

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

**АБДУЛЛАЕВ РИЗВАН ЮСИФОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-9105-9264; Scopus Author ID: 15051804600; Researcher ID: R-1889-2018; SPIN-код: 4535-2302; докт. мед. наук, профессор, заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, ФГБНУ «ЦНИИТ», адрес: Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2; e-mail: rizvan0403@yandex.ru

**ШОРОХОВА ВИОЛЕТТА АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7143-3204; Scopus Author ID: 55183564500; Researcher ID: IQX-1544-2023; SPIN-код: 8154-7188; канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, ФГБНУ «ЦНИИТ», адрес: Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2; e-mail: shelakova.07@inbox.ru

**КОМИССАРОВА ОКСАНА ГЕННАДЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4427-3804; Scopus Author ID: 15051823500; SPIN-код: 6006-6732; докт. мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, ФГБНУ «ЦНИИТ», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО Российского национального исследовательского Университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

**Реферат. Введение.** Известно, что как у больных туберкулезом, так и больных COVID-19 развивается системный воспалительный ответ с изменениями в показателях реактантов острой фазы, клинического анализа крови и системе гемостаза и фибринолиза. **Цель.** Изучить в сравнительном аспекте уровень реактантов острой фазы, показателей клинического анализа крови и маркеров состояния систем гемостаза и фибринолиза, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 60 больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2: 30 пациентов с легкой степенью тяжести и 30 больных со средней и тяжелой степенью тяжести. В группу сравнения вошли 30 больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Контрольную группу составили 47 здоровых добровольцев. Изучали частоту изменений и медиану лабораторных показателей при поступлении в стационар. **Результаты и обсуждение.** Было установлено, что в группах больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени выраженности показатели системного воспалительного ответа - С-реактивного белка, фибриногена и СОЭ были значимо выше как по сравнению с группой больных, не перенесших, так и перенесших легкой степени выраженности инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. При этом наблюдался гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза и фибринолиза, о чем свидетельствовали наиболее высокие значения D-димера у этих пациентов.

**Заключение.** Развитие туберкулезного процесса у больных после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести, в отличие от больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, сопровождается выраженным системным воспалительным ответом и гиперкоагуляционным сдвигом с разрывом внутрисосудистого свертывания крови.

**Ключевые слова:** туберкулез, SARS-CoV-2, системный воспалительный ответ, реактанты острой фазы, гемостаз и фибринолиз.

**Для ссылки:** Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Шорохова В.А. Показатели системного воспалительного ответа у больных впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).7-15.

## SYSTEMIC INFLAMMATION RESPONSE FINDINGS IN PAST-COVID-19 PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

**ABDULLAEV RIZVAN Y.**, ORCID ID: 0000-0002-9105-9264; Scopus Author ID: 15051804600; Researcher ID: R-1889-2018; SPIN-код: 4535-2302; D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central TB Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alleya, 2; e-mail: rizvan0403@yandex.ru

**SHOROKHOVA VIOLETTA A.**, ORCID ID: 0000-0002-7143-3204; Scopus Author ID: 55183564500; Researcher ID: IQX-1544-2023; SPIN-код: 8154-7188; C. Med. Sci, Junior Researcher, of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central TB Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alleya, 2; e-mail: shelakova.07@inbox.ru

**KOMISSAROVA OKSANA G.**, ORCID ID: 0000-0003-4427-3804; Scopus Author ID: 15051823500; SPIN-код: 6006-6732; D. Med. Sci., Deputy Director for Scientific and Medical Work, Central TB Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alleya, 2.; Professor of the Department of phthiology of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1.; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

**Abstract. Introduction.** It is known that both tuberculosis patients and COVID-19 patients develop a systemic inflammatory response with changes in the indicators of acute phase reactants, clinical blood analysis and the hemostasis and fibrinolysis system. **Aim.** To study in a comparative aspect, the level of acute phase reactants, clinical blood counts and markers of the state of hemostasis and fibrinolysis systems in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis who had and did not have an infection caused by SARS-CoV-2. **Material and Methods.** A retrospective study was conducted in 60 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who had an infection caused by SARS-CoV-2: 30 patients with mild severity and 30 patients with moderate and severe severity. The comparison group included 30 patients who had not suffered an infection caused by SARS-CoV-2. The control group consisted of 47

healthy volunteers. We studied the frequency of changes and the median of laboratory parameters upon admission to the hospital. **Results and discussion.** It was found that in the groups of patients who had an infection caused by SARS-CoV-2 of moderate and severe severity, the indicators of the systemic inflammatory response - C-reactive protein, fibrinogen and ESR were significantly higher compared to both the group of patients who had not undergone and who have had a mild infection with SARS-CoV-2. At the same time, a hypercoagulable shift was observed in the system of hemostasis and fibrinolysis, as evidenced by the highest values of D-dimer in these patients. **Conclusion.** The development of a new tuberculosis process in patients after an infection caused by SARS-CoV-2, of moderate and severe severity, is accompanied by a systemic inflammatory response with the simultaneous development of a hypercoagulation shift, the severity of which is higher compared to patients who have had an infection caused by SARS-CoV-2, of mild severity.

**Key words:** tuberculosis, SARS-CoV-2, systemic inflammatory response, acute phase reactants, hemostasis and fibrinolysis.

**For reference:** Abdillaev RU, Komissarova OG, Shorokhova VA. Systemic inflammation response findings in past-COVID-19 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 7-15.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).7-15.

**В**ведение. Системный воспалительный ответ (СВО) включает в себя синтез и высвобождение в кровь реактантов острой фазы (РОФ), изменения в системе гемостаза и фибринолиза и клиническом анализе крови. В настоящее время в литературе накоплен достаточный объем данных, свидетельствующих о развитии СВО у больных COVID-19 с выбросом в циркуляцию одного из чувствительных РОФ – С-реактивного белка (СРБ) [1-5]. По данным разных авторов повышение уровня СРБ при COVID-19 колеблется от 56,4% до 85,6% [6,7]. При этом выраженность повышения СРБ была тесно взаимосвязана с тяжестью течения COVID-19 [8,9]. В работе Кауа Т., et al (2021) было обнаружено, что уровень СРБ был выше среди пациентов с тяжелым/критическим течением заболевания COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелым течением (114 mg/L и 19 mg/L;  $p < 0,001$ ) [10]. По данным Guan W.J., et al (2020) уровень СРБ повышался более 10 мг/л у 56,4% пациентов при легком течении COVID-19 и у 81,5% - при тяжелом течении процесса [7]. В исследовании Luo X., et al (2020) говорится о том, что уровни СРБ у пациентов, умерших от COVID-19, были в 10 раз выше, чем у выживших [11]. По данным Абдуллаев Р.Ю. и соавт. (2022), у всех больных с крайне тяжелым течением COVID-19 имел место выраженный системный воспалительный ответ, об этом свидетельствовало повышение уровня СРБ и прокальцитонина у всех 100,0% пациентов [12]. Вместе с тем, в литературе имеется и ряд противоречивых исследований, по результатам которых не было зафиксировано существенных различий в уровне СРБ среди пациентов легкой, тяжелой и критической степени тяжести [13,14].

Также в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что в рамках СВО у больных COVID-19 наблюдаются изменения в некоторых показателях клинического анализа крови [10,15]. Liu Y., et al (2020), обследовав больных с инфекцией COVID-19, обнаружили, что среди показателей клинического анализа крови ускорение СОЭ выявлялось в 85%, а снижение уровня гемоглобина (Г) в 50% случаев [16]. В работе Kurt C., et al (2022) установлено, что доля пациентов с COVID-19, у которых зафиксирован повышенный уровень СОЭ, составила 80,2% [15]. В работе Кауа Т., et al (2021) было обнаружено, что уровень СОЭ был выше среди

умерших по сравнению с выжившими (69,5 мм/ч и 39 мм/ч;  $p < 0,001$ ) и среди пациентов с тяжелым/критическим заболеванием по сравнению с пациентами с нетяжелым течением COVID-19 (66,5 мм/ч и 35,5мм/ч;  $p < 0,001$ ) [10]. По данным Абдуллаева Р.Ю. и соавт. (2022) при крайне тяжелом течении COVID-19 наблюдается снижение Г у 66,7% пациентов [12].

У больных COVID-19 в рамках СВО также наблюдаются изменения в системе гемостаза и фибринолиза, что подтверждается достаточным объемом информации в научной литературе [17-21]. Так, Tang N., et al (2020), установили, что среди умерших от COVID-19 больных по сравнению с выжившими при поступлении были выявлены значительно более высокие уровни D-димера (2,12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  и 0,61  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), продуктов распада фибрина (7,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  и 4,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), более длительное протромбиновое время (ПВ) (15,5 sec и 13,6 sec) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (44,8 sec и 41,2 sec соответственно) [21]. При этом выраженность этих изменений зависела от тяжести течения COVID-19. Han H., et al (2020), изучив свертывающую функцию крови у 94 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, установили, что значения D-димера и фибриногена (Ф) были выше в группе пациентов с тяжелой степенью течения SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами с более легкими формами (10,36 mg/L и 0,26 mg/L; 5,02 g/L и 2,90 g/L соответственно) [22]. В работе Глыбочко П.В. и соавт. (2020) было показано, что уровни Ф и D-димера были более высокими в группе умерших больных по сравнению с группой выживших (5,3 г/л и 5,1 г/л; 930 нг/мл и 117,5 мг/мл соответственно) [23]. Абдуллаев Р.Ю. и соавт. (2022), установили, что при крайне тяжелом течении COVID-19 отмечался гиперкоагуляционный сдвиг с внутрисосудистым свертыванием крови. По данным авторов показатель АЧТВ укорачивался у 66,7% больных, уровень Ф повышался у 63,0%, а D-димера – у 90,7% пациентов [12].

В литературе имеются работы, в которых сообщается о стойком снижении тромбоцитов (Т) при тяжелой форме COVID-19 [12, 24-26]. Примечательно, что также сообщалось об увеличении количества Т во время инфекции SARS-CoV-2, хотя и у ограниченной части пациентов [27]. Т играют реша-

ющую роль в функционировании систем гемостаза и фибринолиза, а также участвуют в других физиологических и патологических процессах, в том числе в поддержании целостности сосудов во время воспаления [28].

Как видно из приведенных данных, у больных COVID-19 развивается СВО с изменениями в показателях РОФ, клинического анализа крови и системы гемостаза и фибринолиза. При этом выраженность этих изменений тесно связана с тяжестью COVID-19. Развитие туберкулезного процесса также сопровождается системным воспалительным ответом. При этом наблюдается рост уровня РОФ и гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза, который сопровождается явлениями латентно протекающего внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) [2,6,29]. Учитывая это обстоятельство, представляет большой интерес как меняются эти показатели при развитии вновь выявленного туберкулезного процесса после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 легкой, средней и тяжелой степени.

**Цель исследования.** Изучить в сравнительном аспекте уровень реактантов острой фазы, показателей клинического анализа крови и маркеров состояния систем гемостаза и фибринолиза, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 90 больных впервые выявленным туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022 г. Пациенты были разделены на три группы.

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с впервые выявленным туберкулезом легких, наличием положительного мазка из ротоглотки на выявление РНК к вирусу SARS-CoV-2, установленным легким, среднем или тяжелым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» [30].

Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, хронические заболевания в стадии декомпенсации, сахарный диабет, злокачественные новообразования, алкоголизм, наркомания, беременность.

Исследование по дизайну проспективное, когортное. В первую группу были включены 30 больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, во вторую - 30 больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести; в третью - 30 больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести. Для оценки влияния перенесенной инфекции, вызванную SARS-CoV-2 на проявления СВО, больные набирались таким образом, чтобы по полу, возрасту, клинико-рентгенологическим и лабораторным характеристикам туберкулезного процесса значимо

не различались. Доля лиц мужского пола в первой группе составила 60%, женского - 40%, во второй группе - соответственно 60% и 40,0%, а в третьей группе - 53,3% и 46,7%. Возраст больных во всех группах колебался от 18 до 60 лет, но большинство во всех трех группах составили лица до 50 лет. Частота встречаемости пациентов с различными формами туберкулеза легких во всех группах была одинаковой. Чаще встречались больные с туберкулемами - 40,0%. Частота встречаемости больных с фиброзно-кавернозным в каждой группе составила 26,8%. Инфильтративный туберкулез наблюдался у 23,3% пациентов. Реже встречались больные с очаговым, кавернозным и цирротическим туберкулезом легких (3,3%, 3,3% и 3,3% в каждой группе соответственно). Распад в легочной ткани наблюдался у 50,0% в первой группе, у 40% - во второй и у 46,7% - в третьей группе больных. Бактериовыделение выявлялось у 63,3% пациентов в первой, у 60,0% - во второй, у 63,3% - в третьей группе больных. Доля больных с сохраненной чувствительностью МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) была 66,7% как в первой, так и во второй группе, а в третьей группе составила 50,0%. Частота встречаемости пациентов с устойчивостью к изониазиду в первой, второй и третьей группе составила 13,3%, 10,0% и 10,0%, с МЛУ - 16,7%, 20,0% и 26,7%; с ШЛУ - 3,3%, 3,3% и 13,3% соответственно.

В группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, разной степени тяжести давность перенесенной COVID-19 (время с момента выздоровления от COVID-19 до поступления в клинику по поводу туберкулеза легких) колебалась от 3 до 6 месяцев.

Всем больным в условиях стационара проводилось детальное клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови СРБ, Ф. Также изучали изменения некоторых показателей клинического анализа крови: Г, количество лейкоцитов (Л) и СОЭ.

Оценку плазменной системы гемостаза проводили по показателям АПТВ, тромбинового времени (ТВ), ПВ и концентрации Ф. Антисвертывающую систему оценивали по активности антитромбина III (АТIII), фибринолитическую - по концентрации D-димеров. Также оценивали некоторые показатели клинического анализа крови, которые свидетельствуют об изменениях в тромбоцитарном звене системы гемостаза: количество Т, показатель тромбокрита (ТК) и значения относительной ширины распределения тромбоцитов по объему (ШРТ).

Исследования лабораторных показателей проводили при поступлении в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» до начала противотуберкулезной химиотерапии. Референсные значения исследованных лабораторных показателей установлены при обследовании 47 здоровых добровольцев.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и

Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом. У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Базы данных пациентов была создана при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office и SPSS Statistics, версия 27. Для оценки распределения значений применялись критерии Колмогорова – Смирнова, а также графическое сравнение нормального распределения с фактическим и оценка отклонения распределения от нормально по показателям асимметрии и эксцесса. Для описания количественных данных, применяли медиану (Me)

и процентилю. Рассчитывали 25-й (P25) и 75-й (P75) процентилю (Q1 и Q3 соответственно). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин проводили, используя критерии Манна-Уитни. Для описания качественных данных использовали частоту и доли (в %), с которыми те или иные значения качественных признаков встречаются в выборке. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ частоты встречаемости отклонений в показателях уровня СРБ, Ф и клинического анализа крови представлен в табл.1.

Таблица 1

**Частота изменений показателей СВО у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, при поступлении в стационар до начала химиотерапии (в %)**

Table 1

**The frequency of changes in systemic inflammatory response indicators in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who have and have not had an infection caused by SARS-CoV-2 upon admission to the hospital before the start of chemotherapy (in %)**

Показатели	Больные впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)						Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести (n=30)						Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени (n=30)					
	норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
		1		2		3		4		5		6		7		8		9
СРБ	19	63,3	-	-	11	36,7	16	53,3	-	-	14	46,7	5	16,7	-	-	25	83,3
Ф	15	50,0	9	30,0	6	20,0	12	40,0	3	10,0	15	50,0	13	43,3	7	23,3	10	33,4
Г	27	90,0	1	3,3	2	6,7	28	93,3	2	6,7	-	-	23	76,7	7	23,3	-	-
Л	27	90,0	1	3,3	2	6,7	28	93,4	1	3,3	1	3,3	28	93,4	1	3,3	1	3,3
СОЭ	24	80,0	-	-	6	20,0	20	66,7	-	-	10	33,3	19	63,3	-	-	11	36,7

Как видно из приведенных данных, в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, повышение уровня СРБ встречалось статистически значимо чаще, чем среди больных с легкой степенью тяжести COVID—19 (83,3% и 46,7%;  $\chi^2 = 29,89$ ;  $p=0,00001$ ), а также по сравнению с больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (83,3% и 36,7%;  $\chi^2 = 44,08$ ;  $p=0,00001$ ).

Частота встречаемости повышенного уровня фибриногена была статистически значимо выше в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-COV-2 легкой степени тяжести, по сравнению с группой больных, не перенесших COVID-19 (соответственно 50,0% и 20,0%;  $\chi^2 = 19,78$ ;  $p=0,0001$ ). При тяжелом течении повышение уровня Ф наблюдалось в 33,4% случаев, что также было значимо выше по сравнению с пациентами, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (соответственно 33,4% и 20,0%;  $\chi^2 = 4,97$ ;  $p=0,03$ ).

Доля больных со сниженным уровнем гемоглобина крови была значимо выше в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, по сравнению с группой больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени и с группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (23,3% и 6,7%;  $\chi^2 = 10,04$ ;  $p=0,002$  и 23,3% и 3,3%;  $\chi^2 = 17,68$ ;  $p=0,00003$  соответственно).

Частота встречаемости лейкоцитоза в сравниваемых группах пациентов значимо не различалась.

Повышение уровня СОЭ значимо чаще отмечалось в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой тяжести, по сравнению с больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (33,3% и 20,0% соответственно;  $\chi^2 = 4,33$ ;  $p=0,05$ ). Частота повышения показателя СОЭ у больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, составила 36,7%, что также было значимо выше

по сравнению с пациентами, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (соответственно 36,7% и 20,0%;  $\chi^2 = 7,09$ ;  $p=0,011$ ).

Результаты исследования колебаний уровня СРБ, Ф и показателей клинического анализа кро-

ви у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, при поступлении в стационар до начала химиотерапии представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Уровень маркеров системного воспалительного ответа у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, при поступлении в стационар до начала химиотерапии (Me (Q1; Q3))**

Table 2

**Level of markers of systemic inflammatory response in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who have and have not had an infection caused by SARS-CoV-2 upon admission to the hospital before the start of chemotherapy (Me (Q1; Q3))**

Показатели, Ед. изм.	Здоровые добровольцы n=47	Больные туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)	Больные туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести (n=30)	Больные туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени (n=30)	P
		1	2	3	
СРБ, мг/л	1,5(1;5,2)	3(2;15,2)	3 (2; 19,7)	8 (4,75; 62,5)*	P1.2-3<0,05
Ф, г/л	3,01 (2,0;3,65)	3,01 (2,0;4,0)	3,63 (2,92;4,18)*	3,37(3;4,25)	P1.2<0,05 P1.3<0,05
Г, g/l	140 (121;141)	138,5(123,2;148,0)	134,5 (122,0;146,2)	131 1* (114,7;148,2)	-
Л, x 109/л	6,5 (4,0;7,0)	6,0 (4,0;7,25)	6,5 (5,3;7,9)	6,15 (5;9)	-
СОЭ, мм/час	15(3,5;26,0)	14,5(3,5;45,0)	18 (10,0; 71,2)	29 (15,7; 52,5)*	P1.3<0,05

Примечание: \*различия со здоровыми статистически значимы

Note: \*differences with healthy people are statistically significant

Как видно из представленных данных, уровень СРБ в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени был значимо выше, как по сравнению с группой здоровых добровольцев, группой больных не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, так и с группой больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени.

Содержание фибриногена было значимо выше в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой, средней и тяжелой степени тяжести, как по сравнению с группой здоровых добровольцев, так и группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Уровень фибриногена у больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, был в пределах вариантов нормы.

Уровень гемоглобина в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени, был, значимо ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев. Вместе с тем, у больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, содержание гемоглобина в крови значимо не различалось от здоровых добровольцев.

Показатели количества лейкоцитов в сравниваемых группах были в пределах вариантов нормы и значимо между собой не различались.

Показатель СОЭ у больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 был в пределах вариантов нормы. Вместе с тем, показатель СОЭ был статистически значимо выше в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести, как по сравнению с группой здоровых добровольцев, так и группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Анализ частоты встречаемости различных отклонений в показателях систем гемостаза и фибринолиза представлен в табл. 3.

Установлено, что укорочение показателя АПТВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, достоверно чаще наблюдалось в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, по сравнению с группой больных, как перенесших инфекцию легкой степени выраженности (соответственно 40,0% и 26,7%;  $\chi^2=4,43$ ;  $p=0,05$ ), так и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (соответственно 40,0% и 16,7%;  $\chi^2=14,29$ ;  $p=0,0002$ ). Доля больных с укорочением показателя АПТВ в группах больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести и не перенесших эту инфекцию значимо не различались (16,7% и 26,7% соответственно;  $\chi^2=3,01$   $p=0,11$ ). Увеличение показателя АПТВ, которое свидетельствовало о гипокоагуляционном сдвиге, встречалось значимо чаще в

Частота встречаемости изменений в показателях систем гемостаза и фибринолиза у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, при поступлении в стационар до начала химиотерапии (в %)

Table 3

Frequency of occurrence of changes in indicators of hemostasis and fibrinolysis systems in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who have and have not had an infection caused by SARS-CoV-2 upon admission to the hospital before the start of chemotherapy (in %)

Показатели	Больные впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)						Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести (n=30)						Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени (n=30)					
	норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
		1		2		3		4		5		6		7		8		9
АПТВ	18	60,0	5	16,7	7	23,3	19	63,3	8	26,7	3	10,0	13	43,3	12	40,0	5	16,7
ПВ	23	76,7	7	23,3	-	-	21	70,0	9	30,0	-	-	23	76,7	7	23,3	-	-
АТIII	24	80,0	2	6,7	4	13,3	25	83,4	1	3,3	4	13,3	15	50,0	2	6,7	13	43,3
Ф	15	50,0	9	30,0	6	20,0	12	40,0	3	10,0	15	50,0	13	43,3	7	23,3	10	33,4
ТВ	30	100,0	-	-	-	-	30	100,0	-	-	-	-	29	96,7	1	3,3	-	-
D-димер	16	53,3	-	-	14	46,7	14	46,7	-	-	16	53,3	10	33,3	-	-	20	66,7
T	29	96,7	-	-	1	3,3	26	86,7	-	-	4	13,3	26	86,7	-	-	4	13,3
ТК	30	100	-	-	-	-	30	100	-	-	-	-	30	100	-	-	-	-
ШРТ	30	100	-	-	-	-	30	100	-	-	-	-	30	100	-	-	-	-

группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, по сравнению с группой больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени тяжести (соответственно 23,3% и 10,0%;  $\chi^2 = 6,13$ ;  $p=0,02$ ).

Изменения в показателях ПВ наблюдались только в виде его укорочения. Было установлено, что частота встречаемости удлинения показателя ПВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, составляла 23,3%, в группе пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени тяжести – в 30,0% и в группе больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 тяжелой степени выраженности – в 23,3% случаев ( $p>0,05$ ).

Анализ частоты колебаний АТ III показал, что повышение его уровня, которое свидетельствовало об компенсаторном гипокоагуляционном сдвиге, статистически значимо чаще выявлялось у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести как по сравнению с группой больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести, так и с группой больных, не перенесших инфекцию эту инфекцию (43,3% , 13,3% и 13,3% соответственно;  $\chi^2 = 22,32$ ;  $p=0,0003$ ). Снижение показателя АТIII, которое свидетельствовало о гиперкоагуляцион-

ном сдвиге, наблюдалось у небольшого количество больных во всех трех группах.

Уровень Ф был повышен значимо чаще в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой, средней и тяжелой степени по сравнению с больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Больные с изменениями в показателях ТВ в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, и перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени тяжести, не наблюдались. В группе пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести укорочение ТВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, наблюдалось только у одного (3,3%) больного.

Статистически значимые различия между сравниваемыми группами обнаружены и при анализе частоты колебаний показателя системы фибринолиза – D-димера. Так, повышенный уровень D-димера встречался статистически значимо чаще в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, чем среди больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (соответственно 66,7% и 46,7%;  $\chi^2 = 8,12$ ;  $p=0,006$ ).

Частота встречаемости повышенного количества T была значимо выше в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфек-

цию, вызванную SARS-CoV-2 разной степени тяжести по сравнению с группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (13,3% и 3,3% и 13,3% и 3,3% соответственно;  $\chi^2=6,79$ ;  $p=0,016$ ).

Пациенты с изменениями в показателях ТК и ШРТ в сравниваемых группах не наблюдались. До-

стоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось.

Результаты исследования значений и амплитуды индивидуальных колебаний абсолютных значений показателей системы гемостаза и фибринолиза представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Медиана показателей систем гемостаза и фибринолиза у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, до начала противотуберкулезной химиотерапии (Me (Q1; Q3))**

Table 4

**Median indicators of hemostasis and fibrinolysis systems in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who had and did not have an infection caused by SARS-CoV-2 before the start of anti-tuberculosis chemotherapy (Me (Q1; Q3))**

Показатели, Ед. изм.	Здоровые добровольцы	Больные туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)	Больные туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести (n=30)	Больные туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени (n=30)	P
		1	2	3	
АПТВ, сек	36,9 (33;41)	35 (32,5;39,25)	34 (32,0;38,0)	34,5 (32;40)	
ПВ, сек	13,0 (12,5;15,2)	11,4 (11,0;12,0)*	11,6 (10,8;12,4)*	11,5 (11,0;12,0)*	
АТIII, %	100 (97;115)	106 (98,0;115,2)	105 (94,7; 113,0)	108,5 (99;119)*	
Ф, г/л	3,01 (2,0;3,65)	3,01 (2,0;4,0)	3,63 (2,92;4,18)*	3,37(3;4,25)	P1.2<0,05 P1.3<0,05
ТВ, сек	19 (18;21)	18 (17,0;19,0)	19 (18,0;20,0)	18(17;19)	
D-димер, мг/л	0,25 (0,2;0,5)	0,32 (0,2;0,65)	0,56 (0,25;1,08)	1,12(0,3;2,9)*	P1.3<0,05
T, x 109/л	250 (200;400)	240 (209,25;262,25)	259,5 (211,5;309,2)	250 (183,2;322,2)	
ТК, %	0,27 (0,2;0,32)	0,18 (0,16;0,21)	0,2 (0,15;0,24)	0,17 (0,14; 0,22)	
ШРТ	14 (11,3;15,2)	11,4 (11;12,25)*	11,3 (10,8; 11,9)*	11,6 (10,75;13,0)*	

Примечание: \*различия со здоровыми статистически значимы

Note: \*differences with healthy people are statistically significant

Установлено, что медианы показателя АПТВ во всех трех группах значимо не различались от здоровых добровольцев. Показатели ПВ во всех группах были значимо укорочены по сравнению со здоровыми. Вместе с тем, значимых различий между сравниваемыми группами не наблюдалось. Показатель АТ III только у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести был значимо выше по сравнению со здоровыми. Различия между сравниваемыми группами пациентов были не значимыми. Содержание Ф было значимо повышено в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой, средней и тяжелой степени тяжести по сравнению со здоровыми и больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Значение показателя ТВ в сравниваемых группах значимо не различались от здоровых. Вместе с тем, сравниваемые группы различались по показателю D-димера (маркер ВСК). Медиана этого показателя была статистически значимо выше в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших

инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести как по сравнению с группой здоровых добровольцев, так и с группой больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени, так и с группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Показатели количества тромбоцитов и тромбокриты во всех сравниваемых группах значимо не различались от здоровых добровольцев. Показатель ширины распределения тромбоцитов по объему во всех группах был значимо ниже по сравнению со здоровыми, но между собой эти показатели значимо не различались.

**Заключение.** Таким образом, анализ результатов исследования частоты встречаемости различных колебаний, медианы показателей реактантов острой фазы и показателей клинического анализа крови, а также показателей систем гемостаза и фибринолиза показал, что развитие туберкулезного процесса у больных после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени, сопровождалось системным воспалительным ответом, выраженность которого была

значимо выше по сравнению с пациентами вновь выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Об этом свидетельствовали значимо высокие значения показателей реактантов острой фазы (СРБ и фибриногена) и СОЭ. Анализ показателей систем гемостаза и фибринолиза показали, что у больных впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, одновременно развивается выраженный гиперкоагуляционный сдвиг, о чем свидетельствовали значимо высокие значения фибриногена и D-димера по сравнению с пациентами, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020 Aug 1; 254: 117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788
- Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, et al. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem.* 2020 Oct 2; 39(4): 500-507. DOI: 10.5937/jomb0-27554
- Villard O, Morquin D, Molinari N, et al. The Plasmatic Aldosterone and C-Reactive Protein Levels, and the Severity of Covid-19: The Dyhor-19 Study. *J Clin Med.* 2020 Jul 21; 9(7): 2315. DOI: 10.3390/jcm9072315
- Yang M, Chen X, Xu Y. A Retrospective Study of the C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio and Disease Severity in 108 Patients with Early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China. *Med Sci Monit.* 2020 Sep 11; 26: e926393. DOI: 10.12659/MSM.926393
- Li Q, Ding X, Xia G, et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *EClinicalMedicine.* 2020 May 3; 23: 100375. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100375
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1; 180(7): 934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104370.
- Stringer D, Braude P, Myint PK, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int. J. Epidemiol.* 2021; 50: 420-429.e58.
- Kaya T, Nalbant A, Kılıçcioğlu GK, et al. The prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021 Sep; 67(9): 1305-1310. DOI: 10.1590/1806-9282.20210618
- Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19; 71(16): 2174-2179. DOI: 10.1093/cid/ciaa641
- Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Рыбка М.М., Березовский Ю.С., Грецов Е.М., Семенова Л.А. Клинико-лабораторные проявления и патологоанатомическая картина тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID19) с летальным исходом // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2022. – Т. 11, No4. С. - 10-20 [Abdullaev RYu, Komissarova OG, Rybka MM, Berezovskij JuS, Grecov EM, Semenova LA. Kliniko-laboratornye projavlenija i patologoanatomicheskaia kartina tjazhelogo techenija novoj koronavirusnoj infekcii (COVID19) s letal'nym ishomom [Clinical and laboratory manifestations and pathoanatomical picture of the severe course of the new coronavirus infection (COVID19) with a fatal outcome]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie* [Infectious diseases: news, opinions, training]. 2022; 11(4): 00-00. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-0-00>
- Luo W, Zhang JW, Zhang W, et al. Circulating levels of IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and C-reactive protein are not associated with severity of COVID-19 symptoms. *J Med Virol.* 2021 Jan; 93(1): 89-91. DOI: 10.1002/jmv.26156
- Chen L, Liu HG, Liu W, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Feb 6; 43(0): E005. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
- Kurt C, Altunçeki Ç Yildirim A. Contribution of Erythrocyte Sedimentation Rate to Predict Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022 Aug 11; 2022: 6510952. DOI: 10.1155/2022/6510952
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 // *Врач.* – 2020. – Т. 31 No5. – С. 3–6 [Abdullaev RYu, Komissarova OG. Laboratornye projavlenija koronavirusnoj infekcii COVID-19 [Laboratory manifestations of COVID-19 coronavirus infection]. *Vrach [Vrach]*. 2020; 31(5): 3–6. (In Russ.)].
- Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Бородулин Б.Е., и др. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19 // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2020. – Т. 65 No11. – С. 676–682. [Borodulina EA, Vasneva ZhP, Borodulin BE, et al. Gematologicheskie pokazateli pri porazhenijah legkih, vyzvannyh infekciej COVID-19 [Hematological indicators for lung lesions caused by COVID-19 infection]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian clinical laboratory diagnostics]. 2020; 65(11): 676–682. (In Russ.)].
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1131–4. DOI: 10.1515/ccclm-2020-0198
- Mukund K, Mathee K, Subramaniam S. Plasmin cascade mediates thrombolytic events in SARS-CoV-2 infection

- via complement and plateletactivating systems. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.28.120162
21. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr; 18(4): 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
  22. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58(7): 1116-1120. DOI: 10.1515/ccm-2020-0188
  23. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В., и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29 №3. – С. 25-36. [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Ishody u bol'nyh s tjazhelym techeniem COVID19, gospitalizirovannyh dlja respiratornoj podderzhki v otdelenija reanimacii i intensivnoj terapii [Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* [Clinical Pharmacology and Therapy]. 2020; 29(3): 25-36. (In Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
  24. Ning W, Lei S, Yang J, et al. Open resource of clinical data from patients with pneumonia for the prediction of COVID-19 outcomes via deep learning. *Nat. Biomed. Eng*. 2020; 4: 1197–1207.
  25. Zhang J, Cao Y, Tan, G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2020; 76: 533–550.
  26. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol*. 2020 Nov; 105(5): 540-546. DOI: 10.1111/ejh.13491
  27. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
  28. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets*. 2021; 32: 314–324.
  29. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе // Врач. – 2012. - No2.- С. 24-28 [Abdullaev RYu, Kaminskaya GO, Komissarova OG. Sdvigi v sisteme gemostaza – komponent sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri tuberkuleze [Shifts in the hemostasis system – a component of the systemic inflammatory response syndrome in tuberculosis]. *Vrach* [Vrach]. 2012; 2:24-26. (In Russ.)].
  30. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 14 от 27.12.2021. – 233с. [Vremennye metodicheskie rekomendacii MZ RF «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii [Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection]. Version 14 27.12.2021. – 233s.]