

**АССОЦИАЦИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И  
МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С ТЯЖЕСТЬЮ  
ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ  
ТОМОГРАФИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Дьякова М. Е. <sup>1</sup>,

Макарова А. В. <sup>1</sup>,

Рубцова О. Л. <sup>1</sup>,

Эсмедляева Д. С. <sup>1</sup>,

Яблонский П.К. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет», Санкт-Петербург.

**COMPUTED TOMOGRAPHY-BASED ASSOCIATION OF  
HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND SYSTEMIC INFLAMMATION  
MARKERS WITH COVID-19 SEVERITY IN HOSPITALIZED PATIENTS**

Dyakova M. <sup>a</sup>,

Makarova A. V. <sup>a</sup>,

Rubtsova O. L. <sup>a</sup>,

Esmedlyaeva D. S. <sup>a</sup>,

Yablonskiy P. K. <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation

## Резюме

Лабораторные данные важны как для подтверждения диагноза, так и для оценки прогрессирования COVID-19 и определения лечебных мероприятий.

**Цель** исследования – оценить ассоциации гематологических, коагуляционных параметров и маркеров системного воспаления с тяжестью течения COVID-19 по данным компьютерной томографии у госпитализированных пациентов.

**Материалы и методы.** У 356 пациентов с COVID-19 оценивали показатели коагулограммы, клинического анализа крови. **Результаты.** Для пациентов со значительным объемом поражения, в отличие от пациентов с минимальным и средним объемом поражения легочной ткани, характерно статистически значимое повышение абсолютного числа лейкоцитов, относительного и абсолютного количества нейтрофилов и напротив, снижение относительного числа моноцитов и лимфоцитов ( $p < 0,0000001$ ). При этом, эти значимые отличия характерны и для пациентов со средним объёмом поражения легочной ткани, по сравнению с минимальным объёмом, кроме абсолютного числа лейкоцитов ( $p = 0,45$ ). Тем не менее, абсолютное число лейкоцитов, относительное – нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов с минимальным и средним объемом поражения легочной ткани, и абсолютное количество нейтрофилов и относительное - моноцитов у всех пациентов определялись в пределах референсного диапазона. У пациентов COVID-19 со значительным объемом поражения легочной ткани маркеры системного воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR), индекс системного воспалительного ответа (SIRI), индекс системного воспаления (SII) и совокупный системный индекс воспаления (AISI) определялись выше ( $p < 0,0000001$ ), чем с минимальным и средним объемом, а моноцитарно-лимфоцитарный индекс (MLR) – выше, чем со средним объемом поражения легочной ткани ( $p < 0,0000001$ ). При этом у пациентов с минимальным объемом поражения нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и индекс системного воспаления выявлялись ниже

( $p < 0,03$ ), чем со средним объемом поражения легочной ткани. **Заключение.** Проведенное исследование выявило ассоциацию гематологических показателей, таких как относительное число нейтрофилов и лимфоцитов, маркеров системного воспаления, включая нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), индексы системного воспаления (SII) и системного воспалительного ответа (SIRI), совокупный системный индекс воспаления (AISI) с тяжелым течением COVID-19 по данным компьютерной томографии. Эти биомаркеры предоставляют ценную информацию о системном воспалении, активности иммунной системы, их можно определить с помощью стандартных анализов крови. Кроме того, они соответствуют принципам персонализированной медицины, предлагая оценку тяжести с учётом индивидуальных особенностей пациента.

**Ключевые слова:** Гематологические параметры, коагуляционные параметры, маркеры системного воспаления, тяжесть течения, COVID-19, кластерный анализ.

## Abstract

Laboratory data are important for confirming diagnosis, assessing COVID-19 progression, and determining treatment measures. **The aim** of this study was to evaluate the associations of hematological, coagulation parameters, and systemic inflammatory markers with COVID-19 severity according to computed tomography data in hospitalized patients. **Materials and methods.** Clinical blood test parameters were assessed in 356 patients with COVID-19. **Results.** Patients with severe vs. minimal and moderate lung tissue damage have a significant increase in the absolute leukocyte count, the relative and absolute number of neutrophils, and a decrease in the relative number of monocytes and lymphocytes. These differences are also observed in patients with moderate vs. minimal lung tissue damage, except for the absolute leukocyte count. However, the latter as well as the relative number of neutrophils and lymphocytes in patients with minimal and moderate lung tissue damage, along with the absolute number of neutrophils and the relative number of monocytes in all patients were within the reference range. In COVID-19 patients with severe lung tissue damage, markers of systemic inflammation (neutrophil-lymphocytic index, platelet-lymphocytic index, systemic inflammatory response index, systemic inflammation index and cumulative systemic inflammation index) were higher than in those with the minimum and average volume, and the monocyte-lymphocyte index is higher than in those with the average volume of lung tissue damage. At the same time, in patients with minimal lesion volume, neutrophil-lymphocyte index and systemic inflammation index were at lower level, than in case of average volume of lung tissue lesion. **Conclusion.** The study revealed an association between the relative count of neutrophils and lymphocytes, neutrophil-lymphocyte ratio, systemic inflammation index, and systemic inflammatory response index, aggregate systemic inflammation index and severe COVID-19 disease based on computed tomography data. These biomarkers provide valuable information about systemic inflammation and immune system activity and can be detected using standard blood tests.

**Keywords:** Hematological parameters, coagulation parameters, markers of systemic inflammation, disease severity, COVID-19, cluster analysis.

1 **1 Введение**

2       Коронавирусная инфекция, которая в конце 2019 года привела к  
3 всемирной пандемии (COVID-19), вызвана коронавирусом тяжелого острого  
4 респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Несмотря на то, что в мае 2023  
5 года Всемирная организация здравоохранения объявила об окончании  
6 чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, связанной  
7 с COVID-19, вирус продолжает распространяться и сезонные пики  
8 заболеваемости сохраняются. Применение прогностических маркеров  
9 позволит более точно определить тяжесть процесса уже в первые сутки  
10 госпитализации пациентов, **своевременно скорректировать лечебно-**  
11 **диагностический процесс**, распределить медицинские ресурсы и улучшить  
12 клинический прогноз пациентов [40].

13       Совершенно очевидно, что COVID-19 — это не локализованная  
14 «респираторная инфекция», а «мультисистемное заболевание», вызванное  
15 диффузным системным процессом, включающим сложное взаимодействие  
16 иммунологических, воспалительных и коагуляционных  
17 каскадов. Генетические и приобретенные различия в иммунной системе  
18 пациента еще больше усложняют репертуар реакций организма, что приводит  
19 к широкой вариативности клинической картины, течения и исхода [3, 4, 32].

20       Лабораторные данные важны как для подтверждения диагноза, так и  
21 для оценки прогрессирования COVID-19 и определения лечебных  
22 мероприятий [21]. При этом сочетание нескольких лабораторных показателей  
23 может дать более полное представление о воспалительном статусе  
24 пациента. Исследования последних лет показали, что особый интерес в  
25 качестве предикторов прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний,  
26 острого повреждения почек, злокачественных новообразований,  
27 представляют маркеры системного воспаления, включающие различные  
28 подтипы иммунных клеток: моноцитарно-лимфоцитарный индекс (MLR),  
29 тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR), нейтрофильно-

30 лимфоцитарный индекс (NLR), индекс системного воспалительного ответа  
31 (Systemic Inflammation Response Index - SIRI), индекс системного воспаления  
32 (Systemic Inflammation Index - SII), совокупный системный индекс воспаления  
33 (Aggregate Inflammation Systemic Index - AISI) [8, 11, 12, 13]. Показано, что  
34 данные маркеры системного воспаления могут прогнозировать течение  
35 болезни у пациентов с COVID-19 [7, 9, 18].

36 Однако в настоящее время отсутствуют исследования, которые бы  
37 изучали ассоциацию коагуляционных, гематологических параметров,  
38 маркеров системного воспаления с тяжестью заболевания по данным  
39 компьютерной томографии у пациентов с COVID-19.

40 **Цель** исследования – оценить ассоциации гематологических,  
41 коагуляционных параметров и маркеров системного воспаления с тяжестью  
42 течения COVID-19 по данным компьютерной томографии у  
43 госпитализированных пациентов.

## 44 **2 Материалы и метод**

45 Ретроспективное исследование включило 356 пациентов, проходивших  
46 лечение в ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава России с диагнозами «COVID – 19»  
47 и «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не  
48 идентифицирован» с 15 мая 2020 г. до 12 января 2021 г. Диагноз «COVID –  
49 19» был подтвержден положительной полимеразной цепной реакцией  
50 Исследование РНК SARS-CoV-2 (COVID-19) Real-Time ПЦР (ПЦР SARS-  
51 CoV-2) и/или наличием характерной рентгенологической картины на  
52 компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

53 При поступлении в стационар всем пациентам, включенным в  
54 исследование, проводилось клинико-лабораторное обследование, включавшее  
55 клинический анализ крови и коагулограмму, компьютерную томографию  
56 органов грудной клетки (КТ ОГК).

57 Общий анализ крови (абсолютное количество лейкоцитов (WBC),  
58 эритроцитов (RBC), относительное и абсолютное количество нейтрофилов

59 (NPH), относительное количество лимфоцитов (LYMPH), моноцитов  
60 (MONO), абсолютное число тромбоцитов (PLT), уровень гемоглобина (HGB),  
61 гематокрита (HCT), средний объем тромбоцита (MPV) проводился на  
62 полуавтоматическом гематологическом анализаторе BC-700 (Mindray, Китай).  
63 Рассчитывали отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитов к  
64 лимфоцитам (PLR), моноцитов к лимфоцитам (MLR), индекс системного  
65 воспалительного ответа - количество нейтрофилов  $\times$  количество моноцитов /  
66 количество лимфоцитов (SIRI), индекс системного воспаления - количество  
67 нейтрофилов  $\times$  количество тромбоцитов / количество лимфоцитов (SII),  
68 совокупный системный индекс воспаления - количество нейтрофилов  $\times$   
69 количество моноцитов / количество тромбоцитов / количество лимфоцитов  
70 (AISI).

71 Коагулограмма (протромбиновое время (ПТВ), протромбиновое  
72 отношение (ПО), международное отношение (МНО),  
73 активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень  
74 фибриногена (ФГ) проводилась на автоматическом анализаторе ACL Elite<sup>PRO</sup>  
75 (Instrumentation Laboratory, Италия).

76 КТ ОГК проводилась при поступлении на томографах Toshiba Aquilion  
77 One 160 (Япония) и Toshiba CXL 64 (Япония), на спиральном компьютерном  
78 томографе *Aquillion TSX-101A (Toshiba Medical Medical Systems, Япония)*,  
79 толщина среза – 1 мм, *pitch* – 1,5).

80 В качестве КТ-критериев тяжести течения COVID-19 использовалась  
81 адаптированная эмпирическая визуальная шкала, основанная на визуальной  
82 оценке объема уплотненной легочной ткани с наибольшим поражением:  
83 отсутствие характерных проявлений (КТ-0); минимальный объем /  
84 распространенность (< 25 % объема легких, КТ-1); средний объем /  
85 распространенность (25–50 % объема легких, КТ-2); значительный объем /  
86 распространенность (50–75 % объема легких, КТ-3); субтотальный объем /  
87 распространенность (> 75 % объема легких) (КТ-4).

88 У 92 пациентов наблюдался минимальный объем поражения легких (КТ-  
89 1), у 191 – средний объем (КТ-2) и у 73 – значительный объем (КТ-3). Четыре  
90 пациента с КТ-0 были отнесены в группу с КТ-1 и 14 с КТ-4 – в группу с КТ-  
91 3. Демографическая и клиническая характеристика больных анализируемых  
92 групп представлена в таблице 1.

93 Пациенты статистически значимо не отличались по возрасту, полу и по  
94 наличию сопутствующих заболеваний (табл. 1). В то же время, у пациентов с  
95 КТ-3 индекс массы тела был статистически значимо выше, чем с КТ-1. При  
96 этом, в группе с КТ-1 статистически значимо чаще ( $\chi^2=4,67$ ;  $p=0,03$ ), чем в  
97 группе с КТ-2, встречались пациенты 22-59 лет.

98 Статистическая обработка данных проводилась с использованием  
99 пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc, USA). Данные  
100 представлены в виде медианы (Me) и межквартильных диапазонов [Q1; Q3].  
101 Оценивали достоверность различий метрических величин (критерий  
102 Вилкоксона), их корреляционную зависимость между собой (критерий  
103 Спирмена) и с количественными признаками (критерий Крускала-Уоллеса), а  
104 также статистическую значимость различий двух или нескольких  
105 относительных показателей (частот, долей) (критерий хи-квадрат Пирсона).  
106 Кластерный анализ проводился методом K-means.

### 107 **3 Результаты исследования**

108 У пациентов с COVID 19 не зависимо от степени изменений, выявленных  
109 при КТ, показатели коагулограммы - ПТВ, АЧТВ и ПО определялись в  
110 пределах референсного диапазона (РД), а МНО и уровень ФГ статистически  
111 значимо его превышали (табл. 2). При этом удлинение протромбинового  
112 времени отмечено у 42,2; 35,1 и 36,1% пациентов с КТ-1 – КТ-3. Из всех  
113 исследуемых коагуляционных параметров только уровень ФГ значимо  
114 отличался между группами, как по медиане - у пациентов с КТ-1 она была  
115 статистически значимо ниже, чем с КТ-2 и 3, так и по частоте выявления  
116 значений выше верхней границы РД ( $\chi^2=15,3$ ;  $p=0,0005$ ).

117 При статистической обработке параметров общего анализа крови  
118 выявлено, что из 10 исследуемых показателей, 7 - определялись в пределах  
119 референсного диапазона. При этом у пациентов с КТ-3 отмечалось  
120 статистически значимое повышение числа WBC, NPH и PLT и напротив,  
121 снижение – RBC, LYMPH по сравнению с группами с КТ-1 и 2, и числа  
122 моноцитов по сравнению с группой с минимальным объемом поражения  
123 легких (табл. 2). В то же время у пациентов с средним объемом поражения  
124 легких выявлено статистически значимое снижение числа MONO и LYMPH  
125 по сравнению с группой КТ-1.

126 Наряду с этим уровень НСТ во всех трех группах выявлялся ниже  
127 референсного диапазона. Если уровень HGB у пациентов с КТ-1 определялся  
128 в пределах РД, то с КТ-2 и 3 – отмечалось его снижение. Относительное число  
129 NPH превышало референсный диапазон у пациентов с КТ-3 и не выходило за  
130 его пределы у пациентов с КТ-1 и 2.

131 У пациентов со значительным поражением легочной ткани медианны  
132 маркеров системного воспаления (NLR, PLR, MLR, SIRI, SII и AISI)  
133 определялись статистически значимо выше, чем у пациентов с КТ-1 и 2. А у  
134 пациентов с минимальным объемом поражения NLR и SII - статистически  
135 значимо ниже, чем с КТ-2 (рис.1).

136 При этом диагностическая эффективность данных маркеров  
137 отмечалась низкая, что не позволяет дифференцировать пациентов со  
138 значительным объемом поражения от пациентов с минимальным и средним  
139 объемами. Чувствительность NLR (более 6,0) составила 27,4% при  
140 специфичности 95,6 и 92,1%; чувствительность PLR (более 26,7) - 72,6% при  
141 специфичности 56,5 и 43,7%; чувствительность MLR (более 0,3) - 42,5% при  
142 специфичности – 82,6 и 74,7%; чувствительность SIRI (более 1,2) - 54,8% при  
143 специфичности 78,3 и 68,0%; чувствительность SII (более 700) - 52,0% при  
144 специфичности – 75,0 и 65,8%; чувствительность AISI (более 250,0) - 56,2%  
145 при специфичности 77,2 и 65,8% для КТ-1 и КТ-2 соответственно.

146 Таким образом, для пациентов с COVID-19, не зависимо от степени  
147 изменений, выявленных при КТ, характерно повышение международного  
148 отношения, уровня фибриногена, и напротив, снижение уровня гематокрита.  
149 Несмотря на то, что уровень фибриногена у пациентов с минимальным  
150 объемом поражения легких определялся статистически значимо ниже, чем у  
151 пациентов со средним и значительным объемом поражения, а относительное  
152 число нейтрофилов и маркеры системного воспаления - выше у пациентов со  
153 значительным объемом поражения, диагностической информативности этих  
154 показателей недостаточно для дифференциации пациентов с COVID 19 в  
155 соответствии с критериями тяжести по данным КТ.

156 Для выявления более однородных по совокупности клинико-  
157 лабораторных признаков групп пациентов, был применен кластерный анализ.  
158 В процессе кластеризации по алгоритму k-means (k-средних) проводится  
159 распределение множества исследуемых объектов (в нашем случае пациентов  
160 с COVID 19) на заданное число кластеров. При этом исследуемые объекты  
161 приписываются к тому кластеру, к центру (центроиду) которого они ближе  
162 всего. В качестве переменных для кластеризации были выбраны показатели,  
163 статистически значимо различавшиеся между группами (табл. 2): возраст,  
164 уровень фибриногена, относительное число моноцитов и отношения  
165 нейтрофилов к лимфоцитам (NLR). Результаты кластерного анализа  
166 представлены на рис.2.

167 В 1 кластере наблюдалось наибольшее число случаев с минимальным  
168 объемом, во 2 – со средним объемом и в 3 – со значительным объемом  
169 поражения легочной ткани (табл.3). При этом, в 3 кластере статистически  
170 значимо чаще встречались пациенты старше 60 лет ( $\chi^2=4,81$ ;  $p=0,028$ ), чем в 1  
171 кластере и реже женщины ( $\chi^2=7,87$ ;  $p=0,02$ ), ( $\chi^2=7,94$ ;  $p=0,005$  и  $\chi^2=5,83$ ;  
172  $p=0,01$ ), чем в 1 и 2 кластерах.

173 Для пациентов, относящихся к 3 кластеру, в отличие от пациентов 1 и 2  
174 кластера, характерно статистически значимое повышение абсолютного числа

175 WBC, относительного и абсолютного количества NPH и напротив, снижение  
176 относительного числа MONO и LYMPH (рис.3). При этом, эти значимые  
177 отличия характерны и для пациентов 2 кластера, по сравнению с 1, кроме  
178 абсолютного числа WBC ( $p=0,45$ ). Тем не менее, абсолютное число WBC,  
179 относительное – NPH, LYMPH у пациентов 1 и 2 кластера, и абсолютное  
180 количество NPH и относительное - MONO у пациентов всех трёх кластеров  
181 определялись в пределах РД. Остальные показатели аналогичны,  
182 представленным в табл. 2.

183 В целом, повышение относительного числа нейтрофилов (более 72,0% с  
184 чувствительностью 97,6% и специфичностью 89,3 88,0 и 54,9 55,0%), наряду  
185 со снижением относительного числа лимфоцитов (менее 19,0% с  
186 чувствительностью -97,6% и специфичностью 94,7 93,3 и 75,6 76,2% - для 1 и  
187 2 кластера соответственно) статистически значимо связано с третьим  
188 кластером.

189 У пациентов, относящихся к 3 кластеру маркеры системного воспаления  
190 (NLR, PLR, SIRI, SII и AISI) определялись статистически значимо выше, чем  
191 у пациентов 1 и 2 кластера, а MLR – только 2 кластера. При этом у пациентов  
192 1 кластера NLR и SII были значимо ниже, чем 2 кластера (рис. 4).

193 Самая высокая диагностическая информативность отмечена у маркера  
194 воспаления NLR (при пороговом уровне 6,0 с чувствительностью 90,2 и  
195 специфичностью 99,3 и 99,4%), затем у SIRI, SII и AISI (при пороговых  
196 уровнях – 1,2; 700,0; 250,0 с чувствительностью 87,8; 95,1; 87,8 и  
197 специфичностью 67,3 и 78,1%; 74,0 и 70,7%; 64,0 и 77,4%). При  
198 чувствительности 95,1%, специфичность PLR составила только 52,7 и 45,1%  
199 (пороговый уровень – 126,7). Самая низкая диагностическая эффективность  
200 отмечена у MLR (при пороговом уровне 0,3 – чувствительность 48,8% и  
201 специфичность 63,3 и 87,8% для 1 и 2 кластера соответственно).

202 Таким образом, применение кластерного анализа позволило  
203 продемонстрировать более четкие границы маркеров системного воспаления.

204 Учитывая, что показатель поражения легких по данным компьютерной  
205 томографии статистически значимо различается в выделенных кластерах (рис.  
206 5), то пациентов первого кластера можно условно обозначить как пациентов с  
207 преобладанием минимального объема поражения, а пациентов второго  
208 кластера – с преобладанием среднего объема поражения и третьего – с  
209 преобладанием значительного объема поражения легочной ткани.

210 Проведенный анализ выявил корреляции: во всех трех группах, не  
211 зависимо от степени тяжести поражения легких - между количеством PLT и  
212 числом NPH ( $r=0,5$ ;  $p=0,000\dots$ ;  $r=0,4$ ;  $p=0,000\dots$ ;  $r=0,4$ ;  $p=0,007$ ), WBC ( $r=0,5$ ;  
213  $p=0,000\dots$ ;  $r=0,4$ ;  $p=0,000\dots$ ;  $r=0,4$ ;  $p=0,004$ ) и MPV ( $r=-0,4$ ;  $p=0,000\dots$ ;  $r=-0,4$ ;  
214  $p=0,000\dots$ ;  $r=-0,3$ ;  $p=0,02$ ); между числом WBC и NPH ( $r=0,9$ ;  $p=0,000\dots$  для  
215 всех трех групп);

216 при среднем и значительном объеме поражения легочной ткани –  
217 между уровнем ФГ и ПО ( $r=0,3$ ;  $p=0,0001$  и  $r=0,3$ ;  $p=0,04$ ), МНО ( $r=0,3$ ;  
218  $p=0,0001$  и  $r=0,3$ ;  $p=0,04$  соответственно).

#### 219 **4 Обсуждение**

220 Во время инфекций тромбоциты, компоненты системы свёртывания  
221 крови, активируются, взаимодействуют с иммунными клетками и играют  
222 ключевую роль в ограничении распространения патогенов, в частности,  
223 посредством формирования микротромбов и участия в противовирусном  
224 иммунитете.

225 Вирусная инфекция в целом и инфекция SARS-CoV-2 в частности  
226 вызывает повышение реактантов острой фазы, в том числе и фибриногена.  
227 Поскольку фибриноген является основным субстратом для тромбина –  
228 ключевой протеазы свертывания, повышенные концентрации фибриногена в  
229 циркулирующей крови могут привести к увеличению образования фибрина,  
230 даже без очевидного увеличения потенциала образования тромбина [19, 27,  
231 38]. Но в тоже время, по мнению Teimury A. с соавторами уровень  
232 фибриногена, скорее всего, отражает острую фазу воспаления, чем риск

233 тромбообразования [38]. Повышение уровня фибриногена, отмеченное нами  
234 во всех трех группах пациентов, согласуется с исследованиями ряда авторов  
235 [1, 35], у которых уровень фибриногена был также повышен вне зависимости  
236 от степени тяжести течения инфекции. При этом у пациентов с минимальным  
237 объемом поражения легочной ткани уровень фибриногена определялся  
238 статистически значимо ниже, чем у пациентов со средним и значительным  
239 объемом поражения, что соответствует метаанализу 35 исследований,  
240 который показал, что у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 уровень  
241 фибриногена в крови значительно выше, чем у пациентов с лёгкой формой  
242 COVID-19 [22]. Наряду с этим, только в группах со средним и значительным  
243 объемом поражения легочной ткани мы выявили ассоциации уровня  
244 фибриногена с протромбиновым и международным нормализованным  
245 отношениями. В тоже время протромбиновое отношение, как и уровни  
246 протромбинового и активированного частичного тромбопластинового  
247 времени в нашем исследовании определялись в пределах референсного  
248 диапазона и не были связаны с тяжестью заболевания по данным  
249 компьютерной томографии, что согласуется с исследованиями Lin J. с  
250 соавторами, которые также не нашли взаимосвязи между протромбиновым  
251 временем, активированным частичным тромбопластиновым временем и  
252 тяжестью заболевания [26].

253 Физиологически зависящая от воспаления активация системы  
254 свертывания крови является частью реакции организма хозяина на патогены,  
255 направленной на ограничение их системного распространения в  
256 кровотоке. Этот ответ достигается за счет взаимодействия между  
257 врожденными иммунными клетками и тромбоцитами, вызывая активацию  
258 системы свертывания крови в процессе, называемом иммунотромбозом [14].  
259 Тромбоциты играют активную роль в иммунных реакциях против различных  
260 патогенов. Считается, что при попадании вируса в кровоток большое  
261 количество тромбоцитов может быть на переднем крае нейтрализации

262 вирусных частиц и иницирования первичных иммунных  
263 реакций [24]. Согласно полученным результатам, независимо от  
264 выраженности изменений в легких у пациентов с COVID-19, количество  
265 тромбоцитов во всех трех группах определялось в пределах референсного  
266 диапазона. Аналогичные данные получены Fan В.Е. с соавторами, которые  
267 сообщили о нормальном числе тромбоцитов у многих пациентов на момент  
268 госпитализации [15]. Тромбоциты выделяют провоспалительные цитокины и  
269 проангиогенные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF),  
270 и способствуют активации и экстравазации лейкоцитов [16]. Полученные  
271 нами корреляции между количеством тромбоцитов и лейкоцитов у пациентов  
272 с COVID-19 независимо от степени тяжести поражения легких, вероятно и  
273 иллюстрируют возможность тромбоцитов обеспечивать межклеточную  
274 коммуникацию во время бактериальной или вирусной инфекции либо путем  
275 прямого взаимодействия с лейкоцитами через поверхностную экспрессию  
276 белков тромбоцитов, либо путем непрямого высвобождения белка из их  $\alpha$ - или  
277  $\delta$ -гранул [23]. Ассоциация тромбоцитов с лейкоцитами при COVID-19 – это  
278 взаимная связь между тромбозом и воспалением. В тоже время лейкоциты  
279 могут активировать тромбоциты через высвобождаемые ими медиаторы.  
280 Лейкоциты взаимодействуют с тромбоцитами через несколько пар лиганд-  
281 рецептор [16, 28].

282 Наиболее распространенные лейкоциты – нейтрофилы играют  
283 центральную роль в патогенезе COVID-19, стимулируя иммунные процессы,  
284 такие как активация, дегрануляция и выработка цитокинов, которые  
285 способствуют воспалению и повреждению лёгких. В ряде работ показано, что  
286 информативными критериями, позволяющим выявить пациентов с тяжелым  
287 течением COVID-19, являются уровни лейкоцитов и нейтрофилов [6, 29, 30,  
288 31]. В настоящем исследовании статистически значимое повышение числа  
289 лейкоцитов и нейтрофилов ассоциировалось со значительным поражением  
290 легочной ткани у пациентов с COVID-19. При этом, корреляции между

291 количеством лейкоцитов и нейтрофилов выявлены во всех группах, не  
292 зависимо от выраженности изменений в легких. Нейтрофильные  
293 внеклеточные ловушки (NET), играющие важную роль в уничтожении  
294 патогенов, при тяжёлом течении COVID-19 и сепсисе выходят из-под  
295 контроля, способствуя формированию цитокинового шторма, который затем  
296 может вызвать дисфункцию нескольких органов, включая лёгкие, почки и  
297 нервную систему. Выявленная ассоциация количества тромбоцитов с числом  
298 нейтрофилов, вероятно, иллюстрирует ключевую роль этого взаимодействия  
299 в запуске иммунного ответа. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов  
300 опосредуется осью тромбоцитарный P-селектин/нейтрофильный  
301 гликопротеиновый лиганд P-селектина-1 (PSGL-1). Тромбоциты также  
302 влияют на миграционные свойства нейтрофилов [37]. По мере развития  
303 COVID-19 тромбоциты поглощают циркулирующие вирусные частицы и  
304 активируют Toll-подобные рецепторы TLR7, вызывая высвобождение  
305 компонента комплемента C3, что также способствует образованию  
306 нейтрофильных внеклеточных ловушек полиморфно-ядерными  
307 лейкоцитами. Кроме того, вызванное инфекцией повреждение тканей и  
308 воспалительные цитокины приводят к образованию тромбина и агрегации  
309 тромбоцитов, усугубляя микрососудистый тромбоз, особенно в тканях с  
310 повреждённым эндотелием [5, 16, 37].

311 Zein A.F. с соавт. показали, что средний объём тромбоцитов, один из  
312 стандартных лабораторных анализов, отражающих размер тромбоцитов и их  
313 активацию, может быть использован как предиктор летального исхода при  
314 COVID-19 [42]. Мы не выявили повышение данного показателя ни у одного  
315 больного. При этом во всех группах, не зависимо от степени тяжести по  
316 данным компьютерной томографии, получена отрицательная корреляция  
317 между количеством тромбоцитов и средним объемом тромбоцитов, что не  
318 согласуется с исследованиями İşler Y. с соавт., которые показали данную связь  
319 только у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [21].

320           Выявленное статистически значимое снижение относительного числа  
321 лимфоцитов у пациентов со значительным объемом поражения легких  
322 совпадает с исследованиями ряда авторов, подтвердивших возможность  
323 использования данного показателя в качестве прогностического маркера для  
324 оценки тяжести процесса [1, 20, 32, 43]. Лимфопения при COVID-19  
325 обусловлена несколькими механизмами, такими как прямое вирусное  
326 поражение лимфоцитов через рецептор ангиотензинпревращающего фермента  
327 2 (ACE2), расположенный на их поверхности, апоптоз лимфоцитов,  
328 вызванный интерлейкином, атрофия лимфоидных органов из-за цитокинового  
329 шторма, приводящего к снижению оборота лимфоцитов, и снижение  
330 пролиферации лимфоцитов из-за лактоацидоза [34].

331           В целом, у пациентов со значительным объемом поражения легких  
332 наиболее значимыми изменениями в гематологических показателях были  
333 лейкоцитоз и нейтрофилия с сопутствующей лимфопенией, что соответствует  
334 типичным признакам вирусных инфекций.

335           Как известно, системное воспаление связано с развитием и  
336 прогрессированием COVID-19. Чрезмерное воспаление может привести к  
337 ослаблению иммунного ответа, тем самым способствуя дисфункции многих  
338 органов. Показатели крови, такие как количество нейтрофилов, лимфоцитов,  
339 моноцитов, тромбоциты, могут указывать на воспаление и иммунный статус  
340 [2, 41, 44]. Мы сравнили прогностическую эффективность различных  
341 маркеров воспаления для определения тяжести заболевания по данным  
342 компьютерной томографии и обнаружили, что соотношение количества  
343 нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) показало наилучшую прогностическую  
344 ценность для определения тяжести заболевания по данным компьютерной  
345 томографии, что подтверждает данные других авторов [6, 16, 25, 29, 30, 31, 40,  
346 44].

347           Маркеры системного воспаления и иммунного ответа -  
348 соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и моноцитов к лимфоцитам

349 (MLR), хотя и были статистически значимо выше у пациентов со  
350 значительным поражением легких, но при этом не обладали достаточной  
351 чувствительностью и специфичностью для прогнозирования степени тяжести  
352 по данным компьютерной томографии на ранней стадии заболевания.  
353 Аналогичные результаты о низкой диагностической эффективности данных  
354 маркеров были продемонстрированы и в других исследованиях [4, 10, 41, 33,  
355 36, 34, 40].

356           Индексы системного воспаления - индекс системного воспаления  
357 (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI) и совокупный  
358 системный индекс воспаления (AISI), несмотря на то, что включают в себя три  
359 параметра, которые могут отражать баланс воспалительных, иммунных и  
360 тромботических процессов в организме пациента имеют несколько меньшую  
361 прогностическую ценность по сравнению с соотношением количества  
362 нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) [40]. Однако в целом индексы системного  
363 воспаления (SII, SIRI и AISI) показывают чувствительность выше 87,8% при  
364 специфичности выше 64,0% в отношении степени тяжести по данным  
365 компьютерной томографии у пациентов с COVID-19.

366           Возраст пациентов и мужской пол рассматриваются многими  
367 авторами как важные факторы прогнозирования тяжести заболевания [17, 29,  
368 39]. В нашем исследовании при значительном поражении легочной ткани у  
369 пациентов с COVID-19 статистически значимо чаще встречались пациенты  
370 старше 60 лет и чаще мужчины. При этом, мы не выявили зависимости  
371 значений воспалительных биомаркеров от возраста и пола.

## 372 **5 Заключение**

373           Таким образом, проведенное исследование выявило ассоциацию  
374 гематологических показателей, таких как относительное число нейтрофилов и  
375 лимфоцитов, маркеров системного воспаления, включая нейтрофильно-  
376 лимфоцитарный индекс (NLR), индексы системного воспаления (SII) и  
377 системного воспалительного ответа (SIRI), совокупный системный индекс

378 воспаления (AISI) с тяжелым течением COVID-19 по данным компьютерной  
379 томографии. Эти биомаркеры предоставляют ценную информацию о  
380 системном воспалении, активности иммунной системы, их можно определить  
381 с помощью стандартных анализов крови. Кроме того, они соответствуют  
382 принципам персонализированной медицины, предлагая оценку тяжести с  
383 учётом индивидуальных особенностей пациента.

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с COVID 19 в зависимости от степени изменений, выявленных при КТ ОГК, абс. (%)

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19 depending on the degree of changes detected by chest CT, abs. (%)

Характеристика Characteristic	КТ-1 СТ-1	КТ-2 СТ-2	КТ-3 СТ-3	p - уровень p-level
	a	b	c	
<b>Возраст:</b> Age:	57,0 [42,0; 67,0]	61,0 [51,0; 68,0]	59,0 [54,0; 67,0]	>0,05
<b>Ме [Q1; Q3], год</b> Me [Q1; Q3], year				
22-59	55 (60,0)	88 (46,0)	37 (50,7)	
≥ 60	37 (40,0)	103 (54,0)	36 (49,3)	
<b>Пол:</b> Sex:				>0,05
<b>мужчины</b> men	52 (56,0)	102 (53,4)	43 (59,0)	
<b>женщины</b> women	40 (43,0)	89 (46,6)	30 (41,0)	
<b>Индекс массы тела,</b> Body mass index, Me [Q1; Q3]	27,5 [25,3; 30,8]	28,4 [25,4; 32,3]	29,7 [25,9; 34,7]	0,01 p <sub>a-c</sub> =0,02

<b>Сопутствующие заболевания</b> Associated diseases	56 (60,9)	99 (51,8)	43 (59,0)	>0,05
---	-----------	-----------	-----------	-------

**Таблица 2.** Коагуляционные параметры и гематологический профиль пациентов с COVID 19 в зависимости от степени изменений, выявленных при КТ ОГК, Ме [Q1; Q3], абс. (%)

**Table 2.** Coagulation parameters and hematological profile of patients with COVID-19 depending on the degree of changes detected by chest CT, Me [Q1; Q3], abs. (%)

Показатели Indicators	Референсный диапазон (РД) Reference range (RR)	КТ-1	КТ-2	КТ-3	р - уровень p-level
		СТ-1 a	СТ-2 b	СТ-3 c	
<b>Коагуляционные параметры</b> Coagulation parameters					
<b>ПТВ, сек</b> PTT, sec.	10,5-13,5 >13,5	13,1 [12,0; 14,0] 39 (42,2)	13,0 [12,2; 14,0] 68 (35,1)	13,1 [11,9; 14,1] 27 (36,1)	>0,05
<b>МНО</b> INR	0,8-1,15 >1,15	1,17 [1,1; 1,3] 51 (55,6)	1,17 [1,1; 1,2] 103 (54,0)	1,18 [1,1; 1,2] 41 (55,6)	>0,05
<b>ФГ, г/л</b>	2,0-4,0	4,5 [3,8; 5,3]	5,3 [4,4; 6,1]	5,5 [4,6; 6,6]	<0,001 p <sub>a-b</sub> <0,001

FG, g/l	>4,0	58 (63,3)	157 (83,2)	60 (83,1)	$p_{a-c} < 0,001$
<b>АЧТВ, сек</b>	24,3-35,0	30,9 [28,0; 34,3]	29,4 [27,1; 34,2]	29,9 [26,1; 37,6]	>0,05
АРТТ, sec.	>35,0	22 (22,5)	43 (21,7)	23 (31,0)	
<b>ПО</b>	0,9-1,3	1,17 [1,08; 1,26]	1,16 [1,09; 1,24]	1,16 [1,06; 1,23]	>0,05
<b>РО</b>	>1,3	11 (11,1)	27 (13,0)	13 (16,7)	
<b>Гематологический профиль</b>					
Hematological profile					
<b>WBC,</b>	3,5-10,0	5,3 [4,3; 6,4]	5,7 [4,6; 7,6]	6,8 [5,5; 10,1]	<0,001
<b>10<sup>9</sup>/л</b>	>10,0	8 (8,7)	15 (7,4)	19 (26,0)	$p_{a-c} < 0,001$
10 <sup>9</sup> /л					$p_{b-c} < 0,001$
<b>RBC,</b>	4,0-5,5	4,42 [4,08; 4,77]	4,42 [4,05; 4,72]	4,28 [3,95; 4,57]	0,005
<b>10<sup>12</sup>/л</b>	<4,0	21 (22,8)	42 (21,6)	23 (31,5)	$p_{a-c} = 0,02$
10 <sup>12</sup> /л					$p_{b-c} = 0,01$
<b>HGB, г/л</b>	130,0-160,0	131,0 [122,0; 142,0]	127,5 [119,0; 139,0]	127,0 [113,0; 133,0]	>0,05
g/l	<130,0	42 (45,6)	105 (54,7)	44 (60,3)	$p_{a-c} = 0,02$
<b>HCT, л/л</b>	0,4-0,5	0,37 [0,34; 0,40]	0,37 [0,33; 0,39]	0,36 [0,32; 0,39]	>0,05
l/l	<0,4	61 (66,3)	146 (76,3)	58 (79,4)	

<b>PLT, 10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /л	150,0-390,0 <150,0	199,0 [152,0;250,0] 22 (23,9)	189,5 [147,0;248,0] 52 (26,8)	204,0 174,0;306,0 8 (11,0)	0,04 p <sub>a-c</sub> =0,02 p <sub>b-c</sub> <0,001
<b>MPV, фл</b> fl	6,5-11,0 >11,0	8,5 [8,0; 9,0] 0 (0)	8,4 [8,1; 9,1] 1 (0,5)	8,7 [8,1; 9,0] 0 (0)	>0,05
<b>NPН, %</b>	42,0-72,0 >72,0	62,7 [56,6; 73,5] 24 (26,1)	68,3 [60,5; 74,9] 69 (36,3)	72,7 [65,1; 82,2] 38 (52,0)	<0,001 p <sub>a-b</sub> =0,009 p <sub>a-c</sub> <0,001 p <sub>b-c</sub> =0,001
<b>NPН,10<sup>9</sup>/л</b> 10 <sup>9</sup> /л	2,8-9,0 >9,0	3,2 [2,6; 4,3] 4 (4,3)	4,0 [2,9; 5,3] 6 (3,2)	4,6 [3,7; 8,3] 13 (17,8)	<0,001 p <sub>a-b</sub> =0,02 p <sub>a-c</sub> <0,001 p <sub>b-c</sub> <0,001
<b>LYMPH, %</b>	19,0-39,0 <19,0	30,6 [21,9; 35,4] 15 (16,3)	25,5 [19,1; 32,0] 45 (23,7)	22,6 [13,3; 27,2] 29 (39,7)	<0,001 p <sub>a-b</sub> =0,005 p <sub>a-c</sub> <0,001 p <sub>b-c</sub> =0,001
<b>MONO, %</b>	3,0-12,0 <3,0	6,9 [5,2; 8,2] 4 (4,3)	5,5 [4,3; 7,5] 12 (6,3)	5,5 [3,6; 7,6] 6 (8,2)	0,007 p <sub>a-b</sub> =0,004 p <sub>a-c</sub> =0,01

**Таблица 3.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с COVID 19 в зависимости от результатов кластерного анализа, абс. (%)

**Table 3.** Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19 depending on the results of the cluster analysis, abs. (%)

Характеристика Characteristic	Кластеры Clusters			p-уровень p-level
	1 (n=151)	2 (n=164)	3 (n=41)	
	a	b	c	
<b>КТ</b> <b>СТ</b>				<0,001
1	54 (35,8)	33 (20,1)	5 (12,2)	p <sub>a-b</sub> =0,006
2	72 (47,7)	103 (62,8)	16 (39,0)	p <sub>a-c</sub> <0,001
3	25 (16,5)	28 (17,1)	20 (48,8)	p <sub>b-c</sub> <0,001
<b>Возраст:</b> Age:				
22-59	88 (58,3)	76 (46,3)	16 (39,0)	0,03
≥ 60	63 (41,7)	88 (53,7)	25 (61,0)	p <sub>a-c</sub> =0,03
<b>Пол:</b> Sex:				
<b>мужчины</b> men	77 (51,0)	90 (54,9)	31 (75,6)	0,02
<b>женщины</b> women	74 (49,0)	74 (45,1)	10 (24,4)	p <sub>a-c</sub> = 0,005 p <sub>b-c</sub> =0,01

**Таблица 4.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с COVID 19, абс. (%)

**Table 4.** Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19, abs. (%)

Характеристика Characteristic	Кластеры Clusters			p - уровень p-level
	1 (n=151)	2 (n=164)	3 (n=41)	
<b>КТ</b>				
СТ	54 (35,8)	33 (20,1)	5 (12,2)	
1	73 (48,3)	102 (62,2)	16 (39,0)	0,000...
2	24 (15,9)	29 (17,7)	20 (48,8)	
3				
<b>Возраст:</b>				
Age:	88 (58,3)	77 (46,9)	15 (36,6)	0,02
22-59	63 (41,7)	87 (53,1)	26 (63,4)	
≥ 60				
<b>Пол:</b>				
Sex:	77 (51,3)	89 (54,3)	31 (75,6)	0,02
<b>мужчины</b> men	73 (48,7)	75 (45,7)	10 (24,4)	
<b>женщины</b> women				

**Таблица 5.** Маркеры системного воспаления в зависимости от течения

COVID 19, Ме [Q1; Q3]

**Table 5.** Markers of systemic inflammation depending on the course of

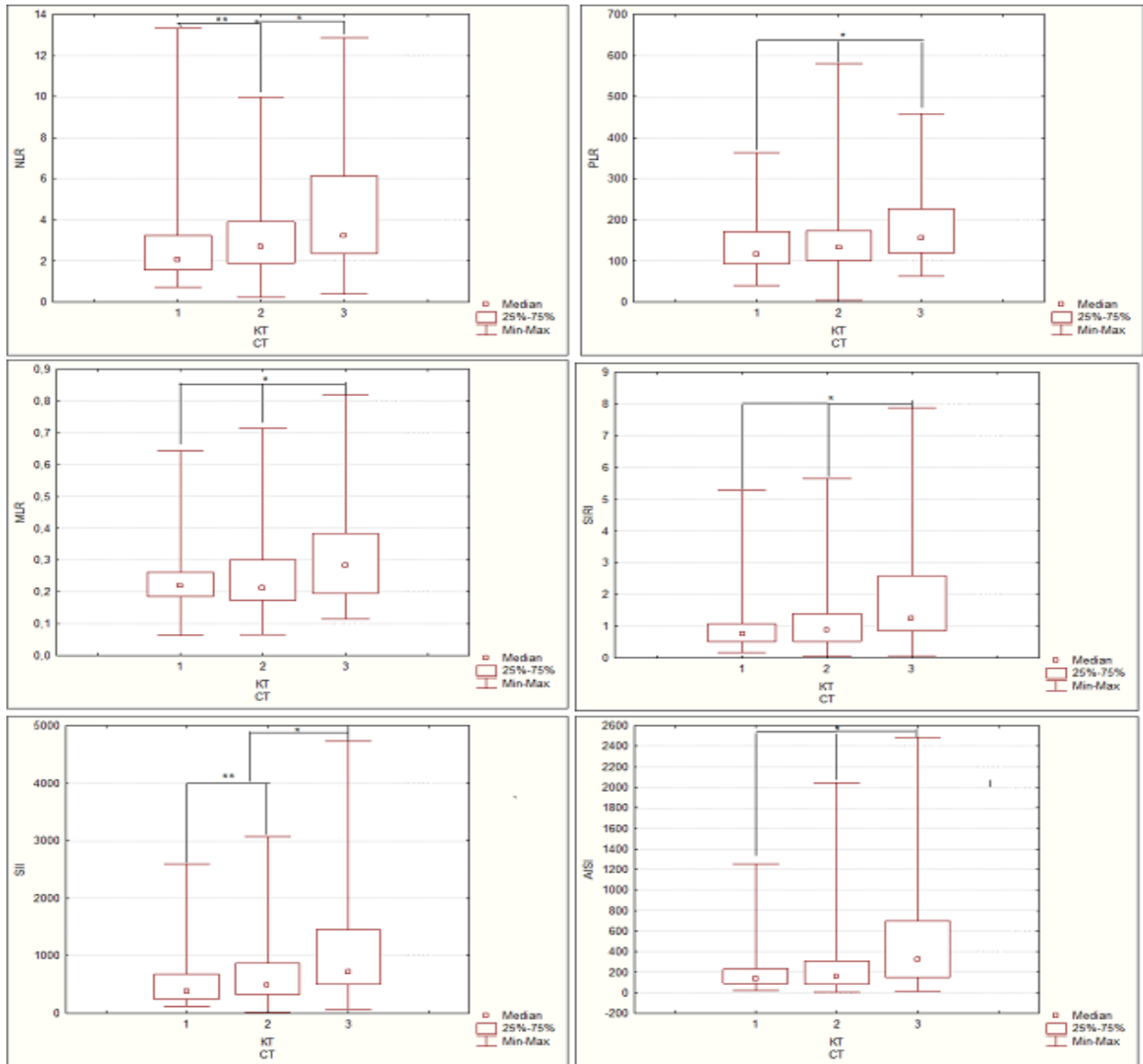
COVID-19, Me [Q1; Q3]

Маркеры Markers	Легкое Mild	Среднетяжелое Moderately severe	Тяжелое Severe	р – уровень p-level
NLR	1,9 [1.4; 2.6]	3,0 [2,3; 4,0]	7,5 [6,7; 8,6]	<b>0,0000</b>
PLR	120,0 [95,5; 158,6]	132,7 [102,8; 178,3]	208,4 [167,1; 268,6]	<b>0,0000</b>
MLR	0,25 [0,21; 0,34]	0,19 [0,16; 0,23]	0,29 [0,21; 0,41]	<b>0,0000</b>
SIRI	0,84 [0,53; 1,5]	0,78 [0,53; 1,1]	2,5 [1,8; 3,7]	<b>0,0000</b>
SII	373,5 [243,7; 710,6]	545,5 [371,7; 762,2]	1661,5 [1307,4; 2224,3]	<b>0,0000</b>
AISI	157,9 [91,7; 383,0]	150,7 [85,0; 242,5]	569,9 [336,7; 950,4]	<b>0,0000</b>

РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Маркеры системного воспаления пациентов с COVID 19 в зависимости от степени изменений, выявленных при КТ ОГК. Примечание: \*-  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,03$

**Figure 1.** Markers of systemic inflammation in patients with COVID-19 depending on the degree of changes detected by chest CT. Note: \*-  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,03$



**Рисунок 2.** Результаты кластерного анализа пациентов с COVID 19

**Figure 2.** Results of cluster analysis of the patients with COVID-19

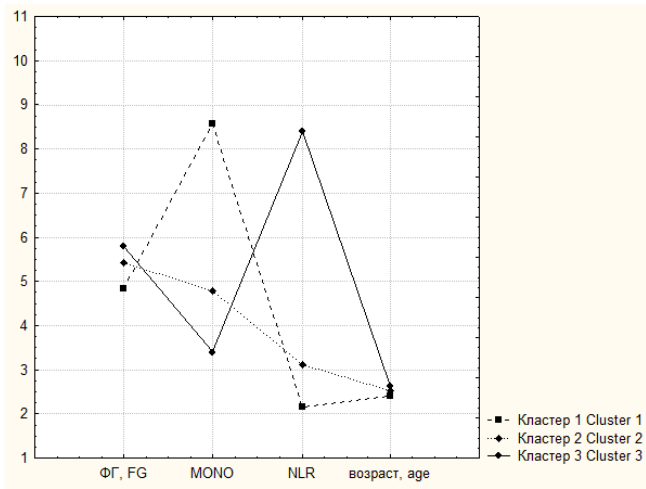
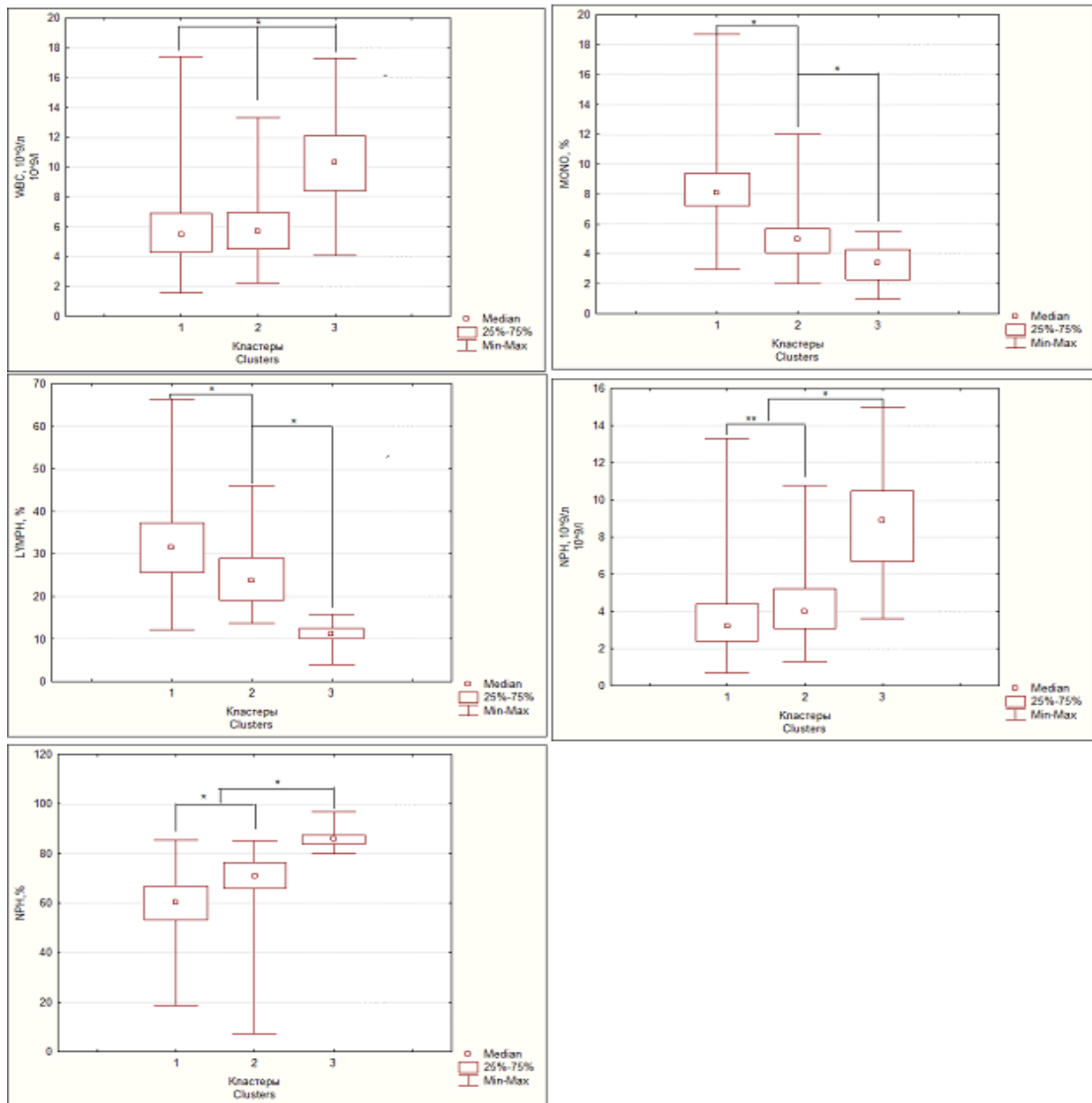


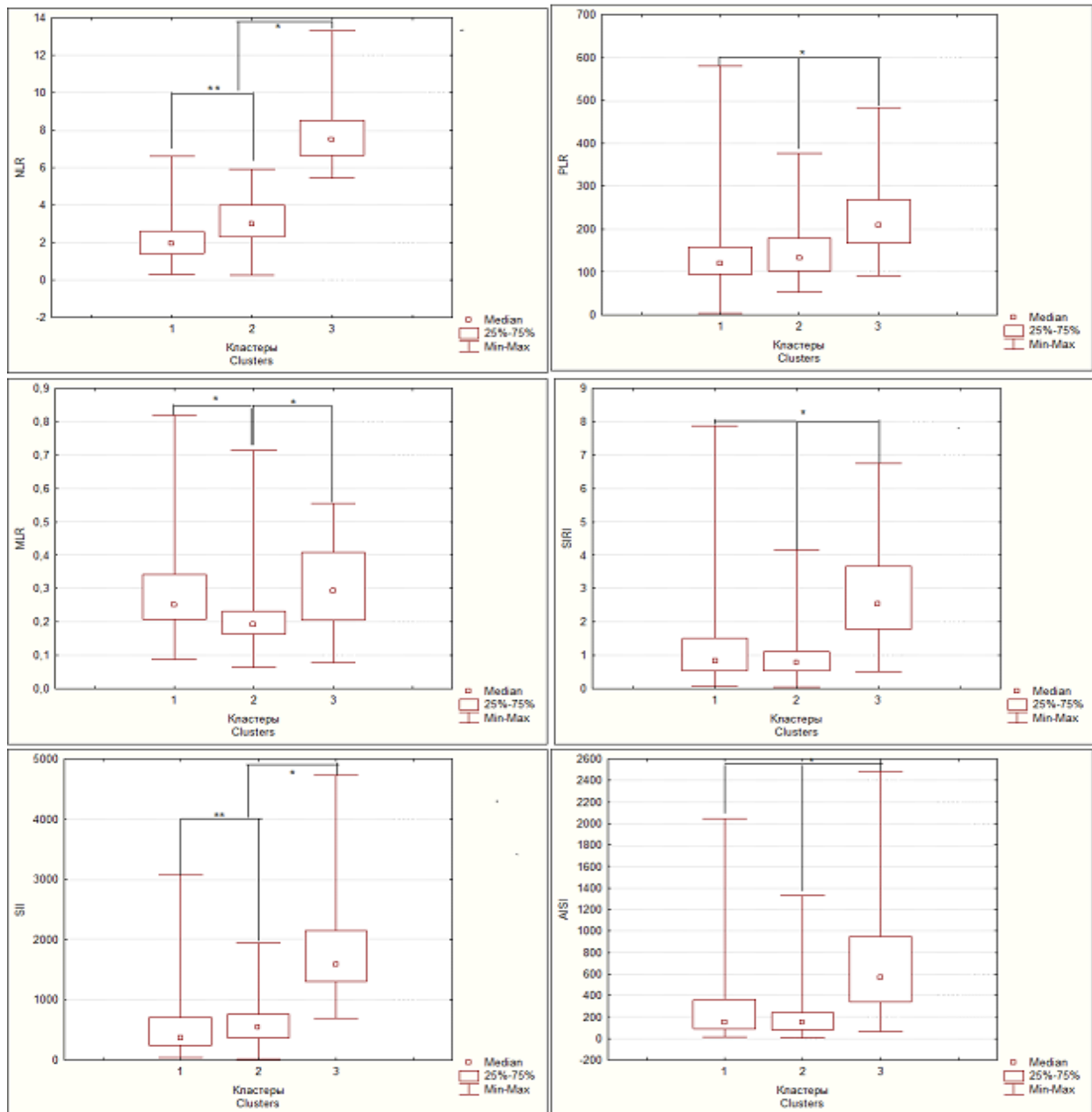
Рисунок 3. Лейкоциты. Примечание: \*- p=0,0000; \*\* - p=0,0001

Figure 3. Leucocytes. Note: \*- p=0,0000; \*\* - p=0,0001



**Рисунок 4.** Маркеры системного воспаления пациентов с COVID 19 в зависимости от результатов кластерного анализа. Примечание: \* -  $p < 0,0000001$ ; \*\* -  $p < 0,03$

**Figure 4.** Markers of systemic inflammation in patients with COVID-19 depending on the results of the cluster analysis. Note: \* -  $p < 0,0000001$ ; \*\* -  $p < 0,03$

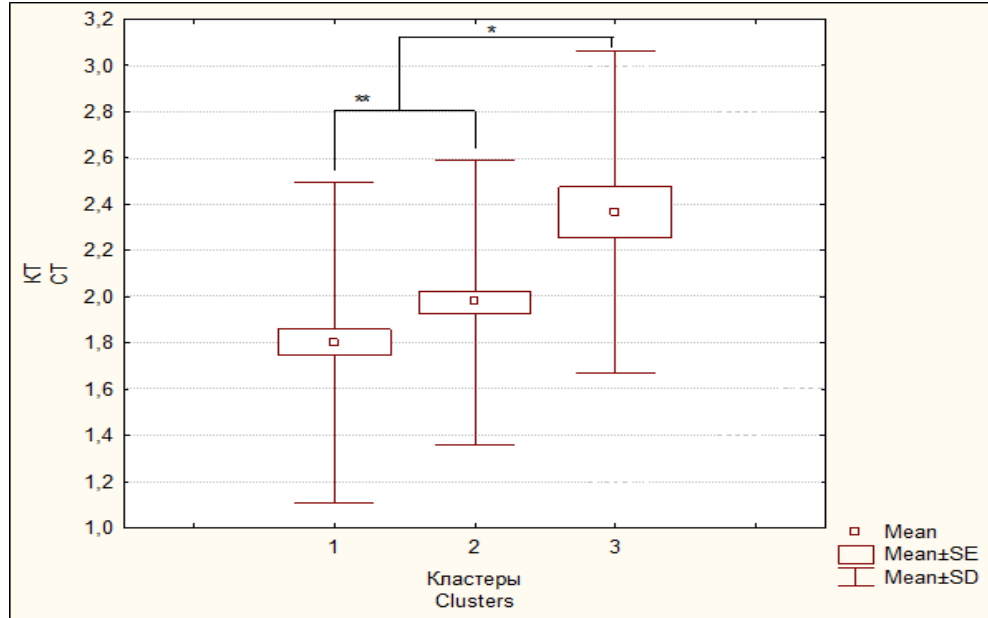


**Рисунок 5.** Степень тяжести поражения легких по бальной системе. Примечание:

\*-  $p < 0,0006$ ; \*\* -  $p = 0,01$

**Figure 5.** The severity of lung damage is assessed using a point system. Note: \*-

$p < 0,0006$ ; \*\* -  $p = 0,01$



**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Дьякова Марина Евгеньевна** - доктор биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «Микробиологии, биохимии и иммуногенетики» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России Российской Федерации;

адрес: 194064 г.Санкт-Петербург, ул.Политехническая, 32;

телефон: 8-921-375-54-32;

ORCID: 0000-0002-7810-880X;

e-mail: marinadyakova@yandex.ru

**Dyakova Marina Yevgienevna** - Doctor of Biological Sciences, Senior Research of Microbiology, Biochemistry and Immunogenetics Research Laboratory of St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation;

address: ul. Polytechnicheskaya32, St. Petersburg, 194064 Russia;

telephone: 8-921-375-54-32;

ORCID: 0000-0002-7810-880X;

e-mail: marinadyakova@yandex.ru

**Блок 2. Информация об авторах**

**Макарова Анна Валерьевна** - врач-педиатр, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России Российской Федерации;

ORCID: 0000-0003-2253-2289;

e-mail: makarova\_a09@mail.ru

**Makarova Anna Valerievna<sup>a</sup>** – Pediatrician of St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-2253-2289;

e-mail: [makarova\\_a09@mail.ru](mailto:makarova_a09@mail.ru)

**Рубцова Ольга Леонидовна** – врач клинической лабораторной диагностики, зав. клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России Российской Федерации;

e-mail: [rub.olga@mail.ru](mailto:rub.olga@mail.ru)

**Rubtsova Olga Leonidovna** – Physician of Clinical Diagnostics Laboratory, Head of Clinical Diagnostic Laboratory of St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation;

e-mail: [rub.olga@mail.ru](mailto:rub.olga@mail.ru)

**Эсмедляева Диляра Салиевна** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «Микробиологии, биохимии и иммуногенетики» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России Российской Федерации;

ORCID: [0000-0002-9841-0061](https://orcid.org/0000-0002-9841-0061);

e-mail: [diljara-e@yandex.ru](mailto:diljara-e@yandex.ru)

**Esmedlyaeva Dilyara Salievna** - Candidate of Biological Sciences, Senior Research of Microbiology, Biochemistry and Immunogenetics Research Laboratory of St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation;

ORCID: [0000-0002-9841-0061](https://orcid.org/0000-0002-9841-0061);

e-mail: [diljara-e@yandex.ru](mailto:diljara-e@yandex.ru)

**Яблонский Петр Казимирович** —доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России Российской Федерации;

заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии  
медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
Государственный Университет»;

ORCID: [0000-0003-4385-9643](https://orcid.org/0000-0003-4385-9643);

e-mail: [piotr\\_yablonskii@mail.ru](mailto:piotr_yablonskii@mail.ru)

**Yablonskiy Petr Kazimirovich** — Doctor of Medical Science, Professor, Director  
of St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of Ministry of  
Health of the Russian Federation, Honored Doctor of Russia, Head of Hospital  
Surgery Department, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University; ORCID:  
[0000-0003-4385-9643](https://orcid.org/0000-0003-4385-9643);

e-mail: [piotr\\_yablonskii@mail.ru](mailto:piotr_yablonskii@mail.ru)

**Блок 3. Метаданные статьи**

АССОЦИАЦИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ASSOCIATION OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION WITH THE SEVERITY OF COVID-19 ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY DATA IN HOSPITALIZED PATIENTS

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ  
MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION

**Ключевые слова:** Гематологические параметры, коагуляционные параметры, маркеры системного воспаления, тяжесть течения, COVID-19, кластерный анализ.

**Keywords:** Hematological parameters, coagulation parameters, markers of systemic inflammation, disease severity, COVID-19, cluster analysis.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 13,

количество таблиц – 5,

количество рисунков – 0.

13.10.2025

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.	Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Арсентьева Н.А., Жебелева М.С., Черных Е.И., Давлетшина В.В., Кашченко В.А., Тотолян А.А. Лабораторные показатели крови при COVID-19 и их взаимосвязь с геновариантом вируса // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 429–436.	Korobova Z.R., Liubimova N.E., Arsentieva N.A., Zhebeleva M.S., Chernykh E.I., Davletshina V.V., Kashchenko V.A., Totolian A.A. Laboratory blood markers in COVID-19 and their connection to viral variant. Russian Journal of Infection and Immunity, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 429–436	[doi: 10.15789/2220-7619-LBM-16765]
2.	Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Волчкова Е.В., Крошкина И.Ю. Клинико-лабораторные и лучевые параметры, ассоциируемые с различными исходами новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	Titova O., Volchkov V., Kuzubova N., Kozyrev A., Volchkova E., Kroshkina I. Clinical laboratory and radiation parameters associated with different outcomes of severe new coronavirus	[doi: 10.36422/23076348-2021-9-1-35- 42]

	тяжелого течения с пневмонией у пациентов, получавших тоцилизумаб // Медицинский Альянс. 2021. Т.9, №1. С. 35-42.	infection (COVID19) with pneumonia in patients receiving tocilizumab. Medical Alliance, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 34-42.]	
3.	Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Шнейдер О.В., Вологжанин Д.А. Патогенез легочных осложнений COVID-19 // Медицинский Альянс. 2021. Т.9, №4. С.6-25.	Shcherbak S., Kamilova T., Golota A., Schneider O., Vologzhanin D. Pathogenesis of pulmonary complications COVID-19. Medical Alliance, 2021, vol. 9, no. 4, pp. 6-25.	[doi: 10.36422/23076348-2021-9-4-6-25]
4.	Adamescu A.-I., Tilișcan C., Stratan L.M., Mihai N., Ganea O.-A., Ciobanu S., Marinescu A.G., Aramă V., Aramă S..S. Decoding inflammation: the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in predicting		[doi: 10.3390/medicina61040634]

	critical outcomes in COVID-19 patients. <i>Medicina</i> , 2025, vol. 61, pp. 634.		
5.	Arini I.A., Masyeni S., Widhidewi N.W. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with the severity of COVID-19. <i>Narra J.</i> , 2024, vol. 4, no.1, pp. e262.		[doi: 10.52225/narra.v4i1.262]
6.	Akhmaltdinova L., Mekhantseva I., Turgunova L., Kostinov M., Zhumadilova Z., Turmukhambetova A. As-sociation of soluble PD-L1 and NLR combination with 1-year mortality in patients with COVID-19. <i>Int Immunopharmacol.</i> , 2024, vol. 129, pp.111600.		[doi: 10.1016/j.intimp.2024.111600]
7.	Akkök B., Alkan Baylan F., Ateş S., Ceyhan F., Yalçınkaya K.T., Karaküçük S.N., Gişi G. The role of the systemic		[doi: 10.14744/ejp.2023.1207]

	inflammatory index in determining the need for intensive care in COVID-19 pneumonia. Eurasian J Pulmonol., 2023, vol. 25, no. 3, pp. 183-90.		
8.	Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M., Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. Int J Mol Sci., 2022, vol. 23, no.7, pp.3636.		[doi: 10.3390/ijms23073636]
9.	Chadaga K, Prabhu S, Bhat V, Sampathila N., Umakanth S., Chadaga R. Artificial intelligence for diagnosis of mild-moderate COVID-19 using haematological markers. Ann Med., 2023, vol. 55, no. 1, pp. 2233541.		[doi: 10.1080/07853890.2023.2233541]

10.	Chelariu A.-C., Coman A.E., Lionte C., Gorciac V., Sorodoc V., Haliga, R.E., Petris, O.R., Bologa C., Puha G., Stoica A., Constantin M., Sirbu O., Ceasovchih A., Sorodoc L. The Value of Early and Follow-Up Elevated Scores Based on Peripheral Complete Blood Cell Count for Predicting Adverse Outcomes in COVID-19 Patients. J. Pers. Med., 2022, vol. 12, pp. 2037.		[doi: 10.3390/jpm12122037]
11.	Chen Y., Dong K., Fang C., Shi H., Luo W., Tang C.-E., Luo F. The predictive values of monocyte–lymphocyte ratio in postoperative acute kidney injury and prognosis of patients with Stanford type A aortic dissection. Front immunol., 2023, vol. 14, pp.1195421.		[doi: 10.3389/fimmu.2023.1195421]

12.	Dziedzic E.A., Gasior J.S., Tuzimek A., Kochman W. Blood count-derived inflammatory markers and acute complications of ischemic heart disease in elderly women. J clin Med., 2023, vol. 12, no. 4, pp. 1369.	[doi: 10.3390/jcm12041369]
13.	Dziedzic E. A., Gasior J.S., Tuzimek A., Paleczny J., Junka A., Dąbrowski M., Jankowski P. Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers— systemic inflammatory index (SII) and systemic inflammatory Response index (SIRI)—with the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence. Int J Mol Sci., 2022, vol. 23, no.17, pp.9553.	[doi: 10.3390/ijms23179553]

14.	Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2013, vol. 13, no.1, pp. 34-45.	[doi: 10.1038/nri3345]
15.	Fan B.E., Chong V.C.L., Chan S.S.W., Lim G.H., Lim K.G.E., Tan G.B., Mucheli S.S., Kuperan P., Onget K.H. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. <i>Am J Hematol.</i> , 2020, vol. 95, no. 6, pp. 131–4.	[doi: 10.1002/ajh.25774]
16.	Ghasemzadeh M., Ahmadi J., Hosseini E. Platelet-leukocyte crosstalk in COVID-19: How might the reciprocal links between thrombotic events and inflammatory state affect treatment strategies and disease prognosis? <i>Thromb Res.</i> , 2022, vol. 213, pp. 179-194.	[doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.022]

17.	Gu S.X., Tyagi T., Jain K., Gu V.W., Lee S.H., Hwa J.M., Kwan J.M., Krause D.S., Lee A.I., Halene S., Martin K.A., Chun H.J., Hwa J. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. <i>Nat Rev Cardiol.</i> , 2020, vol. 18, no. 3, pp. 194–209.	[doi: 10.1038/s41569-020-00469-1]
18.	Halmaciu I., Arbănași E.M., Kaller R., Mureșan A.V., Arbănași E.M., Bacalbasa N., Suciuc B.A., Cojocaru I.I., Runcan A.I., Grosu F., Vunvulea V., Russu E. Chest CT severity score and systemic inflammatory biomarkers as predictors of the need for invasive mechanical ventilation and of COVID-19 patients' mortality. <i>Diagnostics</i> , 2022, vol. 12, no. 9, pp. 2089.	[doi: 10.3390/diagnostics12092089]

19.	He S., Blombäcka M., Wallenda H. COVID-19: Not a thrombotic disease but a thromboinflammatory disease. Upsala J. Medical Sciences, 2024, vol. 129, pp. e9863.	[doi.org/10.48101/ujms.v129.9863]
20.	Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. J. Intensive. Care, 2020, vol. 8, pp. 36.	[doi: 10.1186/s40560-020-00453-4]
21.	Işler Y., Kaya H. Relationship of platelet counts, platelet volumes, and Curb-65 scores in the prognosis of COVID-19 patients. Am. J. Emerg. Med., 2022, vol. 51, pp. 257-261.	[doi: 10.1016/j.ajem.2021.11.010]
22.	Kangro K., Wolberg A.S., Flick M.J. Fibrinogen, Fibrin, and Fibrin Degradation Products in COVID-19. Curr. Drug.	[doi: 10.2174/1389450123666220826162900]

	Targets, 2022, vol. 23, no. 17, pp. 1593–1602.		
23.	Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. <i>Circ Res.</i> , 2018, vol. 122, pp. 337–351.		[doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795]
24.	Koupenova M., Corkrey H.A., Vitseva O., Manni G., Pang C.J., Clancy L., Yao C., Rade J., Levy D., Wang J.P., Finberg R.W., Kurt-Jones E.A., Freedman J.E. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. <i>Nat. Commun.</i> , 2019, vol. 10, no. 1, pp. 1–18.		[doi: 10.1038/s41467-019-09607-x]
25.	Kyala N.J., Mboya I., Shao E., Sakita F., Kilonzo K.G., Shirima L., Sadiq A., Mkwizu E., Chamba N., Marandu A.,		[doi: 10.1371/journal.pone.0300231]

	Muhali S., Raza F., Ndale E., Bayo D., Mujuni D., Lyamuya F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in COVID-19: Evidence from a northern Tanzanian cohort. PLoS ONE, 2025, vol. 20, no. 1, pp. e0300231.		
26.	Lin J., Yan H., Chen H., He C., Lin C., He H., Zhang S., Shi S., Lin K. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol., 2021, vol.93, no.2, pp.934-944.		[doi: 10.1002/jmv.26346]
27.	Luyendyk J.P., Schoenecker J.G., Flick M.J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. Blood, 2019, vol. 133, pp. 511–20.		[doi: 10.1182/blood-2018-07-818211]

28.	McFadyen J.D., Hannah S., Karlheinz P. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. <i>Circulation Research.</i> , 2020, vol. 127, pp. 571–587.		[doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447]
29.	N'dilimabaka N., MOUNGUEGUI D.M., Lekana-Douki S.E., Yattara M.K., Obame-Nkoghe J., Longo-Pendy N.M., Koumba I.P.K., Mve-Ella O.L.B., Moukouama S.K., Dzembo C.E., Bolo L.Y., Biyie-Bi- Ngoghe P., Mangouka G.L., Nzenze J.-R., Lekana-Douki J.-B. Biochemical and hematological factors associated with COVID-19 severity among Gabonese patients: A retrospective cohort study. <i>Front. Cell. Infect. Microbiol.</i> , 2022, vol. 12, pp. 975712.		[doi: 10.3389/fcimb.2022.975712]

30.	Pan K., Jin Y., Du W., Wang M., Zhang Y., Liu S., Zhang Y. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive-protein-to-prealbumin ratio in hospitalized older patients with coronavirus disease 2019. <i>Medicine (United States)</i> , 2024, vol. 103, pp. E37809.		[doi: 10.1097/MD.0000000000037809]
31.	Sabbatinelli J., Maticchione G., Giuliani A., Ramini D., Rippon M.R., Procopio A.D., Bonafè M., Olivieri F. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes. <i>Mech Ageing Dev.</i> , 2022, vol. 204, pp. 111667.		[doi: 10.1016/j.mad.2022.111667]

32.	Samprathi M., Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. <i>Front. Pediatr.</i> , 2021, vol. 8, pp. 607647	[doi: 10.3389/fped.2020.607647]
33.	Sarkar S., Kannan S., Khanna P., Sing A.K. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. <i>J. Med. Virol.</i> , 2022, vol.94, pp. 211-221.	[doi: 10.1002/jmv.27297]
34.	Sejópoles M.D., Souza-Silva J.P., Silva-Santos C., Paula-Duarte M.M., Fontes C.J.F., Gomes L.T. Prognostic value of neutrophil and lymphocyte counts and neutrophil/lymphocyte ratio for predicting death in patients hospitalized for COVID-19. <i>Heliyon</i> , 2023, vol.9, no.6, pp.16964.	[doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16964]

35.	Skevaki C., Fragkou P.C., Cheng C., Xie M., Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. <i>J Infect.</i> , 2020, vol. 81, no.2, pp. 205-212.	[doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.039]
36.	Snopkowska Lesniak S.W., Maschio D., Henriquez-Camacho C., Moreno Cuerda V. Biomarkers for SARS-CoV-2 infection. A narrative review. <i>Front. Med.</i> , 2025, vol. 12, pp. 1563998	[doi: 10.3389/fmed.2025.1563998]
37.	Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. <i>Nat Rev Cardiol.</i> , 2021, vol.18, no.9, pp. 666-682.	[doi: 10.1038/s41569-021-00552-1]
38.	Teimury A., Khameneh M.T., Khaledi E.M. Major Coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients.	[doi:10.1186/s40001-022-00655-6]

	European Journal of Medical Research, 2022, vol. 27, no.1, pp. 25.		
39.	Undurraga E. A., Chowell G., Mizumoto K. COVID-19 case fatality risk by age and gender in a high testing setting in Latin America: Chile, march–august 2020. Infect. Dis. Poverty, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 1–11.		[doi: 10.1186/s40249-020-00785-1]
40.	Wu Z., Cao Y., Liu Z., Geng N., Pan W., Zhu Y., Shi H., Song Q., Liu B., Ma Y. Study on the predictive value of laboratory inflammatory markers and blood count-derived inflammatory markers for disease severity and Zprognosis in COVID-19 patients: a study conducted at a university affiliated infectious disease hospital.		[doi: 10.1080/07853890.2024.2415401]

	Annals of Medicine, 2024, vol. 56, no. 1, pp.2415401.		
41.	Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y., Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J. Thromb. Haemost., 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1469-1472.		[doi: 10.1111/jth.14848]
42.	Zein A.F.M.Z., Sulistiyana C.S., Raffaello W.M., Pranata R. The association between mean platelet volume and poor outcome in patients with COVID-19: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J. Intensive Care Society, 2023, vol. 24, no. 3, pp. 299–308.		[doi: 10.1177/17511437221121234]
43.	Zhao Q., Meng M., Kumar R., Wu Y., Huang J., Deng Y., Weng Z., Yang L. Lymphopenia is associated with severe		[doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.086]

	coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. Int. J Infect. Dis., 2020, vol. 96, pp.131-135.		
44.	Zhu L. and Yao Y. Prediction of the risk of mortality in older patients with coronavirus disease 2019 using blood markers and machine learning. Front. Immunol., 2024, vol. 15, pp. 1445618.		[doi: 10.3389/fimmu.2024.1445618]