреляции установлено, что пациенты мужского пола в возрасте до 55 лет имели два и более отягчающих заболевания ($\gamma=0,36$; $p=0,043$), среди которых преобладали ИБС ($\gamma=1,00$; $p=0,003$) и заболевания печени ($\gamma=0,58$; $p=0,007$). Частотный анализ в группе исследуемых пациентов в возрасте до 55 лет подтвердил преимущественную распространенность ИБС у мужчин ($p=0,044$) в качестве сопутствующего заболевания (рис. 1).

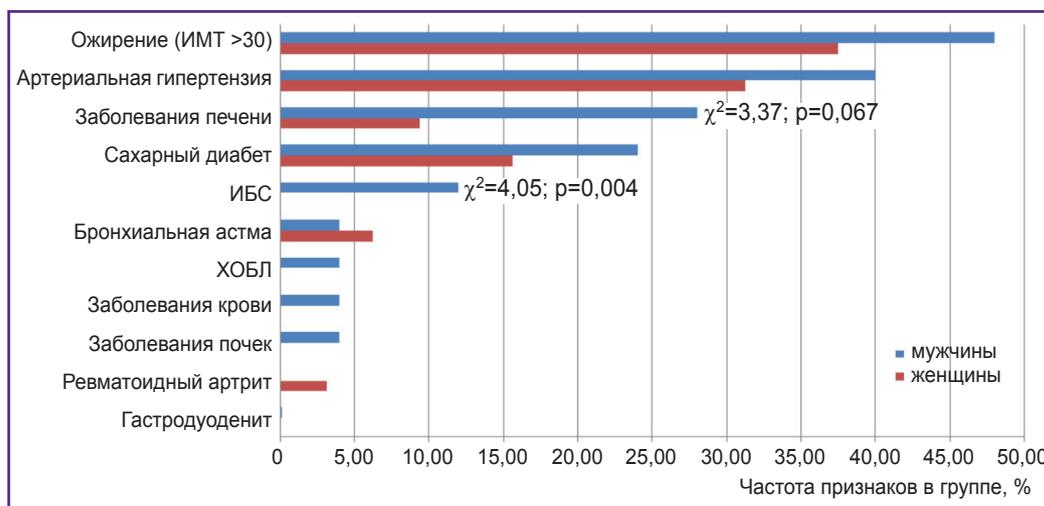


Рис. 1. Частотный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 в возрасте до 55 лет

Таблица 1

Клинико-лабораторные и инструментальные показатели COVID-позитивных пациентов в возрасте до 55 лет (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Мужчины (n=25)	Женщины (n=32)	p (n=57)
Объем поражения легких по данным КТ, %:			
при поступлении	44 [32; 52]	32 [22; 52]	0,050
максимальное значение	48 [40; 64]	32 [22; 52]	0,019
при выписке	40 [28; 52]	24 [12; 40]	0,044
процент снижения повреждения легких	22,2 [12,5; 33,3]	26,8 [15,5; 38,8]	0,350
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$:			
при поступлении	5,9 [5,2; 7,3]	5,3 [3,7; 7,0]	0,100
минимальное значение	4,4 [3,6; 5,0]	4,8 [3,7; 5,7]	0,420
при выписке	5,8 [5,0; 6,8]	5,7 [4,9; 6,6]	0,490
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$:			
при поступлении	1,7 [1,1; 2,0]	1,8 [1,2; 2,2]	0,720
минимальное значение	1,1 [0,9; 1,6]	1,6 [0,8; 2,1]	0,160
при выписке	2,2 [1,7; 2,8]	2,3 [1,8; 2,5]	0,830
Индекс Кребса, %:			
при поступлении	1,9 [1,3; 3,3]	2,0 [1,2; 2,7]	0,580
при выписке	1,3 [0,9; 1,6]	1,1 [0,9; 1,5]	0,670
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$:			
при поступлении	1,0 [0,8; 1,4]	0,8 [0,6; 0,9]	0,007
максимальное значение	1,4 [1,1; 1,9]	0,9 [0,8; 1,1]	0,001
при выписке	0,8 [0,7; 1,2]	0,8 [0,6; 0,9]	0,046
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$:			
при поступлении	241 [169; 316]	235,5 [167,5; 301,0]	0,850
максимальное значение	379 [319; 491]	342,5 [282,0; 433,5]	0,150
при выписке	309 [240; 402]	282,5 [254,0; 401,0]	0,890
СОЭ, мм/ч:			
при поступлении	21 [6; 38]	21,0 [11,5; 29,5]	0,770
максимальное значение	36 [21; 55]	22 [13; 49]	0,180
при выписке	10 [6; 21]	13,5 [9,0; 20,5]	0,610
СРБ, мг/л:			
при поступлении	37 [22; 89]	28,5 [9,5; 101,0]	0,390
максимальное значение	61 [33; 142]	59,0 [14,0; 146,5]	0,590
при выписке	5 [2; 5]	4,5 [2,0; 5,0]	0,760
Билирубин общий, мкмоль/л:			
при поступлении	12,7 [7,2; 17,6]	8,7 [5,0; 13,6]	0,029
максимальное значение	14,4 [8,6; 18,7]	16,3 [9,7; 18,1]	0,920
при выписке	9,3 [8,4; 12,7]	9,4 [5,2; 15,8]	0,450
АСТ, ед./л:			
при поступлении	38 [25; 59]	28 [21; 40]	0,043
максимальное значение	68 [53; 107]	36,5 [25,5; 85,5]	0,014
при выписке	39 [24; 73]	28,5 [24,0; 55,5]	0,390
АЛТ, ед./л:			
при поступлении	34 [28; 63]	29,0 [16,0; 41,5]	0,043
максимальное значение	107 [73; 190]	55,5 [32,0; 103,5]	0,006
при выписке	66 [35; 151]	38,0 [32,0; 88,5]	0,120
Креатинин, мкмоль/л:			
при поступлении	100 [91; 119]	73,5 [69,0; 84,5]	0,001
максимальное значение	120 [110; 147]	88,0 [73,0; 109,0]	0,001
при выписке	96 [88; 110]	73,0 [63,5; 83,5]	0,001
СКФ, мл/мин:			
при поступлении	119,5 [94,5; 136,8]	116,8 [100,8; 138,1]	0,960
максимальное значение	94,2 [86,0; 110,4]	98,5 [73,0; 116,5]	0,740
при выписке	122,3 [108,5; 148,1]	117,5 [94,4; 154,6]	0,440

Значимые различия у мужчин и женщин отмечены и в объемах поражения легочной паренхимы по данным КТ-исследования (табл. 1). При госпитализации в инфекционный стационар объем поражения легочной паренхимы у COVID-позитивных мужчин был выше ($p=0,050$). Более выраженный прирост площади поражения легких у мужчин за время госпитализации ($p=0,019$) характеризует более стремительное развитие инфекционного процесса и может служить предиктором неблагоприятного течения коронавирусной инфекции. Данный факт обуславливает необходимость разработки комплекса мероприятий, направленных на своевременное начало терапии коронавирусной инфекции у мужчин моложе 55 лет на амбулаторном этапе и более раннюю госпитализацию в стационар.

При поступлении в стационар наблюдались статистически значимые различия показателей в гендерных группах: гипербилирубинемии ($p=0,029$), повышения печеночных трансаминаз АСТ ($p=0,043$) и АЛТ ($p=0,043$). Отклонения данных показателей указывают на наличие органической дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений и учитываются при выборе фармакотерапии и режима дозирования лекарственных средств. Следует отметить нарушения в работе гепатобилиарной системы у мужчин до поступления в инфекционный стационар, что может быть следствием нездорового образа жизни или избыточного применения лекарственных средств на амбулаторном этапе. Такие нарушения корректируются своевременным назначением гепатопротекторов.

Повышение активности трансаминаз у пациентов считается предиктором неблагоприятного исхода при COVID-19 [29–33]. Причины, вызывающие нарушение работы печени при данной инфекции, разнообразны: это может быть как непосредственное повреждение гепатоцитов вирусом SARS-Cov-2, так и развитие цитокинового шторма. Нельзя отрицать и возможности гепатотоксичного действия препаратов, применяемых при лечении коронавирусной инфекции.

Выявлена статистически значимая разница в уровне креатинина у мужчин и женщин на протяжении всего пребывания в стационаре ($p < 0,001$). Основной причиной его повышения служит острое повреждение почек в результате индуцированного цитокинами системного воспалительного ответа, а также проникновения вируса через рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2, который экспрессируется в почках [34]. Известно, что пациенты с заболеванием почек имеют значительно более высокий риск смерти в стационаре, а повышенный уровень исходного креатинина сыворотки крови является независимым фактором риска госпитальной летальности [35].

Обнаружена взаимосвязь снижения абсолютного значения лимфоцитов и тяжести течения COVID-19 [36]. Нами показано отсутствие статистически значимых различий в уровне лейкоцитов и лимфоцитов в гендерных группах, показатели снижены и у мужчин, и у женщин.

Отмечено повышение уровня моноцитов у мужчин до 55 лет при поступлении ($p = 0,007$), при выписке ($p = 0,046$) и за время лечения в стационаре ($p < 0,001$). Моноцитоз, как правило, ассоциируется с тяжелым течением заболевания. Установлено, что у пациентов моложе 55 лет повышение уровня моноцитов имело прямую корреляционную зависимость с мужским полом ($\gamma = 0,50$, $p = 0,001$; $R = 0,82$, $p = 0,001$) и объемом поражения легочной паренхимы по данным КТ ($\gamma = 0,39$, $p = 0,003$; $R = 0,32$, $p = 0,014$). Прослеживается повышение уровня моноцитов при тяжелом течении заболевания, сопровождающемся переводом в ОПИТ ($\gamma = 1,00$, $p = 0,001$; $R = 0,33$, $p = 0,011$), назначением генно-инженерной биологической ($\gamma = 0,56$; $p = 0,003$) и гормональной ($\gamma = 0,56$; $p = 0,002$) терапии.

В настоящее время имеется неоднозначная информация о влиянии повышенного уровня моноцитов на динамику коронавирусной инфекции. М. Hensel и соавт. [37] показали влияние кардиологического анамнеза на смертность пациентов с моноцитозом (ОШ=3,91 [1,87; 8,18]; $p < 0,001$), за неотложной помощью обращались чаще пациенты с респираторными симптомами ($p < 0,001$) и инфекцией ($p < 0,001$) в качестве окончательного диагноза. Статистически значимое увеличение моноцитов у COVID-позитивных лиц мужского пола требует тщательного анализа, так как очевидна роль этого показателя при более тяжелом течении заболевания.

Не выявлено статистически значимых различий значений СОЭ и СРБ у мужчин и женщин. Высокий уровень острофазных белков в обеих группах исполь-

Окончание табл. 1

Показатель	Мужчины (n=25)	Женщины (n=32)	p (n=57)
D-димер, мг/л:			
при поступлении	0,3 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,4]	0,830
максимальное значение	0,4 [0,3; 0,9]	0,4 [0,3; 0,9]	0,590
при выписке	0,2 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,3]	0,640
Фибриноген, г/л:			
при поступлении	5,1 [4,3; 7,2]	4,5 [3,7; 5,4]	0,045
максимальное значение	6,3 [5,2; 7,2]	4,9 [3,9; 6,4]	0,013
при выписке	3,8 [2,8; 4,3]	3,7 [2,9; 4,3]	0,840
АЧТВ, с:			
при поступлении	32,9 [29,8; 35,0]	31,0 [27,9; 33,4]	0,088
при выписке	31,8 [29,0; 34,2]	33,7 [31,1; 36,7]	0,190
ПТВ, с:			
при поступлении	12,8 [12,4; 13,7]	12,6 [11,9; 12,9]	0,076
при выписке	12,0 [11,8; 12,5]	12,0 [11,5; 12,8]	0,830
МНО, ед.:			
при поступлении	1,1 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,170
при выписке	1,0 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,1]	0,670
Активность АТ III, %:			
при поступлении	109 [101; 118]	106,5 [98,8; 112,0]	0,800
при выписке	102,0 [95,9; 109,0]	100,5 [92,0; 107,5]	0,830

зовали для мониторинга воспалительного процесса и назначения соответствующей антибактериальной, биологической и гормональной терапии [38].

Повышенный уровень D-димера и фибриногена при отсутствии отклонений со стороны ПТВ и количества тромбоцитов на начальной стадии заболевания отличает COVID-ассоциированную коагулопатию от коагулопатий, вызванных бактериальным сепсисом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [39, 40], а также является плохим прогностическим фактором развития тромботических осложнений [41–45]. Несмотря на увеличение количества D-димера и фибриногена у пациентов моложе 55 лет, статистически значимое различие в гендерных группах наблюдается только в отношении фибриногена при поступлении в стационар ($p = 0,045$) и в процессе лечения ($p = 0,013$). Фибриноген является предшественником основного субстрата тромбообразования фибрина и белком острой фазы воспаления. Повышенный уровень этого белка связан с усилением биосинтеза под действием продуктов его распада при формировании микротромбов, а с другой стороны — с нарушением его катаболизма в легких [46, 47].

Значения хронометрических показателей АЧТВ, ПТВ, а также активности АТ III как критериев антикоагулянтного потенциала системы гемостаза в нашей выборке пациентов не превышали границ референсного интервала. Наметилась тенденция к различиям в показателях АЧТВ ($p = 0,088$) и ПТВ ($p = 0,076$) в исследуемых гендерных группах, причиной которых могут быть особенности функционального состояния печени [48, 49].

Механизмы коагулопатии при COVID-19 полностью

не выяснены. Предполагается, что в этом участвуют дисрегулируемые иммунные ответы, организованные воспалительными цитокинами, гибелью лимфоцитов, гипоксией и повреждением эндотелия [50]. С одной стороны, повышенное тромбообразование ограничивает распространение вируса SARS-CoV-2, с другой — повреждение эндотелия приводит к потере тромбозащитных механизмов, избыточному образованию тромбина, нарушению регуляции фибринолиза и тромбозу [5, 51–53].

Мы предположили, что рост лабораторных показателей (моноцитов, печеночных трансаминаз, билирубина, креатинина и фибриногена) может быть обусловлен преимущественно сопутствующими заболеваниями. Факт наиболее тяжелого течения и прогрессирования заболевания у коморбидных COVID-позитивных пациентов неоспорим [54–60]. Отмечаются корреляции клинических результатов, продолжительности пребывания и неблагоприятных исходов у COVID-позитивных пациентов с двумя или более сопутствующими заболеваниями [61]. Поэтому для ранней коррекции проводимой терапии необходим мониторинг лабораторных показателей, отражающих работу экскреторных органов. Включение гепатопротекторов и желчегонных лекарственных средств, снижающих риск развития токсического поражения печени, в методические рекомендации по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией должно стать предметом обсуждения.

В нашем исследовании был оценен также вклад коморбидности и величины индекса Кребса (более 2,973) как факторов, влияющих на характер течения

COVID-19 у пациентов моложе 55 лет. За маркеры осложненного течения болезни приняты факт перевода в ОПИТ и рост объема поражения легких по данным КТ. Частота осложненного течения COVID-19 и факторов риска его развития в зависимости от полового состава представлена на рис. 2. Статистически значимых различий в гендерных группах пациентов в возрасте до 55 лет не обнаружено, тем не менее стоит отметить наличие тенденции к такому различию.

Таким образом, для течения коронавирусной инфекции у лиц моложе 55 лет гендерная принадлежность имеет существенное значение. Метаанализ [62] выделил мужской пол как фактор риска заражения SARS-CoV-2, перевода в ОПИТ (ОШ=2,84 [2,06; 3,92]; $p < 0,001$) и более высоких шансов летального исхода (ОШ=1,39 [1,31; 1,47]; $p < 0,001$) по сравнению с женским полом. Методом множественной логистической регрессии нами была установлена взаимосвязь между наличием осложненного течения COVID-19 у пациентов моложе 55 лет и мужским полом в совокупности с индексом Кребса и коморбидностью (табл. 2). Выявлено значение мужского пола и наличие коморбидных заболеваний для перевода в ОПИТ пациентов ($\chi^2=7,03$; $p=0,030$). Также следует отметить, что в перевод в ОПИТ у мужчин до 55 лет практически равный вклад вносят как пол, так и величина индекса Кребса ($\chi^2=5,68$; $p=0,059$).

За период лечения в инфекционном стационаре рост объема поражения легких был отмечен у 10 пациентов (17,5%) моложе 55 лет, среди которых 4 женщины и 6 мужчин, при этом многофакторный анализ показал влияние на данный исход индекса Кребса и мужского пола ($\chi^2=7,78$; $p=0,021$). Влияние коморбидности на рост объема поражения легких у мужчин до 55 лет статистически не значимо ($\chi^2=1,66$; $p=0,436$).

Различий в гендерных группах моложе 55 лет по индексу Кребса не отмечено. Его значение при поступлении у COVID-позитивных пациентов является прогностическим показателем: отношение нейтрофилов к лимфоцитам $NLR \geq 2,973$ расценивается как фактор риска прогрес-

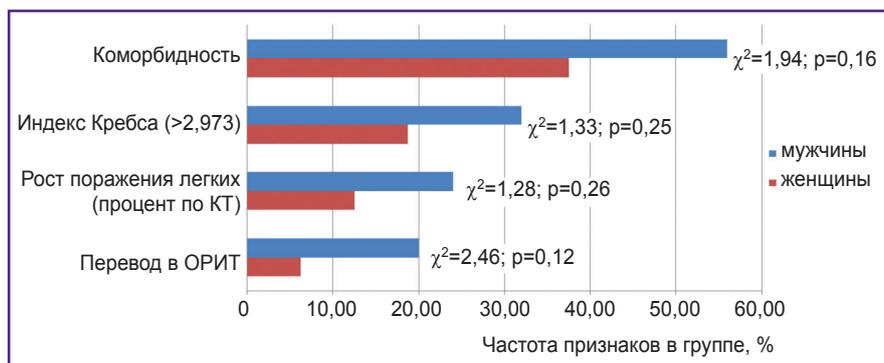


Рис. 2. Частотный анализ осложненного течения COVID-19 и факторов его развития у пациентов в возрасте до 55 лет

Т а б л и ц а 2

Взаимосвязь пола с отдельными показателями осложненного течения COVID-19 у пациентов до 55 лет

Показатель	Уравнение регрессии
Перевод в ОПИТ	$y = -2,836 + 1,081$ мужской пол + $2,052$ коморбидность ($\chi^2=7,03$; $p=0,030$)
	$y = -2,033 + 1,154$ мужской пол + $1,539$ индекс Кребса ($\chi^2=5,68$; $p=0,059$)
Рост процента поражения легких	$y = -1,962 + 0,575$ мужской пол + $1,915$ индекс Кребса ($\chi^2=7,78$; $p=0,021$)
	$y = -0,913 + 0,881$ мужской пол + $0,451$ коморбидность ($\chi^2=1,66$; $p=0,436$)

сирования заболевания во время госпитализации [63], при $NLR > 6,11$ выставляется высокий риск смертельного исхода [64]. Поэтому расчет индекса Кребса у COVID-позитивных пациентов мужского пола моложе 55 лет, имеющих сопутствующие заболевания, может использоваться для оценки риска прогрессирования заболевания на более ранней стадии. Определение индекса Кребса целесообразно ввести в стандарт ведения пациента при COVID-19 для прогнозирования течения болезни.

Ограничения исследования. Необходимо отметить некоторые ограничения, которые имеет наше исследование. Данные о наличии сопутствующих заболеваний получены со слов пациентов и на основании предоставленной ими медицинской документации. Не исключена гипердиагностика указанных заболеваний. При наблюдении за состоянием пациента в условиях инфекционного стационара выставленные диагнозы получали свое подтверждение. Какие-либо популяционные выводы на основании этих данных делать нельзя ввиду ограниченного размера выборки.

Заключение

В течении COVID-19 у лиц до 55 лет большое значение имеет гендерная принадлежность: мужчины имеют более выраженное поражение паренхимы легких и более значительное изменение лабораторных показателей. Факторами риска тяжелого течения COVID-19 у мужчин являются ИБС и патология гепатобилиарной системы. Расчет индекса Кребса может использоваться для оценки риска прогрессирования заболевания.

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

Конфликт интересов. Данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Литература/References

1. WHO. *Weekly epidemiological update on COVID-19 — 25 May 2021*. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-may-2021>.
2. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* 2020; 69(12): 1181–1189, <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>.
3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239–1242, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
5. Tsatsakis A., Calina D., Falzone L., Petrakis D., Mitrut R., Siokas V., Pennisi M., Lanza G., Libra M., Doukas S.G., Doukas P.G., Kavali L., Bukhari A., Gadiparthi C., Vageli D.P., Kofteridis D.P., Spandidos D.A., Paoliello M.M.B., Aschner M., Docea A.O. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: an integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol* 2020; 146: 111769, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111769>.
6. Pagliaro P. Is macrophages heterogeneity important in determining COVID-19 lethality? *Med Hypotheses* 2020; 143: 110073, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110073>.
7. Sze S., Pan D., Nevill C.R., Gray L.J., Martin C.A., Nazareth J., Minhas J.S., Divall P., Khunti K., Abrams K.R., Nellums L.B., Pareek M. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 29: 100630, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100630>.
8. Zhang J., Wang X., Jia X., Li J., Hu K., Chen G., Wei J., Gong Z., Zhou C., Yu H., Yu M., Lei H., Cheng F., Zhang B., Xu Y., Wang G., Dong W. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(6): 767–772, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.012>.
9. Liu Y., Mao B., Liang S., Yang J.W., Lu H.W., Chai Y.H., Wang L., Zhang L., Li Q.H., Zhao L., He Y., Gu X.L., Ji X.B., Li L., Jie Z.J., Li Q., Li X.Y., Lu H.Z., Zhang W.H., Song Y.L., Qu J.M., Xu J.F.; Shanghai Clinical Treatment Experts Group for COVID-19. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2001112, <https://doi.org/10.1183/13993003.01112-2020>.
10. Liu X., Lv J., Gan L., Zhang Y., Sun F., Meng B., Jheon A., Yan F., Li B., Xuan Z., Ma X., Wulasihana M. Comparative analysis of clinical characteristics, imaging and laboratory findings of different age groups with COVID-19. *Indian J Med Microbiol* 2020; 38(1): 87–93, https://doi.org/10.4103/ijmm.ijmm_20_133.
11. Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020; 80(6): e14–e18, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>.
12. Moreno Fernández-Ayala D.J., Navas P., López-Lluch G. Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease. *Exp Gerontol* 2020; 142: 111147, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111147>.
13. McGuire P.J. Mitochondrial dysfunction and the aging immune system. *Biology (Basel)* 2019; 8(2): 26, <https://doi.org/10.3390/biology8020026>.
14. López-Lluch G. Mitochondrial activity and dynamics changes regarding metabolism in ageing and obesity. *Mech Ageing Dev* 2017; 162: 108–121, <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.12.005>.
15. Meng Y., Wu P., Lu W., Liu K., Ma K., Huang L., Cai J., Zhang H., Qin Y., Sun H., Ding W., Gui L., Wu P. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of Coronavirus Disease-19 infection in Wuhan, China: a retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog* 2020; 16(4): e1008520, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>.
16. Haitao T., Vermunt J.V., Abeykoon J., Ghamrawi R., Gunaratne M., Jayachandran M., Narang K., Parashuram S.,

- Suvakov S., Garovic V.D. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(10): 2189–2203, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.024>.
17. Trouillet-Assant S., Viel S., Gaymard A., Pons S., Richard J.C., Perret M., Villard M., Brengel-Pesce K., Lina B., Mezidi M., Bitker L., Belot A.; COVID HCL Study group. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1): 206–208.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029>.
18. Webb K., Peckham H., Radziszewska A., Menon M., Oliveri P., Simpson F., Deakin C.T., Lee S., Ciurtin C., Butler G., Wedderburn L.R., Ioannou Y. Sex and pubertal differences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone concentration. *Front Immunol* 2019; 9: 3167, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03167>.
19. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020; 94(7): e00127–20, <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>.
20. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(5): 756–759, <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0179le>. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*; 203(6): 782.
21. Culebras E., Hernández F. ACE2 is on the X chromosome: could this explain COVID-19 gender differences? *Eur Heart J* 2020; 41(32): 3095, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa521>.
22. Bukowska A., Spiller L., Wolke C., Lendeckel U., Weinert S., Hoffmann J., Bornfleth P., Kutschka I., Gardemann A., Isermann B., Goette A. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242(14): 1412–1423, <https://doi.org/10.1177/1535370217718808>.
23. Asfahan S., Deokar K., Dutt N., Niwas R., Jain P., Agarwal M. Extrapolation of mortality in COVID-19: exploring the role of age, sex, co-morbidities and health-care related occupation. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; 90(2), <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1325>.
24. Borghesi A., Zigliani A., Masciullo R., Golemi S., Maculotti P., Farina D., Maroldi R. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients. *Radiol Med* 2020; 125(5): 461–464, <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01202-1>.
25. Bhopal S.S., Bhopal R. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. *Lancet* 2020; 396(10250): 532–533, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31748-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31748-7).
26. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020)*. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/5/28/1590682537.35655-1-117450.pdf>.
- Ministry of Health of the Russian Federation. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 6 (28.04.2020)* [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 6 (April 28, 2020)]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/5/28/1590682537.35655-1-117450.pdf>.
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020)*. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf.
- Ministry of Health of the Russian Federation. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 7 (03.06.2020)* [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 7 (June 3, 2020)]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf.
28. Всемирная организация здравоохранения. *Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на новую коронавирусную (2019-nCoV) инфекцию: временные рекомендации, 28 января 2020 г.* URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.
- WHO. *Klinicheskoe vedenie tyazhelyy ostroy respiratornoy infektsii pri podozrenii na novuyu koronavirusnyuyu (2019-nCoV) infektsiyu: vremennye rekomendatsii, 28 yanvarya 2020 g.* [Clinical management of severe acute respiratory infection in suspected novel coronavirus (2019-nCoV) infection: temporary guidelines, January 28, 2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.
29. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5): 428–430, [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30057-1).
30. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Широкова Е.А., Гоник М.И., Трофимовская Н.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2020; 30(3): 7–13, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
- Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Shirokova E.N., Gonik M.I., Trofimovskaya N.I. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2020; 30(3): 7–13, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
31. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архивъ внутренней медицины* 2020; 10(3): 188–197, <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>.
- Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and liver damage. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2020; 10(3): 188–197, <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>.
32. Youssef M., Hussein M.H., Attia A.S., Elshazli R.M., Omar M., Zora G., Farhoud A.S., Elnahla A., Shihabi A., Toraih E.A., Fawzy M.S., Kandil E. COVID-19 and liver dysfunction: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *J Med Virol* 2020; 92(10): 1825–1833, <https://doi.org/10.1002/jmv.26055>.
33. Ye L., Chen B., Wang Y., Yang Y., Zeng J., Deng G., Deng Y., Zeng F. Prognostic value of liver biochemical parameters for COVID-19 mortality. *Ann Hepatol* 2020; 21: 100279, <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.10.007>.

34. Gabarre P., Dumas G., Dupont T., Darmon M., Azoulay E., Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46(7): 1339–1348, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>.
35. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97(5): 829–838, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
36. Xu P.P., Tian R.H., Luo S., Zu Z.Y., Fan B., Wang X.M., Xu K., Wang J.T., Zhu J., Shi J.C., Chen F., Wan B., Yan Z.H., Wang R.P., Chen W., Fan W.H., Zhang C., Lu M.J., Sun Z.Y., Zhou C.S., Zhang L.N., Xia F., Qi L., Zhang W., Zhong J., Liu X.X., Zhang Q.R., Lu G.M., Zhang L.J. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics* 2020; 10(14): 6372–6383, <https://doi.org/10.7150/thno.46833>.
37. Hensel M., Grädel L., Kutz A., Haubitz S., Huber A., Mueller B., Schuetz P., Hügler T. Peripheral monocytosis as a predictive factor for adverse outcome in the emergency department: survey based on a register study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(28): e7404, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000007404>.
38. Potempa L.A., Rajab I.M., Hart P.C., Bordon J., Fernandez-Botran R. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(2): 561–563, <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0473>.
39. Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24(1): 360, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
40. Eljilany I., Elzouki A.N. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review. *Vasc Health Risk Manag* 2020; 16: 455–462, <https://doi.org/10.2147/vhrm.s280962>.
41. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2021; 113(1): 45–57, <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>.
42. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(11): 1265–1275, <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>.
43. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1324–1329, <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.
44. Wang P., Sha J., Meng M., Wang C., Yao Q., Zhang Z., Sun W., Wang X., Qie G., Bai X., Liu K., Chu Y. Risk factors for severe COVID-19 in middle-aged patients without comorbidities: a multicentre retrospective study. *J Transl Med* 2020; 18(1): 461, <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02655-8>.
45. Li Y., Zhao K., Wei H., Chen W., Wang W., Jia L., Liu Q., Zhang J., Shan T., Peng Z., Liu Y., Yan X. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol* 2020; 190(1): e24–e27, <https://doi.org/10.1111/bjh.16811>.
46. Hayiroğlu M.İ., Çınar T., Tekkeşin A.İ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in COVID-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020; 66(6): 842–848, <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.842>.
47. Wool G.D., Miller J.L. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology* 2021; 88(1): 15–27, <https://doi.org/10.1159/000512007>.
48. Tripodi A., Caldwell S.H., Hoffman M., Trotter J.F., Sanyal A.J. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(2): 141–148, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03369.x>.
49. Kaptanoglu L., Kurt N., Sikar H.E. Current approach to liver traumas. *Int J Surg* 2017; 39: 255–259, <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.02.015>.
50. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(9): 2103–2109, <https://doi.org/10.1111/jth.14975>.
51. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. *Vasc Med* 2020; 25(5): 471–478, <https://doi.org/10.1177/1358863x20932640>.
52. Perico L., Benigni A., Casiraghi F., Ng L.F.P., Renia L., Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(1): 46–64, <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>.
53. Stenmark K.R., Frid M.G., Gerasimovskaya E., Zhang H., McCarthy M.K., Thurman J.M., Morrison T.E. Mechanisms of SARS-CoV-2-induced lung vascular disease: potential role of complement. *Pulm Circ* 2021; 11(2): 20458940211015799, <https://doi.org/10.1177/20458940211015799>.
54. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8(1): e35.
55. Fang X., Li S., Yu H., Wang P., Zhang Y., Chen Z., Li Y., Cheng L., Li W., Jia H., Ma X. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(13): 12493–12503, <https://doi.org/10.18632/aging.103579>.
56. Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A., Javed H., Junaid K., Abdalla A.E., Abosalif K.O.A., Ahmed Z., Younas S. COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health* 2020; 13(12): 1833–1839, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>.
57. Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., Patidar R., Younis K., Desai P., Hosein Z., Padda I., Mangat J., Alfat M. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2020; 2: 1069–1076, <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>.
58. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91–95, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
59. Ebrahimi M., Saki Malehi A., Rahim F. COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of laboratory findings, comorbidities, and clinical outcomes comparing medical staff versus the general population. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11(5): 269–279, <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.5.02>.
60. Zaki N., Alashwal H., Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(5): 1133–1142, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>.

61. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S., Ni Z.Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C.L., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Cheng L.L., Ye F., Li S.Y., Zheng J.P., Zhang N.F., Zhong N.S., He J.X.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2000547, <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
62. Peckham H., de Groot N.M., Raine C., Radziszewska A., Ciurtin C., Wedderburn L.R., Rosser E.C., Webb K., Deakin C.T. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun* 2020; 11(1): 6317, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>.
63. Long L., Zeng X., Zhang X., Xiao W., Guo E., Zhan W., Yang X., Li C., Wu C., Xu T., Zhan C., Chen Y., Jiang M., Zhong N., Lai K. Short-term outcomes of COVID-19 and risk factors for progression. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2000990, <https://doi.org/10.1183/13993003.00990-2020>.
64. Cai J., Li H., Zhang C., Chen Z., Liu H., Lei F., Qin J.J., Liu Y.M., Zhou F., Song X., Zhou J., Zhao Y.C., Wu B., He M., Yang H., Zhu L., Zhang P., Ji Y.X., Zhao G.N., Lu Z., Liu L., Mao W., Liao X., Lu H., Wang D., Xia X., Huang X., Wei X., Xia J., Zhang B.H., Yuan Y., She Z.G., Xu Q., Ma X., Wang Y., Yang J., Zhang X., Zhang X.J., Li H. The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of corticosteroid therapy in patients with COVID-19. *Cell Metab* 2021; 3(2): 258–269.e3, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.002>.