

# Гематологические индексы как доступный инструмент в диагностике неблагоприятного течения COVID-19

В.И. Подзолков, Е.В. Волчкова, А.Е. Покровская<sup>✉</sup>, Д.Д. Ванина, Т.С. Варгина, И.Д. Хуткина, Г.И. Аширова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить прогностическую значимость гематологических индексов нейтрофилы/лимфоциты (Н/Л), тромбоциты/лимфоциты (Т/Л) и лимфоциты/С-реактивный белок (Л/СРБ) в отношении осложненного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также их взаимосвязь с показателями тяжести течения COVID-19 и маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1.

**Материалы и методы.** В исследование включены 103 пациента с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). На основании данных мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки все пациенты разделены на 3 группы: группа КТ-1 – 30 человек, группа КТ-2 – 62 человека и группа КТ-3 – 11 человек.

**Результаты.** Значения индексов Н/Л и Т/Л значимо больше у пациентов группы КТ-3 по сравнению с больными групп КТ-1 и 2. Индекс Л/СРБ, наоборот, достоверно уменьшался по мере нарастания КТ-степени поражения легких. Концентрация маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 значимо выше у больных групп КТ-3 и 2 в сравнении с пациентами группы КТ-1 – 272,7 [267,4; 342,6] и 212,5 [90,3; 335,6] нг/мл vs 120,0 [75,3; 189,2] нг/мл. Выявлены достоверные корреляционные связи изучаемых гематологических индексов с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками тяжести COVID-19. Индексы Т/Л и Л/СРБ связаны с концентрацией sVCAM-1 в крови ( $r=0,28$  и  $-0,33$  соответственно;  $p<0,05$ ). Значения  $H/L>2,53$  и  $L/CRP\leq 0,043$  являются предикторами развития цитокинового шторма у обследованных больных.

**Заключение.** Гематологические индексы Н/Л, Т/Л и Л/СРБ взаимосвязаны с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками тяжести COVID-19, наличием эндотелиальной дисфункции (Т/Л и Л/СРБ) и позволяют прогнозировать развитие цитокинового шторма (Н/Л и Л/СРБ).

**Ключевые слова:** COVID-19, цитокиновый шторм, предикторы, гематологические индексы, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты, sVCAM-1

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Волчкова Е.В., Покровская А.Е., Ванина Д.Д., Варгина Т.С., Хуткина И.Д., Аширова Г.И. Гематологические индексы как доступный инструмент в диагностике неблагоприятного течения COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(11):1028–1034. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202996

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, остается актуальной медико-социальной проблемой. Более 770 млн случаев в мире, из которых 6,9 млн смертей, обуславливают необходимость быстрого определения тактики ведения пациентов [1]. Однако гетерогенность и непредсказуемость проявлений COVID-19 затрудняют прогнозирование течения данной инфекции. Немаловажное значение приобретает и постковидный синдром, существенно снижающий качество жизни больных, перенесших данную инфекцию, в том числе в тяжелой форме [2, 3]. Именно поэтому выявление быстрых и надежных маркеров для стратифика-

ции риска и своевременной оценки тяжести состояния так важно для пациентов с COVID-19.

Хорошо известно, что нарушение иммунного ответа, проявляющееся гематологическими изменениями, и системная гипертрофическая реакция – определяющие факторы в развитии тяжелого COVID-19. Соответствуют этому и данные крупного отечественного исследования, в котором повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), увеличение числа нейтрофилов и снижение количества тромбоцитов названы предикторами неблагоприятных исходов данной инфекции [4].

Становится очевидным, что исследование показателей гемограммы – простой и информативный метод оценки тя-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Покровская Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2.  
E-mail: pokrovskaya\_a\_e@staff.sechenov.ru

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2, дир. клиники факультетской терапии №2

Волчкова Елена Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней

Ванина Дарья Дмитриевна – ассистент каф. факультетской терапии №2

Варгина Татьяна Сергеевна – доц. каф. факультетской терапии №2

Хуткина Инесса Дмитриевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Аширова Галия Ильгизовна – врач-терапевт Университетской клинической больницы №4

<sup>✉</sup>Anna E. Pokrovskaya. E-mail: pokrovskaya\_a\_e@staff.sechenov.ru;  
ORCID: 0000-0002-8875-9032

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Elena V. Volchkova. ORCID: 0000-0002-6578-1026

Daria D. Vanina. ORCID: 0000-0003-1959-370X

Tatiana S. Vargina. ORCID: 0000-0003-3076-4231

Inessa D. Hutkina. ORCID: 0009-0001-8805-1982

Galiya I. Ashirova. ORCID: 0009-0009-7268-5655

## Hematologic indices as an available tool in the diagnosis of adverse course of COVID-19

Valery I. Podzolkov, Elena V. Volchkova, Anna E. Pokrovskaya<sup>✉</sup>, Daria D. Vanina, Tatiana S. Vargina, Inessa D. Hutkina, Galiya I. Ashirova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the prognostic significance of hematologic indices: neutrophils/lymphocytes (N/L), platelets/lymphocytes (P/L) and lymphocytes/C-reactive protein (L/CRP) in relation to the complicated course of new coronavirus infection (COVID-19), as well as their correlation with COVID-19 course severity indices and endothelial dysfunction marker sVCAM-1.

**Materials and methods.** 103 patients with new coronavirus infection (COVID-19) were included in the study. Based on the data of multispiral computed tomography (CT) of the chest organs, all patients were divided into 3 groups: CT group 1 – 30 patients, CT group 2 – 62 patients and CT group 3 – 11 patients.

**Results.** The values of N/L and P/L were significantly higher in patients of CT group 3 compared to patients of CT group 1 and CT group 2. L/CRP index, on the contrary, significantly decreased with increasing CT-degree of lung lesion. The concentration of endothelial dysfunction marker sVCAM-1 was significantly higher in patients of CT-3 and 2 groups compared to patients of CT-1 group – 272.7 [267.4; 342.6] ng/mL and 212.5 [90.3; 335.6] ng/mL vs 120.0 [75.3; 189.2] ng/mL. Significant correlations of the studied hematologic indices with clinical, laboratory and instrumental characteristics of COVID-19 severity were found. P/L and L/CRP indices were associated with sVCAM-1 concentration in blood ( $r=0.28$  and  $-0.33$  respectively;  $p<0.05$ ). The values of  $N/L>2.53$  and  $L/CRP\leq 0.043$  are predictors of the development of cytokine storm in the examined patients.

**Conclusion.** Hematologic indices N/L, P/L and L/CRP are correlated with clinical, laboratory and instrumental characteristics of COVID-19 severity, presence of endothelial dysfunction (P/L and L/CRP) and allow predicting the development of cytokine storm (N/L and L/CRP).

**Keywords:** COVID-19, cytokine storm, predictors, hematologic indices, neutrophils, lymphocytes, platelets, sVCAM-1

**For citation:** Podzolkov VI, Volchkova EV, Pokrovskaya AE, Vanina DD, Vargina TS, Hutkina ID, Ashirova GI. Hematologic indices as an available tool in the diagnosis of adverse course of COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1028–1034. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.202996

жести течения новой коронавирусной инфекции. В связи с этим изучение таких гематологических индексов, как соотношение абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (Н/Л), тромбоцитов к лимфоцитам (Т/Л) и лимфоцитов к уровню СРБ (Л/СРБ), может повысить информативность рутинных показателей клинического анализа крови.

В настоящее время появляется все больше доказательств существенной роли повреждения и дисфункции эндотелия в патогенезе тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. Выявлению указанных изменений может способствовать измерение уровня молекулы адгезии сосудистых клеток sVCAM-1 в крови, которая отражает степень воспалительной дисфункции эндотелия, обеспечивая трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов в подлежащую ткань. sVCAM-1 практически не обнаруживается в физиологических условиях. Обсуждается возможность использования данной молекулы как предиктора осложненного течения COVID-19 [5]. Таким образом, изучение взаимосвязи гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) с наличием эндотелиальной дисфункции как еще одного проявления новой коронавирусной инфекции представляет отдельный научный интерес.

**Цель исследования** – изучить прогностическую значимость гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) в отношении осложненного течения новой коронавирусной инфекции, а также их взаимосвязь с показателями тяжести течения COVID-19 и маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1.

### Материалы и методы

В исследование включены 103 пациента с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированные в ковид-госпиталь Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в 2021 и 2022 г. При проведении исследования соблюдены положения Хельсинкской декларации, получено одобрение локального этического комитета. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

**Критерии включения:** подтвержденный лабораторно – положительный тест полимеразной цепной реакции на РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носо- и ротоглотки или инструментально – по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Критерии невключения:** заболевания крови, иммунодефицит любого генеза, наличие других инфекционных заболеваний, помимо пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наличие клинических проявлений ишемической болезни сердца, тромботические осложнения любой локализации, онкопатология, аутоиммунные заболевания, тяжелая патология печени, почек. Пациенты со степенью поражения легочной ткани КТ-4 также не включены в исследование, поскольку находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, где обследование их в рамках научной работы затруднено.

Всем пациентам проводились стандартные лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с актуальными на тот период методическими рекомендациями Минздрава России [6]. Для расчета гематологических индексов использованы абсолютные значения форменных элементов крови по данным гемограммы на момент поступления пациентов в стационар. Рассчитывались следующие гематологические индексы: Н/Л, Т/Л и Л/СРБ. Оценка дисфункции эндотелия проводилась путем измерения концентрации в плазме крови молекулы адгезии сосудистых клеток (sVCAM-1), также в первые сутки от момента госпитализации. Определение указанного маркера эндотелиальной дисфункции проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Human VCAM-1 ELISA RayBioTech, Inc (США).

Степень тяжести коронавирусной инфекции оценивалась по объему поражения легочной ткани на основании данных МСКТ ОГК. Объем поражения легких <25% соответствовал легкой степени тяжести (КТ-1); 25–49,9% – средней (КТ-2); 50–74,9% – тяжелой степени коронавирусной

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с разной КТ-степенью коронавирусной пневмонии**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of groups of patients with different CT grades of coronavirus pneumonia

Параметр	Все пациенты (n=103)	КТ-1 (n=30)	КТ-2 (n=62)	КТ-3 (n=11)
Возраст, лет	62,7±13,4	61±14,1	64,4±14,1	58±10,1
Мужчины, абс. (%)	50 (48,5)	11 (36,7)	32 (51,6)	7 (63,6)*
Женщины, абс. (%)	53 (51,5)	19 (63,3)	30 (48,4)	4 (36,4)*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,2 [26,1; 32,5]	27,8 [25,6; 31,2]	29,5 [26,1; 32,9]	30,1 [27,2; 37,5]
Ожирение, абс. (%)	53 (51,5)	13 (43,3)	32 (51,6)	8 (72,7)*
АГ, абс. (%)	74 (71,8)	19 (63,3)	45 (72,6)	10 (90,9)*
СД 2, абс. (%)	21 (20,4)	3 (10)	13 (20,9)	5 (45,5)*#
Курение, абс. (%)	14 (13,6)	5 (16,7)	8 (12,9)	1 (9,1)

\* $p < 0,05$  при сравнении с группой КТ-1, # $p < 0,05$  при сравнении с группой КТ-2.

пневмонии (КТ-3)<sup>1</sup>. Среди клинических и лабораторных показателей, используемых в оценке степени тяжести течения COVID-19, изучены насыщение гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>), уровень ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), D-димера в плазме крови, развитие цитокинового шторма. Ввиду отсутствия в клинических рекомендациях по ведению больных с коронавирусной инфекцией стандартизованных критериев диагностика проводилась на основании критериев Reprogram [7] в период 5–7-х суток с момента поступления пациентов в стационар.

Анализ полученных результатов проводили с использованием статистических программ Statistica 12 и MedCalc. Тип распределения количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения числовые данные представлены в виде средней арифметической (M) и ее среднеквадратичного отклонения (σ). Медиана и интерквартильный размах (Me [Q25%–Q75%]) использовались в случае распределения, отличного от нормального. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни для количественных переменных и критерия хи-квадрат для качественных. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. С целью определения предикторов развития цитокинового шторма применяли метод многофакторной логистической регрессии с последующим построением ROC-кривых и расчетом площади под кривой (AUC). За уровень статистической значимости принималось  $p < 0,05$ .

## Результаты

В рамках исследования изучены данные 103 пациентов с COVID-19 (50 мужчин и 53 женщины), средний возраст которых составил 62,7±13,4 года. В зависимости от степени поражения легочной ткани по данным МСКТ ОГК всех пациентов разделили на 3 группы: группа КТ-1 – 30 человек, группа КТ-2 – 62 человека и группа КТ-3 – 11 человек. Клинико-демографическая характеристика пациентов полученных групп представлена в **табл. 1**.

Достоверных различий по возрасту в изучаемых группах не отмечено. При анализе гендерного состава обращает на себя внимание значительно большее число мужчин в группе КТ-3 по сравнению с КТ-1. Пациенты с тяжелым течением коронавирусной пневмонии отличались также большей коморбидностью: ожирение, артериальная гипер-

тензия (АГ) и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) встречались в данной группе достоверно чаще, чем в группе КТ-1.

Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 в группах пациентов с разной КТ-степенью легочного повреждения представлены в **табл. 2**.

Среди лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения коронавирусной инфекции, отмечается закономерное увеличение уровня основных индикаторов воспаления (СРБ, ферритина, ЛДГ) и маркера тромбообразования D-димера по мере нарастания КТ-степени поражения легких.

При межгрупповом анализе гематологических индексов получено, что значение индекса Н/Л достоверно больше в группе пациентов со степенью коронавирусной пневмонии КТ-3 – 4,7 [3,4; 8,3], чем в группе КТ-1 – 2,13 [1,48; 4,12];  $p_{1,3} = 0,009$ . Аналогичным образом соотношение Т/Л оказалось более высоким у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – 210,0 [140; 396] по сравнению с больными групп КТ-1 и КТ-2, в которых значения данного индекса составили 104,75 [78,3; 136,4] и 127,3 [99,2; 188,2] соответственно;  $p_{1,3} = 0,003$ ,  $p_{2,3} = 0,017$ . Индекс Л/СРБ, наоборот, достоверно уменьшался по мере нарастания КТ-степени тяжести коронавирусной пневмонии: 0,141 [0,047; 0,41] – в группе КТ-1, 0,033 [0,016; 0,06] – в группе КТ-2 и 0,015 [0,0059; 0,018] – в группе КТ-3 ( $p_{1,2} = 0,0001$ ,  $p_{1,3} = 0,0008$ ,  $p_{2,3} = 0,017$ ).

Оценивая наличие дисфункции эндотелия с помощью измерения концентрации sVCAM-1 в плазме крови, мы выявили достоверно более высокое содержание этого маркера у больных со степенью легочного поражения КТ-3 (272,7 [267,4; 342,6] нг/мл) и КТ-2 (212,5 [90,3; 335,6] нг/мл) по сравнению с пациентами группы КТ-1.

Взаимосвязь гематологических индексов с показателями, характеризующими тяжесть коронавирусной инфекции, и маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 изучена путем проведения корреляционного анализа в общей группе пациентов. Статистически достоверные полученные корреляции приведены в **табл. 3**.

Мы обнаружили достоверные связи изучаемых гематологических индексов как с клиническими (SpO<sub>2</sub> при поступлении) и лабораторными (СРБ, D-димер, ферритин, ЛДГ), так и инструментальными (объем поражения легких по данным МСКТ ОГК при поступлении) характеристиками тяжести коронавирусной инфекции. Кроме того, значения

<sup>1</sup>Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 30.04.2020).

**Таблица 2. Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов групп с разной степенью поражения легких по данным МСКТ ОГК****Table 2. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients in groups with different grades of lung damage according to chest MSCT**

Параметр	Все пациенты (n=103)	КТ-1 (n=30)	КТ-2 (n=62)	КТ-3 (n=11)
SpO <sub>2</sub> на воздухе	92 [90; 94]	94 [93,0; 96,0]	91,0 [90,0; 93,0]*	86,0 [76,0; 89,0]*#
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,7 [4,2; 7,4]	5,95 [4,3; 7,4]	5,5 [4,2; 6,8]	5,9 [4,3; 7,7]
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	4,1 [2,7; 5,7]	4,25 [2,7; 5,2]	4,1 [2,7; 5,8]	5,0 [3,3; 6,4]
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1,3 [0,99; 1,7]	1,69 [1,1; 2,2]	1,25 [1; 1,7]*	0,7 [0,6; 0,9]*
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	168 [131; 213,3]	169 [137; 190]	162 [129; 216]	198 [163; 245]
Н/Л	3 [2; 4,33]	2,13 [1,48; 4,12]	3,05 [2; 4,3]	4,7 [3,4; 8,3]*
Т/Л	125,9 [97,2; 180]	104,75 [78,3; 136,4]	127,3 [99,2; 188,2]	210,0 [140; 396]*#
Л/СРБ	0,038 [0,016; 0,097]	0,141 [0,047; 0,41]	0,033 [0,016; 0,06]*	0,015 [0,0059; 0,018]*#
СРБ, мг/л	31,3 [14,9; 71,9]	14,43 [3,8; 20,2]	41,8 [23; 71,9]*	84 [45,5; 153,3]*#
D-димер, мкг/мл	0,61 [0,36; 1,03]	0,44 [0,32; 0,7]	0,65 [0,4; 1,09]*	1,27 [0,91; 1,89]*
Ферритин, нг/мл	459,5 [256; 754]	233 [155; 467]	562 [342; 876]*	1030 [374; 1266]*
ЛДГ, ед/л	282 [236; 326]	248 [207,4; 271]	293 [250; 349]*	564 [313; 569]*#
sVCAM-1, нг/мл	197,7 [90,3; 282,1]	120,0 [75,3; 189,2]	212,5 [90,3; 335,6]*	272,7 [267,4; 342,6]*
Поражение легочной ткани при поступлении, %	30 [20; 40]	15 [7; 20]	35 [30; 40]*	65 [55; 75]*#
Число пациентов с цитокиновым штормом согласно критериям REPROGRAM, абс. (%)	64 (62,1)	9 (30)	46 (74,2)*	9 (81,8)*

\*p&lt;0,05 при сравнении с группой КТ-1, \*p&lt;0,05 при сравнении с группой КТ-2.

индексов Т/Л и Л/СРБ коррелируют с маркером дисфункции эндотелия sVCAM-1, что показывает косвенную связь данных индексов со степенью SARS-CoV2-ассоциированного повреждения сосудов.

Учитывая полученные результаты, мы рассмотрели возможность использования гематологических индексов (Н/Л, Т/Л, Л/СРБ) в качестве предикторов возникновения цитокинового шторма, осложнившего течение COVID-19 у 62,1% пациентов, включенных в исследование. В однофакторной логистической регрессионной модели достоверная связь с развитием на 5–7-й день цитокинового шторма получена только для индексов Н/Л и Л/СРБ. Анализ, выполненный с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующую патологию, подтвердил независимую предиктивную значимость данных индексов (табл. 4). Для включения в многофакторную регрессионную модель пороговые значения Н/Л и Л/СРБ рассчитаны с помощью построения ROC-кривых (рис. 1).

Значение индекса Н/Л>2,53 связано с возрастанием риска развития цитокинового шторма у больных с коронавирусной инфекцией до 9,82 раза независимо от возраста, пола, ИМТ, наличия АГ и СД 2 в анамнезе. Чувствительность данного показателя составляет 75,9%, специфичность – 75,8% (AUC=0,755).

Индекс Л/СРБ обладает высокой диагностической значимостью для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. При снижении данного показателя до значения менее 0,043 вероятность развития цитокинового шторма возрастает до 19,4 раза. Чувствительность и специфичность данного маркера составляют 77,6 и 84,8% соответственно (AUC=0,832).

**Таблица 3. Коэффициенты корреляции индексов Н/Л, Т/Л, Л/СРБ с показателями, характеризующими тяжесть течения пневмонии COVID-19\*****Table 3. Correlation coefficients of neutrophils/lymphocytes, platelets/lymphocytes, and lymphocytes/C-reactive protein indices with indicators of the severity of COVID-19 pneumonia\***

Показатель тяжести течения COVID-19	Н/Л	Т/Л	Л/СРБ
SpO <sub>2</sub> на воздухе	-0,37	-0,35	0,5
СРБ, мг/л	0,48	0,43	–
D-димер, мкг/мл	0,23	0,25	-0,39
Ферритин, нг/мл	0,27	0,25	-0,46
ЛДГ, ед/л	0,26	0,27	-0,49
Поражение легких по данным МСКТ ОГК при поступлении, %	0,39	0,39	-0,60
sVCAM-1, нг/мл	–	0,28	-0,33

\*p&lt;0,05 для всех представленных коэффициентов корреляции.

## Обсуждение

Своевременная оценка тяжести течения COVID-19 и ее прогноз важны с точки зрения грамотной маршрутизации пациентов и целенаправленного распределения ограниченных ресурсов здравоохранения. В то же время масштабы и скорость распространения данной инфекции диктуют необходимость поиска широкодоступных с экономической и

**Таблица 4. Результаты множественного регрессионного анализа взаимосвязи гематологических индексов с риском развития цитокинового шторма**

*Table 4. Results of multiple regression analysis of the relationship between hematological indices and the risk of cytokine storm*

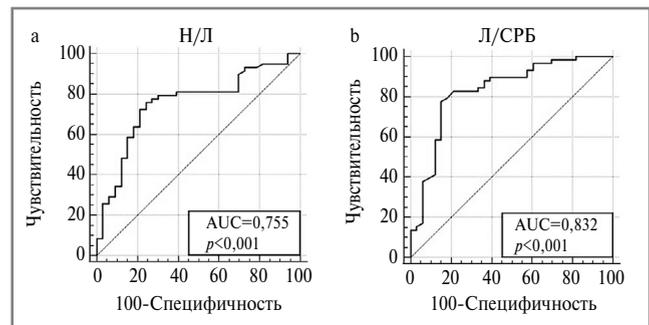
Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	p
Пол	3,93	0,72–21,4	н/д
Возраст	1,02	0,92–1,1	н/д
ИМТ	1,04	0,89–1,21	н/д
АГ	0,1	0,0092–1,036	н/д
СД 2	1,93	0,35–10,4	н/д
Н/Л>2,53	9,82	3,62–26,6	<0,0001
Т/Л	0,98	0,96–1,001	н/д
Л/СРБ≤0,043	19,4	6,23–60,3	<0,0001

практической точки зрения маркеров-предикторов тяжелого COVID-19.

В исследовании изучена диагностическая ценность гематологических индексов Н/Л, Т/Л и Л/СРБ и показана их корреляция с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями тяжести COVID-19. О схожих результатах сообщили Б.И. Кузник и соавт., характеризуя соотношение Н/Л как один из самых точных предикторов возможного летального исхода у больных с коронавирусной инфекцией [8]. Достоверная связь повышенных значений Н/Л с тяжестью коронавирусной инфекции [отношение шансов 2,50, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,04–3,06;  $p < 0,001$ ] представлена и в метаанализе X. Feng и соавт. [9].

С учетом высокой информативности СРБ как индикатора системного воспаления, и, несомненно, более чувствительного на ранних стадиях, чем изменения в гемограмме, диагностическая ценность отношения Л/СРБ также активно изучается в контексте COVID-19. W. Ullah и соавт. продемонстрировали возможность использования Л/СРБ как предиктора госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и необходимости проведения искусственной вентиляции легких. По данным исследователей наличие исходно сниженного Л/СРБ увеличивало риск внутригоспитальной смертности пациентов с COVID-19 (отношение рисков 0,2, 95% ДИ 0,06–0,47;  $p = 0,001$ ) [10].

Диагностическая ценность гематологических индексов Н/Л и Л/СРБ в контексте тяжелого COVID-19 имеет патофизиологическое обоснование. В первую очередь данные показатели отражают степень лимфопении, свойственной инфекции SARS-CoV-2. Этому способствует как прямое цитотоксическое действие вируса, так и иммуноопосредованная гибель Т-клеток, истощение функционального пула лимфоцитов за счет экссудации их в воспаленную легочную ткань [11, 12]. Нейтрофилия, учитываемая индексом Н/Л, как еще одно характерное проявление иммунной дисфункции также часто встречается у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Локальное высвобождение медиаторов воспаления в ответ на инвазию SARS-CoV-2 способствует скоплению нейтрофилов, однако их действие, имеющее изначально защитный характер, лишь усиливает проявления гипервоспалительного синдрома, приводя к развитию цитокинового шторма [13].



**Рис. 1. ROC-кривые индекса Н/Л >2,53 (а) и индекса Л/СРБ ≤0,043 (б) для прогнозирования риска развития цитокинового шторма у больных с COVID-19.**

*Fig. 1. ROC curves of neutrophils/lymphocytes index >2.53 (a) and lymphocytes/C-reactive protein index ≤0.043 (b) to predict the risk of cytokine storm in patients with COVID-19.*

Принимая во внимание, что в большинстве представленных клинических исследований, аналогичных нашему, используются стандартные конечные точки – необходимость в искусственной вентиляции легких, госпитализация в ОРИТ и летальный исход, в данной работе показана предиктивная значимость гематологических индексов в отношении развития цитокинового шторма, что оставляет возможность для активных терапевтических вмешательств еще до развития фатальных осложнений.

Учитывая ключевую роль в патогенезе SARS-CoV-2-инфекции иммунотромботических осложнений [14], оценка количества тромбоцитов и соотношения Т/Л представляется актуальной. В небольшом китайском исследовании R. Qu и соавт. оцениваемый в начале госпитализации индекс Т/Л был почти в 3 раза выше у пациентов с развившимся впоследствии тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными, переносящими данную инфекцию в легкой или среднетяжелой форме [15]. S. Mousavi и соавт. доложили о сильной корреляции отношения Т/Л>233 со смертностью больных с COVID-19 [16].

Механизм повышения соотношения Т/Л в соответствии с тяжестью COVID-19 до сих пор окончательно не выяснен. Его увеличению однозначно способствует лимфопения. Изменение количества тромбоцитов может происходить по типу тромбоцитоза, что обусловлено важной иммуномодулирующей функцией тромбоцитов в ответ на выброс цитокинов и участием тем самым в реакциях воспаления. У этих больных, особенно на поздних стадиях COVID-19, нередко наблюдается тромбоцитопения. Развитие последней обусловлено как угнетением костного мозга на фоне вирусной инвазии и системного воспаления, так и аутоиммунным лизисом тромбоцитов [17]. Вероятно, большая выраженность лимфопении по сравнению с тромбоцитопенией и обуславливает повышение показателя Т/Л.

Большое значение в прогрессировании тромбоцитопении имеет коагулопатия потребления – массивное привлечение тромбоцитов к участкам эндотелиального повреждения в сосудах легких и образование микротромбов [14]. В связи с этим неслучайно кажется обнаруженная нами взаимосвязь индекса Т/Л с маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1. Пропорциональное увеличение концентрации данной молекулы в крови соответственно нарастанию степени тяжести коронавирусной пневмонии согласуется с теорией о ключевой роли повреждения эндотелия в патогенезе COVID-19.

## Заключение

Гематологические индексы Н/Л, Т/Л и Л/СРБ – простой и доступный в клинической практике инструмент диагностики неблагоприятного течения COVID-19. Ценность их расчета определяется не только одномоментными связями с основными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками тяжести COVID-19, но и возможностью прогнозирования развития цитокинового шторма у этих больных. Отдельного внимания заслуживает выявленная связь индексов Т/Л и Л/СРБ с маркером эндотелиальной дисфункции sVCAM-1, что создает перспективы их изучения в контексте различных сосудистых осложнений инфекции SARS-CoV-2. Требуется дальнейшие исследования для уточнения пороговых значений представленных гематологических индексов в отношении неблагоприятных событий при COVID-19. Тем не менее можно предполагать, что оценка их динамики у отдельно взятого пациента с высокой вероятностью позволит прогнозировать развитие тяжелого течения COVID-19.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №23-22 от 17 ноября 2022 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study was approved by the local Ethics Committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), minutes of the meeting No. 23-22 dated November 17, 2022. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ДИ – доверительный интервал  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
Л/СРБ – лимфоциты/С-реактивный белок  
МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

Н/Л – нейтрофилы/лимфоциты  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
СРБ – С-реактивный белок  
Т/Л – тромбоциты/лимфоциты  
sVCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- WHO COVID-19 dashboard. Number of COVID-19 cases reported to WHO. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed: 06.10.2024.
- Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., и др. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):203-9 [Leshchenko IV, Esaulova NA, Glushkova TV, et al. Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. (Ter. Arkh.). 2023;95(3):203-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202072
- Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Брагина А.Е., и др. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5095 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5095 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5095
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И., и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(1):4-10 [Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1):4-10 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10
- Подзолков В.И., Покровская А.Е., Ванина Д.Д., и др. sVCAM-1 – как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(2):134-42 [Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Vanina DD, et al. sVCAM-1 as a Marker of Endothelial Dysfunction associated with Severe Course of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-08
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 12 (12.09.2022). Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf). Ссылка активна на 27.12.2023 [Profylaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf). Accessed: 27.12.2023 (in Russian)].
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine Storm in COVID-19 – Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Ther-

- apeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020;11:1648. DOI:10.3389/fimmu.2020.01648
8. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Хавинсон В.Х., и др. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021;65(4):34-41 [Kuznik BI, Smolyakov YuN, Khavinson VH, et al. Neutrophils, lymphocytes and their ratio as predictors of outcome in patients with COVID-19. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2021;65(4):34-41 (in Russian)]. DOI:10.25557/0031-2991.2021.04.34-41
  9. Feng X, Li S, Sun Q, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;9(7):301. DOI:10.3389/fmed.2020.00301
  10. Ullah W, Basyal B, Tariq S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020;12(7):415-22. DOI:10.14740/jocmr4227
  11. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb).* 2021;31(3):030501. DOI:10.11613/BM.2021.030501
  12. Станевич О.В., Бакин Е.А., Коршунова А.А., и др. Информативность основных клинико-лабораторных показателей для пациентов с тяжелой формой COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1225-33 [Stanevich OV, Bakin EA, Korshunova AA, et al. Informativeness estimation for the main clinical and laboratory parameters in patients with severe COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv.* (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1225-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201941
  13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. HLH Across Speciality Collaboration, UK *Lancet.* 395(10229):1033-34. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
  14. Подзолков В.И., Волчкова Е.В., Тарзиманова А.И., и др. Предикторы тромбоемболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):907-12 [Podzolkov VI, Volchkova EV, Tarzimanova AI, et al. Predictors of thromboembolic complications in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(11):907-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202472
  15. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533-41. DOI:10.1002/jmv.25767
  16. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology.* 2020;25(1):383-8. DOI:10.1080/16078454.2020.1833435
  17. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, et al. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):211-21. DOI:10.1002/jmv.27297

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2024



OMNIDOCTOR.RU