DOI: https://doi.org/10.17816/EID642150 EDN: WNBBIB

Клинический анализ крови как инструмент стратификации риска при COVID-19

В.Б. Полуэктова[1,2], С.С. Петриков[2], Е.В. Клычникова[2], М.В. Санькова[1], С.Н. Ларина[1], Е.В. Тазина[2], Е.В. Волчкова[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Возбудитель коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжает циркулировать среди населения и вызывать тяжёлые формы заболевания. Его благоприятный исход зависит от правильной оценки состояния тяжести пациентов в ранние сроки, своевременной госпитализации и грамотной коррекции проводимой терапии. Общий анализ крови, выполняемый при первичной диагностике, показал себя как один из наиболее значимых в оценке тяжести состояния пациента.

Цель исследования. Оценка количественных и расчётных показателей общего анализа крови в зависимости от степени тяжести пациента при поступлении в стационар и в динамике, а также выявление предикторов неблагоприятного исхода заболевания.

Методы. Проведён ретроспективный анализ историй болезни 122 пациентов, поступивших в период с марта по июль 2021 г. в Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского с подтверждённым диагнозом COVID-19 (тяжёлое течение) не позднее трёх суток от начала заболевания. В зависимости от его исхода все пациенты разделены на две группы: 1-я группа — выжившие, 2-я группа — умершие. У всех пациентов при поступлении и на седьмой день нахождения в стационаре осуществляли забор венозной крови с последующим исследованием на гематологическом анализаторе ADVIA 2120i. Дополнительно рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарное и тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношения, а также индекс системного воспаления. Количественную и расчётную оценку показателей клинического анализа крови проводили в сравнении с референсными значениями нормы и между двумя сформированными группами в динамике наблюдения. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ SPSS 20.0 и MedCalc 11.5.00.

Результаты. Пациенты 2-й группы по сравнению с 1-й имели более высокие абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов, а также более низкие значения лимфоцитов и эозинофилов на всех сроках наблюдения. Показатель количества тромбоцитов имел разнонаправленную динамику: в 1-й группе наблюдали тенденцию к его росту на 7 сутки, во 2-й группе — стабильное снижение. Значения скорости оседания эритроцитов были сопоставимы в обеих группах на ранних этапах заболевания, резко нарастая к 7 суткам у пациентов 2-й группы и снижаясь в 1-й группе. Наиболее показательными оказались нейтрофильно-лимфоцитарное и тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношения, а также индекс системного воспаления, значения которых имели статистически значимые различия между собой, а также были статистически значимо выше у пациентов 2-й группы на всех этапах наблюдения.

Заключение. Количество лимфоцитов и нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение являются ранними чувствительными биоиндикаторами, свидетельствующими о тяжести течения инфекционного процесса, эффективности проводимой терапии и прогнозе исхода COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; тяжесть заболевания; количество лимфоцитов; количество нейтрофилов; лабораторные предикторы неблагоприятного исхода.

Как цитировать:
Полуэктова В.Б., Петриков С.С., Клычникова Е.В., Санькова М.В., Ларина С.Н., Тазина Е.В., Волчкова Е.В. Клинический анализ крови как инструмент стратификации риска при COVID-19 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025. Т. 30, № 1. С. 5–14. DOI: 10.17816/EID642150 EDN: WNBBIB

Рукопись получена: 22.11.2024 **Рукопись одобрена:** 10.04.2025 **Опубликована online:** 09.07.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/EID642150 EDN: WNBBIB

Complete Blood Count as a Tool for Risk Stratification in COVID-19

Victoria B. Poluektova[1,2], Sergey S. Petrikov[2], Elena V. Klychnikova[2], Maria V. Sankova[1], Svetlana N. Larina[1], Elizaveta V. Tazina[2], Elena V. Volchkova[1]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2] Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The causative agent of coronavirus disease (COVID-19) continues to circulate in the population and causes severe cases. A favorable outcome depends on timely assessment of disease severity in the early stages, prompt hospitalization, and appropriate therapeutic adjustments. The complete blood count, performed during initial diagnostics, has proven to be one of the most important tools for assessing disease severity.

AIM: The study aimed to evaluate quantitative and calculated complete blood count parameters depending on disease severity at hospital admission and over time, and to identify predictors of adverse outcomes.

METHODS: A retrospective analysis was conducted of medical records from 122 patients admitted between March and July 2021 to the N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine with confirmed COVID-19 (severe course) within 3 days of symptom onset. Based on outcomes, all patients were divided into 2 groups: group 1, survivors; and group 2, deceased. All patients underwent venous blood sampling at admission and on day 7 of hospitalization, with analysis performed using the ADVIA 2120i hematology analyzer. Additionally, the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic inflammation index were calculated. Quantitative and calculated complete blood count parameters were assessed relative to reference values and compared between groups over time. Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 and MedCalc 11.5.00.

RESULTS: Compared with group 1, patients in group 2 had higher absolute leukocyte and neutrophil counts and lower lymphocyte and eosinophil counts at all time points. Platelet count showed divergent trend: in group 1, there was a tendency toward an increase by day 7, whereas group 2 demonstrated a consistent decrease. Erythrocyte sedimentation rates were comparable between the groups in the early stages of the disease, but by day 7, a marked increase and a decrease were observed in group 2 and in group 1, respectively. The most informative parameters were the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic inflammation index, which showed statistically significant intergroup differences and were consistently higher in group 2 at all time points.

CONCLUSION: Lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio are early sensitive bioindicators that reflect disease severity, treatment effectiveness, and prognosis in COVID-19.

Keywords: COVID-19; disease severity; lymphocyte count; neutrophil count; prognostic laboratory biomarkers.

To cite this article:
Poluektova VB, Petrikov SS, Klychnikova EV, Sankova MV, Larina SN, Tazina EV, Volchkova EV. Complete Blood Count as a Tool for Risk Stratification in COVID-19. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2025;30(1):5–14. DOI: 10.17816/EID642150 EDN: WNBBIB

Submitted: 22.11.2024 **Accepted:** 10.04.2025 **Published online:** 09.07.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International license
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Официально пандемия COVID-19 закончилась 5 мая 2023 г., однако возбудитель коронавирусной инфекции продолжает циркулировать среди населения и вызывать тяжёлые формы этого заболевания [1–4]. Его положительный исход во многом зависит от адекватной и комплексной первичной оценки состояния пациента, осуществления своевременной госпитализации и коррекции проводимой терапии [1–3]. Общепринятыми клиническими критериями тяжёлого течения COVID-19 являются:

- температура тела ≥39 °C;
- снижение уровня сознания;
- ажитация;
- частота дыхательных движений ≥30 в мин;
- насыщение крови кислородом (SpO_2) ≤93%;
- индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) ≤300 мм рт. ст.;
- нестабильная гемодинамика (артериальное давление: систолическое и диастолическое — менее 90 и 60 мм рт. ст. соответственно);
- диурез <20 мл/ч.

Помимо общепринятых критериев тяжести, характерных для многих инфекционных нозологий, в первую волну коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, учитывали патогномоничные типичные поражения лёгких по данным компьютерной томографии (КТ). [4, 5]. Согласно статистике, при поражении лёгких по результатам КТ >50% летальность пациентов достигала 85% [1, 6]. Постоянная мутация вируса, появление новых менее пневмотропных штаммов потребовала более доступного и многофакторного анализа клинико-лабораторных показателей, которые можно использовать в качестве предикторов тяжести течения и исхода заболевания [7, 8]. Общеклинический анализ крови (ОАК) относится к самым доступным, недорогим базовым лабораторным тестам в клинической практике. При корректной и своевременной оценке его результаты могут служить «диагностическим навигатором» для принятия верного стратегического решения в выборе терапии [9–11]. В литературе неоднократно высказывали предположения о возможности использования для прогнозирования тяжести течения коронавирусной инфекции определённых лабораторных показателей ОАК, таких как количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [6, 12–15]. Однако для полноценного понимания патогенетических механизмов, прогнозирования рисков течения и исхода заболевания, интерпретация изолированных параметров клеток крови является недостаточной. Необходима комплексная и многофакторная оценка показателей ростков крови, их соотношений, а также исследование качественных изменений форменных элементов. Это позволит достаточно точно спрогнозировать на ранних этапах риск осложнения и отдалённые последствия COVID-19 в условиях ограниченных лабораторных возможностей.

ЦЕЛЬ

Оценка количественных и расчётных показателей общего анализа крови в зависимости от степени тяжести пациента при поступлении в стационар и в динамике, а также выявление предикторов неблагоприятного исхода заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное выборочное исследование историй болезни 122 пациентов, поступивших и находившихся на лечении в период с марта по июль 2021 г. в отделении реанимации и интенсивной терапии Научно-исследовательского института скорой помощи имени Н.В. Склифосовского с подтверждённым диагнозом COVID-19 (тяжёлое течение).

Критерии соответствия

Среди *критериев включения* в исследование выделяли:

- истории болезни пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 тяжёлого течения;
- подтверждение диагноза не позднее трёх суток от начала заболевания.

Диагноз COVID-19 установлен при выявлении РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции. Всем госпитализированным пациентам проводили стандартную комплексную медикаментозную терапия в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации [4].

Условия проведения

Исследование проведено в Научно-исследовательском институте скорой помощи имени Н.В. Склифосовского.

Продолжительность исследования

Анализ историй болезни пациентов, поступивших и находившихся на лечении в Научно-исследовательском институте скорой помощи имени Н.В. Склифосовского в период с марта по июль 2021 г., проводили в течение месяца — в сентябре 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов при поступлении и на седьмой день нахождения в стационаре осуществляли забор венозной крови в пробирки BD Vacutainer® [Becton Dickinson, Соединённые Штаты Америки (США)] с антикоагулянтом К2 ЭДТА (двукалиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) с последующим исследованием на гематологическом анализаторе, который подключён к лабораторной информационной системе для прямой передачи результатов, что устраняет вероятность ошибок при их регистрации.

Основной исход исследования

Количественный и расчётный анализ показателей ОАК проводили в сравнении с референсными значениями нормы и между двумя сформированными группами в динамике наблюдения (первый и седьмой день госпитализации).

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно изучали морфометрические характеристики клеток крови.

Анализ в группах

В зависимости от исхода заболевания все пациенты разделены на две группы:

- 1-я группа — выжившие;
- 2-я группа — умершие.

Методы регистрации исходов

На гематологическом анализаторе ADVIA® 2120i (Siemens Healthineers, США) оценивали следующие параметры крови пациентов:

- количество эритроцитов ($\times 10^{12}$/л);
- количество тромбоцитов ($\times 10^{9}$/л);
- количество лейкоцитов ($\times 10^{9}$/л);
- содержание гемоглобина (г/дл);
- гематокрит (%);
- средний объём эритроцита (фл);
- среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг);
- ширина распределения эритроцитов по объёму (%);
- СОЭ (мм/ч).

Рассчитывали значения лейкоцитарной формулы — относительное (%) и абсолютное ($\times 10^{9}$/л) количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Дополнительно вычисляли нейтрофильно-лимфоцитарное (NEU/LYM) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLT/LYM) соотношения, а также индекс системного воспаления (ИСВ), представляющий отношение произведения абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов к абсолютному значению количества лимфоцитов [10, 16–17].

Морфометрические характеристики клеток крови изучали при световой микроскопии (окрашивание по Романовскому–Гимзе, иммерсия, ×1000) с помощью микроскопа биологического МТ с принадлежностями исполнение: MT53001 (Meiji Techno, Япония).

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен на заседании Комитета по биомедицинской этике Научно-исследовательского института скорой помощи имени Н.В. Склифосовского (протокол № 4-25 от 25.03.2025). Вынесено решение, что необходимости в проведении экспертизы нет, поскольку исследование носило ретроспективный характер, данные пациентов обезличены и им не нужно было подписывать индивидуальные информированные согласия.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки пациентов предварительно не рассчитывали.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ SPSS® 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США) и MedCalc® 11.5.00 (Medcalc Software, Бельгия). Тип распределения определяли по критерию Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's W-test) [18]. Поскольку распределение полученных данных было отличным от нормального, позиционными мерами выбраны медиана Q2 (Me) и межквартильный размах, представленный величинами — Q1 и Q3, которые являются 50, 25 и 75-м процентилями соответственно [15, 19]. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

Объектами исследования выступили 122 пациента, среди них женщин и мужчин — 42,6 и 57,4% соответственно в возрасте 62,0 лет [53,0; 75,0]. В зависимости от исхода заболевания все пациенты разделены на две группы, сопоставимые по полу:

- 1-я группа — выжившие (n=61). Среди них женщин и мужчин — 45,9 и 54,1% соответственно.
- 2-я группа — умершие (n=61). Среди них женщин и мужчин — 39,5 и 60,5% соответственно.

Пациенты 2-й группы были статистически значимо старше представителей 1-й группы — 73,0 [62,0; 83,0] и 57,0 лет [46,8; 63,0] соответственно.

Основные результаты исследования

Данные, полученные при статистической обработке гемограмм крови пациентов с COVID-19 тяжёлого течения, представлены в табл. 1. При анализе характера распределения показателей ОАК, указанных в табл. 1, выявлено, что у пациентов 1-й группы при поступлении отмечали: повышение СОЭ и абсолютную лимфопению, корреляционная связь при этом отсутствовала (r=–0,063), а также относительную эозинопению. В 27,9% случаев наблюдали снижение общего количества лимфоцитов менее $1{,}0\times 10^{9}$/л. Кроме того, наблюдали увеличение значения соотношений NEU/LYM и PLT/LYM, последнее было наиболее показательным. ИСВ также имел тенденцию к увеличению, однако значение медианы не выходило за границы референсного. Коэффициенты корреляции между NEU/LYM, PLT/LYM, ИСВ и СОЭ составили r=0,065; 0,239; 0,114 соответственно.

Сравнивая показатели пациентов 2-й группы (см. табл. 1) при поступлении, мы наблюдали снижение общего количества лимфоцитов и эозинофилов на фоне увеличения абсолютных значений нейтрофилов. Уменьшение количества

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения с благоприятным и летальным исходом

Референсные значения	Первый день госпитализации		Седьмой день госпитализации	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
		Гемоглобин, г/дл		
11,7–15,5	13,0 [12,2; 13,8]	11,3 [9,6; 12,8][2]	12,2 [11,4; 13,2]	9,8 [8,6; 11,2][4]
		Эритроциты, ×10^{12}/л		
3,8–5,1	4,4 [4,0; 4,6]	3,9 [3,4; 4,4][2]	4,2 [3,9; 4,5]	3,4 [3,0; 4,0][4]
		Гематокрит, %		
35–45	37,2 [34,7; 40,9]	33,6 [29,2; 36,7][2]	35,8 [33,0; 38,1]	29,3 [26,2; 33,4][4]
		Ширина распределения эритроцитов по объёму, %		
11,6–14,8	14,1 [13,8; 14,7]	15,6 [14,4; 17,1][2]	14,5 [13,8; 15,2]	15,6 [14,8; 16,7]
		Средний объём эритроцитов, фл		
81–100	86,4 [83,3; 89,9]	86,6 [84,2; 90,5]	86,9 [84,1; 90,4]	87,1 [83,9; 90,0]
		Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг		
27–34	29,8 [28,5; 31,1]	29,3 [28,1; 30,6]	30,0 [28,1; 31,0]	29,2 [27,6; 30,0]
		Тромбоциты, ×10^{9}/л		
150–400	196,0 [153,8; 273,7]	189,0 [108,0; 256,0][2]	312,0 [236,0; 390,0][4]	178,0 [128,0; 269,0]
		Лейкоциты, ×10^{9}/л		
4,5–9,0	5,2 [3,8; 7,7]	9,5 [6,5; 14,1][2]	6,1 [4,7; 7,7]	8,6 [5,0; 14,3]
		Нейтрофилы, %		
48–78	66,3 [54,9; 77,6]	87,0 [77,5; 91,6][2]	60,3 [52,3; 71,5]	88,7 [84,3; 90,5]
		Лимфоциты, %		
19–37	22,4 [14,8; 29,9]	7,4 [3,3; 11,4][3]	24,5 [17,5; 32,9]	5,6 [4,4; 8,8][4]
		Моноциты, %		
3–11	6,6 [4,3; 8,2]	3,4 [2,2; 5,7][2]	7,5 [4,9; 9,5]	3,4 [2,7; 5,0]
		Эозинофилы, %		
1–5	0,8 [0,3; 1,6][1]	0,2 [0,1; 0,3][2]	1,9 [1,2; 3,0][4]	0,2 [0,1; 0,6]
		Нейтрофилы, абс.		
1,56–6,13	3,2 [2,3; 5,1]	7,9 [5,1; 12,9][2]	3,7 [2,5; 4,9]	8,1 [4,1; 12,9]
		Лимфоциты, абс.		
1,18–3,74	1,05 [0,74; 1,40][1]	0,66 [0,48; 1,01][2]	1,6 [0,9; 1,9][4]	0,63 [0,39; 0,78][4]
		Моноциты, абс.		
0,2–0,95	0,31 [0,21; 0,46]	0,31 [0,20; 0,50]	0,41 [0,28; 0,54]	0,28 [0,19; 0,45]
		Эозинофилы, абс		
<0,7	0,03 [0,02; 0,11]	0,02 [0,01; 0,03][2]	0,12 [0,07; 0,19][4]	0,02 [0,01; 0,06]
		Скорость оседания эритроцитов, мм/ч		
<20	30 [18; 42][1]	29 [20; 44]	21 [11; 31][4]	37 [16; 51][4]
		Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение		
0,8–3,0	2,94 [1,82; 5,24][1]	11,26 [6,24; 23,20][2]	2,41 [1,62; 4,02][4]	15,44 [9,76; 20,58][4]
		Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение		
88,9–150,0	193,3 [144,1; 273,1][1]	282,2 [167,7; 484,0][2]	211,0 [150,5; 294,8]	362,5 [201,3; 519,7[4]
		Индекс системного воспаления		
270–711	542,8 [370,9; 1194,2][1]	2206,5 [919,7; 5013,8][2]	728,5 [437,7; 1178,5]	2271,3 [1124,7; 5162,0][4]

Примечание. Результаты представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25-й и 75-й процентиль соответственно. [1] — статистически значимые различия в сравнении с референсными значениями, p <0,05; [2] — статистически значимые различия в сравнении с 1-й группой, p <0,05; [3] — статистически значимые различия в сравнении с 1-й группой, p <0,001; [4] — статистически значимые различия в сравнении с данными первого дня госпитализации, p <0,05.

лимфоцитов ниже критического значения ($1{,}0\times10^9$/л) отмечали в 72,1% случаях. Корреляционная связь между СОЭ и количеством лимфоцитов отсутствовала (r=–0,215). Эти изменения отражались в высоких показателях соотношений NEU/LYM и PLT/LYM, а также ИСВ. Максимально значимые изменения наблюдали для ИСВ (см. табл. 1). Корреляционная связь между СОЭ и данными показателями отсутствовала (r=0,212; 0,189 и 0,213 соответственно). Уменьшение гематокрита в сочетании с низкими значениями показателей эритроцитов на фоне увеличения ширины их распределения свидетельствовало о появлении анизоцитоза.

В процессе наблюдения, на седьмой день нахождения в стационаре, у пациентов 1-й группы отмечали значимую положительную динамику показателей гемограммы (см. табл. 1). Нормализовались значения количества лимфоцитов, эозинофилов и тромбоцитов на фоне существенного снижения СОЭ. Раннее улучшение состояния пациентов ассоциировано со снижением соотношения NEU/LYM, увеличением — PLT/LYM, а также отсутствием изменения значения ИСВ по сравнению с референсным.

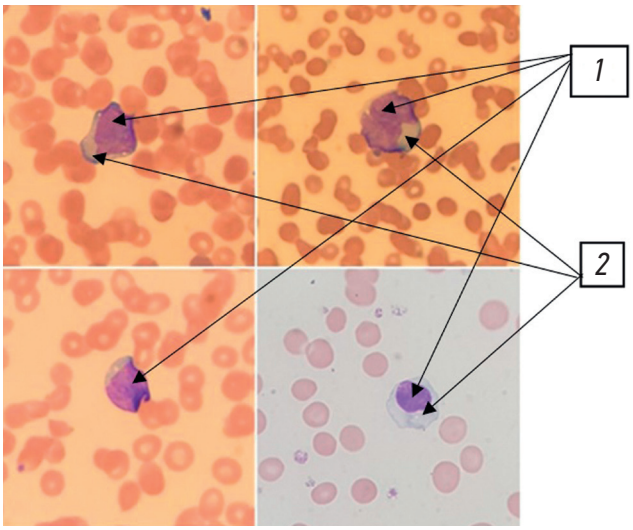

Рис. 1. Морфология лимфоцитов у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения при поступлении. Окрашивание по Романовскому–Гимзе, иммерсия, ×1000: *1* — полиморфные ядра неправильной округлой формы; *2* — цитоплазма голубого цвета с краевой базофилией.

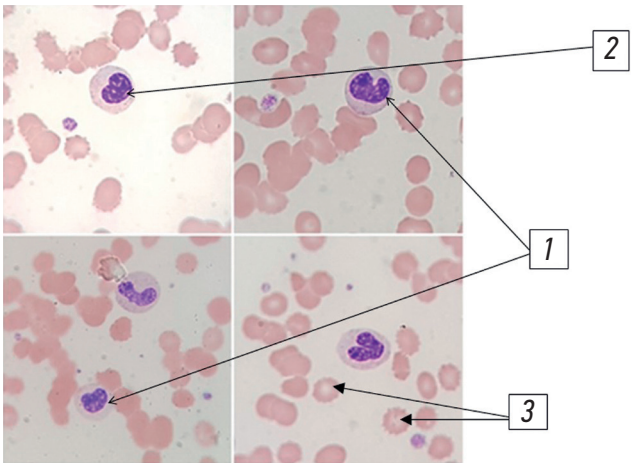

Рис. 2. Морфология нейтрофилов и эритроцитов у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения при поступлении. Окрашивание по Романовскому–Гимзе, иммерсия, ×1000. *1* — гипогранулярность цитоплазмы; *2* — пельгеризация ядер нейтрофилов; *3* — эхиноциты.

У пациентов 2-й группы на седьмой день пребывания в стационаре динамика показателей гемограммы практически не отличалась от значений при поступлении. Однако отмечено нарастание анемии, снижение гемоглобина, гематокрита, эритроцитов и увеличение анизоцитоза. Вместе с тем статистически значимо увеличивались соотношения NEU/LYM и PLT/LYM, а также ИСВ и СОЭ.

Дополнительные результаты исследования

При микроскопии мазков крови у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 на момент поступления выявляли морфологические особенности лимфоцитов (рис. 1): большинство клеток имели полиморфные ядра неправильной округлой формы, со стёртой структурой хроматина, без грубой глыбчатости, цитоплазма различна по объёму и окраске, голубого цвета с краевой базофилией.

Микроскопия мазков также выявила изменение морфологии нейтрофилов (рис. 2), которое проявлялось гипогранулярностью и пельгеризацией ядер нейтрофилов, что свидетельствовало о возникшей в процессе заболевания дисплазии гранулоцитарного ростка.

Кроме того, достаточно часто отмечали изменения морфологии эритроцитов в виде пойкилоцитоза с преобладанием аномальных форм, например эхиноцитов[1].

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и неблагоприятным исходом на всех сроках наблюдения отмечены более выраженные изменения в ОАК: нейтрофилёз, лимфопения и эозинопения, тромбоцитопения и резкое увеличение СОЭ к 7-м суткам. Значения соотношений NEU/LYM и PLT/LYM, а также ИСВ были статистически значимо выше в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и благоприятным исходом.

Обсуждение основного результата исследования

Основной задачей лечения тяжёлой формы COVID-19 является предупреждение развития «цитокинового шторма» и острого респираторного дистресс-синдрома, а также связанных с ними коагуляционных осложнений, ведущих к полиорганной недостаточности. Особое значение в этих условиях приобретает правильная интерпретация ОАК, результаты которого появляются в распоряжении врача достаточно быстро и могут служить «диагностическим навигатором» для принятия верного стратегического решения. Прямое

[1] Эхиноциты — клетки, потерявшие форму двояковогнутого диска и имеющие на поверхности множество равномерно распределённых коротких шипиков с тупыми концами приблизительно одинакового размера.

повреждение клеток и органов иммунной системы вирусом SARS-CoV-2, его токсическое воздействие и индуцированный цитокинами апоптоз лимфоцитов приводят к развитию лимфопении, которая является патогномоничным признаком коронавирусной инфекции и присутствует у всех пациентов с COVID-19 [3, 20–22]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что степень снижения количества лимфоцитов зависит от тяжести течения COVID-19 и является точным индикатором состояния пациента. Связь лимфопении с изменениями СОЭ отсутствует, поэтому в оценке риска развития неблагоприятных событий не стоит ориентироваться исключительно на значения СОЭ. Изолированное снижение количества лимфоцитов на второй неделе заболевания ниже критического значения — $1{,}0\times10^9$/л, уставленного в некоторых исследованиях, не является обязательным критерием неблагоприятного прогноза, а служит маркёром осложнённого течения COVID-19 [2, 12, 13, 23]. Вероятность наступления неблагоприятных событий увеличивается при количестве лимфоцитов менее $0{,}74\times10^9$/л.

Однако для полноценного понимания патогенетических механизмов и прогнозирования рисков течения COVID-19 необходима комплексная оценка всех показателей клинического анализа крови. Так, риск летального исхода существенно возрастает при наличии на второй неделе заболевания сочетания выраженной лимфопении ($<0{,}74\times10^9$/л) с неблагоприятными изменениями некоторых других показателей ОАК:

- параллельное увеличение общего количества лейкоцитов;
- дисбаланс в лейкоцитарной формуле, выражающийся в виде одновременного снижения лимфоцитов и повышения нейтрофилов, что является ключевым индикатором интенсивности воспалительного процесса при различных патологических состояниях [17, 24].

Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь между индексами соотношений клеточных элементов и вероятностью развития некоторых неблагоприятных событий. Особое значение для определения прогноза заболевания у пациентов имеет соотношение NEU/LYM, рост которого ассоциирован с повышенным риском развития осложнений и увеличением показателей смертности при различной патологии, включая COVID-19 [10, 14–16]. Значения соотношения NEU/LYM при COVID-19 в первую очередь отражают степень повреждения лёгочной ткани, лимфоцитарную инфильтрацию, присоединение вторичной бактериальной инфекции, а также распространённость воспалительного процесса в других органах и тканях. Нарушения гранулоцитарного миелопоэза, проявляющиеся абсолютным и относительным нейтрофилёзом в комбинации с лейкемоидной реакцией миелоидного типа, указывают на системное воспаление и высокое содержание воспалительных цитокинов [25]. Повышение количества нейтрофилов усиливает фагоцитоз и деградацию тканей сосудов, что, в свою очередь, вызывает прогрессирующие изменения их стенок, снижение кровотока и увеличение риска тромбообразования. Мощный выброс цитокинов и неконтролируемая воспалительная реакция в сочетании с коагуляционными осложнениями приводят к полиорганной недостаточности [26]. В данном исследовании показано, что соотношение NEU/LYM коррелирует с тяжестью COVID-19, а при его значениях ⩾6,24 у пациентов с тяжёлым течением возникает риск летального исхода.

Дальнейшее ухудшение состояния пациентов связано с подавлением ростков костного мозга, возникающим в результате прямого повреждения клеток вирусом SARS-CoV-2, его токсического воздействия, гиперпродукции цитокинов и нарастающей в процессе заболевания гипоксии. Нарушение гемопоэза проявляется цитопеническим синдромом. Снижение процентного соотношения и абсолютного количества моноцитов и эозинофилов у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения и неблагоприятным исходом ассоциировано с супрессией адаптивного иммунитета, что существенно ухудшает прогноз заболевания [27]. По данным M.A.M. Pereira и соавт. [8], у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 отмечают лейкопению, обусловленную выраженным угнетением кроветворения.

Снижение содержания гемоглобина и эритроцитов, а также уменьшение гематокрита свидетельствовали о диспластических нарушениях клеток эритроидного ростка у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения и неблагоприятным исходом. Фиксировали увеличенное количество аномальных по размеру эритроцитов. Развитие анемии не только ухудшает имеющуюся гипоксию и ишемию органов и тканей, но и способствует прогрессированию гиперкоагуляции, а, следовательно, повышает риск тромботических осложнений и летальности [28].

Значимым фактором, ухудшающим прогноз COVID-19, является присоединяющаяся тромбоцитопения, которую считают результатом не только угнетения образования тромбоцитов, но и в большей степени следствием аномальной коагулопатии, наблюдаемой при тяжёлом течении заболевания [29, 30]. Существенное снижение числа тромбоцитов у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения и неблагоприятным исходом свидетельствует о развитии у них вторичного микротромбоза сосудов микроциркуляторного русла лёгких и других органов, который возникает вследствие воспаления стенок капилляров, эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза при COVID-19. Патология системы свёртывания крови в сочетании с системным васкулитом становится основным фактором, предопределяющим развитие полиорганной недостаточности и высокий риск смерти [31–34].

В нашем исследовании выраженные сдвиги в количестве тромбоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов сопровождались изменением соотношения PLT/LYM и ИСВ. При их значениях ⩾282,2 и ⩾2206,5 соответственно у пациентов существенно увеличивалась вероятность неблагоприятного прогноза. Характеристики гемограммы, ассоциированные с повышенным риском летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения, представлены на рис. 3.

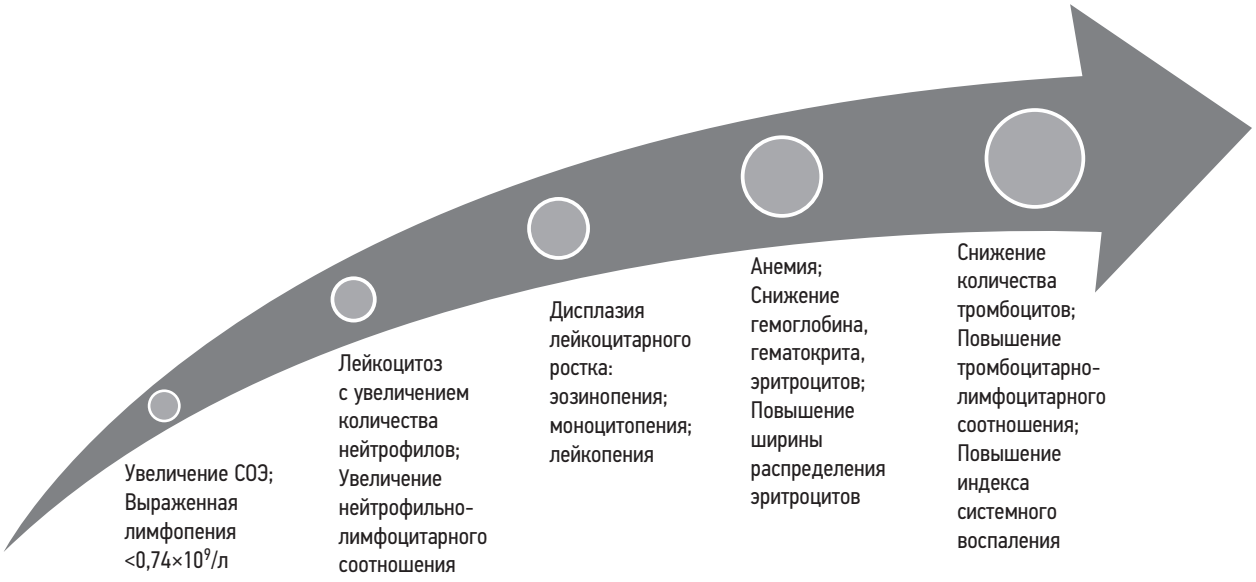

Рис. 3. Характеристики гемограммы, ассоциированные с увеличением риска летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что выявление предикторов неблагоприятного исхода позволит уже на момент поступления в стационар выявлять пациентов с тяжёлым и прогностически неблагоприятным течением заболевания COVID-19, а также составлять для них индивидуальную карту лечения. Наши данные полностью сопоставимы с результатами многоцентровых исследований в других странах [2, 5–10, 14, 17, 23, 34].

В процессе наблюдения показано, что независимым прогностическим фактором летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения является отсутствие положительной динамики в количестве лимфоцитов к началу второй недели заболевания, что согласуется с данными F. Zhou и соавт. [23]. К значимым критериям неблагоприятного прогноза относят:

- прогрессирующее увеличение СОЭ;
- повышение ИСВ;
- увеличение значений соотношений NEU/LYM и PLT/LYM;
- прогрессирование цитопенического синдрома.

Введение критерия двух значимых временных точек (1–3 день заболевания и 8–10 день от появления его симптомов) и активное мониторирование показателей ОАК у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения позволит провести своевременную коррекцию лечебных мероприятий и предотвратить неблагоприятный исход. Полученные результаты подтверждают важную патогенетическую роль клеток крови при COVID-19 тяжёлого течения, а также обосновывают информативность и значимость лабораторного контроля гематологических показателей. Учитывая основополагающую роль воспалительных реакций в патогенезе COVID-19, включение этого несложного и экономически доступного показателя в экспресс-оценку состояния пациентов с COVID-19 тяжёлого течения, позволяющую провести стратификацию риска неблагоприятного исхода, представляет несомненный научно-практический интерес и диктует необходимость дальнейшего изучения возможностей его использования в различных когортах пациентов.

Ограничения исследования

Данное исследование имело некоторые ограничения, что связано с его ретроспективным дизайном. Кроме того, при планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывали. В связи с этим выборку участников, полученную в ходе исследования, нельзя считать в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический анализ крови — недорогой, доступный и в то же время чрезвычайно ценный прогностический инструмент для ведения пациентов с COVID-19. Комплексная оценка показателей всех ростков крови, их соотношений, а также исследование качественных изменений форменных элементов позволяет прогнозировать риски развития тяжёлого течения и осложнений. В нашем исследовании показано, что количество лимфоцитов и соотношение NEU/LYM являются ранними чувствительными биомаркёрами, свидетельствующими о тяжести течения инфекционного процесса, эффективности проводимой терапии и прогнозе исхода COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Б. Полуэктова, Е.В. Клычникова — разработка дизайна исследования, подбор пациентов, анализ полученных данных, написание текста

рукописи; С.С. Петриков — разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; М.В. Санькова — анализ полученных данных, сбор и анализ литературных данных, написание текста рукописи; С.Н. Ларина — анализ полученных данных, редактирование текста рукописи; Е.В. Тазина — редактирование текста рукописи, статистическая обработка данных; Е.В. Волчкова —редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Протокол исследования рассмотрен на заседании комитета по биомедицинской этике Научно-исследовательского института скорой помощи имени Н.В. Склифосовского (протокол № 4-25 от 25.03.2025). Вынесено решение, что необходимости в проведении экспертизы нет, поскольку проведённое исследование носило ретроспективный характер, данные пациентов обезличены и им не нужно было подписывать добровольное информированное согласие.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два члена редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V. B. Poluektova, E. V. Klychnikova: conceptualization, investigation, formal analysis, writing—original draft; S. S. Petrikov: conceptualization, writing—review & editing; M. V. Sankova: formal analysis, resources search and analysis, writing—original draft; S. N. Larina: formal analysis, writing—review & editing; E. V. Tazina: writing—review & editing, formal analysis; E. V. Volchkova: writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study protocol was reviewed by the Biomedical Ethics Committee of the N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Protocol No. 4-25 dated March 25, 2025). The committee concluded that ethics approval was not required because the study was retrospective in nature, all patient data were anonymized, and informed consent was not necessary.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two members of the editorial board.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Saberiyan M, Karimi E, Khademi Z, et al. SARS-CoV-2: phenotype, genotype, and characterization of different variants. *Cellular & Molecular Biology Letters.* 2022;27(1):50. doi: 10.1186/s11658-022-00352-6 EDN: VHOFDL

2. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk Factors for Severity and Mortality in Adult COVID-19 Inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;146(1):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006 EDN: CPXGAJ

3. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2020;202(6):812–821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583oc EDN: FHJEYF

4. Avdeev SN, Adamjan LV, Alekseeva EI, et al. *Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19): temporary guidelines*. Version 18 (10/26/2023). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ.) EDN: PDXQNY

5. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5 EDN: TXCPLA

6. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/nejmoa2002032 EDN: NTYDLW

7. Lippi G, Plebani M. Laboratory Abnormalities in Patients With COVID-2019 Infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020;58(7):1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198 EDN: BHXGWT

8. Pereira MAM, Barros ICA, Jacob ALV, et al. Laboratory Findings in SARS-CoV-2 Infections: State of the Art. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2020;66(8):1152–1156. doi: 10.1590/1806-9282.66.8.1152 EDN: WYTHAS

9. Asaduzzaman MD, Romel Bhuia M, Nazmul Alam ZHM, et al. Significance of Hemogram-Derived Ratios for Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19: A multicenter Study. *Health Science Reports.* 2022;5(4):e663. doi: 10.1002/hsr2.663

10. Velazquez S, Madurga R, Castellano JM, et al. Hemogram-Derived Ratios as Prognostic Markers of ICU Admission in COVID-19. *BMC Emergency Medicine.* 2021;21(1):89. doi: 10.1186/s12873-021-00480-w EDN: OJNBYG

11. Thomas ETA. Clinical Utility of Blood Cell Histogram Interpretation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017;11(9):OE01–OE04. doi: 10.7860/JCDR/2017/28508.10620

12. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and Immunological Features of severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *Journal of Clinical Investigation.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/jci137244 EDN: JDFTCU

13. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia Predicts Disease Severity of COVID-19: A Descriptive and Predictive Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4 EDN: EIGCHZ

14. Qu R, Ling Y, Zhang Y, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio is Associated With Prognosis in Patients With Coronavirus Disease-19. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(9):1533–1541. doi: 10.1002/jmv.25767 EDN: AURKOW

15. Gubenko NS, Budko AA, Plisyuk AG, Orlova IA. Association of General Blood Count Indicators With the Severity of COVID-19 in Hospitalized Patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(1):90–101. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101 EDN: IMKGVF

16. Tsivanyuk MM, Geltser BI, Shakhgeldyan KI, et al. Parameters of Complete Blood Count, Lipid Profile and Their Ratios in Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(8):66–74. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5079 EDN: ADACCL

17. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicted Clinical Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *European Journal of Clinical Investigation.* 2020;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230 EDN: HVZZYL

18. Minzhasova AI. Statistical Analysis of Medical Data. *Prikladnaja matematika i fundamental'naja informatika.* 2015;(2):193–198. EDN: UXQSVL

19. Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effect of Outliers and Nonhealthy Individuals on Reference Interval Estimation. *Clinical Chemistry.* 2001;47(12):2137–2145. doi: 10.1093/clinchem/47.12.2137
20. Moore JB, June CH. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–474. doi: 10.1126/science.abb8925 EDN: JBGXFT
21. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20(6):363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8 EDN: SUJPWA
22. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biology International.* 2020;44(9):1792–1797. doi: 10.1002/cbin.11403 EDN: VCHEZA
23. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3 EDN: KTMOXN
24. Sokolov DD, Kagramanyan MA, Kozlov IA. Calculated Hematological Indices as Predictors of Cardiovascular Complications in Noncardiac Surgery (Pilot Study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2022;19(2):14–22. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22 EDN: RTNJMF
25. Evtugina NG, Sannikova SS, Peshkova AD, et al. Quantitative and Qualitative Changes in Blood Cells Associated With COVID-19. *Kazan medical journal.* 2021;102(2):141–155. doi: 10.17816/KMJ2021-141 EDN: MNNLFA
26. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(10):1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819 EDN: QDGRWR
27. Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical Characteristics of Patients Admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the Severe Disease. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):6–20. doi: 10.17816/clinpract34182 EDN: ZWCZKE
28. Weisel JW, Litvinov RI. Red Blood Cells: the Forgotten Player in Hemostasis and Thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2019;17(2):271–282. doi: 10.1111/jth.14360 EDN: UQFDEO
29. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810 EDN: OLOAHQ
30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19. *Thrombosis Research.* 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013 EDN: HGYQQO
31. Roshchina AA, Yupatova MI, Nikitina NM. Markable Coagulopathy in the Patient With Severe COVID-19. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):97–107. doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-91-96 EDN: WHOVLY
32. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
33. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thrombosis and Haemostasis.* 2020;120(08):1230–1232. doi: 10.1055/s-0040-1712097 EDN: WBXORD
34. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5 EDN: WLIHXH

ОБ АВТОРАХ

*** Полуэктова Виктория Борисовна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-5053-0312;
eLibrary SPIN: 7290-8377;
e-mail: viktoriya211@mail.ru

Петриков Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0003-3292-8789;
e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Клычникова Елена Валерьевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3349-0451;
eLibrary SPIN: 6311-6795;
e-mail: klychnikovaev@mail.ru

Санькова Мария Вячеславовна;
ORCID: 0000-0003-3164-9737;
eLibrary SPIN: 2212-5646;
e-mail: cankov@yandex.ru

Ларина Светлана Николаевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-0188-543X;
eLibrary SPIN: 2906-0605;
e-mail: snlarina07@yandex.ru

Тазина Елизавета Владимировна, канд. фармацевт. наук;
ORCID: 0000-0001-6079-1228;
eLibrary SPIN: 1994-3086;
e-mail: ltazina@yandex.ru

Волчкова Елена Васильевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4581-4510;
eLibrary SPIN: 3342-4681;
e-mail: antononina@rambler.ru

AUTHORS' INFO

*** Victoria B. Poluektova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 8 Trubetskaya st, bldg 2, Moscow, Russia, 119992;
ORCID: 0000-0002-5053-0312;
eLibrary SPIN: 7290-8377;
e-mail: viktoriya211@mail.ru

Sergey S. Petrikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-3292-8789;
e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Elena V. Klychnikova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-3349-0451;
eLibrary SPIN: 6311-6795;
e-mail: klychnikovaev@mail.ru

Maria V. Sankova, MD;
ORCID: 0000-0003-3164-9737;
eLibrary SPIN: 2212-5646;
e-mail: cankov@yandex.ru

Svetlana N. Larina, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-0188-543X;
eLibrary SPIN: 2906-0605;
e-mail: snlarina07@yandex.ru

Elizaveta V. Tazina, Cand. Sci. (Pharmacy);
ORCID: 0000-0001-6079-1228;
eLibrary SPIN: 1994-3086;
e-mail: ltazina@yandex.ru

Elena V. Volchkova, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-4581-4510;
eLibrary SPIN: 3342-4681;
e-mail: antononina@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author