

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ФОНА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Трепакова М.С.¹, Парамонова Е.К.², Колбасников С.В.², Радьков О.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: trepakova.maria@yandex.ru;

² ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 установление гендерных особенностей коморбидного фона является актуальной проблемой в целях оптимизации лечебно-диагностических мероприятий. Цель исследования – изучить гендерные особенности коморбидного фона у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Проведено ретроспективное исследование в двух группах пациентов с коронавирусной инфекцией в возрасте 50–60 лет. Одну группу составили 109 женщин, в другую включен 81 мужчина. Проведено обследование согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальным на октябрь 2020 г. Коморбидный фон у пациентов женского пола с коронавирусной инфекцией характеризуется значимо более высокой частотой сахарного диабета и гипертонической болезни I и II стадий, но значимо меньшей частотой гипертонической болезни III стадии, чем у мужчин с аналогичным инфекционным заболеванием. Показатели гемодинамики у мужчин с коронавирусной инфекцией отличаются более низким уровнем фракции выброса левого желудочка, а также более высокой частотой нарушения диастолической функции левого желудочка I типа, чем у женщин. В группе пациенток выявлена значимо более высокая концентрация С-реактивного белка, чем в группе мужчин. Установлена прямая зависимость между уровнем С-реактивного белка в плазме крови и объемом поражения ткани легких при коронавирусной инфекции, установленным методом компьютерной томографии, характерная для пациентов обоих полов.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, пол, коморбидность.

GENDER FEATURES OF COMORBID BACKGROUND IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Trepakova M.S.¹, Paramonova E.K.², Kolbasnikov S.V.², Radkov O.V.²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, e-mail: trepakova.maria@yandex.ru;

² Tver State Medical University Ministry of Health of Russia, Tver

In the context of a pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, to optimize treatment and diagnostic measures, the establishment of the gender characteristics of the comorbid background is an urgent problem. The aim of the study is to study the gender characteristics of the comorbid background in patients with COVID-19 coronavirus infection. A retrospective study was carried out in two groups of patients with coronavirus infection aged 50-60 years. One group consisted of 109 women, the other included 81 men. An examination was carried out in accordance with the temporary methodological recommendations "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), relevant for October 2020. The comorbid background in female patients with coronavirus infection is characterized by a significantly higher incidence of diabetes mellitus and stage I and II hypertension, but a significantly lower frequency of stage III hypertension than in men with a similar infectious disease. Hemodynamic parameters in men with coronavirus infection are distinguished by a lower level of left ventricular ejection fraction, and also by a higher incidence of impaired left ventricular diastolic function of type I than in women. In the group of female patients, a significantly higher concentration of C-reactive protein was found than among men. A direct relationship was established between the level of C-reactive protein in the blood plasma and the volume of lung tissue damage in coronavirus infection, as determined by computed tomography, which is characteristic for both sexes of patients.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, gender, comorbidity.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – потенциально опасное острое респираторное заболевание, вызванное новым коронавирусом (SARS-CoV-2), имеющим преимущественно воздушно-капельный механизм передачи [1, 2].

Распространение COVID-19 представляет особую опасность вследствие тяжелого течения и декомпенсации хронических заболеваний. Наиболее часто тяжелые формы COVID-19 наблюдаются у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, отмечающихся у 25–50% госпитализированных в отделения интенсивной терапии с коронавирусной инфекцией [3, 4]. Пациенты с сахарным диабетом, ожирением и/или артериальной гипертензией и COVID-19 имеют повышенный уровень смертности и заболеваемости [5], а инфицирование вирусом COVID-19 способно утяжелять состояние пациентов с этими заболеваниями, составляющими коморбидный фон, а также может повышать риск смерти. В итальянской популяции больные, поступавшие для лечения в палату интенсивной терапии, наиболее часто страдали артериальной гипертензией (49%) и сахарным диабетом (17%) [6]. В США среди больных с коронавирусной инфекцией сахарный диабет выявлялся у 10,9%, а среди пациентов отделений реанимации – в 32% случаев [6, 7]. Показатели летальности для коморбидных пациентов существенно выше; в частности, зарегистрированные показатели летальности для COVID-19 составляют 10,5% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 7,3% у пациентов с сахарным диабетом и 6,0% у пациентов с артериальной гипертензией [7]. Это выше, чем уровень летальности, наблюдаемый в целом по миру у пациентов без сопутствующих заболеваний, который составляет от 0,9% до 3–4% [8]. Опасность декомпенсации хронических заболеваний связана с растущими метаболическими потребностями, сниженным сердечным резервом, риском микротромбозов, а также с опосредованным цитокиновым ответом в процессе реализации коронавирусной инфекции COVID-19 [2, 5].

Следует учитывать также возможное влияние гендерной принадлежности на летальность при коронавирусной инфекции. Так, летальность при COVID-19 среди женщин в Китае составляет 2,8%, а среди мужчин – 4,7% [8], в Италии эти показатели равны 9,1% и 16,6% соответственно [4, 9], что объясняют более высокой распространенностью у мужчин курения, бронхолегочных заболеваний. Кроме того, гендерный фактор наряду с возрастом (старше 60 лет) и коморбидным фоном являются строгими предикторами неблагоприятного течения коронавирусной инфекции [3, 5, 6]. Следует учитывать возможность развития побочных реакций при одновременном назначении противовирусных препаратов с терапией хронических заболеваний. В связи с этим возникают дополнительные сложности для диагностики, определения приоритетной тактики, выбора терапии [8, 10]. Таким образом, понимание взаимосвязи между гендерными различиями течения коронавирусной инфекции у коморбидных пациентов будет иметь решающее значение для помощи больным данной категории.

Цель исследования

Изучить гендерные особенности коморбидного фона у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования: ретроспективное одноцентровое неконтролируемое. Анализировалась выборка из 190 пациентов, поступивших для лечения в ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница» с диагнозом COVID-19 (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – U07.1). Ретроспективная выборка разделена на две группы, в одну включены 109 женщин (группа 1), в другую – 81 мужчина (группа 2). Средний возраст в группе женщин составил $57,50 \pm 4,6$ года, а у мужчин – $57,00 \pm 5,3$ года. Лечение пациентов проводилось согласно протоколам, представленным во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9» [1]. Всем пациентам определялся индекс массы тела (ИМТ) в соответствии с ГОСТ Р 52623.1-2008 путем расчета, заключающегося в делении массы респондента в килограммах на показатель роста в метрах, возведенных в квадрат. Единицы оценки ИМТ – $\text{кг}/\text{м}^2$. Всем пациентам проведен регламентированный [1] комплекс лабораторных тестов, включавший клинический анализ крови, определение уровня глюкозы венозной крови, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), D-димера, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ) и фибриногена, тропонина, а также расчет международного нормализованного отношения (МНО).

Функциональные методы исследования включали электрокардиографию (ЭКГ), проводимую в 12 отведениях на электрографе ЭК12Т-01-«Р-Д» (НПП «Монитор», Россия). Измерялись и оценивались следующие электрокардиографические показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), величины интервалов PQ, QRS, QT. Оценка скорректированного интервала QT (QTc) проводилась с использованием формулы Fridericia. Эхокардиографическое исследование проводилось на мобильном ультразвуковом сканере экспертного класса NM70A (Samsung, Корея) датчиком с частотой 2,5 МГц в двухмерном режиме (В-режим) и в режиме доплеровского сканирования по стандартным методикам. Из парастернальной позиции длинной оси левого желудочка измерялись и анализировались значения толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка. По модифицированной формуле Симпсона определяли конечный систолический объем (КСО) и конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка. Кроме того, определяли минутный объем (МО), ударный объем (УО), а также

фракцию выброса (ФВ) левого желудочка, производили расчет среднего давления в легочной артерии (ЛА).

Расчеты выполнялись в среде статистического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения данных проводили в тесте Шапиро–Вилка. При сравнении независимых выборок применяли критерий χ^2 или U-критерий Манна–Уитни. Связь уровня С-реактивного белка с объемом поражения легочной ткани, установленным по данным компьютерной томографии (КТ), оценивали с помощью теста Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в работе $p < 0,05$ [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели ИМТ в группах 1 и 2 составили 33,21 (28,00; 41,00) и 29,71 (28,31; 32,49) кг/м² соответственно и значимо не различались. Однако большинство пациентов в обеих группах имели избыточную массу тела или ожирение, что могло являться предиктором иммунодефицита и тяжелого течения коронавирусной инфекции [7, 9].

По данным КТ, выполненной при поступлении пациентов в стационар, объем поражения легочной ткани, соответствующий рубрикам КТ-1 (<25%) и КТ-2 (25–50%), выявлялся только у мужчин и отмечен среди 7 (8,6%) и 9 (11,1%) обследованных соответственно. При этом до 50–75% поражения объема легких (КТ-3) регистрировалось в обеих группах, что отмечалось значимо чаще у женщин, чем у мужчин (39 (35,8%) против 16 (19,8%); $\chi^2=5,80$, $p=0,016$). В свою очередь, субтотальный (>75%) объем поражения (КТ-4) верифицирован у 70 (64,2%) пациентов женского пола и у 49 (60,5%) мужского. Кроме того, суммарно пациентов со значительным (КТ-3) и субтотальным (КТ-4) объемом поражения легочной ткани на фоне коронавирусной инфекции оказалось значимо больше среди женщин (109 (100%) против 65 (80,2%); $\chi^2=23,51$, $p < 0,001$), чем в группе пациентов мужского пола. Для всех пациентов в обеих группах были характерны томографические признаки неспецифической интерстициальной пневмонии, которая является показателем пиковой фазы болезни, а также маркером тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 [12].

Коморбидный фон характеризовался наличием сахарного диабета среди женщин со значимо большей частотой, чем среди мужчин (37 (33,9%) против 9 (11,1%); $\chi^2=15,89$, $p < 0,001$). Неблагоприятное течение коронавирусной инфекции в большинстве популяций в мире оказывается ассоциированным с сахарным диабетом по причине нарушенного иммунного ответа у пациентов с этим заболеванием [3, 8, 10]. Кроме того, женщины значимо чаще страдали гипертонической болезнью I стадии (10 (9,2%) против 1 (1,2%); $\chi^2=7,84$, $p=0,006$), а также II стадии (54 (59,5%) против 29 (35,8%); $\chi^2=6,38$, $p=0,012$), чем

обследованные мужчины. Однако наличие III стадии гипертонической болезни значимо чаще отмечалось у пациентов мужского пола (16 (19,8%) против 10 (9,2%); $\chi^2=4,40$, $p=0,036$), чем в группе женщин. Аналогичная тенденция была характерна, в частности, для итальянской популяции, однако в коморбидном фоне мужчин, по данным авторов, имелись все стадии гипертонической болезни [6].

В таблице 1 представлены показатели гемодинамики пациентов обследуемых групп. Из представленных данных следует, что у женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 относительные показатели, полученные при эхокардиографии, КДР ($p=0,020$) и КДО ($p=0,014$), значимо ниже аналогичных значений в группе мужчин. Однако природа выявленной закономерности укладывается в понятия о типичных анатомо-функциональных гендерных различиях массы ткани миокарда.

Таблица 1

Показатели гемодинамики у женщин и мужчин с коронавирусной инфекцией, Me (Q1; Q3)

Показатели	Женщины (n=109)	Мужчины (n=81)	<i>p</i>
ЧСС, уд/мин	82,50 (75,25; 96,00)	89,00 (79,25; 100,00)	0,607
Систолическое АД, мм рт. ст.	130,00 (122,25; 138,75)	135,50 (126,25; 144,00)	0,063
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,00 (74,00; 82,00)	82,00 (76,25; 88,50)	0,091
Размер левого предсердия, см	4,27 (3,95; 4,67)	4,20 (3,98; 4,47)	0,932
Объем левого предсердия, мл	61,50 (52,25; 92,75)	66,00 (56,75; 80,00)	0,772
КДР, см	4,53 (4,30; 4,70)	4,80 (4,50; 5,02)	0,020
Толщина МЖП, см	1,20 (1,10; 1,28)	1,20 (0,94; 1,36)	0,721
ТЗС левого желудочка, см	1,12 (1,10; 1,20)	1,15 (0,91; 1,20)	0,746
КДО, см	92,00 (79,50; 95,75)	98,50 (92,75; 116,25)	0,014
ФВ левого желудочка, %	59,00 (58,00; 60,00)	57,50 (55,00; 59,25)	0,030
Размер правого предсердия, см	4,10 (3,70; 4,52)	3,90 (3,70; 4,45)	0,422
Объем правого предсердия, мл	67,00 (43,00; 84,00)	52,00 (42,00; 75,00)	0,523
Размер правого желудочка, см	2,90 (2,80; 3,05)	3,00 (2,85; 3,15)	0,441
Давление в ЛА, мм рт. ст.	41,00 (36,00; 48,50)	43,00 (38,00; 49,00)	0,806
Интервал PQ, мс	145,00 (130,25; 155,50)	140,00 (130,00; 150,00)	0,428
Интервал QRS, мс	84,00 (77,25; 98,75)	80,00 (75,00; 102,00)	0,365
Интервал QT, мс	353,50 (321,25; 387,50)	358,00 (322,00; 388,00)	0,771

Однако значения фракции выброса левого желудочка, напротив, были выше среди лиц женского пола, чем в группе мужчин ($p=0,014$), что, вероятно, может быть связано со значимым вкладом в структуру ассоциированных состояний при гипертонической болезни III стадии постинфарктного кардиосклероза, проявляющегося в большинстве случаев снижением фракции выброса левого желудочка сердца. Нужно отметить, что пациентов без нарушения диастолической функции было значимо больше среди женщин, чем среди пациентов мужского пола (33 (30,3%) против 7 (8,7%); $\chi^2=13,08$, $p<0,001$). В свою очередь, в группе мужчин чаще отмечалось нарушение диастолической функции левого желудочка I типа (65 (80,2%) против 70 (64,2%)), а также II типа (9 (11,1%) против 6 (5,5%)), чем в группе женщин, причем для I типа различия достигли значимого порога ($\chi^2=5,80$, $p=0,016$), что также может быть связано с более высокой частотой структурных нарушений миокарда среди пациентов мужского пола с коронавирусной инфекцией.

При анализе лабораторных показателей групп пациентов установлено, что у мужчин уровень эритроцитов ($p=0,002$) и гемоглобина ($p=0,001$) был значимо выше аналогичных значений у женщин, что в целом согласуется с понятиями о классических гендерных различиях по этим гематологическим признакам (табл. 2).

Таблица 2

Лабораторные данные женщин и мужчин с коронавирусной инфекцией, Me (Q1; Q3)

Показатели	Женщины (n=109)	Мужчины (n=81)	<i>p</i>
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,20 (3,80; 4,75)	5,00 (4,27; 5,30)	0,002
Гемоглобин, г/л	116,50 (106,25; 129,75)	141,50 (128,75; 155,75)	0,001
Лейкоциты, $10^9/л$	6,85 (3,80; 10,27)	8,65 (5,75; 14,40)	0,301
Нейтрофилы, %	85,50 (76,50; 91,55)	85,25 (80,50; 90,72)	0,799
Лимфоциты, %	11,00 (6,40; 16,70)	11,35 (6,00; 13,52)	0,616
Моноциты, %	3,20 (2,05; 5,62)	3,65 (2,10; 5,75)	0,620
Тромбоциты, $10^9/л$	233,00 (196,00; 374,25)	175,50 (136,00; 256,25)	0,072
C-реактивный белок, мг/л	205,10 (30,10; 243,00)	19,95 (3,80; 69,00)	0,045
АлАТ, ед/л	35,24 (27,67; 56,12)	49,63 (33,55; 70,21)	0,231
АсАТ, ед/л	54,76 (40,71; 89,87)	57,40 (51,64; 73,78)	0,398
ЛДГ, ед/л	1078,00 (745,75; 1249,00)	973,50 (686,75; 1283,50)	0,910
МНО, ед	1,18 (1,00; 1,61)	1,21 (1,08; 1,56)	0,968
АЧТВ, сек	26,65 (24,22; 33,55)	27,30 (21,15; 31,22)	0,678
D-димер, мг/л	0,60 (0,00; 1,54)	0,33 (0,00; 1,04)	0,495
ПТИ, %	63,00 (40,55; 87,35)	62,00 (40,85; 75,00)	0,602

Фибриноген, г/л	4,32 (1,75; 6,51)	4,01 (2,09; 5,50)	0,820
-----------------	-------------------	-------------------	-------

Для женщин с клинически реализованной коронавирусной инфекцией COVID-19 были характерны значимо более высокие показатели уровня С-реактивного белка в плазме крови, чем для лиц мужского пола ($p=0,045$). Данная закономерность, вероятно, может быть объяснена более высокой частотой встречаемости у пациенток женского пола объемов поражения ткани легких, соответствующего КТ-3 и КТ-4. На этот счет имеются сведения о выраженной зависимости между уровнем С-реактивного белка и объемом поражения ткани легких [12, 13], отрицательной динамикой течения ассоциированной с COVID-19 пневмонии [14], а также неблагоприятным общим прогнозом коронавирусной инфекции [15]. Однако необходимо учесть и тот фактор, что врожденное распознавание и реакция при вирусных инфекциях у мужчин и женщин различаются. Количество и активность клеток врожденного иммунитета, а также базальные уровни иммуноглобулина и ответы антител у женщин стабильно выше, чем у лиц мужского пола [4, 7], тогда как для мужчин характерно состояние относительной иммуносупрессии, ассоциированной с тестостероном [16]. При оценке связи уровня С-реактивного с объемом поражения ткани легкого, установленным при КТ, показана выраженная значимая корреляция между анализируемым переменными в обеих группах пациентов с коронавирусной инфекцией. Коэффициент корреляции в группе женщин составил 0,786 ($p=0,001$), у мужчин – 0,687 ($p<0,001$).

Заключение

Таким образом, коморбидный фон у пациентов женского пола с коронавирусной инфекцией в возрастной группе 50–60 лет характеризуется значимо более высокой частотой сахарного диабета и гипертонической болезни I и II стадии, но значимо меньшей частотой гипертонической болезни III стадии, чем у мужчин, госпитализированных с аналогичным инфекционным заболеванием. Показатели гемодинамики у мужчин с коронавирусной инфекцией в анализируемой выборке отличаются более низкими значениями фракции выброса левого желудочка, а также более высокой частотой нарушения диастолической функции левого желудочка I типа, чем таковые отмечались у женщин. Для пациенток женского пола характерен более высокий уровень С-реактивного белка, чем для пациентов в группе мужчин. Существует значимая связь между уровнем С-реактивного белка и объемом поражения ткани легких при коронавирусной инфекции, не зависящая от половой принадлежности пациентов.

Список литературы

1. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 от 26.10.2020. [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения: 12.12.2020).
2. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2020. no. 69. P. 382–386.
3. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г. Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Григорьева Н.Ю., Дупляков Д.В., Звартау Н.Э., Козиолова Н.А., Лебедев Д.С., Мальчикова С.В., Медведева Е.А., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Орлова Я.А., Павлова Т.В., Певзнер Д.В., Петрова М.М., Ребров А.П., Ситникова М.Ю., Соловьева А.Е., Тарловская Е.И., Трукшина М.А., Федотов П.А., Фомин И.В., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Явелов И.С., Яковлев А.Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т. 25. № 3. С. 3801.
4. Gebhard C., Regitz-Zagrosek V., Neuhauser H.K., Morgan R., Klein S.L. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol. Sex. Differ.* 2020. 11. no. 1. P. 29.
5. Agrawal H., Das N., Nathani S., Saha S., Saini S., Kakar Sh. S., Roy P. An Assessment on Impact of COVID-19 Infection in a Gender Specific Manner. *Stem. Cell. Rev. Rep.* 2020. P. 1-19.
6. Ambrosino I., Barbagelata E., Ortona E., Ruggieri A., Massiah G., Giannico O.V., Politi C., Moretti A.M. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2020. vol. 90. no.2. P. 1389.
7. Mi J., Zhong W., Huang Ch., Zhang W., Tan L., Ding L. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia. *Am. J. Transl. Res.* 2020. vol. 12. no. 10. P. 6537-6548.
8. Liu W., Tao Z.W., Wang L., Yuan M.L., Liu K., Zhou L. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J. (Engl).* 2020. vol. 133. no. 9. P. 1032-1038.
9. Muscogiuri G., Pugliese G., Barrea L. Obesity: The “Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism.* 2020. no. 108. P. 154251.
10. Gagliardi M.C., Tieri P., Ortona E., Ruggieri A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. *Cell Death Discovery.* 2020. no. 6. P. 37.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
12. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований // Клиническая практика. 2020. Т. 11. № 2. С. 60-76.
13. Sahu B.R., Kampa R.K., Padhi A., Panda A.K. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. Clin Chim Acta. 2020. no. 509. P. 91-94.
14. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. Med Mal Infect. 2020. vol. 50 no. 4. P. 332-334.
15. Belikina DV, Malysheva ES, Petrov AV, Nekrasova TA, Nekaeva ES, Lavrova AE, Zarubina DG, Atduev KA, Magomedova DM, Strongin LG. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2020. vol. 12. no. 5. P. 6–18.
16. Bianchi V.E. The anti-inflammatory effects of testosterone. *Journal of the Endocrine Society*. 2018. vol. 3. no. 1. P. 91–107.