

# ИНФОРМАТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕГРАЦИОННОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ В ПРОГНОЗЕ ИСХОДОВ COVID-19 И ПРЕДИКЦИИ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Атажахова М.Г.<sup>1</sup>, Чудилова Г.А.<sup>1</sup>, Нестерова И.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

**Резюме.** Разработка новых лабораторных диагностических маркеров, используя возможности которых можно было бы предсказать возникновение осложнений в постковидном периоде, а также диагностировать формирование постковидного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19, является в настоящее время актуальной проблемой. Несмотря на то, что изменения со стороны органов дыхания являются наиболее распространенными проявлениями COVID-19, внелегочные проявления с развитием широкого спектра стойких симптомов и/или отсроченных осложнений приводят к полиорганным поражениям различной степени тяжести: от бессимптомных до фатальных форм. Ряд симптомов развившегося постковидного синдрома могут сохраняться в течение 3 и более недель или длиться до 6 и более месяцев. Цель исследования: исследовать информативность, разработанного нами раннее интеграционного диагностического показателя с возможностью прогноза исхода COVID-19 и предикции развития раннего постковидного синдрома.

Проведено исследование образцов периферической крови 60 пациентов (38-82 года) с диагнозом «COVID-19 средней степени тяжести», КТ-2-3, во время стационарного лечения, 30 пациентов (38-62 года) в раннем постковидном периоде и 34 пациентов (38-65 лет) с ранним постковидным синдромом. Группа сравнения составила 100 здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. Рассчитывался интеграционный диагностический показатель – ИДП – как маркер, объединяющий соотношение относительного количества нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, а также уровень СРБ. ИДП = (% нейтрофильных гранулоцитов × СРБ) / % лимфоцитов.

Установлено, что во время стационарного лечения в группе исследования 1, в период острых проявлений клинических симптомов ИДП, был повышен в 12,5 раз против группы сравнения. При этом стоит отметить, что все пациенты были выписаны из стационара в соответствии с критериями выписки, согласно Временным методическим рекомендациям. В группе исследования 2, в раннем постковидном периоде, ИДП оставался повышенным в 3,4 раза против группы сравнения. По данным КТ органов грудной клетки у пациентов имелись признаки фиброзного компонента, организующейся пневмонии и очагов консолидации в легочной ткани. У пациентов в группе исследования 3 в раннем постковидным синдромом ИДП был повышен в 3 раза против группы сравнения, при этом отмечались признаки синдрома хронической усталости и когнитивных нарушений.

## Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Вадимовна  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
117513, Россия, Москва, Ленинский пр., 123, кв. 1.  
Тел.: 8 (916) 187-73-41.  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

## Address for correspondence:

Nesterova Irina V.  
Peoples' Friendship University of Russia  
117513, Russian Federation, Moscow, Leninsky ave.,  
123, apt 1.  
Phone: 7 (916) 187-73-41.  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

## Образец цитирования:

М.Г. Атажахова, Г.А. Чудилова, И.В. Нестерова  
«Информативная значимость интеграционного  
диагностического показателя в прогнозе исходов  
COVID-19 и предикции развития постковидного  
синдрома» // Российский иммунологический журнал,  
2022. Т. 25, № 4. С. 375-378.  
doi: 10.46235/1028-7221-1199-POC

© Атажахова М.Г. и соавт., 2022

## For citation:

M.G. Atazhakhova, G.A. Chudilova, I.V. Nesterova  
“Prognosis of COVID-19 outcomes and risk prediction for  
the development of post-COVID syndrome”, Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022,  
Vol. 25, no. 4, pp. 375-378.  
doi: 10.46235/1028-7221-1199-POC  
DOI: 10.46235/1028-7221-1199-POC

Таким образом, ИДП может быть использован в качестве маркера в прогнозе исхода и предиктора формирования осложнений в раннем постковидном периоде и развития раннего постковидного синдрома, у пациентов, перенесших COVID-19.

*Ключевые слова:* COVID-19, постковидный период, постковидный синдром, нейтрофильные гранулоциты, С-реактивный белок, синдром хронической усталости

## PROGNOSIS OF COVID-19 OUTCOMES AND RISK PREDICTION FOR THE DEVELOPMENT OF POST-COVID SYNDROME

Atazhakhova M.G.<sup>a</sup>, Chudilova G.A.<sup>a</sup>, Nesterova I.V.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>b</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** At the present time, the new laboratory diagnostic markers are required which may predict complications over the post-COVID period, as well as improve diagnostics of post-COVID syndrome in the patients who underwent COVID-19. Despite the fact that changes in respiratory system are the most common manifestations of COVID-19, extrapulmonary manifestations followed by the wide range of persistent symptoms and/or delayed complications may lead to multiple organ lesions of varying severity: from symptomless to fatal forms. A number of symptoms in the developed post-COVID syndrome may persist for > 3 weeks, or to be prolonged up to 6 months and later. The purpose of the study was to investigate the informativity of an early integrative diagnostic index developed by us, enabling prediction of the COVID-19 outcome, and potential development of early post-COVID syndrome.

Peripheral blood samples were examined in 60 patients (38-82 years old) diagnosed with COVID-19 of moderate severity (CT-2.3) during their inpatient treatment; 30 patients (38-62 years old) in the early post-COVID period and 34 patients (38-65 years old) with early post-COVID syndrome. The comparison group consisted of 100 healthy sex- and age-matched volunteers. The IDP, an integrative diagnostic index, was calculated as a marker including the ratio of the relative neutrophil-to-lymphocyte numbers, as well as the levels of C-reactive protein (CRP), by the following formula:  $IDP = (\% \text{ neutrophilic granulocytes} \times CRP) / \% \text{ lymphocytes}$ .

We have found that, during the inpatient treatment, upon acute clinical manifestations, IDP in study group 1 was increased 12.5 times against the comparison group. It should be noted that all patients were discharged from the hospital in compliance with official criteria, according to Temporary Guidelines. In the study group 2, during early post-covid period, IDP remained 3.4-fold elevated against the comparison group. According to the chest CT data, the patients had signs of a fibrous component, organizing stage of pneumonia and consolidation foci in the lung tissue. Among the group 3 patients (early post-COVID syndrome), IDP was increased three-fold against the comparison group, accompanied by the documented signs of chronic fatigue syndrome and cognitive impairment.

The IDP can be used as a marker for the prognosis of clinical outcome and a predictor of the evolving complications during the early post-COVID period and upon development of early post-COVID syndrome in the patients who have undergone COVID-19.

*Keywords:* COVID-19, post-covid period, post-covid syndrome, neutrophil granulocytes, C-reactive protein, chronic fatigue syndrome

### Введение

Разработка новых лабораторных диагностических маркеров, используя возможности которых можно было бы предсказать возникновение осложнений в постковидном периоде, а также диагностировать формирование постковидного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19, является в настоящее время актуальной проблемой. Несмотря на то, что изменения со стороны

органов дыхания являются наиболее распространенными проявлениями COVID-19, внелегочные проявления с развитием широкого спектра стойких симптомов и/или отсроченных осложнений приводят к полиорганным поражениям различной степени тяжести: от бессимптомных до фатальных форм [3, 4]. При наличии вышеописанной симптоматики с проявлениями синдрома хронической усталости эта группа пациентов с

перенесенным COVID-19 требуют дальнейшего наблюдения и оценки состояния системы гемопоза в амбулаторных условиях. С этой целью важным является оценка информативности использования разработанного нами ИДП как в раннем постковидном периоде, так и при формировании раннего постковидного синдрома. Следует подчеркнуть важность включения в формулу ИДП относительного количества нейтрофильных гранулоцитов (НГ), которые играют большую роль как в иммунопатогенезе COVID-19, так и в формировании постковидного синдрома. Гиперактивация этих клеток с формированием нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NETs) способствует развитию иммунотромбозов, что коррелирует с тяжестью инфекционно-воспалительного процесса [6, 7].

**Цель исследования** – исследовать информативность, разработанного нами раннее интеграционного диагностического показателя – ИДП с возможностью прогноза исхода COVID-19 и предикции развития раннего постковидного синдрома [1].

## Материалы и методы

Проведено исследование образцов периферической крови (ПК) 60 пациентов (27 мужчин и 33 женщины) в возрасте 38–82 лет, находившихся на стационарном лечении в остром периоде в ковидном госпитале, организованном на базе Майкопской городской клинической больницы с диагнозом «COVID-19 средней степени тяжести», КТ-2-3, составивших группу исследования 1 (ГИ-1), 30 пациентов (38–62 года), обоего пола (18 женщин, 12 мужчин) в раннем постковидном периоде – группа исследования 2 (ГИ-2) и 34 пациента (14 мужчин и 20 женщин) в возрасте 38–65 лет с ранним постковидным синдромом – группа исследования 3 (ГИ-3). Группа сравнения (ГС) составила 100 здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. Рассчитывался ИДП, как маркер, объединяющий соотношение относительного количества НГ и лимфоцитов (Л), а также уровень СРБ:  $\text{ИДП} = (\% \text{НГ} \times \text{СРБ}) / \% \text{Л}$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что в ГИ-1 ИДП был значительно повышен: 55,67 (44,66–76,02) в 12,5 раз;

в ГИ-2 он оставался повышенным в 3,4 раза: 15,41 (14,99–16,04); в ГИ-3 он также оставался повышенным в 3 раза: 13,89 (9,45–18,76) против ГС: 4,47 (2,95–6,43) ( $p_{1,2,3} < 0,05$ ). Все пациенты были выписаны из стационара в соответствии с критериями выписки, согласно Временным методическим рекомендациям. При этом в ГИ-1 уровень ИДП был повышен у всех пациентов. У пациентов группы ГИ-2 уровень ИДП достиг показателей ГС в 68,4% случаев и остался повышенным до 15,41 (14,99–16,04) в 31,6% случаев против ГС ( $p_2 < 0,05$ ). У этой части пациентов отмечались: боль в грудной клетке, сохраняющийся кашель, одышка и, по данным КТ органов грудной клетки в этом периоде, имелись признаки фиброзного компонента, организуемой пневмонии и очагов консолидации в легочной ткани. У пациентов в ГИ-3 уровень ИДП достиг показателей ГС в 58,8% случаев и оставался повышенным, достигая 13,89 (9,45–18,76) в 41,2% случаев, против ГС ( $p_3 < 0,05$ ). У этой части пациентов, отмечались признаки раннего постковидного синдрома: хроническая усталость с непереносимостью физической нагрузки, значительное снижение работоспособности, утомляемость и различные проявления когнитивных расстройств: головная боль, головокружение, ощущение тумана в голове, возникшие проблемы с памятью, усвоением новой информации, нарушение внимания, засыпания и сна [2, 5]. Таким образом, получены убедительные данные, свидетельствующие об информативной значимости ИДП, как в прогнозе исхода и развития, ранних постковидных осложнений, так и в качестве предиктора развития раннего постковидного синдрома.

## Заключение

Установлено, что уровень ИДП во время лечения был повышен в 12,5 раз, в раннем постковидном периоде повышался в 3,4 раза, а в периоде раннего постковидного синдрома повышался в 3 раза против ГС. Таким образом, ИДП может быть использован в качестве маркера в прогнозе исхода и предиктора формирования осложнений в раннем постковидном периоде и развития раннего постковидного синдрома, у пациентов, перенесших COVID-19.

## Список литературы / References

1. Атажахова М.Г., Чудилова Г.А., Нестерова И.В. Новый интеграционный диагностический показатель – прогностический фактор исхода болезни у пациентов с COVID-19 // III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов Научные труды. Т. 1. М.: Перо, 2021. С. 68. [Atazhakhova M.G., Chudilova G.A., Nesterova I.V. New integration diagnostic indicator – prognostic factor of disease outcome in patients with COVID-19. III Joint Scientific Forum of Physiologists, Biochemists and molecular Biologists. Scientific works. Vol. 1]. Moscow: Pero, 2021, p. 68. (In Russ.)]

2. Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы // Клиническая практика, 2021. Т. 12, № 2. С. 69-82. [Belopasov V.V., Zhuravleva E.N., Nugmanova N.P., Abdzashitova A.T. Post-COVID-19 neurological syndromes. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*, 2021, Vol. 12, no. 2, pp. 69-82. (In Russ.)]
3. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19 // Consilium Medicum, 2021. Т. 23, № 3. С. 261-268. [Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P., Sinopalnikov A.I. Long COVID-19. *Consilium Medicum*, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 261-268. (In Russ.)]
4. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник, 2021. Т. 28, № 6. С. 90-116. [Kanorsky S.G. Postcovid syndrome: prevalence and pathogenesis of organ lesions, directions of correction. Systematic review. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2021, Vol. 28, no. 6, pp. 90-116. (In Russ.)]
5. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 33-42. [Kostinov M.P., Shmitko A.D., Polishchuk V.B., Khromova E.A. Modern representations of the new coronavirus and the disease caused by SARS-COV-2. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2020, Vol. 9, no. 2, pp. 33-42. (In Russ.)]
6. Нестерова И.В., Городин В.Н., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н., Матушкина В.А., Габдрахманова Р.Ю., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Малиновская В.В., Семенов Т.А. Эффекты влияния рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b на фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни, 2022. Т. 20, № 1. С. 43-51. [Nesterova I.V., Gorodin V.N., Chudilova G.A., Chapurina V.N., Matushkina V.A., Gabdrakhmanova R.Yu., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Malinovskaya V.V., Semenenko T.A. Effects of recombinant interferon  $\alpha$ -2b on the phenotype of neutrophil granulocyte subpopulations of patients with COVID-19. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2022, Vol. 20, no. 1, pp. 43-51. (In Russ.)]
7. Reusch N., de Dominicis E., Bonaguro L., Schulte-Schrepping J., Babler K., Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. Neutrophils in COVID-19. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 652470. doi: 10.3389/fimmu.2021.652470.

**Авторы:**

**Атажахова М.Г.** — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Чудилова Г.А.** — д.б.н., доцент, заведующая отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Нестерова И.В.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

**Authors:**

**Atazhakhova M.G.**, Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Chudilova G.A.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Nesterova I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar; Professor, Department of Allergology and Immunology, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Поступила 15.07.2022

Отправлена на доработку 27.07.2022

Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022

Revision received 27.07.2022

Accepted 28.07.2022