

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-092

Кузник Б.И.¹, Смоляков Ю.Н.¹, Хавинсон В.Х.^{2,3}, Шаповалов К.Г.¹, Лукьянов С.А.¹, Фефелова Е.В.¹, Казанцева Л.С.¹

Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», 672000, Чита, Россия, ул. Горького, д. 39 а;²ФГБУ «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, 199034, Санкт-Петербург, Россия, наб. Макарова, д. 6;³АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, Россия, пр. Динамо, д. 3

Актуальность. До сих пор в литературе практически не существует работ, в которых бы описывались на ранних стадиях COVID-19 простые методы исследования, позволяющие прогнозировать исход этого коварного заболевания. Вместе с тем, наличие предикторов благоприятного и летального исходов при COVID-19 имеет важное значение, так как своевременно позволяет клиницисту вмешаться в тактику лечения больного. **Цель исследования** – разработка простых и доступных предикторов, позволяющих с большой долей вероятности на ранних стадиях заболевания COVID-19 прогнозировать его исход.

Методика. Исследования проведены на 125 больных COVID-19, у которых на 1-, 5-, 7-, 10-, 14-е и 21-е сут пребывания в стационаре определялось число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и отношение нейтрофилы/лимфоциты (NEU/LYM). Для расчета пороговых значений выживаемости и летальности, имеющих предиктивную ценность, проводился ROC-анализ. Для оценки значимости роста AUC в динамике заболевания сопоставление ROC кривых производили попарно (1-5, 5-7, 7-10, 10-14 и 14-е – 21-е сут с использованием непараметрического алгоритма E.R. DeLong.

Результаты. Установлено, что между числом лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и отношением NEU/LYM у больных с благоприятным исходом и больных впоследствии умерших существуют значительные различия. Наиболее значимыми предикторами исхода заболевания при COVID-19 являются число нейтрофилов и особенно индекс NEU/LYM, при повышении которого резко возрастает вероятность летального исхода. С помощью ROC-анализа установлено, что уже в 1-е сут заболевания предсказательная способность (AUC) для отношения NEU/LYM в качестве предиктора исхода заболевания соответствовала 79%, к 5-м сут 84%, начиная с 10-х сут и до окончания исследования баланс качества этого теста превышал 90%. При высоких значениях показателей возможного летального исхода необходимо вводить иммуномодуляторы. Мы рекомендуем с этой целью применять комплекс полипептидов вилочковой железы – тималин, хорошо зарекомендовавший себя при лечении больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Заключение. Предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 с высокой чувствительностью и специфичностью является отношение нейтрофилы/лимфоциты (индекс NEU/LYM).

Ключевые слова: COVID-19; нейтрофилы; лимфоциты

Для цитирования: Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Хавинсон В.Х., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Фефелова Е.В., Казанцева Л.С. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(4): 34-41.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.34-41

Для корреспонденции: Кузник Борис Ильич, e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Шаповалов К.Г., Фефелова Е.В.; сбор и обработка материала – Лукьянов С.А.¹, Казанцева Л.С.; подготовка иллюстративного материала – Смоляков Ю.Н.; статистическая обработка – Смоляков Ю.Н.; написание текста – Кузник Б.И.; редактирование – Хавинсон В.Х.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.02.2021

Принята к печати 02.11.2021

Опубликована 20.12.2021

Kuznik B.I.¹, Smolyakov Y.N.¹, Khavinson V.H.^{2,3}, Shapovalov K.G.¹, Lukyanov S.A.¹, Fefelova E.V.¹, Kazantseva L.S.¹

Neutrophils, lymphocytes and their ratio as predictors of outcome in patients with COVID-19

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation;

² I.P. Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russian Federation;

³ Research Center «Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology», St. Petersburg, Russian Federation

Background. There have been practically no reports that describe, in early stages of COVID-19, simple methods to predict the outcome of this insidious disease. At the same time, predictors of favorable or fatal COVID-19 outcome are important, since they would allow clinicians to adjust treatment in a timely manner. **Aim.** To develop simple and affordable predictors that are highly likely to forecast outcome at early stages of COVID-19.

Methods. The study was conducted in 125 patients with COVID-19, in whom the number of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and the neutrophil/lymphocyte ratio (NEU/LYM) were determined on days 1, 5, 7, 10, 14, and 21 of hospitalization. To calculate predictive threshold values of survival and mortality, ROC analyses were performed. To assess the significance of changes in the areas under the ROC curves (AUC) in the illness dynamics, the ROC curves were compared in pairs (1-5, 5-7, 7-10, 10-14, 14-21 days) using the DeLong nonparametric algorithm.

Results. There were significant differences between the number of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and the NEU/LYM ratio in patients with a favorable outcome and those that later died. The most significant outcome predictors were the number of neutrophils and, especially, the NEU/LYM index, with an increase in which, the likelihood of death sharply increased. The ROC-analysis showed that on day 1, the outcome predictive ability of AUC for the NEU/LYM ratio was 79%; by day 5, it increased to 84%; from day 10 to day 21, it exceeded 90 %. In the presence of high indicators for potentially lethal outcomes, it is necessary to administer immunomodulators. For this purpose, we recommend using a complex of polypeptides from the thymus gland, i.e., thymalin, which has proven beneficial for treatment of patients with moderate to severe COVID-19.

Conclusion. The neutrophil/lymphocyte ratio predicts of the outcome of severe COVID-19 with high sensitivity and specificity.

Keywords: COVID-19; neutrophils; lymphocytes

For citation: Kuznik B.I., Smolyakov Yu.N., Khavinson V.H., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Fefelova E.V., Kazantseva L.S. Neutrophils, lymphocytes and their ratio as predictors of outcome in patients with COVID-19. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. Pathological physiology and experimental therapy.* 2021; 65(4): 34-41. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.34-41

For correspondence: Boris I. Kuznik, MD, Professor of the Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Contribution: study conception and design – Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Shapovalov K.G., Fefelova E.V.; material collection and processing – Lukyanov S.A., Kazantseva L.S.; preparation of illustrative material – Smolyakov Y.N.; statistical processing – Smolyakov Y.N.; text writing – Kuznik B.I.; editing – Havinson V.H.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Kuznik B.I., <https://orcid.org/0000-0002-2502-9411>

Smolyakov Y.N., <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>

Khavinson V.H., <https://orcid.org/0000-0001-7547-7725>

Shapovalov K.G., <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Lukyanov S.A., <https://orcid.org/0000-0001-7997-9116>

Fefelova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Received 02.02.2021

Accepted 02.11.2021

Published 20.12.2021

Введение

В настоящее время не вызывает сомнения, что коронавирусное заболевание COVID-19 сопровождается не только развитием тяжелейших осложнений, но и нередко приводит к летальному исходу. Особенно тяжело эта инфекция протекает у лиц пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с наличием сопутствующ-

щих заболеваний – сахарный диабет, гипертоническая болезнь, почечная недостаточность и др. [1-3].

Установлено, что предикторами тяжелого течения COVID-19 является высокая концентрация провоспалительных цитокинов, приводящих к запуску системного гипервоспалительного синдрома, так называемого «цитокинового шторма» [4,5], с последующей супрес-

сией иммунного ответа [6-9]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением заболевания зачастую наблюдается лимфоцитопения, нейтрофилёз и увеличение соотношения NEU/LYM [5, 10-12].

В то же время в доступной литературе мы нашли лишь одну статью [13], в которой сообщалось, что ранними предикторами смерти при COVID-19 является наличие в сыворотке или плазме двух компонентов системы комплемента – лектина, связывающего маннозу, и пентраксина 3. Однако эти методики сложны в реализации и вряд в ближайшее время найдут применение в клинической практике.

Вместе с тем, мы не встретили работ, в которых бы сообщалось, что с помощью легко доступных методов уже в первые дни заболевания можно было бы не только свидетельствовать о тяжести патологического процесса, но и предсказывать вероятность летального исхода. Само собой разумеется, если такие показатели будут выявлены, то клиницисты смогут уже в первые дни заболевания предпринять необходимые меры для предупреждения развития «цитокинового шторма» и часто сопутствующей ему полиорганной недостаточности с летальным исходом.

Учитывая сказанное, мы решили в качестве метода выявления предикторов тяжести течения патологического процесса воспользоваться методом ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа. Следует отметить, что ROC анализ позволяет графически охарактеризовать качество бинарной классификации исхода (выздоровление/летальный), исследуя зависимость доли верных положительных классификаций (True Positive Rate, Sensitivity, Чувствительность) от доли ложных положительных классификаций = 100% минус доля истинных отрицательных классификаций (True Negative Rate, Specificity, Специфичность) при варьировании порога принятия прогностического решения (Cutoff). Таким образом находится оптимальная точка принятия решения в которой баланс точности (индекс Юдена $J = \text{Специфичность} + \text{Чувствительность} - 100\%$) максимален.

Помимо этого, имеется возможность усредненной оценки качества предсказания, при использовании параметра AUC (Area Under Curve, Площадь под кривой). Для оценки значимости роста AUC в динамике суток заболевания сопоставление ROC кривых производится попарно (1–5, 5–7, 7–10, 10–14, 14–е–21-е сут) с использованием непараметрического алгоритма E.R. DeLong и соавт. [14], при этом тестируется нулевая гипотеза отсутствия различий в AUC двух кривых.

Цель исследования – разработка простых и доступных предикторов, позволяющих с большой долей ве-

роятности на ранних стадиях заболевания COVID-19 прогнозировать его исход.

Методика

Выполнено ретроспективное исследование динамики содержания в крови лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и соотношения нейтрофилы/лимфоциты (NEU/LYM) у 125 больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Средний возраст пациентов составлял 64.5 ± 11.2 лет. Больные находились на лечении в моностационаре на базе ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы. Госпитализация всех включенных в исследование лиц проводилась с 6-х по 10-е сут с момента появления симптомов заболевания. Определение степени тяжести течения COVID-19 и схема лечения соответствовали актуальной версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Назначалась противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная, респираторная, инфузионная, нутритивно-метаболическая терапия. Показатели гемограммы оценивались на 1-, 5-, 7-, 10-, 14-е и 21-е сут с момента госпитализации. Критериями «невключения» в исследование являлись: онкопатология, иммунодефицит любого генеза, беременность, наличие на момент госпитализации декомпенсированной хронической патологии, заболевания крови. Критерии исключения: развитие кровотечения, гематомы.

Все проводимые мероприятия соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Работа одобрена Комиссией по биомедицинской этике Читинской государственной медицинской академии.

Подсчет общего количества лейкоцитов ($10^9/\text{л}$) и их популяций в крови производился на гемоанализаторе PENTRA-80, Horiba ABX Diagnostics (USA).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием специализированного языка программирования R версии 4.1.0. Количественные характеристики признаков были представлены медианой (Me, Q2 – второй квартиль), первым и третьим квартилем (Q1 и Q3 соответственно). Для расчета пороговых значений летальности, имеющих предиктивную ценность, проводился ROC-анализ [15-16]. При построении ROC-кривой происходит измене-

ние величины (порога) исследуемого фактора, при принятии решения о возможной летальности и на заданном пороге по экспериментальным данным рассчитывается чувствительность и специфичность прогнозирования. Цикл испытания начинается с 0% чувствительности и 100% специфичности, заканчивается при 100% чувствительности, 0% специфичности. В ходе этой процедуры строится ROC кривая и определяется точка баланса чувствительности/специфичности, в которой эти показатели максимальны. Полученная в этой точке величина исследуемого признака может считаться оптимальным порогом принятия прогностического решения, выше (ниже) которого можно говорить о вероятности летального исхода. Оценку эффективности предсказания проводили по экспертной шкале показателей площади под ROC кривой (Area Under Curve). Корректность оценки результатов классификации оценивалась при помощи индекса Юдена ($J = 2 \cdot \text{AUC} - 1$): чем выше его значение, тем больше ценность исследуемого показателя [17–20]. Экспертную шкалу оценки можно принять в следующем виде: 0.9–1.0 – отличная; 0.8–0.9 – хорошая; 0.7–0.8 – приемлемая; 0.6–0.7 – слабая; 0.5–0.6 – неудовлетворительная [21–22].

Результаты исследования

Наши наблюдения показали, что на всех исследуемых сроках число лейкоцитов у умерших, по сравнению с выжившими, оказалось значительно больше. Причем, чем дольше продолжалось пребывание больных в стационаре, тем сильнее в группе умерших возрастало количество лейкоцитов. Так в 1-е сут исследования их количество у выживших соответствовало 4.97 [3.90–6.00], а в группе умерших – 6.02 [4.73–8.44] ($p=0.009$), на 5-е сут 5.15 [4.23–6.18] у выживших и 6.54 [5.16–9.33] в группе умерших ($p=0.004$), тогда как на 14-е сут число лейкоцитов возрастало почти в 2 раза (у выживших – 5.87 [4.91–6.99], у умерших – 13.4 [9.34–14] ($p=0.002$). К 21-м суткам число лейкоцитов у выживших оставалось приблизительно на прежнем уровне 5.91 [4.86–8.22], тогда как в группе умерших несколько снизилось – 10.9 [8.18–13.4] ($p=0.051$). Вместе с тем, как показывает ROC-анализ (рис. 1) по числу лейкоцитов судить с высокой долей вероятности о возможности летального исхода можно лишь на 10-, 14-е и 21-е сут пребывания пациентов в стационаре.

Число нейтрофилов, начиная с 1-х сут исследования, постепенно в группе умерших по сравнению с выжившими возрастает. В 1-е и 5-е сут их количество в группе умерших увеличивается незначительно: тогда как к 10-м сут эта разница возрастает почти в 2 раза (у выживших – 5.56 [4.84–7.08], у умер-

ших 10.8 [9.47–12.7], $p<0.0001$). К 14-м сут пребывания больных в стационаре в крови больных «группы умерших» число нейтрофилов по сравнению с выжившими пациентами оказалось увеличенным почти в 3 раза (у выживших 3.62 [2.58–4.54], в группе умерших – 11.7 [9.65–13.5], $p<0.0001$). Наконец, к 21-м сут эта разница значительно сгладилась за счет снижения более чем в 2 раза числа нейтрофилов в крови больных впоследствии умерших.

При этом ROC-анализ показал (рис. 2), что на 7-е сут баланс точности прогнозирования равен 81%, а на 10-е, 14-е и 21-е сут более чем 90%.

Уже в 1-е сут исследования число лимфоцитов в группе умерших оказалось значительно сниженным (1.08 [0.79–1.5], $p<0.0001$). На 5-е сут число лимфоцитов снижается в обеих группах, однако разница в их числе остается существенной (0.93 [0.73–1.27] против 0.64 [0.41–0.78], $p<0.0001$). На 7-е сут количество лимфоцитов и в той, и в другой группе существенно не изменилось. Вместе с тем, на 10-е – содержание лимфоцитов в группе выживших (1.37 [0.918–1.88]) оказалось в 2 раза больше, чем в группе умерших – 0.64 [0.42–1.38]. На 14-е сут содержание лимфоцитов и в той, и в другой группе несколько увеличилось, но соотношение осталось преж-

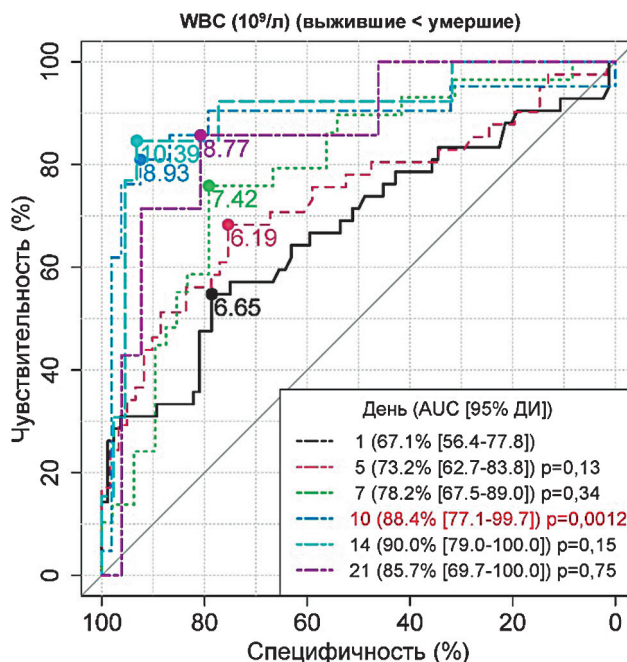


Рис. 1. Кривые ROC анализа прогностической точности лейкоцитов [$10^9/\text{л}$] по дням заболевания.

Fig. 1. ROC curves of leukocyte prognostic accuracy analysis [$10^9/\text{L}$] by day of disease.

ним. Наконец, на 21-е сут разброс в количестве лимфоцитов был настолько велик, что разница в их содержании оказалась несущественной.

Исследования, проведенные с применением ROC-анализа, свидетельствуют о том, что число лимфоцитов является относительно слабым тестом для предсказания исхода заболевания (рис. 3).

Учитывая высокую разницу в содержании нейтрофилов и лимфоцитов на всех сроках исследования, было решено выяснить, как изменяется в динамике соотношение NEU/LYM и может ли этот показатель служить предиктором летального исхода при COVID-19.

Уже в 1-е сут исследования отношение NEU/LYM (индекс NEU/LYM) в группе впоследствии умерших по сравнению с выжившими было увеличено более чем в 2 раза: 7.07 [3.57-9.74] и 3.01 [1.92-4.21], соответственно, $p < 0.0001$. На 5-е и 7-е сут этот показатель сохранялся практически на том же уровне (на 5-е 8.42 [6.56-12.8] и 3.59 [2.23-6.02], $p < 0.0001$), на 7-е — 8.44 [5.63-10.6] и 3.76 [1.66-6.52], $p = 0.0003$ соответственно. К 10-м сут разница в отношении NEU/LYM резко возрастала (более чем в 4 раза), главным образом за счет снижения этого показателя у выживших больных (9.22 [7.04-12.6] и 2.21 [1.67-3.74], $p < 0.0001$).

К 14-м сут показатель NEU/LYM в группе умерших был более чем в 6 раз выше, чем у выживших (13.3 [11.9-21.4] и 2.08 [1.46-3.97], $p < 0.0001$, соответственно). Наконец, к 21-м сут у умерших (6.21 [4.79-8.79]) этот показатель резко падал главным образом за счет уменьшения числа нейтрофилов, тогда как у выживших он приблизительно сохранялся на прежнем уровне (2.47 [1.28-3.75]). В то же время в группе умерших он более чем в 2.5 раза превышал аналогичный показатель у выживших ($p = 0.013$).

Как и следовало ожидать, показатель NEU/LYM оказался у больных COVID-19 самым точным предиктором выживаемости и возможного летального исхода (рис. 4). Уже в 1-е сут исследования его прогностическая точность в отношении исхода соответствовала 79.3%, к 5-м сут 84%, а начиная с 10-х и до окончания исследования прогностическая точность этого теста превышала 90%.

Обсуждение результатов

Почему же именно число нейтрофилов и особенно их сочетание с лимфоцитами являются наиважнейшими предикторами летального исхода при COVID-19?

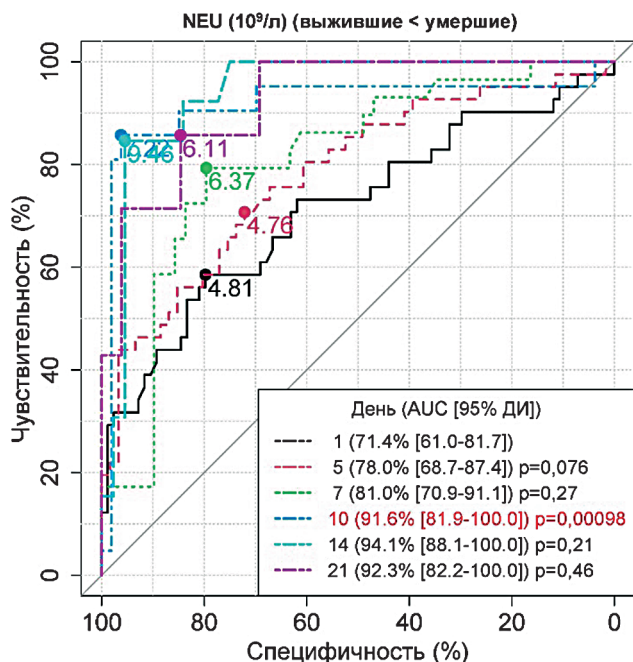


Рис. 2. Кривые ROC анализа прогностической точности нейтрофилов [$10^9/л$] по суткам заболевания.

Fig. 2. ROC curves of neutrophil prognostic accuracy analysis [$10^9/L$] by day of disease.

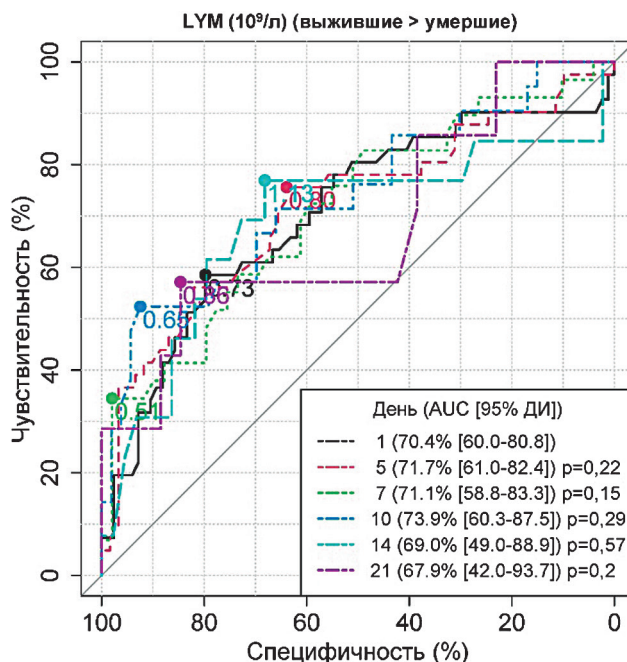


Рис. 3. Кривые ROC анализа прогностической точности лимфоцитов [$10^9/л$] по суткам заболевания.

Fig. 3. ROC curves of lymphocyte prognostic accuracy analysis [$10^9/L$] by day of disease.

Р. Mehta и соавт. [5] указывают, что высвобождение медиаторов и хемокинов инфицированными клетками быстро приводит к локальному накоплению нейтрофилов в месте инфекции. Хотя такие нейтрофилы могут выполнять важные противовирусные эффекторные функции, они также секретируют цитокины и хемокины, которые привлекают дополнительные иммунные клетки, такие как моноциты и Т-лимфоциты. Таким образом, они могут вносить вклад в «преувеличенные» иммунные ответы. В то же время недостаточный клиренс инфекции, приводит к тому, что многие пациенты с COVID-19 с прогрессирующей пневмонией, ARDS и полиорганной недостаточностью страдают от чрезмерно выраженного воспалительного процесса и синдрома цитокинового шторма. В конечном итоге цитокиновый шторм при COVID-19 может привести к вторичному гемофагocитарному лимфогистиоцитозу, гипертрофическому процессу, полиорганной недостаточности и высокой летальности [5], что согласно нашим данным, у пациентов «группы умерших» от COVID-19 количество нейтрофилов был больше, чем у выживших.

В то же время важнейшую роль в патогенезе COVID-19 играют лимфоциты. S.F. Pedersen и соавт. [10] указывают, что лейкопения, лимфоцитопения, снижение числа Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, пониженная экспрессия IFN- γ в CD4-лимфоцитах, связаны с тяжелым и неблагоприятным течением COVID-19. Более того, инфекция SARS-CoV-2 может поражать главным образом Т-лимфоциты, в частности CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, приводя к уменьшению их количества, а также продукции IFN- γ Т-хелперами, что на заключительных этапах заболевания приводит к выраженной супрессии иммунного ответа и летальному исходу [2, 9, 23].

Наконец, С. Wu и соавт. [2020] указывают, что у лиц с тяжелой формой COVID-19 наблюдается более низкое количество лимфоцитов, более высокое число нейтрофилов, повышенное отношение нейтрофил/лимфоцит. Нейтрофилия оказалась фактором риска развития ОРДС с быстрым прогрессированием вплоть до летального исхода [12]. Лимфоцитопения является отличительной чертой у пациентов с тяжелыми течением COVID-19.

Представленные данные, с нашей точки зрения, объясняют, почему именно коэффициент NEU/LYM является наиболее чувствительным показателем возможности летального исхода. Увеличение числа нейтрофилов при одновременном снижении количества лейкоцитов, в том числе лимфоцитов и их фракций, способствует супрессии иммунного ответа, что и сказывается на состоянии больных. Вот почему при из-

менении этих показателей может оказаться полезным иммуномодулирующий препарат тималин [24-28], или другие препараты, обладающие подобным действием [6-8]. В тоже время Тималин уже апробирован в 2020 году в клиниках Санкт-Петербурга и Читы у пациентов с COVID-19, причем предварительные результаты подтверждают нашу научную гипотезу [28].

Следует напомнить, что Тималин® представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Основным свойством препарата Тималин® является его способность воздействовать на состояние врожденного и адаптивного иммунитета, а также системы гемостаза [29, 30]. Наши исследования свидетельствуют о том, что применение тималина у взрослых и детей больных пневмонией, острыми респираторными и инфекционными заболеваниями приводит к нормализации иммунограммы и системы гемостаза, а также способствует более быстрому выздоровлению пациентов [31-34]. Более того, применение тималина у больных COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением болезни, в значительной степени ликвидируют

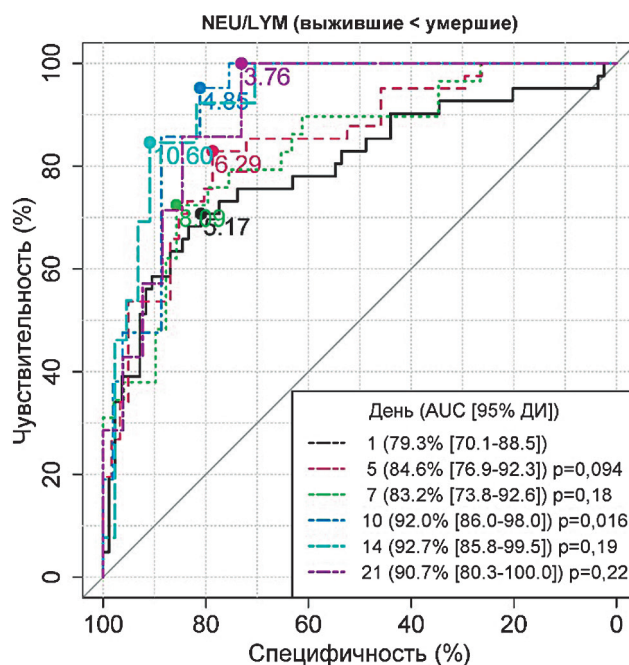


Рис. 4. Кривые ROC анализа прогностической точности соотношения NEU/LYM по суткам заболевания.

Fig. 4. ROC curves of the prognostic accuracy analysis of the NEU/LYM ratio by day of disease.

нарушения в системе иммунитета и гемостаза, способствуют снижению индекса NEU/LYM, что в конечном итоге сопровождается не только улучшением состояния больных, но и снижением летальности, а также сроков пребывания больных в стационаре.

Заключение

Предиктором исхода тяжелого течения COVID-19 с высокой чувствительностью и специфичностью является соотношение нейтрофилы/лимфоциты, то-есть индекс NEU/LYM.

Литература

(п.п. 1; 3-14; 16-21; 24; 25; 34 см. References)

2. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С. Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. 2020; 33(6): 1032-42. <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.6.003>
15. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC- анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016. 8(4). 36-45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
22. Файнзильберг Л.С., Жук Т.Н. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа. *Управляющие системы и машины*. 2009; (5): 3-13.
23. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51(4): 51-63. <https://doi.org/10.31857/S0301179820040037>
26. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Стуров В.Г., Гладкий П.А. Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19. *РМЖ*. 2020; 9: 24-30.
27. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина*. 2020; 4: 256-65. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265>
28. Лукьянов С.А., Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Использование Тималина для коррекции отклонений иммунного статуса при COVID-19 (клинический случай). *Врач*. 2020; 31(8): 74-82. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-12>
29. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. *Цитомедины*. СПб.; 1998.
30. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. *Пептидные герпротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма*. СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2014.
31. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. *Пептидные тимомиметики*. СПб.; 2000.
32. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Волчков В.А., Рукавишников С.А., Титова О.Н., Ахмедов Т.А. и др. Влияние тималина на адаптивный иммунитет при проведении комплексной терапии пациентов с covid-19. *Клиническая медицина*. 2020; 98(8): 593-9. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-593-599>
33. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета. *Докл. АН СССР*. 1981; 261(1): 235–9.

References

1. Goh K.J., Choong M.C., Cheong E.H., Kalimuddin S., Duu Wen S., Phua G.C., et al. Mohideen Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from COVID-19 Infection. *S. Ann Acad Med Singapore*. 2020; 49(3): 108-18.
2. Kuznik B.I., Khavinson V.Kh., Smirnov V.S. Features of the pathogenesis and course of COVID-19 in elderly and senile people. *Uspekhi Gerontologii*. 2020; 33(6): 1032-42. (in Russian). <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.6.003>
3. Masic Izet, Naser Nabil, Zildzic Muharem. Public health aspects of COVID-19 infection with focus on cardiovascular disease. *Mater Sociomed*. 2020; 32(1): 71-6. <https://doi.org/10.5455/msm.2020.32.71-76>
4. Gao Y., Li T., Han M., et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92(27): 791-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
5. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. HLH Across Speciality Collaboration, UK Lancet; 395(10229): 1033-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
6. Rizwan K., Rasheed T., Khan S.A., Bilal M., Mahmood T. Current perspective on diagnosis, epidemiological assessment, prevention strategies, and potential therapeutic interventions for severe acute respiratory infections caused by 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Hum Vaccin Immunother*. 2020; 16(12): 3001-10. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1794684>
7. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38(1): 1–9. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>
8. Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., et al. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020; 83(6): 534–6. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000318>
9. Kenneth E. Remy, Lyle L. Moldawer, Richard S. Hotchkiss JCI Insight. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections 2020. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140329>
10. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest*. 2020; 130(5): 2202-5. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>
11. Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest*. 2020; 130(5): 2620-9. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
12. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
13. Gutmann C., Takov K., Burnap S.A., Singh B., Ali H., Theofilatos K., et al. SARS-CoV-2 RNAemia and proteomic trajectories inform prognostication in COVID-19 patients admitted to intensive care. *Nature Commun*. 2021; 12: 3406 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23494-1>
14. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics*. 1988; 44(3): 837-45. <https://doi.org/10.2307/2531595>
15. Grigoriev S.G., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnos-

- tic problems. *Zhurnal infektologii*. 2016; 8(4): 36-45. (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
16. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis. *Entropy* (Basel). 2020 Aug 26. 22(9): 938. <https://doi.org/10.3390/e22090938>
 17. Saad M, Lee IH. Leveraging hybrid biomarkers in clinical endpoint prediction. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020; 20(1): 255. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01262-3>
 18. Li M, Yang T, He R, Li A, Dang W, Liu X, Chen M. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 3025-37. <https://doi.org/10.2147/COPD.S273422>
 19. Hughes G. *Entropy* (Basel). On the Binormal Predictive Receiver Operating Characteristic Curve for the Joint Assessment of Positive and Negative Predictive Values. 2020; May 26. 22(6): 593. <https://doi.org/10.3390/e22060593>
 20. Brindisi G., De Vittori V., De Nola R., Di Mauro A., De Castro G., Baldassarre M. E., Cicinelli E., Cicinella B., Duse M., Zicari A. M. The Role of Nasal Nitric Oxide and Anterior Active Rhinomanometry in the Diagnosis of Allergic Rhinitis and Asthma: A Message for Pediatric Clinical Practice. *J Asthma Allergy*. 2021. 14. 265-74. <https://doi.org/10.2147/JAA.S275692>
 21. Hosmer S., Lemeshow S.L. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, 2013.
 22. Fainzilberg L.S., Zhuk T.N. Guaranteed assessment of the effectiveness of diagnostic tests based on enhanced ROC analysis. *Upravlyayushhie sistemy i mashiny*. 2009; (5): 3-13. (in Russian)
 23. Kuznik B.I., Khavinson V.Kh., Linkova N.S. COVID-19: impact on immunity, hemostasis system and possible ways of correction. *Uspekhi fizicheskikh nauk*. 2020; 51 (4): 51-63. (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0301179820040037>
 24. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., Kuznik B., Umnov R. Peptides: prospects for use in the treatment of COVID-19// *J Molecules*. Special Issue "Peptide Therapeutics 2.0". 2020; 25(10): 4389. <https://doi.org/10.3390/molecules25194389>
 25. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Trofimova S.V., Volchkov V.A., Rukavishnikova S.A., Titova O.N., Magen, E. (2021). Results and prospects of using activator of hematopoietic stem cell differentiation in complex therapy for patients with COVID-19. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2021; 17: 285-90. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10087-6>
 26. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Sturov V.G., Gladkiy P.A. The use of the drug Timalin® for respiratory diseases. Prospects for use in COVID-19. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 9: 24-30. (in Russian)
 27. Khavinson V.K., Kuznik B.I. Complications in patients with COVID-19. Supposed correction mechanisms. *Klinicheskaya meditsina*. 2020; 4: 256-265. (in Russian). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265>
 28. Lukyanov S.A., Kuznik B.I., Khavinson V.Kh. Use of Timalin to correct deviations in the immune status in COVID-19 (clinical case). *Vrach*. 2020; 31 (8): 74-82. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-12>
 29. Kuznik B.I., Morozov V.G., Khavinson V.K. *Cytomedins. [Citomediny]*. Sankt Peterburg; 1998.
 30. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. *Peptide geroprotectors are epigenetic regulators of the physiological functions of the body. [Peptidnye geroprotektory – epigeneticheskie regulatory fiziologicheskikh funktsiy organizma]*. Sankt Peterburg, 2014. (in Russian)
 31. Morozov V.G., Khavinson V.K., Malinin V.V. Peptide thymomimetics. *[Peptidnye timomimetiki]*. St. Petersburg: Science, 2000. (in Russian)
 32. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Volchkov V.A., Rukavishnikova S.A., Titova O.N., Akhmedov T.A., et al. Influence of thymalin on adaptive immunity during complex therapy of patients with COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2020; 98(8): 593-9. (in Russian). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-593-599>
 33. Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Isolation of polypeptides from the bone marrow, lymphocytes and thymus that regulate the processes of intercellular cooperation in the immune system. *Doklady Akademii nauk SSSR*. 1981; 261(1): 235-9. (in Russian)
 34. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., Kuznik B., Umnov R. Peptides: prospects for use in the treatment of COVID-19. *J Molecules*. Special Issue "Peptide Therapeutics 2.0". 2020; 25(10): 4389. <https://doi.org/10.3390/molecules25194389>

Сведения об авторах:

Кузник Борис Ильич, доктор мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: bi_kuznik@mail.ru;
Смоляков Юрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: smolyakov@rambler.ru;

Хавинсон Владимир Хацкелевич, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор АННО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», руководитель научной группы пептидной регуляции старения Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, e-mail: vladimir@khavinson.ru;

Шановалов Константин Геннадьевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: shkg26@mail.ru;

Лукьянов Сергей Анатольевич, канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru;

Фефелова Елена Викторовна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: fefelova.elena@mail.ru;

Казанцева Людмила Сергеевна, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: mila-kazantseva93@mail.ru