



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-166>

© СМОЛЯКОВ Ю.Н., КУЗНИК Б.И., ФЕФЕЛОВА Е.В., КАЗАНЦЕВА Л.С., ШАПОВАЛОВ Ю.К., ЛУКЬЯНЧУК М.С., ЛУКЬЯНОВ С.А., ШАПОВАЛОВ К.Г., 2023



## Предиктивная роль эритроцитов в оценке исходов COVID-19

Смоляков Ю.Н.<sup>1</sup>, Кузник Б.И.<sup>1</sup>, Фефелова Е.В.<sup>1</sup>, Казанцева Л.С.<sup>2</sup>, Шаповалов Ю.К.<sup>1</sup>, Лукьянчук М.С.<sup>1</sup>, Лукьянов С.А.<sup>1</sup>, Шаповалов К.Г.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, Россия;<sup>2</sup>ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», 672042, г. Чита, Россия

**Введение.** Поиск доступных и точных предикторов исхода COVID-19 имеет крайне важное значение, так как позволяет эффективно корректировать тактику лечения пациента.

**Цель работы** – на основе динамики показателей красной крови разработать простые и точные критерии, предсказывающие исход COVID-19.

**Материалы и методы.** Наблюдения проведены у 125 пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19, у которых на 1, 5, 7, 10, 14 и 21-й день пребывания в стационаре в динамике определялись показатели, характеризующие состояние красной крови. Для расчёта пороговых значений выживаемости и летальности, имеющих предиктивную ценность, проводился ROC-анализ.

**Результаты.** Общее число эритроцитов и уровень гемоглобина у тяжелобольных и крайне тяжелобольных не выходили за пределы допустимых норм, хотя в группе умерших на всём протяжении исследования проявляли тенденцию к уменьшению. В 1-й и 21-й день количество MacroR у умерших по сравнению с выжившими было сниженным. Установлено, что по показателю RDW-CV с большой долей вероятности на относительно ранних сроках можно судить об исходе заболевания COVID-19. Дополнительным критерием исхода COVID-19 может служить показатель RDW-SD.

**Заключение.** Показатели RDW-CV и RDW-SD при тяжёлом течении COVID-19 могут быть использованы как эффективные предикторы исхода заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19; эритроциты; анизоцитоз; RDW-CV; RDW-SD

**Для цитирования:** Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Фефелова Е.В., Казанцева Л.С., Шаповалов Ю.К., Лукьянчук М.С., Лукьянов С.А., Шаповалов К.Г. Предиктивная роль эритроцитов в оценке исходов COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(3): 198-204. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-166> EDN: <https://elibrary.ru/ukdgqa>

**Для корреспонденции:** Смоляков Юрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, Россия. E-mail: [smolyakov@ Rambler.ru](mailto:smolyakov@ Rambler.ru)

**Участие авторов:** Смоляков Ю.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных; Кузник Б.И. – концепция и дизайн исследования, подготовка текста, одобрение окончательного варианта статьи для публикации; Фефелова Е.В. – анализ и интерпретация данных; Казанцева Л.С. – сбор и интерпретация данных; Шаповалов Ю.К. – сбор и интерпретация данных; Лукьянчук М.С. – сбор и интерпретация данных; Лукьянов С.А. – сбор и интерпретация данных; Шаповалов К.Г. – редактирование статьи.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счёт государственного бюджета.

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

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 49 от 20.07.2021).

Поступила 28.02.2023

Принята в печать 26.04.2023

Опубликована 30.06.2023

## ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-166>

## Predictive role of erythrocytes in assessment of COVID-19 outcomes

Yuri N. Smolyakov<sup>1</sup>, Boris I. Kuznik<sup>1</sup>, Elena V. Fefelova<sup>1</sup>, Lyudmila S. Kazantseva<sup>2</sup>, Yuri K. Shapovalov<sup>1</sup>, Mariya S. Lukyanchuk<sup>1</sup>, Sergey A. Lukyanov<sup>1</sup>, Konstantin G. Shapovalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 672000, Chita, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, 672042, Chita, Russia

**Introduction.** The search for affordable and accurate predictors of the outcome of COVID-19 is extremely important, as it provides the possibility to effectively correct the patient treatment tactics.

**Aim of the study.** To develop simple and accurate criteria based on the dynamics of red blood counts that predict the outcome of COVID-19.

**Materials and methods.** Observations were carried out in 125 patients with severe and extremely severe COVID-19, in whom indicators characterizing the state of red blood were determined in dynamics on days 1, 5, 7, 10, 14 and 21 after the hospitalization. ROC analysis was performed to calculate the threshold predictive values for survival and mortality.

**Results.** The total number of erythrocytes and the level of hemoglobin in severe and extremely severe patients did not go beyond the acceptable limits, although showed a tendency to decrease in the group of fatal cases. On the 1<sup>st</sup> and 21<sup>st</sup> days, the number of MacroR in the deceased patients was reduced compared to those in group of survivors. It has been established that the RDW-CV test can predict the outcome of the COVID-19 with a high degree of probability at a relatively early stage of disease. RDW-SD test can be an additional predictive criterion of COVID-19 outcome.

**Conclusion.** The RDW-CV test can be used as an effective predictor of disease outcome in patients with severe COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; erythrocytes; anisocytosis; RDW-CV; RDW-SD

**For citation:** Smolyakov Yu.N., Kuznik B.I., Fefelova E.V., Kazantseva L.S., Shapovalov Yu.K., Lukyanchuk M.S., Lukyanov S.A., Shapovalov K.G. Predictive role of erythrocytes in assessment of COVID-19 outcomes. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2023; 68(3): 198-204. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-166> EDN: <https://elibrary.ru/ukdgqa>

**For correspondence:** Yury N. Smolyakov, PhD (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Physics and Informatics, Chita State Medical Academy, 672000, Chita, Russia. E-mail: [smolyakov@rambler.ru](mailto:smolyakov@rambler.ru)

### Information about the authors:

Smolyakov Yu.N., <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>

Kuznik B.I., <https://orcid.org/0000-0002-2502-9411>

Fefelova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Kazantseva L.S., <https://orcid.org/0000-0002-9816-9714>

Shapovalov Yu.K., <https://orcid.org/0000-0001-6408-239X>

Lukyanchuk M.S., <https://orcid.org/0000-0001-9095-8252>

Lukyanov S.A., <https://orcid.org/0000-0001-7997-9116>

Shapovalov K.G., <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

**Contribution:** Smolyakov Yu.N. – the study concept and design, data analysis and interpretation; Kuznik B.I. – the study concept and design, preparation of the text, final approval of the article for publication; Fefelova E.V. – data analysis and interpretation; Kazantseva L.S. – data collection and interpretation; Shapovalov Yu.K. – data collection and interpretation; Lukyanchuk M.S. – data collection and interpretation; Lukyanov S.A. – data collection and interpretation; Shapovalov K.G. – editing the article.

**Funding.** The research was funded by the state budget.

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

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Chita State Medical Academy (protocol No. 49 dated 20.07.2021).

Received 28 February 2023

Accepted 26 April 2023

Published 30 June 2023

## Введение

В настоящее время считается общепризнанным, что основной причиной тяжёлого течения и высокой летальности больных COVID-19 является неконтролируемое воспаление [1, 2]. В то же время не последнюю роль в развитии тяжелейших осложнений при COVID-19, вплоть до полиорганной недостаточности, приводящей к летальному исходу, играет тромбообразование в мелких и крупных кровеносных сосудах [3–5]. Кроме того, на течение и исход COVID-19 может оказывать влияние изменение механических свойств клеток крови, нередко способствующее окклюзии сосудов [6].

Вместе с тем если проблемам воспаления, состояния врождённого и адаптивного иммунитета и системы гемостаза при COVID-19 посвящено значительное число работ, то вопрос о механических свойствах клеток крови при этом заболевании не привлекал существенного внимания учёных. Сказанное в значительной степени относится к самому большому отряду форменных элементов крови – эритроцитам. Между тем Х. Yuan и соавт. [7] установили, что у тяжелобольных COVID-19, в том числе находящихся в критическом состоянии, наблюдается снижение уровня эритроцитов и гемоглобина. Недавние исследования М. Kubánková и соавт. [6] показали, что у тяжелобольных COVID-19, по сравнению с пациентами, переносящими заболевание в более лёгкой форме, наблюдается значительное снижение жёсткости лимфоцитов, повышение размеров моноцитов, появление более мелких и менее деформируемых эритроцитов и наличие крупных деформируемых активированных нейтрофилов. Многие из перечисленных сдвигов так и не вернулись к показателям контрольной группы даже через несколько месяцев после выписки из больницы, что, по мнению авторов, свидетельствует о долгосрочном воздействии COVID-19 на систему кроветворения.

Учитывая представленные работы, мы поставили **цель** выяснить, насколько показатели, характеризующие физические особенности эритроцитов, могут отражать состояние тяжести больных COVID-19. Более того, мы поставили перед собой **задачу** выяснить, можно ли по показателям эритроцитов, входящим в общий анализ крови, предсказать у тяжелобольных возможность положительного или летального исхода.

## Материалы и методы

Выполнено ретроспективное исследование у 125 пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19. Средний возраст пациентов составлял  $64,5 \pm 11,2$  года. Пациенты находились на лечении в моностационаре на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Госпитализация всех включённых в исследование лиц проводилась с 6-го по 10-й день с момента появления симптомов заболевания. Диагностика степени тяжести течения COVID-19 и схема лечения соответствовали актуальной версии Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Назначалась противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная, респираторная, инфузионная, нутритивно-метаболическая терапия. Показатели гемограммы оценивались на 1, 5, 7, 10, 14 и 21-й день с момента госпитализации. Критериями исключения из исследования являлись онкопатология, иммунодефицит любого генеза, беременность, наличие на момент госпитализации декомпенсированной хронической патологии, заболевания крови, кровотечения, гематомы.

Все проводимые мероприятия соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утверждённым приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Исследование проводилось при информированном добровольном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 49 от 20.07.2021).

Общий анализ крови производился на гемоанализаторе PENTRA-80 (Horiba ABX Diagnostics, США). Число эритроцитов обозначалось в степени  $10^{12}/л$ , уровень гемоглобина рассчитывался в г/л.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием специализированного языка программирования R версии 4.1.0. Количественные характеристики признаков были представлены медианой ( $Me$ ,  $Q_2$  – второй квартиль), первым и третьим квартилем ( $Q_1$  и  $Q_3$  соответственно). Для расчёта пороговых значений летальности, имеющих предиктивную ценность, проводился ROC-анализ [8, 9]. При построении ROC-кривой происходит изменение величины (порога) исследуемого фактора при принятии решения о возможной летальности и на заданном пороге по экспериментальным данным рассчитываются чувствительность и специфичность предсказания. Цикл испытания начинается с 0% чувствительности и 100% специфичности, заканчивается при 100% чувствительности, 0% специфичности. В ходе этой процедуры строится ROC-кривая и определяется точка баланса чувствительности/специфичности, в которой эти показатели максимальны. Полученная в этой точке величина исследуемого признака может считаться оптимальным порогом принятия прогностического решения, выше (ниже) которого можно говорить о возможном летальном исходе. Оценку предсказательной точности проводили по экспертной шкале показателей площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC). Экспертную шкалу оценки можно принять в следующем виде:

- 90–100% – отличная;
- 80–90% – хорошая;
- 70–80% – приемлемая;
- 60–70% – слабая;
- 50–60% – неудовлетворительная [10, 11].

Для оценки значимости роста AUC в динамике дней заболевания сопоставление ROC-кривых производи-

лась попарно (1–5, 5–7, 7–10, 10–14, 14–21) с использованием непараметрического алгоритма E.R. DeLong и соавт. [12], при этом тестировалась нулевая гипотеза об отсутствии различий в AUC двух кривых.

### Результаты

Общее число эритроцитов в обеих группах не выходило за пределы допустимых норм, хотя в группе умерших на всём протяжении исследования проявляло тенденцию к уменьшению. Однако в большинстве случаев эти изменения не носили значимый характер. Исключение составляет 5-й день пребывания пациентов в стационаре: выжившие – 4,49 [4,17–4,92], умершие – 4,31 [3,78–4,6];  $p = 0,030$ .

Уровень гемоглобина (HGB, г/л) у выживших и умерших также не претерпевал существенных изменений и лишь на 10-й день (у умерших – 108 [100–134], выживших – 125 [113–137];  $p = 0,025$ ) значительно снижался, не достигая общепринятой нормы. Особенно низким уровень гемоглобина в группе умерших отмечался на 21-й день пребывания пациентов в стационаре – 3,89 [3,26–4,14], хотя значимо не отличался от показателей выживших – 4,24 [3,70–4,62];  $p = 0,24$ . Разумеется, отсутствие значимости в содержании гемоглобина связано с большим разбросом данных в обеих группах.

Гематокрит (HCT, %) в группе умерших всегда был ниже, чем у выживших, однако значимые сдвиги отмечались лишь на 5-й день: выжившие – 38,4 [35,7–41,5], умершие – 37 [32,6–39,6];  $p = 0,019$ .

Средний объём эритроцитов (MCE, фл) на всём протяжении исследования в обеих группах не выходил за пределы нормы и значимо не отличался у выживших и умерших.

Содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH, пг) и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах и в эритроцитарной массе (MCHC, г/л) в обеих группах мало отличались друг от друга и находились на нижних границах нормы или близко к ним.

Прямое измерение ширины эритроцитарной гистограммы на 20% её высоты (RDW-SD, фл) и нормированное стандартное отклонение объёма эритроцита, выраженное в процентах (RDW-CV, %), на всём протяжении исследования в группе умерших оказались повышенными. В то же время содержание MicroR и MacroR в обеих группах существенно не отличалось друг от друга. Исключение составляет лишь день поступления пациентов в стационар, когда содержание MacroR в группе умерших (3,4 [3,2–3,4]) по сравнению с выжившими (3,8 [3,5–4,2]) было понижено ( $p = 0,041$ ), и на 21-й день, когда число MacroR в группе умерших (3,4 [3,2–3,4]) оказалось сниженным (у выживших – 3,8 [3,5–4,2];  $p = 0,040$ ).

Как видно из приведённых данных, большинство исследуемых показателей, характеризующих состояние красной крови у выживших и умерших больных COVID-19, статистически значимо не имеет отличий. Исключением можно считать RDW-SD и RDW-CV, величины которых у умерших на протяжении всего срока исследования оказались повышенными.

Следующей задачей являлся вопрос: можно ли по эритроцитарным показателям прогнозировать исход заболевания у тяжелобольных COVID-19?

Как и следовало ожидать, такими тестами являются лишь RDW-SD и RDW-CV. Так, по данным RDW-SD на 1, 5, 7, 10 и 14-й день пребывания пациентов в стационаре по показателю RDW-SD прогноз оказался приемлемым, а на 21-й день – хорошим (рис. 1).

По тесту RDW-CV на 1, 5, 7 и 10-й день прогнозирование являлось приемлемым, на 14-й – хорошим и на 21-й день – отличным (рис. 2).

Таким образом, только показатель RDW-CV на 14-й и 21-й день может быть с большой долей вероятности использован для прогнозирования исхода COVID-19. К сожалению, изменение тактики терапии к этому сроку далеко не всегда может быть эффективным.

### Обсуждение

Приведённые нами данные говорят о том, что существенной разницы у выживших и умерших больных COVID-19 в большинстве показателей, взятых из общего анализа и характеризующих в основном состояние красной крови, выявить не удалось. Исключение составляет лишь снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина в группе умерших по сравнению с выжившими, а также увеличение показателей эритроцитарной гистограммы (RDW-SD и RDW-CV) у умерших. Кроме того, в отдельные сроки (1-й и 21-й день) количество MacroR у умерших по сравнению с выжившими было сниженным. Нами также установлено, что по тесту RDW-CV с большой долей вероятности можно судить об исходе заболевания COVID-19. Тест RDW-CV оказался приемлемым на 14-й день, а на 21-й – хорошим.

В то же время в литературе имеется немало указаний на роль эритроцитов в развитии тяжёлой симптоматики при COVID-19. Так, согласно данным M. Kubánková и соавт. [6], COVID-19 характеризуется появлением небольших эритроцитов с низкой деформацией. Значительное уширение распространения деформации при COVID-19 является результатом появления эритроцитов с низкой деформацией, что соответствует полученным нами данным.

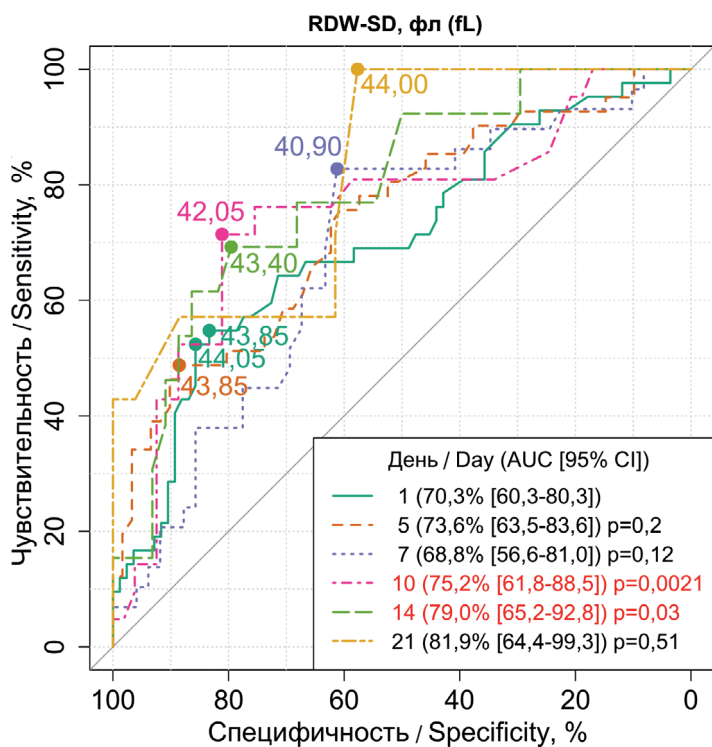
Установлено, что по сравнению со среднетяжёлой формой у тяжелобольных и находящихся в критическом состоянии пациентов отмечалось снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина [7], что совпадает с нашими данными и объясняется нарушением процесса кроветворения.

Известно, что у тяжелобольных COVID-19 развивается гиперкоагуляция, сопровождаемая макро- и микроангиопатией с отложением фибрина. При этом повреждение мембран эритроцитов воспалительными молекулами, и в частности фибрином, при COVID-19 может привести к критическим биофизическим событиям, таким как зарождение пузырьков или пенообразование [13]. Помимо прямого связывания с эритроцитами, фибрин влияет на функциональность эритроцитов, увеличивая циркулирующие воспалительные биомаркеры за счёт свя-

звания с эндотелиальными клетками. Присутствие воспалительных биомаркеров в кровообращении связано с образованием активных форм кислорода, которые вызывают эриптоз эритроцитов и патологическую деформируемость [14–16].

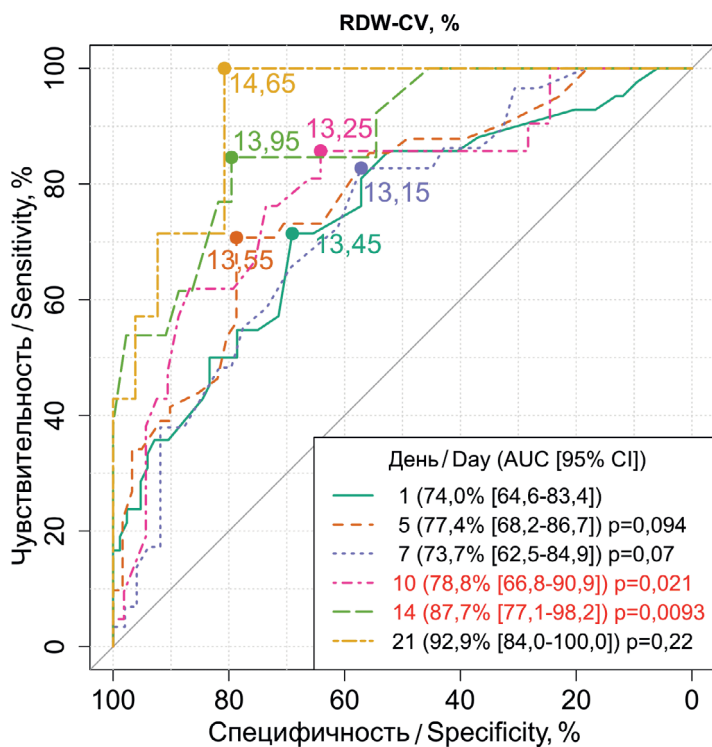
Наряду с воспалением это приводит к переходу на наружную сторону мембраны отрицательно заряженного фосфатидилсерина, что усиливает процесс

свёртывания крови, в том числе образование тромбина. При патологических состояниях, таких как хроническое воспаление, переход фосфатидилсерина на поверхность эритроцита способствует увеличению агрегации эритроцитов, фосфатидилсерин также опосредует адгезию эритроцитов к эндотелию, способствуя окклюзии мелких сосудов. Во время инфекции COVID-19 патологические уровни тромбина, фибри-



**Рис. 1.** Кривые ROC-анализа прогностической точности показателя RDW-SD по дням заболевания (достоверность *p* демонстрирует отличия AUC от предшествующего дня контроля по методу E.R. DeLong и соавт. [12]).

**Fig. 1.** ROC curves for the analysis of the predictive accuracy of the RDW-SD test by days of illness (significance *p* shows differences in AUC compared to the previous day of control according to the method by E.R. DeLong, et al. [12]).



**Рис. 2.** Кривые ROC-анализа прогностической точности показателя RDW-CV по дням заболевания (достоверность *p* демонстрирует отличия AUC от предшествующего дня контроля по методу E.R. DeLong и соавт. [12]).

**Fig. 2.** ROC curves for the analysis of the predictive accuracy of the RDW-CV test by disease days (significance *p* shows differences in AUC compared to the previous day of control according to the method by E.R. DeLong, et al. [12]).

на, D-димера и повышенное количество циркулирующих воспалительных молекул могут взаимодействовать с эритроцитами [17], что приводит к образованию хрупких мембран эритроцитов с патологической эластичностью. При этом некоторые из клеток были не только меньше обычных, но и имели асимметричную форму, что говорит о наличии фрагментированных эритроцитов [6]. Следует заметить, что наличие шистоцитов является маркером тяжёлой формы COVID-19 [18]. Но изменения эритроцитов при COVID-19 касаются не только их формы. Согласно данным T. Thomas и соавт. [19], при COVID-19 в мембране эритроцитов выявляется структурное повреждение белков с одновременным ремоделированием липидов, в результате чего нарушается доставка кислорода в ткани. По всей видимости, эти сдвиги отчасти объясняют, почему RDW-SD и RDW-CV при COVID-19 являются относительно надёжными предикторами исхода заболевания.

A. Savezzi и соавт. [20], обобщив источники литературы, пришли к мнению, что в патогенезе COVID-19 существенную роль играют патологические метаболические пути, происходящие из денатурации гемоглобина и нарушения регуляции метаболизма железа:

- 1) снижение уровня функционирующего гемоглобина;
- 2) перегрузка железом клеток/тканей (гиперферритинемия);
- 3) высвобождение токсичного циркулирующего гема;
- 4) гипоксемия и системная гипоксия;
- 5) восстановление оксида азота;
- 6) активация коагуляции;
- 7) ферроптоз с окислительным стрессом и липопероксидацией;
- 8) митохондриальная дегенерация и апоптоз.

Следует отметить, что для критических состояний, индуцированных различной инфекцией, характерно развитие анемии и склонности к разрушению эритроцитов. Ю.П. Орлов и соавт. объясняют это конкуренцией макро- и микроорганизма за ресурсы эндогенного железа как важного для многих бактерий микроэлемента. Не исключается защитная роль анемии в предупреждении распространения инфекции. Одновременно рассматривается концепция пермисивной (допустимой) анемии при сепсисе и тяжёлых инфекционных процессах [21].

При этом появление эритроцитов с изменёнными размерами может свидетельствовать о стимуляции эритропоэза в результате их избыточного разрушения на фоне чрезмерной системной воспалительной реакции, а также при прохождении патологически изменённого альвеолярного кровотока [22].

Следует отметить, что при тяжёлом течении COVID-19 основной причиной летальности является пневмония, нередко сопровождаемая острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). При этом на микроскопическом уровне в лёгких часто повреждаются структуры, которые отвечают за газообмен – передачу кислорода в кровь и углекислого газа в выдыхаемый воздух. Из-за этого способность лёгких

пропускать кислород в кровь может снижаться [23–25]. Разумеется, нарушение транспортной функции газов эритроцитами усугубляет течение пневмонии и ОРДС.

### Заключение

Анализ анизоцитоза эритроцитов в общем анализе крови (показатели RDW-CV и RDW-SD) показал высокие возможности предсказания летального исхода при тяжёлом течении COVID-19-пневмонии. Их прогностическая ценность значимо нарастает, начиная с 10-го дня от начала активной терапии и мониторинга клеточного состава крови в стационарных условиях. Все представленные данные говорят о том, что нарушение эритроцитарных функций при COVID-19 играет далеко не последнюю роль в исходе этой коварной и пока ещё недостаточно изученной инфекции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: 377 consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
2. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassel B.W., et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21(5): 319–29. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with 379 poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
4. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
5. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., Kuznik B., Umnov R. Peptides: Prospects for Use in the Treatment of COVID-19. *Molecules*. 2020; 25(19): 4389. <https://doi.org/10.3390/molecules25194389>
6. Kubánková M., Hohberger B., Hoffmanns J., Fürst J., Herrmann M., Guck J., et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys. J.* 2021; 120(14): 2838–47. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025>
7. Yuan X., Huang W., Ye B., Chen C., Huang R., Wu F., et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int. J. Hematol.* 2020; 112(4): 553–9. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w>
8. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(4): 36–45. EDN: <https://www.elibrary.ru/xfwbjt> <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
9. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual information as a performance measure for binary predictors characterized by both ROC curve and PROC curve analysis. *Entropy (Basel)*. 2020; 22(9): 938. <https://doi.org/10.3390/e22090938>
10. Hosmer S., Lemeshow S.L. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons; 2013.
11. Файнзильберг Л.С., Жук Т.Н. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа. *Управляющие системы и машины*. 2009; (5): 3–13.
12. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3): 837–45. <https://doi.org/10.2307/2531595>
13. Denis P.A. COVID-19-related complications and decompression illness share main features. Could the SARS-CoV2-related complications rely on blood foaming? *Med. Hypotheses*. 2020; 144: 109918. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109918>

14. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита: Экспресс-издательство; 2010.
15. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. *Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков*. Новосибирск: Наука; 2018.
16. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: The forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(2): 271–82. <https://doi.org/10.1111/jth.14360>
17. Grobler C., Maphumulo S.C., Grobbelaar L.M., Bredenkamp J.C., Laubscher G.J., Lourens P.J., et al. Covid-19: The rollercoaster of fibrin(ogen), D-dimer, von Willebrand Factor, P-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(14): 5168. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>
18. Della Rocca D.G., Magnocavallo M., Lavalle C., Romero J., Forleo G.B., Tarantino N., et al. Evidence of systemic endothelial injury and microthrombosis in hospitalized COVID-19 patients at different stages of the disease. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 51(3): 571–6. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02330-1>
19. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M., Issaian A., Nemkov T., Hill R.C., et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells journal pre-proof Kub from COVID-19 patients. *J. Proteome Res.* 2020; 19(11): 4455–69. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
20. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* 2020; 10(2): 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
21. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н., Байтугаева Г.А., Клементьев А.В., Какуля Е.Н. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; (1): 90–9. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-1-90-99> EDN: <https://www.elibrary.ru/ivbhpx>
22. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti F., Brazzi L., et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1099–102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
23. Anft M., Paniskaki K., Blazquez-Navarro A., Doevelaar A., Seibert F.S., Hölzer B., et al. COVID-19-induced ARDS is associated with decreased frequency of activated memory/effector T Cells expressing CD11a<sup>++</sup>. *Mol. Ther.* 2020; 28(12): 2691–702. <https://doi.org/10.1016/j.yjth.2020.10.001>
24. Zhang X., Li S., Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad. Med. J.* 2020; 96(1137): 403–7. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137935>
25. Navas-Blanco J.R., Dudaryk R. Management of respiratory distress syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20(1): 177. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01095-7>

## REFERENCES

1. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: 377 consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
2. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassel B.W., et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21(5): 319–29. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with 379 poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
4. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel 382 coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
5. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., Kuznik B., Umnov R. Peptides: Prospects for Use in the Treatment of COVID-19. *Molecules.* 2020; 25(19): 4389. <https://doi.org/10.3390/molecules25194389>
6. Kubánková M., Hohberger B., Hoffmanns J., Fürst J., Herrmann M., Guck J., et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys. J.* 2021; 120(14): 2838–47. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025>
7. Yuan X., Huang W., Ye B., Chen C., Huang R., Wu F., et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int. J. Hematol.* 2020; 112(4): 553–9. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w>
8. Grigor'ev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic task. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8(4): 36–45. EDN: <https://www.elibrary.ru/xfwbjt> <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45> (in Russian)
9. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual information as a performance measure for binary predictors characterized by both ROC curve and PROC curve analysis. *Entropy (Basel).* 2020; 22(9): 938. <https://doi.org/10.3390/e22090938>
10. Hosmer S., Lemeshow S.L. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons; 2013.
11. Faynzil'berg L.S., Zhuk T.N. Guaranteed assessment of the effectiveness of diagnostic tests based on enhanced ROC analysis. *Upravlyayushchie sistemy i mashiny.* 2009; (5): 3–13. (in Russian)
12. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988; 44(3): 837–45. <https://doi.org/10.2307/2531595>
13. Denis P.A. COVID-19-related complications and decompression illness share main features. Could the SARS-CoV2-related complications rely on blood foaming? *Med. Hypotheses.* 2020; 144: 109918. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109918>
14. Kuznik B.I. *Cellular and Molecular Mechanisms of Regulation of the Hemostasis System in Norm and Pathology [Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norma i patologii]*. Chita: Ekspress-izdatelstvo; 2010. (in Russian)
15. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. *Hemorrhagic and Thrombotic Diseases and Syndromes in Children and Adolescents [Gemorrahicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detey i podrostkov]*. Novosibirsk: Nauka; 2018. (in Russian)
16. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: The forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(2): 271–82. <https://doi.org/10.1111/jth.14360>
17. Grobler C., Maphumulo S.C., Grobbelaar L.M., Bredenkamp J.C., Laubscher G.J., Lourens P.J., et al. Covid-19: The rollercoaster of fibrin(ogen), D-dimer, von Willebrand Factor, P-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(14): 5168. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>
18. Della Rocca D.G., Magnocavallo M., Lavalle C., Romero J., Forleo G.B., Tarantino N., et al. Evidence of systemic endothelial injury and microthrombosis in hospitalized COVID-19 patients at different stages of the disease. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 51(3): 571–6. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02330-1>
19. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M., Issaian A., Nemkov T., Hill R.C., et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells journal pre-proof Kub from COVID-19 patients. *J. Proteome Res.* 2020; 19(11): 4455–69. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
20. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* 2020; 10(2): 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
21. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н., Байтугаева Г.А., Клементьев А.В., Какуля Е.Н. Iron metabolism in conditions of infection. Review. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova.* 2020; (1): 90–9. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-1-90-99> EDN: <https://www.elibrary.ru/ivbhpx> (in Russian)
22. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti F., Brazzi L., et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1099–102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
23. Anft M., Paniskaki K., Blazquez-Navarro A., Doevelaar A., Seibert F.S., Hölzer B., et al. COVID-19-induced ARDS is associated with decreased frequency of activated memory/effector T Cells expressing CD11a<sup>++</sup>. *Mol. Ther.* 2020; 28(12): 2691–702. <https://doi.org/10.1016/j.yjth.2020.10.001>
24. Zhang X., Li S., Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad. Med. J.* 2020; 96(1137): 403–7. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137935>
25. Navas-Blanco J.R., Dudaryk R. Management of respiratory distress syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20(1): 177. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01095-7>