

^{1,2}Шапошников Б.С., ¹Обедин А.Н., ¹Голубева М.В., ^{1,3}Быков Ю.В., ¹Ишкова Н.М., ¹Мусаелян О.А.

**СОДЕРЖАНИЕ D-ДИМЕРА И ТРОМБОЦИТОВ КАК ПРЕДИКТОРОВ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ КРИТИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19:
ОДНОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

²ГБУЗ Ставропольского края «Изобильненская районная больница» Министерства
здравоохранения РФ, 356146, Россия, Ставропольский край, г. Изобильный, ул. Колхозная, 2;

³ГБУЗ Ставропольского края «Детская краевая клиническая больница»
Министерства здравоохранения РФ, 355029, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко 3

Резюме.

Целью исследования являлась комплексная оценка уровней D-димера и тромбоцитов (ТРБ) у пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19, с последующим анализом их корреляции с выраженностью воспалительной реакции и тяжестью заболевания, а также определением суток пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ассоциированных с наибольшим риском неблагоприятного исхода.

Материалы и методы. Обследованы 70 человек: группа исследования – 50 пациентов с COVID-19 (возраст 45,5 [32–48] лет) и группа контроля – 20 здоровых добровольцев (возраст 42,5 [34–47,5] лет). Группа исследования была разделена на две подгруппы: тяжелое течение (I подгруппа, выжившие, n = 30) и критическое течение (II подгруппа, умершие, n = 20). В венозной крови у пациентов с COVID-19 определяли содержание D-димера, ТРБ, лейкоцитов (ЛЕЙК) и С-реактивного белка (СРБ) на 3, 5, 7, 10 и 16 сутки заболевания; в контрольной группе исследование проводилось однократно. Оценивались респираторный индекс (РИ) и его корреляция с показателями D-димера и ТРБ. Дополнительно анализировалась корреляция между показателями ЛЕЙК/СРБ и D-димера/ТРБ. Для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, тест ANOVA, корреляцию по Спирмену и ROC-анализ.

Результаты. Обнаружено повышение уровня D-димера с максимальными значениями в подгруппе умерших пациентов на 10-е сутки заболевания ($2,36 \pm 0,11$ нг/мл; $p < 0,001$). В этой же контрольной точке у пациентов II подгруппы отмечено минимальное количество ТРБ ($107,05 \pm 5,07 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$).

Установлена значимая корреляция между высокими уровнями D-димера и тромбоцитопенией по сравнению с корреляцией между повышением ЛЕЙК и СРБ. Также выявлена связь между изменениями D-димера/ТРБ и респираторным индексом на 7-е и 10-е сутки заболевания в группе умерших пациентов.

По результатам ROC-анализа определены оптимальные прогностические точки отсечения для летального исхода: для D-димера – $>1,41$ нг/мл, для ТРБ – $<126,0 \times 10^9/\text{л}$ на 7-е сутки заболевания.

Заключение. Высокие уровни D-димера и тромбоцитопения на фоне системной воспалительной реакции указывают на наличие тромбовоспаления и коагулопатии у пациентов с критическим течением COVID-19, что является прогностически неблагоприятным фактором. Повышение уровня D-димера $> 1,41$ нг/мл и снижение числа тромбоцитов $<126,0 \times 10^9/\text{л}$ на 7-е сутки нахождения в ОРИТ могут служить предикторами летального исхода при критическом течении COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, критическое течение, D-димер, тромбоцитопения, лейкоциты, С-реактивный белок, прогнозирование летального исхода

^{1,2}Shaposhnikov B.S., ¹Obedin A.N., ¹Golubeva M.V., ^{1,3}Bykov Yu.V., ¹Ishkova N.M., ¹Musaelyan O.A.

THE CONTENT OF D-DIMER AND PLATELETS AS PREDICTORS OF AN UNFAVORABLE OUTCOME IN THE CRITICAL COURSE OF COVID-19: A SINGLE-CENTER PROSPECTIVE STUDY

¹Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, Russia, 355017;²Izobilnenskaya District Hospital, 2 Kolkhoznaya St., Izobilny, Stavropol Territory, Russia, 356146³Stavropol Regional Children's Clinical Hospital, 3 Semashko St., Stavropol, Russia, 355002

Abstract.

Research Objective. The aim of this study is to comprehensively assess D-dimer and platelet (PLT) levels in patients with severe and critical COVID-19, analyze their correlation with the intensity of the inflammatory response and disease severity, and identify the days of stay in the intensive care unit (ICU) associated with the highest risk of unfavorable outcomes.

Materials and Methods. A total of 70 individuals were examined: the study group included 50 COVID-19 patients (age 45,5 [32–48] years), and the control group consisted of 20 healthy volunteers (age 42,5 [34–47.5] years). The study group was further divided into two subgroups: severe course (Subgroup I, survivors, $n = 30$) and critical course (Subgroup II, deceased, $n = 20$). Venous blood levels of D-dimer, PLT, leukocytes (WBC), and C-reactive protein (CRP) were measured in COVID-19 patients on days 3, 5, 7, 10, and 16 of the disease, while the control group was assessed once. The respiratory index (RI) and its correlation with D-dimer and PLT levels were evaluated in the study group. Additionally, correlations between WBC/CRP and D-dimer/PLT levels were analyzed. Statistical analysis was performed using Student's *t*-test, ANOVA, Spearman's correlation, and ROC analysis.

Results. Elevated D-dimer levels were observed, with peak values in the deceased subgroup on day 10 ($2,36 \pm 0,11$ ng/mL; $p < 0,001$). At the same time point, Subgroup II exhibited the lowest PLT counts ($107,05 \pm 5,07 \times 10^9/L$; $p < 0,001$). A significant correlation was found between high D-dimer levels and thrombocytopenia compared to elevated WBC and CRP levels, as well as between D-dimer/PLT and RI on days 7 and 10 in the deceased subgroup. ROC analysis identified optimal prognostic cut-off values for mortality: D-dimer $> 1,41$ ng/mL and PLT $< 126,0 \times 10^9/L$ on day 7 of the disease.

Conclusion. High D-dimer levels and thrombocytopenia in the setting of systemic inflammation indicate thromboinflammation and coagulopathy in critically ill COVID-19 patients, serving as unfavorable prognostic markers. A D-dimer level $> 1,41$ ng/mL and PLT count $< 126,0 \times 10^9/L$ by day 7 of ICU admission may predict fatal outcomes in critical COVID-19 cases.

Keywords: COVID-19, critical course, D-dimer, thrombocytopenia, leukocytes, C-reactive protein, mortality prediction

Введение.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – инфекционное заболевание с широким спектром проявлений (от бессимптомной клинической картины до тяжелой острой дыхательной недостаточности с острым респираторным дистресс-синдромом), часто приводящее к дисфункции органов и систем и летальному исходу [1–3]. На фоне COVID-19 возникает мощная воспалительная реакция, которая является ведущим звеном в патогенезе данного заболевания [3, 4]. Цитокины и хемокины, вырабатываемые в условиях воспалительного процесса («цитокиновый шторм»), активируют сосудистые эндотелиальные клетки, вызывая повреждение эндотелия и протромботическое состояние, которое часто называют «коагулопатией, связанной с COVID-19» [5].

При COVID-19 кровотечение развивается достаточно редко, в отличие от классического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), в том числе при сепсисе [4]. Выраженность коагулопатии на фоне COVID-19, скорее всего, связана именно с тяжестью заболевания [4]. Хотя патогенез коагулопатии при данной острой инфекции точно неизвестен, считается, что она возникает в результате «тромботического воспаления» [4]. Вирус SARS-CoV-2 не обладает прямым прокоагулянтным действием; коагулопатия является результатом тяжелой

воспалительной реакции и повреждения эндотелия при COVID-19 [6].

У пациентов с COVID-19 часто выявляется микрососудистый тромбоз легочных сосудов и другой сосудистой сети в результате активации тромбовоспаления, что способствует развитию полиорганной недостаточности и высокой смертности [4, 5]. Нарушение коагуляции при данной инфекции проявляется повышением уровней фибриногена и D-димера, а также тромбоцитопенией [6]. Параллельно выявляется системная воспалительная реакция за счёт повышения уровня лейкоцитов (ЛЕЙК) и С-реактивного белка (СРБ) [3, 7]. Некоторые из воспалительных биомаркеров, а также маркеры коагулопатии в крови связаны с неблагоприятными клиническими исходами и служат надёжными прогностическими предикторами при COVID-19 [7, 8].

Сывороточный D-димер является продуктом распада фибрина [5], повышенные концентрации которого сигнализируют о фибринолизе и тромбозе [9]. Тест на D-димер не является специфическим: его уровень повышается у пациентов при пневмонии, сепсисе, злокачественных новообразованиях, в послеоперационном периоде и беременности [4, 9]. Сообщалось о повышении уровня D-димера у 3,75–68,0% пациентов с COVID-19 на фоне коагулопатии [2]. По некоторым данным, высокий уровень D-димера связан с достоверным увеличением летальности и может являться прогностическим маркером неблагоприятного исхода при данном заболевании [6, 10].

Тромбоциты (ТРБ) не только играют важную роль в гомеостазе, но и отвечают за многие противовоспалительные и защитные механизмы [3]. Активация тромбоцитарного роста на фоне системной воспалительной реакции играет решающую роль в патогенезе COVID-19 [4]. Известно, что тромбоцитопения, один из наиболее распространённых клинических признаков COVID-19, наблюдается примерно у 5–40% пациентов (частота варьируется в зависимости от тяжести заболевания) и связана с неудовлетворительным прогнозом [6, 11]. Стимуляция ТРБ и снижение их количества в результате апоптоза могут использоваться для определения тяжести и прогноза COVID-19 [1]. Пациенты, у которых при COVID-19 развилась тромбоцитопения, имели более высокую тяжесть заболевания и риск летального исхода [6, 10].

Цель исследования: комплексная оценка уровней D-димера и тромбоцитов (ТРБ) у пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19, с последующим анализом их корреляции с выраженностью воспалительной реакции и тяжестью заболевания, а также определением суток пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ассоциированных с наибольшим риском неблагоприятного исхода.

Материал и методы.

В исследуемую группу были включены 50 пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19 (26 мужчин и 24 женщины, средний возраст – 45,5 [32–48] лет). В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 42,5 [34–47,5] лет). Пациенты исследуемой группы были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжёлым течением COVID-19. При поступлении осуществлялся подсчёт частоты дыхательных движений (ЧДД), определялись уровень парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2), фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2), сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке (SpO_2). Далее рассчитывался респираторный индекс (РИ) по формуле PaO_2/FiO_2 (мм рт. ст.) [12]. За референсные значения РИ принимались показатели 350–400 мм рт. ст. Оценка РИ проводилась в первый день госпитализации в ОРИТ (на третьи сутки от начала заболевания), а затем на пятые, седьмые и десятые сутки заболевания.

Всем пациентам при поступлении выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки для определения степени поражения лёгких, которую оценивали по «Эмпирической визуальной шкале» (0–4) [13]. В дальнейшем, в зависимости от тяжести течения и исхода заболевания, пациенты исследуемой группы были подразделены на две подгруппы:

- I подгруппа – выжившие пациенты (тяжёлое течение; $n = 30$);
- II подгруппа – умершие пациенты (критическое течение; $n = 20$).

Летальный исход у всех пациентов II подгруппы был зарегистрирован на 11–12-е сутки пребывания в ОРИТ.

Все пациенты исследуемой группы с момента госпитализации получали терапию согласно «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 2021 года) [14], включавшую:

- антибиотики (цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки);
- глюкокортикостероиды (дексаметазон 20 мг/сутки);
- противовирусные препараты (арбидол 200 мг 4 раза в сутки);
- муколитики;
- детоксикационную и инфузионную терапию (глюкозо-солевые растворы в объёме на 15–20% меньшем от суточной потребности в жидкости);
- при выявлении коагулопатии назначались антикоагулянты (эноксапарин 0,4 мл 1–2 раза в сутки);
- с седьмых суток заболевания в терапию добавлялся метилпреднизолон (метипред) по 500 мг в сутки через день. У пациентов II подгруппы, у которых летальный исход был зарегистрирован на 11–12-е сутки пребывания в ОРИТ, перевод на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) осуществлялся за 2–3 дня до смерти.

Критерии включения в исследуемую группу:

1. Положительный результат теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 по данным иммуноферментного анализа при госпитализации.
2. ЧДД > 30 раз в минуту вне респираторной поддержки, РИ < 350 мм рт. ст., степень поражения лёгочной ткани по данным КТ 3–4, что требует госпитализации в ОРИТ.
3. Отсутствие приёма до госпитализации любых лекарственных препаратов, влияющих на патогенез COVID-19 (глюкокортикостероиды, антибиотики, противовоспалительные средства).
4. Госпитализация на третьи сутки от начала заболевания.
5. Отсутствие назначения антикоагулянтов за время пребывания в ОРИТ.
6. Возраст пациентов от 30 до 50 лет.
7. Согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследуемой группы:

1. Любая сопутствующая острая или хроническая патология, сопровождающаяся воспалительной реакцией и/или коагулопатией.
2. Отказ от участия в исследовании.
3. Возраст менее 30 или более 50 лет.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Отсутствие антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови по данным иммуноферментного анализа.
2. Отсутствие острой или хронической патологии, сопровождающейся воспалительной реакцией и/или коагулопатией.
3. Возраст от 30 до 50 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

1. Отказ от участия в исследовании.
2. Возраст менее 30 или более 50 лет.

Определение концентраций D-димера (нг/мл), тромбоцитов (ТРБ, $10^9/\text{л}$), лейкоцитов (ЛЕЙК, $10^9/\text{л}$) и С-реактивного белка (СРБ, г/л) у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проводилось в первый день поступления в стационар (на третьи сутки от начала заболевания), а затем на 5-е, 7-е и 10-е сутки болезни. Дополнительно исследовались уровни D-димера, ТРБ, ЛЕЙК и СРБ на 16-е сутки заболевания у выживших пациентов (I подгруппа). У добровольцев контрольной группы забор крови для определения концентраций исследуемых маркеров осуществлялся однократно в плановом порядке.

Определение исследуемых показателей проводили в венозной крови: концентрацию D-димера измеряли на автоматическом коагулометре с оптическим способом регистрации Sysmex CA-560; содержание СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Clima MC-15. Подсчет лейкоцитов и тромбоцитов осуществляли с использованием гематологического анализатора

Sysmex XN-1000.

Статистический анализ данных проводился с использованием программ StatTech v. 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия) и MedCalc (версия 23.1.7). Соответствие распределения показателей нормальному закону проверялось с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением описывались с использованием средних арифметических значений (M) и стандартной ошибки средней (m). В случае ненормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q25$ – $Q75$).

Сравнение двух групп по количественным показателям при нормальном распределении и равенстве дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. При сравнении трёх групп при нормальном распределении использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными признаками с нормальным распределением оценивались с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Оценка силы корреляции проводилась по шкале Чеддока.

Предиктивная аналитика выполнялась методами ROC-анализа: рассчитывались площадь под ROC-кривой (AUROC) с 95% доверительным интервалом (ДИ), оптимальные точки отсечения (cut-off), чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Особый интерес представляла точка cut-off с максимальным индексом Йодена (index J), отражающая наилучшее соотношение чувствительности и специфичности. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СтГМУ, протокол № 134 от 17 апреля 2024 года. Со стороны всех пациентов было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение.

Как показал проведённый анализ, у пациентов из исследуемой группы отмечались проявления как коагулопатии, так и воспалительной реакции (табл. 1). Что касается содержания D-димера, его количество в сыворотке крови было выше у пациентов II подгруппы уже в первый день госпитализации (на третьи сутки заболевания) по сравнению с выжившими пациентами: $0,82 \pm 0,04$ нг/мл и $0,45 \pm 0,03$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). В дальнейшем отмечался умеренный рост показателей D-димера у пациентов I подгруппы, тогда как в подгруппе умерших рост был более выраженным, с максимальными значениями на десятые сутки заболевания, достигавшими $2,36 \pm 0,11$ нг/мл, что было выше как по сравнению с контролем, так и с показателями у выживших пациентов на той же контрольной точке ($p < 0,001$).

Тромбоцитопения у пациентов из исследуемой группы регистрировалась уже с момента госпитализации (третьи сутки заболевания; табл. 1). Интересно, что уровень тромбоцитов у выживших пациентов в первый день пребывания в ОРИТ ($184,76 \pm 9,68 \times 10^9/\text{л}$) был ниже, чем у умерших пациентов ($220,2 \pm 11,24 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). В дальнейшем у пациентов I подгруппы уровень тромбоцитов оставался относительно стабильным, с тенденцией к увеличению на шестнадцатые сутки заболевания ($220,66 \pm 12,73 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). У умерших пациентов наблюдалась тенденция к прогрессирующему снижению числа тромбоцитов в процессе пребывания в ОРИТ, с минимальными значениями на десятые сутки заболевания ($107,05 \pm 5,07 \times 10^9/\text{л}$), за несколько дней до летального исхода.

Выраженность воспалительной реакции оценивалась по уровню лейкоцитов. Уже на пятые сутки заболевания уровень лейкоцитов был повышен у выживших пациентов ($8,06 \pm 0,68 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с умершими пациентами, у которых среднее значение было ниже ($5,55 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,0077$). В дальнейшем уровень лейкоцитов увеличивался в обеих подгруппах, достигая максимальных значений у умерших пациентов на десятые сутки заболевания ($12,82 \pm 0,59 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). Следует отметить, что у выживших пациентов уровень лейкоцитов продолжал возрастать вплоть до последней контрольной точки, составив на шестнадцатые сутки заболевания $13,77 \pm 0,83 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$).

Повышенное содержание СРБ отмечалось с первого дня пребывания в ОРИТ у пациентов обеих подгрупп: $16,21 \pm 1,12$ г/л у выживших и $16,03 \pm 0,92$ г/л у умерших, что значительно превышало

значения в контрольной группе ($p < 0,001$). В дальнейшем у пациентов I подгруппы наблюдалось постепенное увеличение уровня СРБ с максимальными показателями на седьмые и десятые сутки заболевания, с последующим снижением на шестнадцатые сутки ($14,05 \pm 3,10$ г/л; $p < 0,001$). У умерших пациентов максимальные значения СРБ были выявлены на седьмые ($31,0 \pm 0,3$ г/л; $p < 0,001$) и десятые ($30,28 \pm 0,95$ г/л; $p < 0,001$) сутки заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Содержание D-димера, ТРБ, ЛЕЙК и СРБ между исследуемой группой и контролем и корреляционный анализ по Пирсону между содержанием D-димера, ТРБ и показателями РИ у пациентов исследуемой и контрольной групп

Содержание исследуемых показателей	Исследуемая группа (n = 50) D-димер (пг/мл)ТРБ (10 ⁹ /л), ЛЕЙК (10 ⁹ /л) и СРБ (г/л)		Контрольная группа (n = 20)	Исследуемая группа (n = 50) РИ (PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. столба)			
	1 подгруппа (выжившие, n = 30)	2 подгруппа (умершие, n = 20)		1 подгруппа (выжившие, n = 30)	2 подгруппа (умершие, n = 20)		
<i>D-димер (нг/мл)</i>							
3 сутки	0,45 ± 0,03 ^{А,Б}	0,82 ± 0,04 ^{В,*}	0,24 ± 0,02	325,26 ± 12,31	325,26 ± 12,31		
5 сутки	0,43 ± 0,01 ^{А,Б}	1,01 ± 0,04 ^{В,*}		266,81 ± 15,82	263,84 ± 14,01		
7 сутки	0,49 ± 0,01 ^{А,Б}	1,43 ± 0,06 ^{В,*,J,X}		231,00 ± 15,56	215,95 ± 10,92 ^{С,X}		
10 сутки	0,68 ± 0,03 ^{А,Б}	2,36 ± 0,11 ^{В,*, L,X}		294,90 ± 13,36	89,47 ± 11,23 ^{D,X}		
16 сутки	0,55 ± 0,046 ^{А,Б}	—		437,83 ± 2,8	—		
<i>ТРБ (10⁹/л)</i>							
3 сутки	184,76 ± 9,68 ^{Г,Д}	220,2 ± 11,24 ^{Е,**}	305,11 ± 20,88	325,26 ± 12,31	325,26 ± 12,31		
5 сутки	189,13 ± 12,01 ^Д	218,1 ± 8,60 ^{Е,**}		266,81 ± 15,82	263,84 ± 14,01		
7 сутки	192,76 ± 8,84 ^{Г,Д}	111,0 ± 5,0 ^{Е,**, R,X}		231,00 ± 15,56	215,95 ± 10,92 ^{F,X}		
10 сутки	182,43 ± 12,15 ^{Г,Д}	107,05 ± 5,07 ^{Е,**, S,X}		294,90 ± 13,36	89,47 ± 11,23 ^{G,X}		
16 сутки	220,66 ± 12,73 ^{Г,Д}	—		437,83 ± 2,8	—		
<i>ЛЕЙК (10⁹/л)</i>							
3 сутки	4,79 ± 0,48	4,07 ± 0,25 ^{Л,***}	6,57 ± 0,25				
5 сутки	8,06 ± 0,68 ^Ж	5,55 ± 0,44 ^{М,***}					
7 сутки	9,89 ± 0,74 ^З	11,9 ± 0,43 ^{Л,***}					
10 сутки	10,49 ± 0,53 ^{И,К}	12,82 ± 0,59 ^{Л,***}					
16 сутки	13,77 ± 0,83 ^К	—					
<i>СРБ (г/л)</i>							
3 сутки	16,21 ± 1,12 ^О	16,03 ± 0,92 ^{П,****}	3,06 ± 0,21				
5 сутки	18,52 ± 1,45 ^О	15,4 ± 1,49 ^{П,****}					
7 сутки	23,67 ± 1,26 ^{И,О}	31,0 ± 0,3 ^{П,****}					
10 сутки	23,5 ± 1,76 ^{И,О}	30,28 ± 0,95 ^{П,****, T,X}					
16 сутки	14,05 ± 3,10 ^О	—					

А – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по D-димеру ($p < 0,001$);

Б – достоверность по критерию Стьюдента между 1 подгруппой и контролем по D-димеру ($p < 0,001$);

В – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по D-димеру ($p < 0,001$);

***** – достоверность по тесту ANOVA между тремя группам исследования по D-димеру ($p < 0,001$);

Г – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по ТРБ ($p < 0,001$);

Д – достоверность по критерию Стьюдента между 1 подгруппой и контролем по ТРБ ($p < 0,001$);

Е – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по ТРБ ($p < 0,001$);

****** – достоверность по тесту ANOVA между тремя группам исследования по ТРБ ($p < 0,001$);

Ж – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по ЛЕЙК ($p = 0,0077$);

З – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по ЛЕЙК ($p = 0,0374$);

И – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппами по ЛЕЙК ($p = 0,0060$);

К – достоверность по критерию Стьюдента между 1 подгруппой и контролем по ЛЕЙК ($p < 0,001$);

Л – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по ЛЕЙК ($p < 0,001$);

М – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по ЛЕЙК ($p = 0,0438$);

*** – достоверность по тесту ANOVA между тремя группам исследования по ЛЕЙК ($p < 0,001$);

Н – достоверность по критерию Стьюдента между 1 и 2 подгруппой по СРБ ($p < 0,001$);

О – достоверность по критерию Стьюдента между 1 подгруппой и контролем по СРБ ($p < 0,001$);

П – достоверность по критерию Стьюдента между 2 подгруппой и контролем по СРБ ($p < 0,001$);

**** – достоверность по тесту ANOVA между тремя группам исследования по СРБ ($p < 0,001$).

^x – достоверно значимая корреляционная связь;

С – отрицательная корреляционная связь между D-димером и РИ на 7 сутки заболевания ($R = -0,4223$; $p < 0,001$);

D – отрицательная корреляционная связь между D-димером и РИ на 10 сутки заболевания ($R = -0,471$; $p < 0,001$);

F – положительная корреляционная связь между ТРБ и РИ на 7 сутки заболевания ($R = 0,394$; $p < 0,001$);

G – положительная корреляционная связь между ТРБ и РИ на 10 сутки заболевания ($R = 0,493$; $p < 0,001$);

J – положительная корреляционная связь между D-димером и ЛЕЙК на 7 сутки заболевания ($R = 0,689$; $p < 0,001$);

L – положительная корреляционная связь между D-димером и СРБ на 10 сутки заболевания ($R = 0,488$; $p < 0,001$);

R – отрицательная корреляционная связь между ТРБ и СРБ на 7 сутки заболевания ($R = -0,594$; $p < 0,001$);

S – отрицательная корреляционная связь между ТРБ и ЛЕЙК на 10 сутки заболевания ($R = -0,395$; $p < 0,001$);

T – отрицательная корреляционная связь между ТРБ и СРБ на 10 сутки заболевания ($R = -0,441$; $p < 0,001$).

Проведённый корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона выявил наличие статистически значимых взаимосвязей между высокими уровнями D-димера, развитием тромбоцитопении и снижением респираторного индекса (РИ) на ряде контрольных точек, причём исключительно в группе умерших пациентов (см. табл. 1).

Так, на 7-е и 10-е сутки заболевания была установлена слабая отрицательная корреляция между повышением концентрации D-димера и снижением значений РИ: $R = -0,422$ ($p < 0,001$) и $R = -0,471$ ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того, выявлена слабая положительная корреляция между уменьшением количества тромбоцитов и снижением РИ на 7-е ($R = 0,394$; $p < 0,001$) и 10-е сутки ($R = 0,493$; $p < 0,001$) заболевания.

Последующий корреляционный анализ по Пирсону выявил значимую связь между повышенными показателями D-димера, тромбоцитопенией и выраженностью воспалительной реакции, однако данная связь была статистически значима только в подгруппе пациентов с критическим течением заболевания (табл. 1).

На 7-е сутки заболевания у пациентов II подгруппы была выявлена средняя положительная корреляция между высокими уровнями D-димера и повышенными показателями ЛЕЙК ($R = 0,689$; $p < 0,001$). На 10-е сутки заболевания была обнаружена слабая положительная корреляция между концентрацией D-димера и уровнем ЛЕЙК ($R = 0,488$; $p < 0,001$).

Кроме того, на 7-е и 10-е сутки заболевания был зафиксирован значимый отрицательный корреляционный эффект между низким уровнем ТРБ и высоким уровнем СРБ, с коэффициентами корреляции $R = -0,594$ ($p < 0,001$) и $R = -0,441$ ($p < 0,001$) соответственно.

Дополнительно, на 10-е сутки заболевания выявлена слабая отрицательная корреляция между низкими значениями ТРБ и повышенными уровнями СРБ ($R = -0,395$; $p < 0,001$).

Выполненный ROC-анализ выявил значимость высоких концентраций D-димера во всех контрольных точках (сутки заболевания) в качестве прогностических предикторов неблагоприятного исхода у умерших пациентов с COVID-19. Так, для среднего содержания сывороточного D-димера точка отсечения (cut-off) ROC-кривых во II подгруппе была максимальной по индексу Йодена на 7 сутки заболевания (рис. 1) и составила более 1,41 нг/мл: AUC – 1,0 ($p < 0,001$); Se: 100% (95% CI 83,2–100) и Sp: 100% (95% CI 88,4–100). На 10 сутки заболевания точка отсечения по D-димеру составила более 2,09 нг/мл: AUC – 0,993 ($p < 0,001$); Se: 95% (95% CI 75,1–99,9) и Sp: 99,5% (95% CI 88,5–100); на 5 сутки $> 0,76$ нг/мл: AUC – 0,996 ($p < 0,001$); Se: 99% (95% CI 83,2–99,9) и Sp: 93,3% (95% CI 77,9–99,2). На 3 сутки заболевания точка отсечения по среднему содержанию показала минимальную, хотя

и достоверную прогностическую ценность, которая была равна $> 0,64$ нг/мл: AUC – 0,718 ($p < 0,001$); Se: 90% (95% CI 68,3–98,9) и Sp: 80% (95% CI 61,4–92,2).

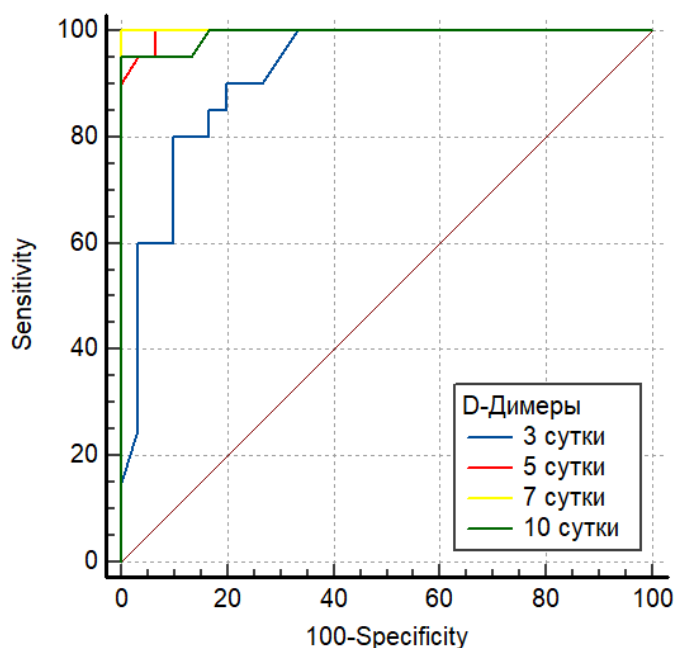


Рисунок 1. ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность D-димеров на 3, 5, 7 и 10 сутки заболевания при прогнозировании летального исхода

Что касается ROC-анализа по выраженности тромбоцитопении и риску летального исхода, то максимальная точка отсечения («cut-off») во II подгруппе по индексу Йодена была зафиксирована на 7 сутки заболевания (рис. 2) и составила $<126 \times 10^9/\text{л}$: AUC = 0,938 ($p < 0,001$); Se = 95% (95% CI 75,1–99,9) и Sp = 93,3% (95% CI 77,9–99,2). На 10 сутки заболевания точка отсечения по ТРБ была равна $<110 \times 10^9/\text{л}$: AUC = 0,872 ($p < 0,001$); Se = 85% (95% CI 62,1–96,8) и Sp = 83,3% (95% CI 65,3–94,4); на 3 сутки $<204 \times 10^9/\text{л}$: AUC = 0,736 ($p < 0,001$); Se = 65% (95% CI 40,8–84,6) и Sp = 80% (95% CI 61,4–92,3). На 5 сутки заболевания точка отсечения по средним значениям ТРБ показывала минимальную, но достоверную прогностическую ценность, которая составила $<197 \times 10^9/\text{л}$: AUC = 0,727 ($p = 0,0018$); Se = 90% (95% CI 68,3–98,8) и Sp = 56,67% (95% CI 37,4–74,5).

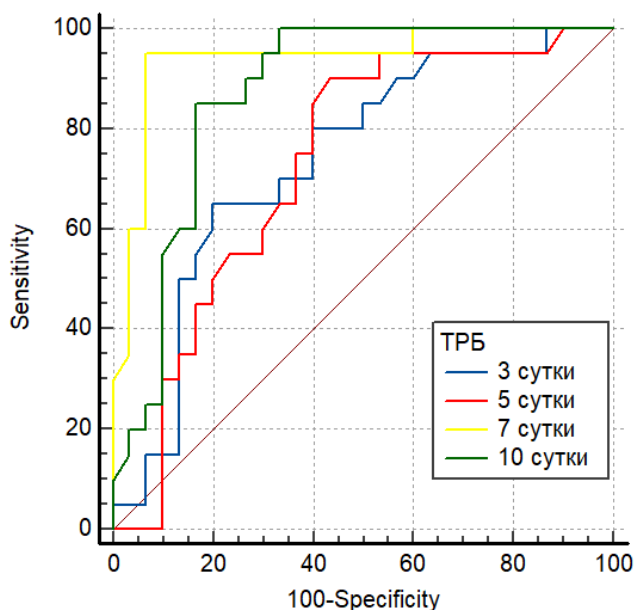


Рисунок 2. ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность ТРБ на 3, 5, 7 и 10 сутки заболевания при прогнозировании летального исхода

Полученные результаты данного исследования в целом подтверждают данные, опубликованные разными авторами, которые конкретно занимались этой проблематикой. Обнаруженные проявления выраженной воспалительной реакции, связанные с повышением ЛЕЙК и СРБ на фоне COVID-19, являются хорошо известным фактом, который был отмечен и другими исследователями [15, 16]. Показано, что выраженность лейкоцитоза и высоких концентраций СРБ выше при тяжелом течении COVID-19 у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, и в целом эти показатели связаны с неблагоприятными исходами [15, 16]. Вполне вероятно, что выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов в ответ на вирус SARS-CoV-2 вызывает апоптоз в эндотелиальных клетках, что приводит к микрососудистому тромбозу и тромбообразованию в легких, а также способствует развитию коагулопатии [15].

Выявленные в нашем исследовании высокие уровни D-димера и проявления тромбоцитопении у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 в целом согласуются с результатами, полученными в других работах [2, 10, 17–19]. Показано, что повышенные концентрации D-димера являются надежным прогностическим маркером внутрибольничной смертности у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ [2, 10]. Y. Yao и соавторы продемонстрировали значительную корреляцию между высокими уровнями D-димера в сыворотке крови и тяжестью течения заболевания, оцененной по площади пораженных легких на КТ грудной клетки и показателям РИ [2].

Тромбоцитопения также распространена у пациентов с COVID-19 и связана с повышенным риском внутрибольничной смертности [17]. Чем ниже уровень ТРБ, тем выше риск летального исхода [17]. Показано, что при низком количестве ТРБ риск развития тяжелого течения процесса увеличивается почти в 5 раз [7]. По данным Q. Yang и соавторов, у пациентов с COVID-19 была выявлена отрицательная корреляция между низким количеством ТРБ и смертностью в ОРИТ [18]. По мнению некоторых авторов, важна именно одновременная оценка как D-димера, так и ТРБ, что может быть более надежными предсказательными маркерами коагулопатии и летального исхода у пациентов с COVID-19, не имеющих сопутствующих заболеваний [19].

Заключение.

Обнаруженные высокие значения показателей D-димера и наличие тромбоцитопении на фоне системной воспалительной реакции указывают на проявления тромбовоспаления и коагулопатии у пациентов с критическим течением COVID-19, что является неблагоприятным прогностическим фактором. Повышение значений D-димера ($> 1,41$ нг/мл) и снижение количества ТРБ ($< 126 \times 10^9/\text{л}$) на 7-й день пребывания в ОРИТ могут служить предикторами летального исхода при критическом течении COVID-19.

Выводы исследования являются предварительными. Работа имеет определённые ограничения, такие как отсутствие методов рандомизации и ослепления. Необходимы дальнейшие исследования в этой области с использованием более строгих критериев доказательной медицины.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

14.01.20. – Анестезиология и реаниматология.

Сведения о вкладе авторов.

Шапошников Б.С. – интерпретация данных, участие в разработке дизайна, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (40%);

Обедин А.Н. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (15%).

Голубева М.В. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (15%).

Быков Ю.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Ишкова Н.М. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Мусаелян О.А. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Список литературы:

1. Barrett T.J., Bilaloglu S., Cornwell M. et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021. 19. 3139–3153. DOI: 10.1111/jth.15534.
2. Yao Y., Cao J., Wang Q. et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care.* 2020. 8. 49. DOI: 10.1186/s40560-020-00466-z
3. Çelik O., Laloğlu E., Çelik N. The role of platelet large cell ratio in determining mortality in COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore).* 2024. 103 (18). 38033. DOI: 10.1097/MD.00000000000038033.
4. Tahmaz A., Keskin A.S., Kizilates F. A Prognostic Marker in COVID-19 Disease Severity and Mortality: D-Dimer/Platelet Ratio. *Cureus.* 2023. 15 (5). 39580. DOI: 10.7759/cureus.39580.
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020. 383. 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
6. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021. 88 (1). 15–27. DOI: 10.1159/000512007.
7. Костинов М.П., Чжан Чэнь, Храпунова И.А. и др. Динамика показателей тромбоцитов и D-димера вакцинированных лиц, заболевших COVID-19, по сравнению с не иммунизированными против этой инфекции. *Российский иммунологический журнал* 2023. 26 (4). 627–632. DOI: 10.46235/1028-7221-13983-TDC.
8. Cekic D., Issever K., Genc A.C. et al. Association of C-reactive Protein/Albumin, Procalcitonin/Albumin, Platelet/Lymphocyte, and Lymphocyte/Monocyte Ratio with Mortality in Hospitalised COVID-19 Patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022. 32. 1191–1195. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.09.1191
9. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020. 13. 1265–1275. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.
10. Elkhailifa A.M. D-dimer as a predictive and prognostic marker among COVID-19 patients. *Saudi Med J.* 2022. 43 (7). 723–729. DOI: 10.15537/smj.2022.43.7.20220213.
11. Shahri M.K., Niazkar H.R., Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: a puzzle with many missing pieces. *Int J Lab Hematol.* 2021. 43. 160–168. DOI: 10.1111/ijlh.13412.
12. Светлицкая О.И., Канус И.И. Респираторная поддержка пациентов с острым повреждением легких. *Новости хирургии.* 2014. 22 (4). 474–480.
13. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких.* 2020. 98 (6). 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.
14. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021).
15. Yamada T., Wakabayashi M., Yamaji T. et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020. 509. 235–243. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.008.
16. Ji P., Zhu J., Zhong Z. et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020. 99 (47). 23315. DOI: 10.1097/MD.00000000000023315.
17. Yang X., Yang Q., Wang Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022(a). 18 (6). 1469–1472. DOI: 10.1111/jth.14848.
18. Yang Q., Gao J., Zeng X. et al. Relationship Between Platelet Count and In-hospital Mortality in Adult Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 (b). 9. 802412. DOI: 10.3389/fmed.2022.802412.
19. Eslamifar Z., Behzadifard M., Zare Z. Investigation of homocysteine, D-dimer and platelet count levels as potential predictors of thrombosis risk in COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem.* 2025. 480 (1). 439–444. DOI: 10.1007/s11010-024-04967-5.

References:

1. Barrett T.J., Bilaloglu S., Cornwell M. et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021. 19. 3139–3153. DOI: 10.1111/jth.15534.
2. Yao Y., Cao J., Wang Q. et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care.* 2020. 8. 49. DOI: 10.1186/s40560-020-00466-z
3. Çelik O., Laloğlu E., Çelik N. The role of platelet large cell ratio in determining mortality in COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore).* 2024. 103(18). 38033. DOI: 10.1097/MD.00000000000038033.
4. Tahmaz A., Keskin A.S., Kizilates F. A Prognostic Marker in COVID-19 Disease Severity and Mortality: D-Dimer/Platelet Ratio. *Cureus.* 2023. 15(5). 39580. DOI: 10.7759/cureus.39580.
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020. 383. 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
6. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021. 88(1). 15-27. DOI: 10.1159/000512007.
7. Kostinov M.P., Zhang Chen, Khrapunova I.A. and others. The dynamics of platelet counts and D-dimer in vaccinated individuals with COVID-19 compared with those who were not immunized against this infection. *Russian Journal of Immunology* 2023. 26(4). 627-632. DOI: 10.46235/1028-7221-13983-TDC
8. Cekic D., Issever K., Genc A.C. et al. Association of C-reactive Protein/Albumin, Procalcitonin/Albumin, Platelet/Lymphocyte, and Lymphocyte/Monocyte Ratio with Mortality in Hospitalised COVID-19 Patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022. 32. 1191–1195. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.09.1191
9. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020. 13. 1265–1275. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.
10. Elkhaila A.M. D-dimer as a predictive and prognostic marker among COVID-19 patients. *Saudi Med J.* 2022. 43(7). 723–729. DOI: 10.15537/smj.2022.43.7.20220213
11. Shahri M.K., Niazkar H.R., Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: a puzzle with many missing pieces. *Int J Lab Hematol.* 2021. 43. 160–168. DOI: 10.1111/ijlh.13412
12. Svetlitskaya O.I., Kanus I.I. Respiratory support for patients with acute lung injury. *Surgery news.* 2014. 22(4). 474-480.
13. Morozov S.P., Gombolevsky V.A., Chernina V.Yu. and others. Prediction of deaths in COVID-19 according to computed tomography of the chest organs. *Tuberculosis and lung diseases.* 2020. 98(6). 7-14. DOI: 10.21292/2075- DOI: 1230-2020-98-6-7-14.
14. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021).
15. Yamada T., Wakabayashi M., Yamaji T. et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020. 509. 235–243. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.008
16. Ji P., Zhu J., Zhong Z. et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020. 99(47). 23315. DOI: 10.1097/MD.00000000000023315
17. Yang X., Yang Q., Wang Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022(a). 18(6). 1469–1472. DOI: 10.1111/jth.14848
18. Yang Q., Gao J., Zeng X. et al. Relationship Between Platelet Count and In-hospital Mortality in Adult Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 (b). 9. 802412. DOI: 10.3389/fmed.2022.802412
19. Eslamifar Z., Behzadifard M., Zare Z. Investigation of homocysteine, D-dimer and platelet count levels as potential predictors of thrombosis risk in COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem.* 2025. 480(1). 439-444. DOI: 10.1007/s11010-024-04967-5.

Сведения об авторах:

1. **Шапошников Борис Сергеевич**, ассистент кафедры детских инфекционных болезней, заведующий отделением интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации, e-mail: mackisaew@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-2058>.
2. **Обедин Александр Николаевич**, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Голубева Марина Викторовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, e-mail: mmvg@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0225-3672>.
4. **Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, врач анестезиолог-реаниматолог, e-mail: yubikov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
5. **Ишкова Наталия Михайловна**, к.м.н., ассистент кафедры биохимии, лабораторной диагностики и бактериологии с курсом ДПО, e-mail: is-hkova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4050-1283>.
6. **Мусаелян Ольга Араратовна**, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных, e-mail: olga.stv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-3481>.

Author information:

1. **Shaposhnikov B.S.**, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Head of the Intensive Care Unit, Anesthesiology and Reanimatology, e-mail: mackisaew@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-2058>.
2. **Obedin A.N.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Advanced Medical Education, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Golubeva M.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, e-mail: mmvg@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0225-3672>.
4. **Bykov Yu.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Advanced Medical Education anesthesiologist-reanimatologist, e-mail: yubikov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
5. **Ishkova N.M.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Biochemistry, Laboratory Diagnostics and Bacteriology with a course in Advanced Medical Education, e-mail: is-hkova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4050-1283>.
6. **Musayelyan O.A.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, e-mail: olga.stv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-3481>.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025