

2. Zagidullin Sh. Z., Galimova E. S., Sukhovskaya O.A., Ezhova G. Yu. Otsenkakachestvazhizni u patsiyentov s obostreniye mbronkhiyalnoy astmy. Pulmonologiya. 2013; 1: 49–53. (In Russ.)
3. Perelman N.L. Kolosov V.P. Mnogoletnyaya dinamika kachestva zhizni. svyazannogo so zdoroviyem. u bolnykh bronkhiyalnoy astmoy. Pulmonologiya. 2018; 28(6):708-714 <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714>. (In Russ.)
4. Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po Bronkhiyalnoyastme. peresmotr 2021g. <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (In Russ.)
5. Bobolea I. D., Melero C., Jurado-Palomo J. Current and future asthma treatments: phenotypical approach on the path to personalized medicine in asthma. In: Pereira C., ed. Asthma. From Childhood asthma to ACOS Pheno - types. London: Intech Open; 2016. DOI: 10.5772/ 62411.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. URL: www.ginasthma.org
7. Uchmanowicz B., Panaszek B., Uchmanowicz I., Rosińczuk J. Clinical factors affecting quality of life of patients with asthma. Patient Prefer Adherence. 2016; 10: 579 - 589.
8. McDonald V. M., Hiles S. A., Jones K. A., Clark V. L., Yorke J. Health-related quality of life burden in severe asthma. Med J Aust. 2018 Jul 16; 209(S2):S28-S33
9. Mancuso C. A., Choi T. N., Westermann H., Wenderoth S., Wells M. T., Charlson M. E. Improvement in asthma quality of life in patients enrolled in a prospective study to increase lifestyle physical activity. J Asthma. 2013.
10. Milanesechi Yuri, W Kyle Simmons, Elisabeth F C van Rossum, Brenda WjhPenninx. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Mol Psychiatry. 2019;24 (1):18-33. DOI: 10.1038/s41380-018-0017-5.
11. Motaghi-Nejad M., Shakerinejad G., Cheraghi M., Tavakkol H., Saki A. Quality of life in asthmatic patients. IntJ Bioassays. 2015.
12. Munim Mannan, Abdullah Mamun, Suhail Doi, Alexandra Clavarino. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. PLoS One 2016 Jun 10;11(6):e0157240. DOI: 10.1371/journal.pone.0157240. eCollection 2016.
13. Mahima Akula, Alexandra Kulikova, David A Khan, E Sherwood Brown. The relationship between asthma and depression in a community-based sample. J Asthma 2018 Dec;55(12):1271-1277. DOI: 10.1080/02770903.2017.1418885.
14. Nalina N., Chandra M., Umashankar. Assessment of quality of life in bronchial asthma patients. Int J MedPublic Heal. 2015.
15. Orestes A., Carpij 1., Maarten van den Berge. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. Curr Opin Pulm Med 2018 Jan;24(1):42-49. DOI:10.1097/MCP.0000000000000446.

УДК 616.988-071-092

© Коллектив авторов, 2022

И.В. Гребенникова¹, О.В. Лидохова¹, А.В. Макеева¹,
В.И. Болотских¹, А.А. Бердников², А.П. Савченко², Ю.В. Блинова²
**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ
ИНДЕКСОВ ПРИ COVID-19: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж
²БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», г. Воронеж

Цель исследования: оценить уровни интоксикации и иммунологической реактивности с помощью лейкоцитарных индексов у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 210 пациентов с COVID-19 (из них 91 мужчина), средний возраст пациентов 57±14,3 года, состояние всех пациентов среднетяжелое. На основании лейкоцитарной формулы были рассчитаны гематологические индексы эндогенной интоксикации, индексы неспецифической реактивности и резистентности организма.

Результаты и обсуждение. Оценка изменения лейкоцитарных индексов у больных COVID-19 показала значимую степень воспаления и наличие эндогенной интоксикации (лейкоцитарные индексы интоксикации Кальф-Калифа, Б.А. Рейтса, сдвига лейкоцитов крови превышали норму, $p < 0,05$). Установлены преимущественно макрофагальный иммунный ответ (индексы соотношения нейтрофилов и моноцитов, лимфоцитов и моноцитов, агранулоцитов и СОЭ), индексы иммунореактивности и резистентности были ниже нормы ($p < 0,05$). Степень эндогенной интоксикации и уровень иммунологической реактивности выше у мужчин ($p < 0,05$).

Выводы. С помощью интегральных лейкоцитарных индексов можно быстро оценить степень интоксикации и состояние общего гомеостаза у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: новая COVID-19 инфекция, гематологические лейкоцитарные индексы, лейкоцитарные индексы интоксикации, лейкоцитарные индексы реактивности.

I.V. Grebennikova, O.V. Lidokhova, A.V. Makeeva,
V.I. Bolotskikh, A.A. Berdnikov, A.P. Savchenko, Yu.V. Blinova
**CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE
OF LEUKOCYTE INDICES IN COVID-19: A RETROSPECTIVE STUDY**

Purpose was to assess the degree of intoxication and the level of immunological reactivity in patients with COVID-19 using leukocyte indices.

Material and methods. 210 patients (91 men) with COVID-19 were included in the retrospective study with an average age of 57±14,3 years; the condition of all patients was moderate. Based on the leukocyte formula, hematological indices of endogenous intoxication, indices of nonspecific reactivity and resistance of the organism were calculated.

Results and discussion. Evaluation of changes in leukocyte indices in COVID-19 patients showed a significant degree of inflammation and the presence of endogenous intoxication (leukocyte indices of Kalf-Kalifa intoxication, B.A. Reits, shift of blood leukocytes exceeded the norm, $p < 0,05$). There was a decrease in nonspecific resistance and a predominance of macrophage immune response (indices of the ratio of neutrophils and monocytes, lymphocytes and monocytes, agranulocytes and ESR, immunoreactivity

and resistance were below normal, $p < 0,05$). The degree of endogenous intoxication and the level of immunological reactivity are significantly higher in men ($p < 0,05$).

Conclusions. It is possible to quickly assess the degree of intoxication and the state of general homeostasis in COVID-19 patients with the help of integral leukocyte indices.

Key words: new COVID-19 infection, hematological leukocyte indices, leukocyte intoxication indices, leukocyte reactivity indices.

Новая коронавирусная инфекция – это пандемия, которая распространилась по всему миру и угрожает жизни и здоровью всего населения планеты. Почти 20% госпитализированных пациентов с COVID-19 нуждаются в реанимации, при этом в некоторых странах смертность достигает 61,5% [1,2]. Эти факты вынуждают нас искать дешевые и информативные методы выявления пациентов группы риска, которым может потребоваться госпитализация в отделение интенсивной терапии [1-3].

Согласно данным литературы на тяжесть течения COVID-19 влияют гипериммунная реакция, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция, которые приводят к распространенному микрососудистому тромбозу, тяжелым нарушениям гомеостаза и полиорганной недостаточности [4]. Ведущими факторами, определяющими исход большинства инфекционных заболеваний, являются тяжесть эндогенной интоксикации и иммунореактивность организма. Для своевременного прогнозирования тяжести течения заболевания и коррекции проводимого лечения необходима оценка реакции организма на инфекционный процесс [5].

Весьма актуальными в настоящее время являются исследования, направленные на изучение гематологических нарушений гомеостаза организма при коронавирусной инфекции. При оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 или пациентам с подозрением на COVID-19 оценка динамики лабораторных показателей приобретает большое значение для своевременного назначения препаратов и должной коррекции лечения. Среди лабораторных признаков, требующих мониторинга, на первом месте находятся следующие показатели клинического анализа крови: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов [6].

Для быстрой диагностики тяжести воспалительного процесса в современной медицине используется ряд систем и шкал, которые помогают оценить совокупность клинических, функциональных и лабораторных показателей в баллах. Однако очень часто не хватает временных и технических возможностей для использования этих систем и шкал. Поэтому необходим поиск простых и доступных методов оценки тяжести состояния пациента [5]. Одним из таких методов является оценка реакции иммунной системы с помощью лейкоцитарных индексов, которые косвенно позволяют судить

о преобладании ответа про- или противовоспалительных цитокинов [7].

Проведенный анализ литературных данных показал недостаточную освещенность значимости лейкоцитарных индексов, используемых при прогнозировании тяжести течения и исхода заболевания больных COVID-19. Лишь в нескольких работах показан расчет лейкоцитарных индексов интоксикации при новой коронавирусной инфекции [1,7,8]. Однако в доступной нам литературе данные о подсчете индексов иммунной реактивности при COVID-19 отсутствовали, что подтвердило актуальность исследования. Индексы, возможно, послужат значимой альтернативой сложным и дорогостоящим иммунологическим и биохимическим методам исследования.

Цель исследования – оценить степень ответа организма на воспалительный процесс и уровень иммунологической реактивности при COVID-19 с помощью лейкоцитарных индексов и выявить зависимость полученных данных от пола пациента.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ выписок из историй болезни пациентов, госпитализированных в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», ковидное отделение.

В исследование включены 210 пациентов (превалировали женщины – 119 (56,7%)) в возрасте от 25 до 86 лет (Me (IQR) 58,5 (47-67) лет). Чаще всего госпитализированы пациенты с COVID-19 в зрелом возрасте от 36 до 60 лет (50,9%).

В исследование включены пациенты с выявленной новой коронавирусной инфекцией в период с сентября по декабрь 2020 г. Диагноз COVID-19 был установлен на основании временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции МЗ РФ [10].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как печеночная или почечная недостаточность, злокачественные опухоли, активная инфекция, были исключены из исследования.

На момент поступления в стационар состояние всех пациентов расценивалось как среднетяжелое, у всех диагностированы острая внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность (ДН) I-II степени. Пациенты с тяжелым

течением заболевания (ДН III ст.) и уровнем поражения легочной ткани по компьютерной томографии 3-4 были исключены из исследования для однородности сравниваемых групп.

На основании лейкоцитарной формулы были рассчитаны индексы, характеризующие наличие эндогенной интоксикации: лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальфа, $ЛИИ = (4 \times \text{мц.} + 3 \times \text{хмтц.} + 2 \times \text{пл.} + \text{с.}) \times (\text{пл. кл.} + 1) / (\text{л.} + \text{м.}) \times (\text{э.} + 1)$; индекс интоксикации в модификации Б.А. Рейса, $ЛИИр = (\text{мц.} + \text{мтц.} + \text{п.} + \text{с.}) / (\text{м.} + \text{л.} + \text{э.})$; индекс сдвига лейкоцитов в крови по Н.И. Яблучанскому, $ИСЛК = (\text{э.} + \text{б.} + \text{п.} + \text{с.} + \text{мц.} + \text{мтц.}) / (\text{м.} + \text{л.})$; индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ, $ИЛСОЭ = (\text{лейкоциты} \times \text{СОЭ}) / 100$; лимфоцитарный индекс, $ЛИ = \text{л.} / \text{н.}$; индексы неспецифической реактивности: индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов по В.М. Угрюмовой, $ИСНМ = \text{н.} / \text{м.}$; индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, $ИСНЛ = \text{н.} / \text{л.}$; индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ, $ИСАСОЭ = (\text{л.} + \text{м.}) / \text{СОЭ}$; индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам, $ИСЛМ = \text{л.} / \text{м.}$; индекс иммунореактивности по Д.О. Иванову, $ИИР = (\text{л.} + \text{э.}) / \text{м.}$; индекс рези-

стентности организма, $ИРО = \text{лейкоциты в тыс./л.} / (\text{возраст} \times \text{ЛИИ})$, где мц. – миелоциты, мтц. – метамиелоциты, п. – палочкоядерные нейтрофилы, с. – сегментоядерные нейтрофилы, пл. кл. – плазмциты, л. – лимфоциты, м. – моноциты, э. – эозинофилы, б. – базофилы [5,7,12].

За контрольные референтные значения принимали расчет перечисленных индексов с учетом возрастной нормы показателей общего анализа крови человека.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы Me и интерквартильного разброса (IQR) (25%; 75% квантили). Для анализа независимых выборок применялся непараметрический метод – критерий Манна–Уитни. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Оценка степени выраженности эндогенной интоксикации в зависимости от пола больных COVID-19 была проведена с помощью интегральных лейкоцитарных индексов: ЛИИ, ЛИИр, ИЛСОЭ, ИСЛК, ЛИ (табл. 1).

Таблица 1

Значение индексов эндогенной интоксикации у больных с новой коронавирусной инфекцией, Me (25, 75)					
Пациенты	ЛИИ	ЛИИр	ИЛСОЭ	ИСЛК	ЛИ
Пациенты контрольной группы (норма)	2,0 (1,0;3,0)	1,8 (1,5; 2,1)	0,7 (0,1;1,4)	2,0 (1,7; 2,3)	0,4 (0,4; 0,5)
Пациенты с COVID-19 n=210	5,3 (3,2;7,6)* p<0,000	2,3 (1,6;3,4)* p<0,000	0,7 (0,1;1,9)	2,4 (1,7;3,5)* p<0,000	0,3 (0,2;0,5)* p<0,000
Мужчины (COVID-19) n=91	5,7 (4,1; 9,4)* p<0,000	2,7 (1,9; 4,2)* p<0,000	0,9 (0,4; 2,3)	2,7 (2,0; 4,3)* p<0,000	0,2 (0,2; 0,3)* p<0,000
Женщины (COVID-19) n=119	4,7 (3,0; 6,8)* p<0,000	2,1 (1,4; 3,2)* p<0,000	0,5 (0; 1,6)	2,2 (1,5; 3,2)* p<0,000	0,3 (0,2; 0,5)* p<0,001
Различия между мужчинами и женщинами	p<0,008	p<0,045	p>0,05	p<0,027	p<0,008

* – различия по сравнению с нормой.

Результаты проведенных исследований показали, что у больных индекс эндогенной интоксикации ИЛСОЭ находился в пределах контрольных значений. Наблюдалось значимое увеличение медианы таких показателей, как ЛИИ, ЛИИр и ИСЛК, у всех пациентов по сравнению с контрольными референтными значениями. У мужчин данные индексы были значимо выше, чем у женщин. Определение ЛИИ и ЛИИр в модификации Рейса помогает оценить степень эндогенной интоксикации различного генеза как реакцию костного мозга и иммунной системы на интоксикационно-токсическую агрессию и степень активизации тканевого распада. При воспалительных и гнойно-деструктивных заболеваниях легких ЛИИ был тем выше, чем выраженнее воспалительный или гнойно-деструктивный процесс в легких [5]. По резуль-

татам многих исследований [1,2,11] тяжелая форма COVID-19 связана с более высоким уровнем маркеров воспаления, в том числе и индексов интоксикации, чем легкая.

Значимое повышение ИСЛК по сравнению с контрольными значениями свидетельствует о срыве иммунологической реактивности. Известно, что ИСЛК является маркером реактивности организма при остром воспалении. Однако этот индекс должен использоваться в комплексе с другими значимыми показателями интоксикации, так как его значение не всегда повышается при эндогенной интоксикации [5,7].

Нами выявлено снижение индекса ЛИ у обоих полов, что свидетельствует о преобладании клеточного фагоцитарного звена иммунного ответа.

Таблица 2
Значение индексов неспецифической реактивности и резистентности организма у больных с новой коронавирусной инфекцией, Ме (25, 75)

Пациенты	ИСНЛ	ИСНМ	ИСЛМ	ИСАСОЭ	ИИР	ИРО
Пациенты контрольной группы (норма)	2,3 (2,1; 2,5)	11,5 (7,1; 16)	4,8 (3,4; 6,3)	7,1 (3,2; 11,0)	5,2 (3,8; 6,5)	75 (50; 100)
Пациенты с COVID-19 n=210	3,7 (2,2;5,6)* p<0,000	7,8 (5,6;12,3)* p<0,000	2,4 (1,7;3,6)* p<0,001	1,6 (0,8;3,7)* p<0,000	2,4 (1,7;3,6)* p<0,000	21,2 (13,5;34,3)* p<0,000
Мужчины (COVID-19) n=91	4,2 (3,0;6,5)* p<0,000	7,7 (5,7; 11,4)* p<0,000	1,9 (1,3;2,9)* p<0,000	1,5 (0,7; 3,1)* p<0,000	2,0 (1,3;3,1)* p<0,000	21,3 (13,9;34,0)* p<0,000
Женщины (COVID-19) n=119	3,0 (1,9;4,4)* p<0,015	8,0 (5,5;13,0)* p<0,000	2,9 (2,1;4,1)* p<0,000	1,7 (0,8; 5,2)* p<0,000	3,1 (2,0;4,2)* p* $\leq$ 0,000	21,2 (13,4;34,7)* p<0,000
Различия между мужчинами и женщинами	p<0,008	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,002	p>0,05

* – различия по сравнению с нормой.

Наряду с этим были определены индексы, отражающие функционирование клеточных факторов неспецифической реактивности: ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ, ИСАСОЭ и ИИР (табл. 2). Выявлены статистически значимые различия данных показателей по сравнению с нормой. У мужчин ИСНЛ увеличивались в 1,8 раза, а у женщин в 1,3 раза. Значение индекса ИСНМ достоверно снижалось по сравнению со значениями нормы у мужчин в 1,5 раза, у женщин в 1,4 раза соответственно. Индекс, оценивающий состояние макрофагальной системы, – это соотношение нейтрофилов и моноцитов. При новой коронавирусной инфекции наблюдалось снижение нейтрофилов и повышение моноцитов/макрофагов при альтеративно-деструктивном процессе, вызванном воспалительным ответом на вирусную инвазию. При этом у пациентов с COVID-19 полученные данные свидетельствуют о повышении неспецифической резистентности организма.

Настораживают значения ИРО у больных COVID-19 обоих полов. В норме ИРО определяется от 50 до 100. Проведенный анализ данного параметра обнаружил его снижение у мужчин в 3,7 раза, у женщин в 3,8 раза относительно нижней границы нормы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения длительной детоксикационной терапии, поскольку, согласно литературным данным [5,12], у каждого второго

больного при величине ИРО ниже 50 развиваются различные осложнения, в том числе и синдром полиорганной недостаточности.

По результатам полученных данных оказалось, что более выраженные изменения значений индексов характерны для лиц мужского пола. Известно, что доля мужчин в структуре заболеваемости острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного SARS-CoV-2, и тяжелых исходах COVID-19 неизменно преобладала. Коэффициент летальности среди мужчин и женщин находился в диапазоне от 1,6 до 2,8 [13]. Эти различия, вероятно, связаны с гендерно-специфическим поведением, образом жизни, сопутствующими заболеваниями, генетическими и гормональными факторами, а также половыми различиями в биологических путях, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2 [13,14].

Таким образом, у больных COVID-19 с помощью интегральных лейкоцитарных индексов установлены наличие эндогенной интоксикации и значимая степень выраженности воспалительного ответа на вирусную инвазию. При этом у больных с коронавирусной инфекцией также наблюдалось снижение неспецифической резистентности и преобладание макрофагального иммунного ответа. Более выраженные изменения как в степени эндогенной интоксикации, так и уровня иммунологической реактивности, характерны для лиц мужского пола.

Сведения об авторах статьи:

Гребенникова Ирина Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: I.grebennikova@vrmgu.ru.

Лидохова Олеся Владимировна – к.биол.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: lidohova@rambler.ru.

Макеева Анна Витальевна – к.биол.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: makeeva81@mail.ru.

Болотских Владимир Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Бердинов Андрей Анатольевич – заведующий ковидным отделением БУЗ ВО ВОДКБ № 1. Адрес: 394024, г. Воронеж, ул. Бурденко, 1.

Савченко Андрей Пантелеевич – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части БУЗ ВО ВОДКБ № 1. Адрес: 394024, г. Воронеж, ул. Бурденко, 1.

Блинова Юлия Викторовна – врач-пульмонолог БУЗ ВО ВОДКБ № 1. Адрес: 394024, г. Воронеж, ул. Бурденко, 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Combined blood indexes of systemic inflammation as a mirror to admission to intensive care unit in COVID-19 patients: a multicentric study / D.A. Hamad [et al.] // *J. Epidemiol. Glob. Health.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 64-73.
2. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A.J. Rodriguez-Morales [et al.] // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 34. – P. 101623.
3. Показатель энтропии лейкоцитарной формулы крови при COVID-19 / И.В. Гребенникова [и др.] // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* – 2021. – № 86. – С. 18-23.
4. Клиническая характеристика пациентов COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т.В. Клыпа [и др.] // *Клиническая практика.* – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 14-28.
5. Лейкоцитарный индекс интоксикации в диагностике и контроле лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций: монография / В. К. Островский, С. В. Макаров, Ю. М. Свитич. – Ульяновск: УлГУ, 2018. – 114 с.
6. Геморрагический эндобронхиальный синдром в пульмонологической практике: данные бронхоскопии / М.Л. Штейнер [и др.] // *Врач.* – 2020. – Т. 31, № 7. – С. 36-40.
7. Саранчина, Ю.В. Оценка функционального состояния некоторых показателей иммунного ответа в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита: дис. ... канд. биол. наук. – Абакан, 2015. – 159 с.
8. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.
9. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. / Q. Ruan [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Электронный ресурс] / Временные методические рекомендации. Версия № 8 (03.09.2020). – 235 с. URL: <http://nasci.ru/?id=14570> (дата обращения 17.01.2022).
11. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis / P. Ji [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 2020. – Vol. 99, № 47. – P. e23315.
12. Карпунина, Т.И. Методические подходы к оценке цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при обтурации желчевыводящих путей различного генеза / Т.И. Карпунина, А.П. Годовалов, Ю.Б. Бусырев // *Медицинская иммунология.* – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 825-832.
13. Global Health 50/50. The Sex, Gender and COVID-19 Project [Электронный ресурс]. – 2020. URL: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project> (дата обращения 17.01.2022).
14. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers / T. Haitao [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2020. – Vol. 95, № 10. – P. 2189-2203.

REFERENCES

15. Hamad D.A. [et al.]. Combined blood indexes of systemic inflammation as a mirror to admission to intensive care unit in COVID-19 patients: a multicentric study. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2021;12(1):64-73. (in Engl.). doi: 10.1007/s44197-021-00021-5.
16. Rodriguez-Morales A.J. [et al.]. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020;34:101623. (in Engl.). doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
17. Grebennikova I.V. [et al.] The leukogram entropy in covid-19 / *Medical Scientific Bulluetin of Central Chernozemye.* 2021;(86):18-23. (in Russ.).
18. Klypa T.V. [et al.]. Clinical characteristics of patients admitted to an icu with COVID-19. predictors of the severe disease. *Klinicheskaya praktika (Clinical practice).* 2020;11(2):14-28 (in Russ.).
19. Ostrovskii V.K., Makarov S.V., Svitich Yu.M. Leikotsitarnyy indeks intoksikatsii v diagnostike i kontrole lecheniya ostrykh gnoino-destruktivnykh zabolevaniy raznykh lokalizatsii (Leukocyte index of intoxication in the diagnosis and control of treatment of acute purulent-destructive diseases of different localizations): [monogr.]. Ulyanovsk, UIGU; 2018. 114 p. (in Russ.).
20. Shteiner M.L. [et al.]. Hemorrhagic endobronchial syndrome in pulmonology practice: bronchoscopy findings. *Vrach.* 2020;(7):36-40. (in Russ.). doi: 10.29296/25877305-2020-07-06.
21. Saranchina Yu.V. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya nekotorykh pokazatelei immunnogo otveta v patogeneze helicobacter pylori-assotsiirovannogo khronicheskogo gastrita (Evaluation of the functional state of some indicators of the immune response in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis): dissertation. Abakan; 2015. 159 p. (in Russ.).
22. Zhou F. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. (in Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
23. Ruan Q. [et al.]. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. (in Engl.). doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
24. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) [Electronic resource] / Temporary guidelines. Version № 8 (03.09.2020). 235 p. URL: <http://nasci.ru/?id=14570> (accessed 17.01.2022). (in Russ.).
25. Ji P. [et al.]. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23315. (in Engl.). doi: 10.1097/MD.00000000000023315.
26. Karpunina T.I., Godovalov A.P., Busyrev Yu.B. Technical aspects of evaluating cytokine profile and leukocyte reaction in bile duct obturation of different origin. *Meditinskaya Immunologiya.* 2018;20(6):825-832. (in Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-825-832.
27. Global Health 50/50. The Sex, Gender and COVID-19 Project [Electronic resource]. 2020. URL: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project> (accessed 17.01.2022). (in Engl.).
28. Haitao T. [et al.]. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin. Proc.* 2020;95(10):2189-2203. (in Engl.). doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024.