

doi : 10.52485/19986173_2023_2_119

УДК: 616.15-07:616.15

¹Чулакова Н.А., ¹Потапов А.Ф., ¹Иванова А.А., ²Чулаков К.В.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАСЧЕТНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

¹Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета
имени М.К. Аммосова, 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, 27;
²Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутии)
«Якутская республиканская клиническая больница»; 677000, Республика Саха (Якутия),
г. Якутск, ул. Стадухина, 81 корп. 4

Цель исследования. Изучение эффективности расчетных гематологических индексов в прогнозировании риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонией, вызванной новой короновирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование «случай-контроль» у 450 пациентов с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией, лечившихся в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ). Выполнены расчеты следующих индексов: соотношение нейтрофилов (абс.ч.) к лимфоцитам (абс.ч.) (НЛ), нейтрофилов (%) к альбумину (г/л) (НА), фибриногена (г/л) к альбумину (г/л) (ФА), тромбоцитов (абс.ч.) к лимфоцитам (абс.ч.) (ТЛ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (ед/л) к лимфоцитам (абс.ч.) (ЛДГ-Л), С-реактивного белка (СРБ) (мг/л) к альбумину (г/л) (СРБ-А), ЛДГ (ед/л) к тромбоцитам (абс.ч.) (ЛДГ-Т), ЛДГ (ед/л) к альбумину (г/л) (ЛДГ-А), фибриногена (г/л)*100 к тромбоцитам (абс.ч.*10⁹/л) (ФТ). Индекс системного иммуновоспаления (ИСИВ) рассчитан по формуле: тромбоциты (абс.ч.)*нейтрофилы (абс.ч.)/лимфоциты (абс.ч.). Конечная точка исследования - летальный исход. Статистический анализ проведен с помощью программы SPSS 26.0. Для сравнения прогностической значимости гематологических лабораторных показателей и расчетных индексов в прогнозировании летального исхода проведены однофакторный и многофакторный анализы с построением прогностических моделей с помощью бинарной логист-регрессии.

Результаты. Определена информативность гематологических индексов по сравнению с гематологическими лабораторными показателями. Наиболее высокую прогностическую чувствительность имеют индексы ЛДГ-Л (78%), ЛДГ-Т (83,9%) и ЛДГ-А (84,4%) с ОШ 3,27, 4,55, 5,58 соответственно. Построены прогностические модели с гематологическими показателями (специфичность – 50,7%, чувствительность – 88,3%) и расчетными индексами (специфичность – 51,1%, чувствительностью 90,8%).

Заключение. Расчетные гематологические индексы имеют высокую информативность и могут использоваться для прогнозирования риска летального исхода у больных с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией. Наибольшая чувствительность и специфичность характерна для гематологических индексов, включающих в расчет соотношение ЛДГ с лимфоцитами, тромбоцитами и альбумином.

Ключевые слова: гематологический расчетный индекс, COVID-19-ассоциированная пневмония, прогнозирование летального исхода, лактатдегидрогеназа

¹Chulakova N.A., ¹Potapov A.F., ¹Ivanova A.A., ²Chulakov K.V.

EFFECTIVENESS OF CALCULATED HEMATOLOGICAL INDICES AS PREDICTORS OF MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED COVID-19- ASSOCIATED PNEUMONIA

¹Medical Institute, the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov,
27 Oyunskiy str., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677000;

²Yakut Republican Clinical Hospital, build. 3 81 Stadukhina str., Yakutsk,
Republic of Sakha (Yakutia), 677000.

The aim of the research. To investigate the informativeness of calculated hematological indices in prediction of mortality in patients with severe community-acquired pneumonia caused by new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. We conducted a prospective case-control observational study which included 450 patients with severe community-acquired COVID-19-associated pneumonia treated in the Anesthesiology and Intensive Care Unit (AICU). Several indices were calculated: the ratios of neutrophils (count) to lymphocytes (count) (NL), neutrophils (%) to albumin (g/L) (NA), fibrinogen (g/L) to albumin (g/L) (FA), platelets (count) to lymphocytes (count) (PL), lactate dehydrogenase (LDH) (U/L) to lymphocytes (count) (LDH-L), C-reactive protein (CRP) (mg/L) to albumin (g/L) (CRP-A), LDH (U/L) to platelets (count) (LDH-P), LDH (U/L) to albumin (g/L) (LDH-A), fibrinogen (g/L)*100 to platelets (count) (FP). Systemic immuno-inflammation index (SII) was calculated according to the formula: platelets (count)*neutrophils (count) / lymphocytes (count). The end point was mortality. The statistical analysis was carried out using the SPSS 26.0 program. To compare prognostic value of hematological laboratory parameters and calculated indices univariate and multifactorial analyses were carried out with prognostic models using binary logistic regression.

Results. The prognostic value of hematological indices was determined in comparison with hematological laboratory indicators. LDH-L (78%), LDH-P (83.9%) and LDH-A (84.4%) indices had the highest prognostic sensitivity and odds ratio 3.27, 4.55, 5.58, respectively. Prognostic models with hematological indicators (specificity – 50.7%, sensitivity – 88.3%) and calculated indices (specificity – 51.1%, sensitivity 90.8%) were constructed.

Conclusion. Calculated hematological indices are highly informative and can be used to predict mortality in patients with severe community-acquired COVID-19-associated pneumonia. Hematological indices include LDH ratio with lymphocytes, platelets and albumin have highest sensitivity and specificity.

Keywords: calculated hematological index, COVID-19-associated pneumonia, prediction of mortality, lactate dehydrogenase.

Прогнозирование течения болезни является важным составляющим лечебного процесса, который позволяет обосновать тактику ведения больного и определяет объем медицинской помощи. В настоящее время с этой целью в клинической практике при различных заболеваниях и острых состояниях определяют уровень в крови специфических биомаркеров, а также широко используются различные интегральные шкалы тяжести состояния, основанные на данных клинического обследования пациента, результатах инструментальных и лабораторных исследований.

Особую актуальность вопросы прогнозирования риска неблагоприятного исхода приобрели в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19, для которой характерны вариабельность клинического течения, быстрое развитие тяжелых осложнений и высокая летальность. Сегодня для ведения пациентов с COVID-19 разработаны и рекомендованы алгоритмы действий медицинских работников, лабораторный мониторинг и схемы лечения на различных этапах оказания медицинской помощи. Для оценки тяжести инфекционного процесса и в качестве прогностических критериев у пациентов исследуют уровень в крови про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли и др.), определяют маркеры воспаления (СРБ, ферритин, прокальцитонин), показатели гемостаза (D-димер, тромбоциты, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время и др.), характер и площадь поражения легочной ткани на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, используют шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [1].

При выборе метода прогноза клинического течения болезни ориентируются как на его информативность и специфичность, так и на простоту и доступность метода. Ограничивающим фактором в применении тех или иных методов объективной оценки тяжести состояния пациента и прогноза течения болезни часто является отсутствие дорогостоящего лабораторного оборудования и реактивов в медицинской организации. Поэтому использование различных расчетных индексов на основе общеклинических гематологических и биохимических показателей, доступных для исследования в любой лаборатории стационара, имеют преимущество.

В последнее время для оценки тяжести состояния и прогнозирования вероятности летального исхода при COVID-19, наряду с поиском высокоспецифичных биомаркеров, начали применять различные расчетные гематологические индексы, отражающие активность воспалительного процесса [2-9]. Однако на сегодняшний день прогностическая информативность различных расчетных гематологических индексов при COVID-19 четко не определена и находится на этапе анализа и систематизации.

Учитывая вышеизложенное, изучение общедоступных в обычной клинической практике расчетных гематологических индексов в качестве прогностических маркеров неблагоприятного течения НКВИ COVID-19 представляет научный интерес и практическую ценность.

Цель исследования – изучение информативности расчетных гематологических индексов в прогнозировании риска летального исхода у пациентов с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Материалы и методы. Проведено проспективное обсервационное исследование «случай-контроль» 450 пациентов (мужчин 214, женщин 236), лечившихся в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница» (ГБУ РС(Я) ЯРКБ) в период 2020-2021 гг.

Все пациенты разделены на группы – выжившие (n=144) и умершие (n=306). Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266 и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. При включении в исследование пациентам была объяснена суть исследования и оформлено информированное добровольное согласие. Всем пациентам проводилась базовая терапия согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и группах исследования не отличалась [1].

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, стационарное лечение в условиях ОАРИТ, диагнозы U07.1 «COVID-19, вирус идентифицирован» и U07.2 «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован»; пациенты с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией с поражением легких по результатам КТ - 50-75% (КТ-3) и 75-100% (КТ-4), наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременные, пациенты в раннем послеродовом периоде (менее 2 месяцев после родов), пациенты, переведенные в другие больницы с острой хирургической патологией, острым нарушением мозгового кровообращения и острым коронарным синдромом, злокачественные новообразования 4 стадии и/или недавнее (менее 3 месяцев) лечение онкологического заболевания – химиотерапия, лучевая терапия, отказ больного от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились лабораторные общеклинические исследования при поступлении в ОАРИТ, а также выполнены используемые при COVID-19 расчеты следующих индексов: соотношение нейтрофилов (%) к лимфоцитам (%) (НЛ) [10], нейтрофилов (%) к альбумину (г/л) (НА) [4], фибриногена (г/л) к альбумину (г/л) (ФА) [11], тромбоцитов (абс.ч.) к лимфоцитам (абс.ч.) (ТЛ) [5], С-реактивного белка (СРБ) (мг/л) к альбумину (г/л) (СРБ-А) [3], лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (ед/л) к лимфоцитам (абс.ч.) (ЛДГ-Л) [12], ЛДГ (ед/л) к тромбоцитам (абс.ч.) (ЛДГ-Т) [9], фибриногена (г/л)*100 к тромбоцитам (абс.ч.) (ФТ) и ЛДГ (ед/л) к альбумину (г/л) (ЛДГ-А) [9]. Индекс системного иммуновоспаления (СИВ) рассчитан по формуле: тромбоциты (абс.ч.)*нейтрофилы (абс.ч.)/лимфоциты (абс.ч.) [7]. Индекс ФТ – соотношение фибриногена к тромбоцитам ранее применялся для оценки периоперационных рисков тромботических осложнений [13-15].

Лабораторные исследования выполнены с использованием следующего оборудования: анализатор автоматический гематологический PENTRA 60 (Франция) для исследования показателей общего клинического анализа крови, автоматический биохимический анализатор прямого и постоянного доступа Рош Интегра 400 (Roche Instrument Center AG, Швейцария), анализатор биохимический автоматический Cobas c311 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), анализатор автоматический коагулометрический для in vitro ACL TOP 700 («Instrumentation Laboratory», США).

Тяжесть состояния больных при поступлении в отделение реанимации была оценена по шкалам APACHE II (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation II) и SOFA (The Sepsis-related Organ Failure Assessment).

Конечный исследуемый критерий – летальный исход (n=306).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS 26.0 (IBM). Распределение на нормальность проверено методом оценки асимметрии и эксцесса, полученные количественные данные имели распределения, отличные от нормального, далее описательная статистика проведена непараметрическими методами – определены медиана (Me) и межквартильный интервал [IQR], категориальные данные описаны в абсолютных значениях (абс.ч.) и процентах. Сравнительная статистика проведена непараметрическими методами с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ номинальных бинарных данных проведен с помощью построения четырехпольной таблицы с расчетом точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона в зависимости от предполагаемого минимального числа, с расчетом отношения шансов с 95% ДИ, и оценкой силы связи между признаками с помощью значения V Крамера.

Для определения и сравнения информативности гематологических лабораторных показателей и расчетных индексов в прогнозировании летального исхода проведен однофакторный ROC-анализ количественных переменных с построением кривой и расчетом AUC, порога отсечения, оценкой чувствительности и специфичности. Для сравнения прогностической значимости гематологических лабораторных показателей и расчетных индексов выполнен многофакторный анализ и построены прогностические модели с помощью бинарной логист-регрессии методом пошагового отбора с критерием удаления 0,05, включения 0,05, порог классификации 0,5, ДИ 95%, с расчетом коэффициента детерминации с помощью R-квадрата Нейджелкерка. Определены скорректированные ОШ по каждому из факторов, вошедших в прогностическую модель.

Результаты исследования. Сравнительный анализ показателей выживших (n=144) и умерших (n=306) показал, что группы значительно отличались по возрасту (p<0,001) и проведенным койко-дням в ОАРИТ (p<0,001), а также умершие пациенты имели выше оценку тяжести состояния по шкалам APACHE II (p<0,001) и SOFA (p<0,001) (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика выживших и умерших

Показатель	Выжившие, n=144	Умершие n=306	p-value
Возраст, лет Me [IQR] Min-Max	62 [55; 69] 18-87	69 [62; 77] 24-100	<0,001*
ИМТ, кг/м ² Me [IQR] Min-Max	30,1 [26,6;35,2] 17,9-49,6	29,2 [25,8;33,2] 14,7-57,5	0,126
APACHE II, балл Me [IQR] Min-Max	15 [12;18] 5-24	18 [15;19] 6-49	<0,001*
SOFA, балл, Me [IQR] Min-Max	6 [4;7] 2-14	6 [5;9] 1-23	<0,001*

Степень поражения легких КТ-3, n (%) КТ-4, n (%)	80 (42,8%) 64 (24,3%)	107 (57,2%) 199 (75,7%)	<0,001*
SpO ₂ смешанной крови, % Me [IQR] Min-Max	85 [80;90] 65-98	82 [76;87] 40-99	<0.001*
Индекс оксигенации, Me [IQR] Min-Max	300 [184;350] 89-480	240 [130;333] 58-450	<0.001*
Длительность лечения в ОАРИТ, койко-день, Me [IQR] Min-Max	4 [2;6] 0**-40	8 [4;12] 0**-56	<0,001*

Примечание: p-value – уровень значимости, * – различия статистически значимы, n – абсолютное количество, М – медиана, IQR – межквартильный интервал, min – минимальное значение, max – максимальное значение, ИМТ – индекс массы тела, APACHE II – Acute Physiology Age Chronic Health Evaluathion II, SOFA – The Sepsis-related Organ Failure Assessment, КТ – компьютерная томография, SpO₂ – сатурация смешанной крови, ОАРИТ – отделение общей анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. 0**(койко-дней) – от 12 часов до суток.

Заметим, что в группах не выявлено отличий по полу (p=0,765) и между пациентами, поступившими по направлению поликлиник или доставлены бригадами скорой медицинской помощи г. Якутска (n=336) и доставленными из центральных районных больниц (доставлены воздушным санитарным транспортом из районов республики, n=114).

Сравнительный анализ лабораторных данных и расчетных гематологических индексов в группах выживших и умерших показал их статистически значимые отличия, за исключением абсолютного числа нейтрофилов, индексов СА и СИВ (табл. 2).

Таблица 2.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей и гематологических индексов в группах выживших и умерших

Показатель (референтные значения)	Выжившие, n=144		Умершие n=306		p-value
	Me [IQR]	Min-Max	Me [IQR]	Min-Max	
Нейтрофилы, % (40,0-70,0%)	84,2 [79,2; 88,1]	52,1-96,0	86,6 [80,6; 90,0]	42,3-98,6	0,002*
Нейтрофилы, абс.ч. (2,0-7,0*10 ⁹ /л)	8,0 [5,93; 11,23]	1,5-32,7	8,85 [5,72; 12,68]	0,3-41,1	0,269
Лимфоциты, % (20,0-40,0)	9,6 [6,0; 14,2]	0,78-38,0	7,6 [5,1; 11,8]	0,12-55,4	<0,001*
Лимфоциты, абс.ч. (0,8-4,0*10 ⁹)	0,94 [0,6; 1,3]	0,18-10,6	0,76 [0,5; 1,1]	0,1-7,7	<0,001*
Тромбоциты (100-100 *10 ⁹ /л)	249 [187,5; 328]	90-752	219 [162; 278]	14-678	0,001*
Фибриноген (2,4-4,3 г/л)	4,19 [3,35; 5,20]	1,48-8,73	5,10 [4,04; 6,0]	0,63-17,29	<0,001*
Альбумин (38,0-54,0 г/л)	34,1 [30,9; 38]	22,0-48,3	32,1 [29,4; 35]	16,2-51,1	<0,001*
ЛДГ (135,0-214,0 ед/л)	438,5 [315,7; 542,9]	72,0-3454,6	555,7 [433,8; 778,9]	120,0-7573,0	<0,001*
Индекс НЛ (до 170)	90,1 [58,4; 135,1]	5,6-495,0	107,8 [74,9; 167,5]	5,5-859,1	0,001*
Индекс НА (до 1,84)	2,4 [2,2; 2,8]	0,22-4,1	2,7 [2,4; 3,0]	0,22-9,55	<0,001*
Индекс ФА (до 0,11)	0,13 [0,09; 0,17]	0,05-0,31	0,16 [0,11; 0,19]	0,02-0,57	<0,001*

Индекс СРБ-А (до 0,13)	0,94 [0,16; 3,04]	0-10,71	1,23 [0,16; 3,75]	0-16,91	0,288
Индекс ТЛ (25-350)	286,3 [179,0; 419,7]	15,94-1278,3	292,9 [193,4; 445,7]	26,92-1710,5	<0,001*
Индекс ЛДГ-Л (до 267,5)	466,5 [307,0- 765,0]	42,5-5757,7	791,0 [490,1-1332,6]	121,1-11136,8	<0,001*
Индекс ЛДГ-Т (до 2,14)	1,60 [1,14-2,61]	0,15-21,87	2,54 [1,91-3,93]	0,31-45,00	<0,001*
Индекс ЛДГ-А (до 5,63)	12,15 [9,43-16,67]	2,99-112,6	17,3 [13,44-23,86]	2,67-315,56	<0,001*
Индекс ФТ (до 4,3)	1,67 [1,15-2,37]	0,42-7,56	2,28 [1,52-3,49]	0,56-43,57	<0,001*
Индекс СИВ (до 2625)	2231,9 [1334-3704]	99-11172	2500 [1425-4272]	14-27552	0,353

Примечание: p-value – уровень значимости, * – различия статистически значимы, n – абсолютное количество, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал, min – минимальное значение, max – максимальное значение, абс.ч. – абсолютное число, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, индексы соотношения: НЛ – нейтрофилы к лимфоцитам, НА – нейтрофилы к альбумину, ФА – фибриноген к альбумину, СРБ-А – С-реактивный белок к альбумину, ТЛ – тромбоциты к лимфоцитам, ЛДГ-Л – лактатдегидрогеназа к лимфоцитам, ЛДГ-Т – лактатдегидрогеназа к тромбоцитам, ЛДГ-А – лактатдегидрогеназа к альбумину, ФТ – фибриногена к тромбоцитам, СИВ – системное иммунновоспаление.

ROC-анализ, проведенный для определения и сравнения информативности расчетных индексов в прогнозировании летального исхода, показал их большую информативность по сравнению с гематологическими лабораторными показателями. Наиболее высокие прогностические значения отмечены для индексов ЛДГ-Л – риск летального исхода выше в 3,27 раз (95% ДИ 2,14-5,0), ЛДГ-Т – в 4,55 раз (95% ДИ 2,92-7,08) и ЛДГ-А – в 5,58 раз (95% ДИ 3,55-8,77) (табл. 3).

Таблица 3.

**Анализ информативности гематологических индексов
в прогнозировании летальности**

Переменные результата проверки	AUC (95%ДИ)	Cut-off	Se, %	Sp,%	ОШ			p-value	Значение V Крамера
					95%ДИ				
Нейтрофилы, %	0,586 (0,527-0,645)	84,05	63,0	50,9	1,71	1,14	2,55	0,009*	0,124
Лимфоциты, %	0,603 (0,547-0,645)	9,45	64,9	51,7	1,91	1,28	2,86	0,001*	0,150
Тромбоциты, абс.ч.	0,599 (0,544-0,655)	248,5	62,0	50,7	1,61	1,08	2,41	0,018*	0,111
Альбумин, г/л	0,612 (0,556-0,669)	34	68,2	50,7	2,01	1,34	3,00	0,001*	0,162
Фибриноген, г/л	0,605 (0,546-0,664)	4,22	66,8	50,4	2,14	1,43	3,21	<0,001*	0,175
ЛДГ Ед/л	0,680 (0,624-0,735)	441,5	71,1	50,9	3,99	2,3	6,89	<0,001*	0,249
Индекс НЛ	0,601 (0,543-0,659)	8,73	66,7	50,4	1,94	1,30	2,91	<0,001*	0,153
Индекс НА	0,627 (0,570-0,684)	2,425	70,7	50,4	2,27	1,51	3,41	<0,001*	0,188
Индекс ФА	0,630 (0,573-0,686)	0,126	68,9	50,4	2,25	1,48	3,43	<0,001*	0,187
Индекс ТЛ	0,523 (0,464-0,581)	290,48	53,1	50,4				0,639	

Индекс ЛДГ-Л	0,698 (0,647-0,750)	461,49	78,4	50,4	3,27	2,14	5,0	<0,001*	0,265
Индекс ЛДГ-Т	0,704 (0,651-0,756)	1,58	83,9	50,4	4,55	2,92	7,08	<0,001*	0,329
Индекс ЛДГ-А	0,713 (0,662-0,765)	12,2	84,4	50,7	5,58	3,55	8,77	<0,001*	0,370
Индекс ФТ	0,654 (0,601-0,707)	1,66	68,5	50,4	2,19	1,46	3,3	<0,001*	0,180

Примечание: p-value – уровень значимости, * – различия статистически значимы, AUC – площадь под кривой, ДИ – доверительный интервал, cut-off – порог отсечения, Se – чувствительность, Sp – специфичность, ОШ – отношение шансов, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, индексы соотношения НЛ – нейтрофилы к лимфоцитам, НА – нейтрофилов к альбумину, ФА – фибриногена к альбумину, ТЛ – тромбоциты к лимфоцитам, ЛДГ-Л – лактатдегидрогеназа к лимфоцитам, ЛДГ-Т – лактатдегидрогеназа к тромбоцитам, ЛДГ-А – лактатдегидрогеназа к альбумину, ФТ – фибриногена к тромбоцитам.

Однофакторный анализ для определения прогностической значимости гематологических индексов показал наиболее высокую чувствительность индексов ЛДГ-Л (78,4%), ЛДГ-Т (83,9%) и ЛДГ-А (84,4%), со средней силой взаимосвязи 0,265, 0,329 и 0,37, соответственно (Рис. 1).

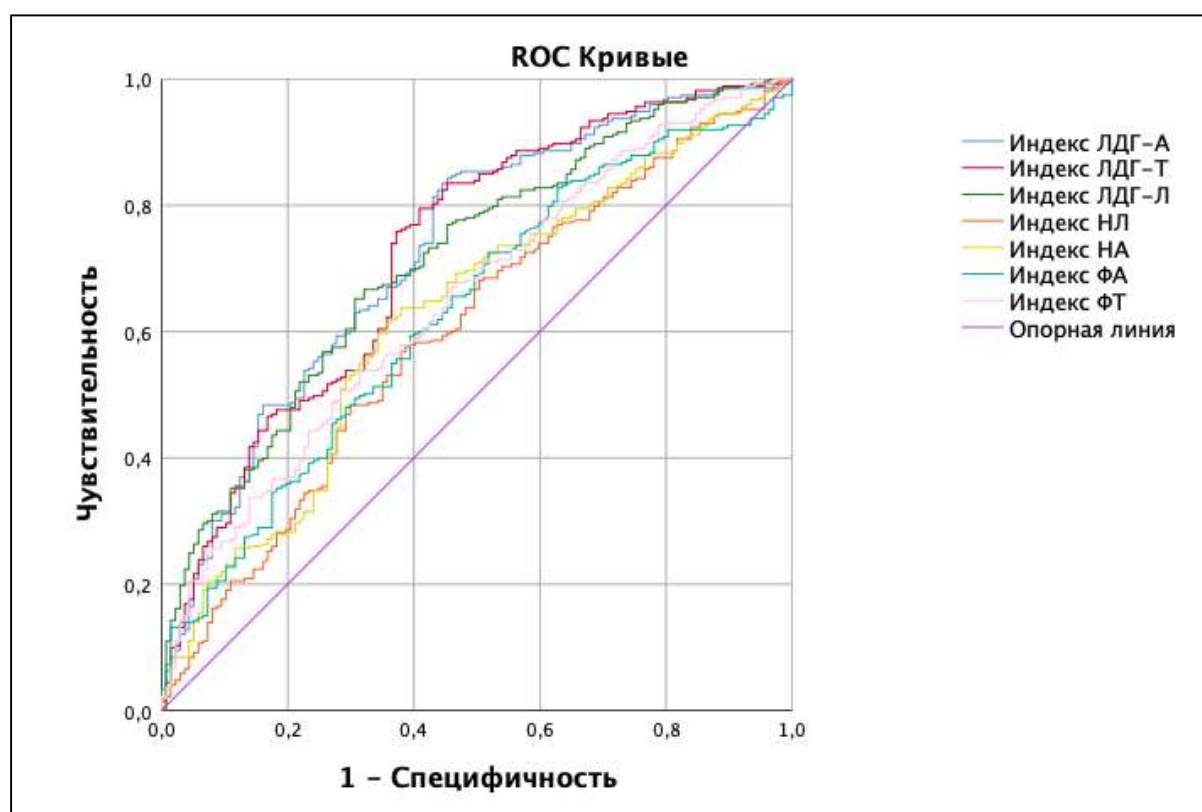


Рис. 1. ROC-кривые для расчетных индексов. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, А – альбумин, Т – тромбоциты, Л – лимфоциты, Н – нейтрофилы, Ф – фибриноген.

Далее на основании данных однофакторного анализа был проведен многофакторный анализ и построены две прогностические модели для сравнения степени прогностической ценности и выявления возможного преимущества использования индексов.

Бинарная логист-регрессия № 1. В первую логист-регрессию включены возраст, результат КТ и лабораторные показатели, отобранные в однофакторном анализе. Полученная модель была статистически значима ($p < 0,001$). Доля факторов, определяющих вероятность летального исхода, согласно коэффициенту детерминации R-квадрата Нейджелкерка составила 35,7%, чувствительность – 88,3%, специфичность – 50,7%, прогностическая

ценность – 76,0%. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы, имеющие прямую связь с вероятностью развития летального исхода ($p < 0,05$), представлены в таб. 4. Бинарная логист-регрессия № 2. Во вторую логист-регрессию включены возраст, результаты КТ и расчетные индексы, отобранные в однофакторном анализе. Полученная модель была также статистически значима ($p < 0,001$). Доля факторов, определяющих вероятность летального исхода, составила 35,1%, чувствительность – 90,8%, специфичность – 51,1%, прогностическая ценность – 77,5% (табл. 4).

Таблица 4.

Бинарная логист-регрессия 1 и 2 модели

Показатель	Коэффициент регрессионного уравнения	p-value	Adj OR	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Прогностическая модель 1					
Возраст, лет	0,066	<0,001*	1,068	1,045	1,091
КТ 4	0,848	0,001*	2,336	1,439	3,792
Тромбоциты, абс.ч.	-0,003	0,011*	0,997	0,995	0,999
Фибриноген, г/л	0,277	<0,001*	1,319	1,134	1,534
ЛДГ, Ед/л	0,002	<0,001*	1,002	1,001	1,003
Нейтрофилы, %	-0,088	0,032*	0,916	0,845	0,992
Лимфоциты, абс.ч.	-0,469	0,010*	0,626	0,438	0,894
Константа	3,195				
Прогностическая модель 2					
Возраст, лет	0,056	<0,001*	1,058	1,035	1,081
КТ 4	0,777	0,002*	2,175	1,325	3,569
Индекс ЛДГ-А	1,214	<0,001*	3,368	1,831	6,193
Индекс ЛДГ-Т	0,861	0,005*	2,366	1,291	4,337
Индекс ФТ	0,641	0,011*	1,898	1,156	3,116
Константа	-5,224				

Примечание: p-value – уровень значимости, * – различия статистически значимы, adj.OR – adjusted odds ratio – скорректированное отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, КТ – компьютерная томография, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, абс.ч. – абсолютное число, индексы ЛДГ-А – лактатдегидрогеназа к альбумину, ЛДГ-Т – лактатдегидрогеназа к тромбоцитам, ФТ – фибриноген к тромбоцитам.

Проведенный ROC-анализ обеих прогностических моделей показал схожие площади под кривыми – AUC 0,814 (95% 0,772-0,857) для 1 модели и 0,803 (95% 0,758-0,848) для 2 модели. В точках отсечения с одинаковой специфичностью в 50,4%, чувствительность составила 88,2% для модели бинарной логист-регрессии 1 и 91,2% для модели логист-регрессии 2. При повышении специфичности до 70,1%, чувствительность для расчетных индексов снижается до 74,6%, а для показателей – 77,9% (рис. 2).

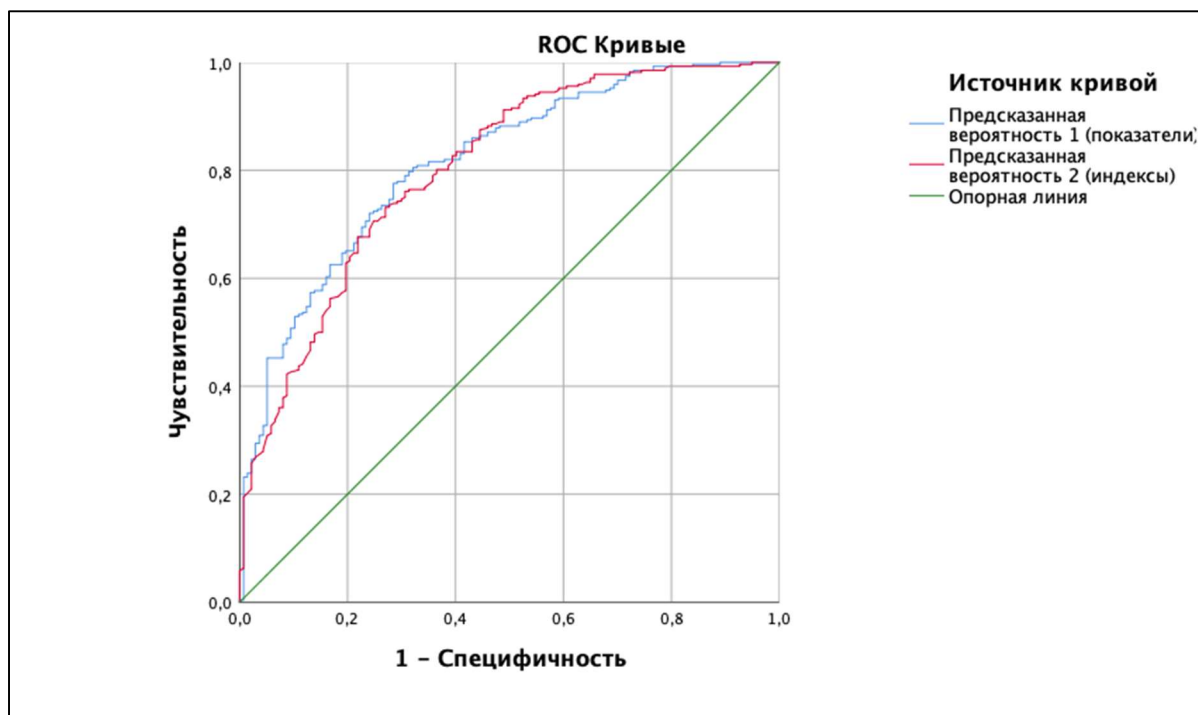


Рис. 2. ROC-анализ вероятностей 2 моделей бинарной логист-регрессии

Обсуждение. Проведенное нами исследование показало, что среди изученных расчетных гематологических индексов наибольшая прогностическая значимость присуща индексам, включающим ЛДГ (ЛДГ-Л, ЛДГ-Т, ЛДГ-А). Так, при повышении индекса ЛДГ-Л риск летального исхода возрастает в 3,27 раза, ЛДГ-Т – в 4,55 раз и ЛДГ-А – в 5,58 раз. Цинксодержащий внутриклеточный фермент ЛДГ катализирует окисление молочной кислоты в пируват, содержится во всех клетках организма и является неспецифическим биохимическим показателем, отражающим степень тканевой гипоксии, повреждения тканей и органов организма человека. На наш взгляд, именно наличие тесной связи данного фермента с тяжестью гипоксии тканей определяет его прогностическую значимость при тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии. Значимость повышения ЛДГ в прогнозировании неблагоприятного исхода при COVID-19 подтверждают результаты целенаправленного обзора и мета-анализа по оценке его прогностической ценности [16].

Индекс ФТ (отношение фибриногена к тромбоцитам), выбранный нами с учетом патогенеза и нарушений системы гемостаза при COVID-19, также показал достаточную прогностическую информативность. Риск летального исхода при повышении индекса ФТ возрастает в 2,19 раз. У пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, развивается эндотелиальная дисфункция, коагулопатия и тромбозы, а клинические и патологические изменения схожи с полиорганным тромбозом, которые наблюдаются при ДВС-синдроме и тромботической микроангиопатии [1]. Следовательно, участие фибриногена и тромбоцитов в звеньях механизма развития COVID-19 очевидно. Этим объясняется выбор их в качестве расчетного индекса, определяющего тяжесть течения генерализованного воспалительного процесса, а также неблагоприятного исхода болезни. Заметим, что отдельные оценки взаимосвязи повышения уровня фибриногена в крови и тромбоцитопении с летальным исходом при COVID-19 подтверждают мета-анализы зарубежных исследователей [17-19].

Таким образом, необходимость изучения информативности расчетных гематологических индексов в прогнозировании вероятности летального исхода при COVID-19 не вызывает сомнения вследствие простоты и доступности метода. При этом, учитывая сохраняющуюся актуальность НКВИ COVID-19, вариабельность ее клинического течения, целесообразны дальнейшие исследования по изучению информативных и одновременно доступных в рутинной клинической практике методов прогнозирования неблагоприятного

исхода, к которым относятся расчетные гематологические индексы. Необходимы исследования в обширных выборках больных, включая группы больных с различной фоновой или сопутствующей патологией.

Выводы. Расчетные гематологические индексы имеют высокую информативность и могут использоваться для прогнозирования риска летального исхода у больных с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией. Наибольшая чувствительность характерна для гематологических индексов, включающих в расчет соотношение показателя ЛДГ с лимфоцитами (78,4%), тромбоцитами (83,9%) и альбумином (84,4%).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов.

Чулакова Н.А. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Потапов А.Ф. – 30% (анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Иванова А.А. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Чулаков К.В. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17. Утв. Министерством здравоохранения РФ 14 декабря 2022 г.
2. Ulloque-Badaracco J.R., Ivan Salas-Tello W., Al-kassab-Córdova A., Alarcón-Braga E.A., Benites-Zapata V.A., Maguiña J. L., Hernandez A.V. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2021. 75 (e14596). doi: 10.1111/ijcp.14596.
3. Lucijanić M., Stojić J., Atić A., et al. Clinical and prognostic significance of C-reactive protein to albumin ratio in hospitalized coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: Data on 2309 patients from a tertiary center and validation in an independent cohort. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2022. 134. 377-384. doi: 10.1007/s00508-021-01999-5.
4. Varim C., Yaylaci S., Demirci T., et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020. 66(2). 77-81. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.77.
5. Sarkar S., Kannan S., Khanna P., Singh A.K. 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. 211–221. doi: 10.1002/jmv.27297.
6. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В., и др. Гематологические индексы при COVID-19: ретроспективное исследование. *Вестник новых медицинских технологий.* 2022. 6. 87-91. doi: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5.
7. Fois A.G., Paliogiannis P., Scano V., et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules.* 2020. 25(5725). 1-13. doi: 10.3390/molecules25235725.
8. Rokni M., Ahmadikia K., Asghari S., Mashaei S., Hassanali F. Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC Infect. Dis.* 2020. 20(869). 1-11. doi: 10.1186/s12879-020-05540-3.
9. Avcioglu G., Otal Y., Haydar F.G. The importance of LDH/Albumin, LDH/Lymphocyte, and LDH/ Platelet ratios in the evaluation of COVID-19 B.1.1.7 variant. *Turkish J. Biochem.* 2022. 47(5). 656-664. doi: 10.1515/tjb-2021-0297.

10. Кучер А.В., Ходус С.В., Приходько О.Б. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с covid-19. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. 69(84). 63-69. doi: 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69.
11. Bi X., Su Z., Yan H., et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. Platelets. 2020. 31(5). 1–6. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
12. Li G., Xu F., Yin X., et al. Lactic dehydrogenase-lymphocyte ratio for predicting prognosis of severe COVID-19. Medicine (Baltimore). 2021. 100(4). e24441. doi: 10.1097/MD.0000000000002441.
13. Parker R.J., Eley K.A., Von Kier S., Pearson O., Watt-Smith S.R. Functional fibrinogen to platelet ratio using thromboelastography as a predictive parameter for thrombotic complications following free tissue transfer surgery: A preliminary study. Microsurgery. 2012. 32(7). 512-519. doi: 10.1002/micr.21978.
14. Arakawa Y., Miyazaki K., Yoshikawa M., et al. Value of the fibrinogen–platelet ratio in patients with resectable pancreatic cancer. J. Med. Investig. 2021. 68(3.4). 342-346. doi: 10.2152/jmi.68.342.
15. Wakatsuki K., Matsumoto S., Migita K., et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. Surg. Today. 2019. 49. 334-342. doi: 10.1007/s00595-018-1734-8.
16. Martha J.W., Wibowo A., Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J. 2022. 98(1160). 422-427. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542.
17. Nugroho J., Wardhana A., Mulia E.P., et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2021. 27. 1-13. doi: 10.1177/10760296211010973.
18. Amgalan A., Othman M.. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. Platelets. 2020. 31(6). 740-745. doi: 10.1080/09537104.2020.1768523.
19. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin. Chim. Acta. 2020. 506. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

References:

1. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 17. 14.12.2022. in Russian.
2. Ulloque-Badaracco J.R., Ivan Salas-Tello W., Al-kassab-Córdova A., Alarcón-Braga E.A., Benites-Zapata V.A., Maguiña J. L., Hernandez A.V. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Clin. Pract. 2021. 75 (e14596). doi: 10.1111/ijcp.14596.
3. Lucijanić M., Stojić J., Atić A., et al. Clinical and prognostic significance of C-reactive protein to albumin ratio in hospitalized coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: Data on 2309 patients from a tertiary center and validation in an independent cohort. Wien. Klin. Wochenschr., 2022. 134. 377-384. doi: 10.1007/s00508-021-01999-5.
4. Varim C., Yaylaci S., Demirci T., et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection. Rev. Assoc. Med. Bras. 2020. 66(2). 77-81. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.77.
5. Sarkar S., Kannan S., Khanna P., Singh A.K. 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. 211–221. doi: 10.1002/jmv.27297.

6. Grebennikova I.V., Lidohova O.V., Makeeva A.V., et al. Hematological indices in COVID-19: a retrospective study. *Journal of New Medical Technologies*, 2022. 6. 87-91. doi: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5. in Russian..
7. Fois A.G., Paliogiannis P., Scano V., et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules*. 2020. 25(5725). 1-13. doi: 10.3390/molecules25235725.
8. Rokni M., Ahmadikia K., Asghari S., Mashaei S., Hassanali F. Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC Infect. Dis.* 2020. 20(869). 1-11. doi: 10.1186/s12879-020-05540-3.
9. Avcioglu G., Otal Y., Haydar F.G. The importance of LDH/Albumin, LDH/Lymphocyte, and LDH/ Platelet ratios in the evaluation of COVID-19 B.1.1.7 variant. *Turkish J. Biochem.* 2022. 47(5). 656-664. doi: 10.1515/tjb-2021-0297.
10. Kucher A.V., Khodus S.V., Pikhodko O.B. Analysis of indicators of endogenous intoxication in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022. 84. 63–69. doi: 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69. in Russian.
11. Bi X., Su Z., Yan H., et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*. 2020. 31(5). 1–6. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
12. Li G., Xu F., Yin X., et al. Lactic dehydrogenase-lymphocyte ratio for predicting prognosis of severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100(4). e24441. doi: 10.1097/MD.0000000000002441.
13. Parker R.J., Eley K.A., Von Kier S., Pearson O., Watt-Smith S.R. Functional fibrinogen to platelet ratio using thromboelastography as a predictive parameter for thrombotic complications following free tissue transfer surgery: A preliminary study. *Microsurgery*. 2012. 32(7). 512-519. doi: 10.1002/micr.21978.
14. Arakawa Y., Miyazaki K., Yoshikawa M., et al. Value of the fibrinogen–platelet ratio in patients with resectable pancreatic cancer. *J. Med. Investig.* 2021. 68(3.4). 342-346. doi: 10.2152/jmi.68.342.
15. Wakatsuki K., Matsumoto S., Migita K., et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. *Surg. Today*. 2019. 49. 334-342. doi: 10.1007/s00595-018-1734-8.
16. Martha J.W., Wibowo A., Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2022. 98(1160). 422-427. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542.
17. Nugroho J., Wardhana A., Mulia E.P., et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021. 27. 1-13. doi: 10.1177/10760296211010973.
18. Amgalan A., Othman M.. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets*. 2020. 31(6). 740-745. doi: 10.1080/09537104.2020.1768523.
19. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020. 506. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.