



¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19

Е.А. Бурдакова^{1,2}, Н.С. Мартынова¹, Л.К. Алимова^{1,2}, А.Д. Музыка, к.м.н.¹, Ж.Б. Понежева, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Елизавета Александровна Бурдакова, elisobol@yandex.ru

Для цитирования: Бурдакова Е.А., Мартынова Н.С., Алимова Л.К. и др. Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (11): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-11-22-26

Актуальность. За время пандемии COVID-19 изучались различные биомаркеры воспаления (от основных гематологических показателей до цитокинов и острофазных белков), в соответствии с которыми можно стратифицировать пациентов. Продолжается изучение лабораторных показателей для прогнозирования течения и исходов инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. С помощью интегральных гематологических индексов можно оценить степень эндогенной интоксикации и выраженность воспалительного процесса. Эти индексы могут служить альтернативой сложным и дорогостоящим исследованиям.

Цель – оценить показатели интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Проведено клиничко-лабораторное наблюдение за 200 пациентами в возрасте 18–80 лет с диагнозом COVID-19, госпитализированными в Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» в период с сентября 2021 г. по январь 2022 г.

Результаты. У больных COVID-19 выявлено повышение ядерного индекса степени эндотоксикоза, тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса, индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ) по сравнению с нормой, что свидетельствовало об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности организма. Повышение индекса Рейса у большинства пациентов (87,3%) указывало на эндогенную интоксикацию на фоне воспаления.

Индекс Гаркави, лейкоцитарный индекс интоксикации, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов оказались снижены по сравнению с показателями у здоровых лиц, что указывало на лимфопению и неполноценность иммунного ответа при воспалительной реакции. ИСНМ был значимо ($p = 0,027$) выше у пациентов, у которых наступил летальный исход, по сравнению с выжившими. ИСЛ, ИСНЛ и ЛГИ продемонстрировали свою значимость в качестве предикторов развития бактериальных осложнений.

Заключение. Интегральные гематологические показатели могут применяться для оценки тяжести состояния, прогнозирования развития бактериальных осложнений и исхода заболевания у госпитализированных больных COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, интегральные гематологические индексы, бактериальные осложнения, тяжесть состояния

Введение

За период пандемии COVID-19 зафиксировано несколько значимых подъемов заболеваемости, обусловленных изменениями биологических свойств вируса SARS-CoV-2. Во время пандемии стало понятно, что спектр клинических проявлений COVID-19 (респираторные и экстрапульмональные) варьируется от бессимптомных и легких форм до крайне тяжелых с развитием острого респираторного ди-

стресс-синдрома и полиорганной недостаточности с летальным исходом.

В настоящий момент продолжается изучение доступных маркеров воспаления, с помощью которых можно оценить статус заболевания или прогнозировать его исход. Одними из таких показателей являются доступные в каждом стационаре интегральные гематологические индексы, рассчитываемые на основании результатов общего анализа крови.



Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ) – новые биомаркеры системного воспаления, тесно связанные с иммунным ответом [1, 2].

Развитие инфекции COVID-19 сопряжено с выраженной воспалительной реакцией на фоне снижения иммунологической реактивности, что отражается в увеличении индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ) крови. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации Рейса, характеризующего реакцию организма на интоксикацию и распад тканей, считается одним из эффективных методов оценки эндогенной интоксикации различного генеза [3].

Таким образом, анализ интегральных гематологических индексов позволяет индивидуализировать тактику лечения и улучшить качество оказания специализированной медицинской помощи пациентам с COVID-19.

Материал и методы

Под наблюдением находились 200 пациентов в возрасте 18–80 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, госпитализированных в Московский многопрофильный клинический центр (ММКЦ) «Коммунарка» с сентября 2021 г. по январь 2022 г. Средний возраст пациентов составил $59,6 \pm 14$ лет. Среди госпитализированных 88 (44%) пациентов (37 (42,0%) мужчин и 51 (58,0%) женщина) находились в среднетяжелом состоянии и 112 (56%) пациентов (57 (50,9%) мужчин и 55 (49,1%) женщин) – в тяжелом. Критериями включения в исследование служили возраст 18–80 лет, лабораторно подтвержденный COVID-19 (вирус SARS-CoV-2 выделен методом полимеразной цепной реакции), наличие информированного согласия на обработку персональных данных.

Критерии невключения: возраст младше 18 и старше 80 лет, отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19, беременность, отсутствие информированного добровольного согласия больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство, наличие на момент болезни аутоиммунных и онкологических заболеваний в стадии обострения.

Все больные прошли стандартное обследование, согласно действующим методическим рекомендациям [4]. Общеклиническая лабораторная диагностика проводилась на базе лабораторий ММКЦ «Коммунарка».

Для оценки состояния и выраженности воспалительного процесса рассчитывали ряд интегральных лейкоцитарных индексов в момент госпитализации по следующим формулам [5, 6]:

- индекс напряженности и адаптации (индекс Гаркави) = лимфоциты ÷ сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты (норма – $0,3–0,5$ у.е.);

- лимфоцитарный индекс (ЛИ) = лимфоциты ÷ нейтрофилы (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные + сегментоядерные) (норма – $0,41 \pm 0,03$ у.е.);
- индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) по Н.И. Яблчанскому = (эозинофильные гранулоциты + базофильные гранулоциты + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) ÷ (моноциты + лимфоциты) (норма – $1,96 \pm 0,44$ у.е.);
- лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ) = (лимфоциты × 10) ÷ (эозинофильные гранулоциты + базофильные гранулоциты + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) (норма – $4,56 \pm 0,37$ у.е.);
- лейкоцитарный индекс в модификации Б.А. Рейса (индекс Рейса) = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) ÷ (моноциты + лимфоциты + эозинофильные гранулоциты) (норма – $1,6 \pm 0,5$ у.е.);
- ИСЛМ = лимфоциты ÷ моноциты (норма – $5,34 \pm 0,59$ у.е.);
- ТЛИ = тромбоциты ÷ лимфоциты (норма – $106–150$ у.е.);
- индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов по В.М. Угрюмовой (ИСНМ) = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) ÷ моноциты (норма – $11,83 \pm 1,31$ у.е.);
- ИСНЛ = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) ÷ лимфоциты (норма – $2,47 \pm 0,65$ у.е.).

Для обработки данных использовали стандартизированные статистические методы. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Office (Microsoft Excel) и программы StatTech v. 4.1.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Из 200 пациентов с COVID-19, соответствовавших критериям включения, 88 (44%) больных (37 (42,0%) мужчин и 51 (58,0%) женщина; возраст – 65 [55–72] лет) находились в среднетяжелом состоянии, 112 (56%) пациентов (57 (50,9%) мужчин и 55 (49,1%) женщин; возраст – 60,5 [46,75–66,25] лет) – в тяжелом (госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии). Гендерных различий между группами не установлено.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от возраста:

- 1) 18–44 года (молодой возраст);
- 2) 45–59 лет (средний);
- 3) 60–74 года (пожилой);
- 4) старше 74 лет (старческий) (рис. 1).



Ретроспективные исследования

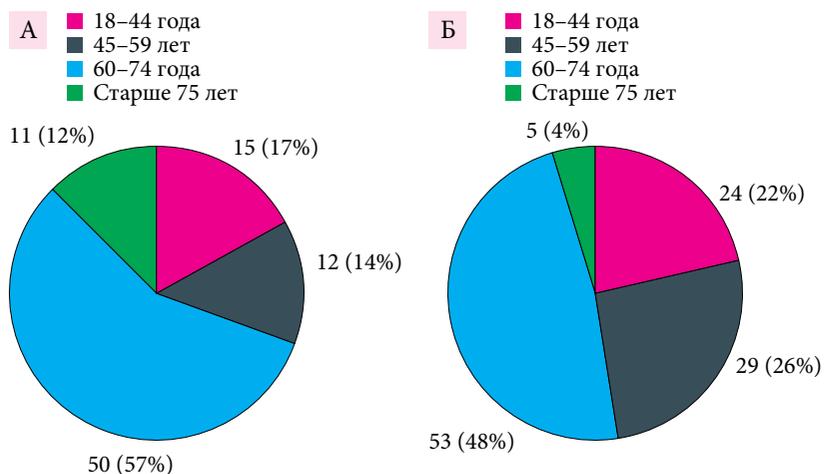


Рис. 1. Распределение больных COVID-19 по возрастным группам в зависимости от тяжести состояния (А – среднетяжелое, Б – тяжелое)

Таблица 1. Показатели гемограммы пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар

Показатель	Состояние при поступлении		p
	тяжелое (n = 112)	среднетяжелое (n = 88)	
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,65 [5,70; 9,92]	6,02 [4,22; 8,40]	< 0,001*
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,80 [4,38; 5,10]	4,60 [4,20; 5,00]	0,219
Гемоглобин, г/л	142,00 [133,00; 155,50]	141,00 [130,00; 150,00]	0,402
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	202,00 [162,00; 279,00]	208,00 [159,00; 253,50]	0,696
Нейтрофилы, %	83,90 [76,00; 88,00]	75,00 [67,75; 81,00]	< 0,001*
Лимфоциты, %	10,00 [7,53; 15,00]	16,90 [11,80; 22,25]	< 0,001*
Моноциты, %	5,00 [3,00; 7,00]	7,00 [5,00; 9,00]	< 0,001*
Палочкоядерные гранулоциты, %	4,00 [4,00; 6,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,135
Сегментоядерные гранулоциты, %	80,00 [75,00; 83,00]	73,00 [62,00; 76,00]	< 0,001*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,01).

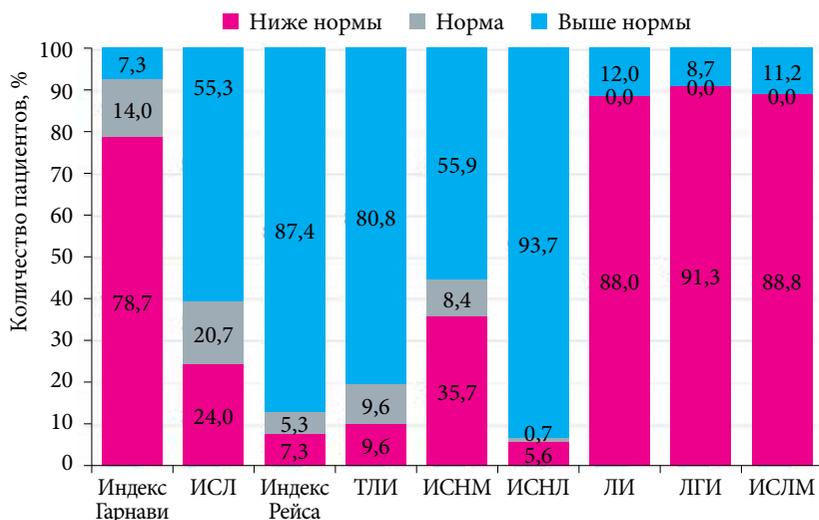


Рис. 2. Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных больных COVID-19

Получено достоверное различие между группами по возрастной структуре (p = 0,03).

Пациенты были госпитализированы в среднем на восьмые сутки от момента появления первых симптомов. Основными жалобами были лихорадка, слабость, одышка и сухой кашель. У пациентов, находившихся в тяжелом состоянии, достоверно чаще регистрировалась одышка (p < 0,001), а у пациентов в среднетяжелом состоянии – влажный кашель (p = 0,028), диарея (p = 0,012), боль в животе (p = 0,036), головокружение (p = 0,045) и аносмия (p = 0,045).

У большинства пациентов, поступивших в среднетяжелом и тяжелом состояниях, имела место сопутствующая патология: артериальная гипертензия – 76,1 и 73,2% случаев, ишемическая болезнь сердца – 40,9 и 35,7%, сахарный диабет 2-го типа – 35,2 и 29,5%, ожирение – 23,9 и 43,8%, цереброваскулярная болезнь – 23,9 и 21,4% случаев соответственно. У пациентов, поступивших в тяжелом состоянии, достоверно (p = 0,003) чаще выявлялось ожирение.

Показатели общего анализа крови при поступлении в стационар представлены в табл. 1. У пациентов в тяжелом и среднетяжелом состояниях зарегистрирована лимфопения – 87,5 и 58% случаев соответственно (p < 0,001).

Расчитаны интегральные гематологические индексы (рис. 2). У большинства пациентов с COVID-19 ИСНЛ и ТЛИ были повышены. У половины пациентов ИСЛ и ИСНМ превышали норму.

Повышение индекса Рейса у большинства пациентов (87,3%) указывало на эндогенную интоксикацию на фоне воспаления [7]. При этом легкая интоксикация отмечалась у 18 (13,7%) пациентов, средняя – у 84 (64,2%), тяжелая – у 24 (18,3%), терминальное состояние – у 5 (3,8%) пациентов.

Индекс Гарнави, ЛИ, ЛГИ и ИСЛМ ниже нормальных значений у большинства больных COVID-19 свидетельствовали о наличии лимфопении и неполноценности иммунного ответа при воспалительной реакции.

Интегральные гематологические показатели, рассчитанные в зависимости от тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар, представлены в табл. 2.

При анализе полученных данных отмечалось значимое увеличение медианы индекса Рейса и ИСЛ (< 0,001) в группе пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции.

Более выраженное снижение ЛИ и индекса Гарнави (< 0,001) у пациентов в тяжелом состоянии указывало на преобладание клеточного фагоцитарного звена иммунного ответа и клинически проявлялось фебрильной лихорадкой и дыхательной недостаточностью. ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ, ЛГИ рассчитывались для оценки активности клеточных факторов неспецифической реактивности и резистентности организма.



Таблица 2. Интегральные гематологические индексы пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести состояния

Интегральные гематологические индексы	Норма, у.е.	Состояние при поступлении		p
		тяжелое (n = 88)	среднетяжелое (n = 112)	
Индекс Гаркави	0,3–0,5	0,11 [0,08; 0,19]	0,21 [0,14; 0,40]	< 0,001*
ЛИ	0,41 ± 0,03	0,12 [0,08; 0,19]	0,23 [0,15; 0,35]	< 0,001*
ИСЛ	1,96 ± 0,44	5,73 [3,64; 8,09]	3,14 [2,07; 4,25]	< 0,001*
ЛГИ	4,56 ± 0,37	1,16 [0,80; 1,90]	2,28 [1,49; 3,47]	< 0,001*
Индекс Рейса	1,6 ± 0,5	5,67 [3,54; 8,09]	3,00 [2,04; 4,21]	< 0,001*
ИСЛМ	5,34 ± 0,59	2,25 [1,32; 3,42]	2,45 [1,68; 3,43]	0,235
ИСНМ	11,83 ± 1,31	17,10 [11,39; 26,50]	10,14 [7,38; 16,10]	< 0,001*
ИСНЛ	2,47 ± 0,65	8,55 [5,07; 12,29]	4,01 [2,93; 6,75]	< 0,001*
ТЛИ	106–150	269,73 [190,09; 395,36]	214,91 [152,31; 301,90]	0,019**

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,01).

** Различия показателей статистически значимы (p = 0,019).

Как было показано ранее, ИСНМ служит независимым фактором риска тяжелого заболевания у пациентов с COVID-19 [3]. В нашем исследовании этот показатель у пациентов с тяжелыми формами заболевания (p < 0,001) также был достоверно выше, чем у пациентов с COVID-19 среднетяжелой степени.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) показала поражение легких от КТ-1 до КТ-4 у 89% госпитализированных. У большинства пациентов, поступивших в стационар в среднетяжелом состоянии, по данным КТ ОГК, объем поражения легких соответствовал КТ 1–2. У пациентов в тяжелом состоянии чаще отмечалось субтотальное и тотальное поражение легких – КТ 3–4 (p < 0,001).

У 70% пациентов с ИСНМ > 15 у.е. наблюдались выраженное поражение легочной ткани – КТ 3–4 и наибольшая потребность в респираторной поддержке вплоть до неинвазивной искусственной вентиляции легких.

ИСНМ был достоверно выше у пациентов, у которых наступил летальный исход, – 16,00 [9,94; 31,00] против 13,33 [8,44; 21,50] у выживших (p = 0,027).

Одним из осложнений, возникающих у пациентов с COVID-19, особенно тяжелого течения, является присоединение бактериальной инфекции. В нашем исследовании ретроспективно проведен анализ интегральных гематологических индексов у пациентов в зависимости от развития бактериальных осложнений. В группе пациентов (n = 39), у которых за время наблюдения была диагностирована бактериальная инфекция, ИСЛ и ИСНЛ оказались выше, чем у пациентов без бактериальных осложнений (n = 161): 5,67 [3,55; 8,09] и 4,00 [2,54; 6,69] (p = 0,037), 8,50 [5,37; 12,43] и 5,89 [3,39; 9,77] соответственно (p = 0,013). ЛГИ у пациентов с бактериальными осложнениями был ниже, чем у пациентов без них, – 1,16 [0,81; 1,86] и 1,64 [1,02; 2,95] соответственно (p = 0,014) (рис. 3).

Обсуждение

Отличительной чертой прогрессирующего заболевания COVID-19 является тяжелая иммунная дисфункция, приводящая к полиорганному нарушению. Системное воспаление на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома,

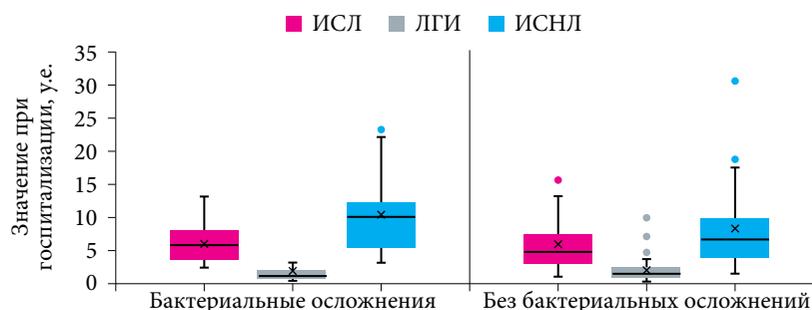


Рис. 3. Значимые интегральные гематологические индексы у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений

диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и полиорганной недостаточностью, ассоциированными с тяжелым заболеванием и неблагоприятным исходом [8]. Дисфункция врожденного иммунитета в виде нарушения функции нейтрофилов и моноцитов у пациентов с COVID-19 связана с тяжестью и неблагоприятным исходом и приводит к возникновению бактериальных инфекций [9]. В настоящее время возрос интерес к исследованиям, направленным на лучшее понимание статуса и прогноза заболевания с помощью простых маркеров воспаления крови. Известно, что тяжелая форма COVID-19 ассоциируется с более высоким уровнем маркеров воспаления.

Согласно результатам проведенного нами исследования, интегральные гематологические индексы указывают на выраженную воспалительную реакцию при снижении иммунологической реактивности организма и преобладание фагоцитарного звена иммунного ответа, что клинически характеризуется фебрильной лихорадкой и дыхательной недостаточностью различной степени выраженности на фоне поражения легочной ткани по данным КТ ОГК. ИСНМ у пациентов, у которых наступил летальный исход, был значимо выше, чем у выживших (p = 0,027). ИСЛ, ИСНЛ и ЛГИ продемонстрировали свою значимость в качестве предикторов развития бактериальных осложнений.

Таким образом, для оценки степени тяжести состояния, прогнозирования развития бактериальных осложнений и исхода заболевания можно применять различные интегральные гематологические показатели.



Заключение

Интегральные гематологические индексы характеризуют состояние иммунологической реактивности организма у больных COVID-19. Данные индексы можно использовать для прогнозирования тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода, а также в качестве предикторов развития бактериальных

осложнений. Это позволит определить лечебную тактику и улучшить качество оказания специализированной помощи пациентам. ☺

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Prasetya I.B., Cucunawangsih, Lorens J.O., et al. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. *Clin. Epidemiol. Glob. Health.* 2021; 11: 100803.
2. Садовский И.С., Круглова О.С., Савченко А.А. и др. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом. *Российский иммунологический журнал.* 2023; 26 (1): 77–86.
3. Смолякова Р.М., Козырева Е.А., Шпадарук Е.М. Гематологические интегральные показатели в оценке клеточной реактивности организма при коронавирусной инфекции COVID-19. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2021; 1: 77–84.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021).
5. Агеева Т.С. Клиническая интерпретация анализа периферической крови. Томск, 2014.
6. Островский В.К. Лейкоцитарный индекс интоксикации в диагностике и контроле лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций. Ульяновск, 2018.
7. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В. и др. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2022; 87: 9–15.
8. Li D., Chen Y., Liu H., et al. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 (1): 62.
9. Peyneau M., Granger V., Wicky P.H., et al. Innate immune deficiencies are associated with severity and poor prognosis in patients with COVID-19. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 638.

Assessment of Integral Hematological Indices in Hospitalized Patients with COVID-19

Ye.A. Burdakova^{1,2}, N.S. Martynova¹, L.K. Alimova^{1,2}, A.D. Muzyka, PhD¹, Zh.B. Ponezheva, PhD¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center 'Kommunarka'

Contact person: Yelizaveta A. Burdakova, elisobol@yandex.ru

Relevance. During the COVID-19 pandemic, various biomarkers of inflammation (from basic hematological parameters to cytokines and acute phase proteins) were studied, according to which patients can be stratified. Laboratory parameters are being studied to predict the course and outcomes of infection caused by the SARS-CoV-2 virus. With the help of integral hematological indices, it is possible to assess the degree of endogenous intoxication and the severity of the inflammatory process. These indexes can serve as an alternative to complex and expensive research.

The aim is to evaluate the indicators of integral hematological indices in hospitalized patients with COVID-19.

Material and methods. Clinical and laboratory monitoring of 200 patients aged 18–80 years with a diagnosis of COVID-19 hospitalized at the Moscow Multidisciplinary Clinical Center 'Kommunarka' in the period from September 2021 to January 2022 was carried out.

Results. In patients with COVID-19, an increase in the nuclear index of the degree of endotoxemia, the platelet-lymphocyte index, the neutrophil-lymphocyte ratio index (NLR), the neutrophil-monocyte ratio index (NMR), the leukocyte shift index (LSI) compared with the norm was revealed, which indicated an active inflammatory process and impaired immunological reactivity of the body. An increase in the Reis index in the majority of patients (87.3%) indicated endogenous intoxication on the background of inflammation.

The Garkavi index, leukocyte intoxication index, lymphocyte-granulocyte index (LGI), lymphocyte-monocyte ratio index were reduced compared with those in healthy individuals, indicating lymphopenia and an inferior immune response during an inflammatory reaction. The NMR was significantly ($p = 0.027$) higher in patients who had a fatal outcome compared with survivors. LSI, NLR and LGI have demonstrated their importance as predictors of the development of bacterial complications.

Conclusion. Integral hematological indicators can be used to assess the severity of the condition, predict the development of bacterial complications and the outcome of the disease in hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, integral hematological indices, bacterial complications, severity of the condition