

Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких

Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, М. Д. Вязьмина,
В. В. Мороз, А. Н. Кузовлев, В. М. Писарев*

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, М. Д. Вязьмина, В. В. Мороз, А. Н. Кузовлев, В. М. Писарев. Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 14–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-14-28> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Владимир Митрофанович Писарев, vpisarev@gmail.com, vpisarev@fnkcr.ru

Резюме

Показатель летальности среди пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями (ГДЗЛ) в ОРИТ достигает 30%. Для обеспечения персонификации и повышения эффективности лечения при ГДЗЛ необходимы ранние патогенетически значимые биомаркеры. Такими биомаркерами-кандидатами могут быть количественные вариации содержания клеток иммунной системы в кровотоке.

Цель исследования. Выявление потенциальных маркеров исхода ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии и COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включили пациентов ГКБ г. Москвы ($n=216$) с ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии, переболевших ($n=81$), либо не переболевших COVID-19 ($n=135$), в возрасте 18–87 лет.

Результаты. Выживаемость пациентов, переболевших COVID-19, зависела от количества лимфоцитов на 1-й день госпитализации (Hazard Ratio, HR=5,9 95%CI 0,9–37,4; $p=0,0188$, логранговый критерий). У пациентов, не переболевших COVID-19, обнаружили разницу выживаемости в зависимости от содержания лимфоцитов (HR=2,9 95%CI 1,0–8,4; $p=0,0184$, логранговый критерий), а также моноцитов (HR=2,7 95%CI 0,8–9,5; $p=0,0196$, логранговый критерий) в 1-й день госпитализации. У пациентов, переболевших COVID-19, обнаружили разницу выживаемости в зависимости от значения SII (Systemic Immune-inflammation Index, HR=9,3 95%CI 1,7–49,8; $p=0,0124$, логранговый критерий), SIRI (Systemic Inflammation Response Index, HR=7,2 95%CI 1,4–36,6; $p=0,0339$, логранговый критерий) и NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Отношение нейтрофилов к лимфоцитам, ОНЛ, HR=9,6 95%CI 1,8–52,0; $p=0,0108$; логранговый критерий) в 1-й день госпитализации. У пациентов, не переболевших COVID-19, разницу выживаемости в зависимости от значения SII ($p=0,26$, $n=135$), SIRI ($p=0,31$) и NLR ($p=0,23$) не обнаружили.

Заключение. Количество лимфоцитов в 1-й день госпитализации позволяет строить прогноз исхода при эмпиеме плевры независимо от наличия COVID-19 в анамнезе, а именно: снижение количества лимфоцитов ниже значений $1,2 \times 10^9$ в л ассоциируется с летальным исходом. Для пациентов с эмпиемой плевры, не переболевших COVID-19, прогностической информативностью обладает показатель содержания моноцитов. Из относительных показателей при определении в 1-й день госпитализации индексы SIRI, SII и NLR позволяли прогнозировать исход ГДЗЛ только для пациентов, переболевших COVID-19: увеличенные значения этих показателей ассоциированы с летальностью. При этом наиболее информативным оказался индекс NLR. Увеличение оценки по шкале Cirs выше 10 связано с неблагоприятным исходом ГДЗЛ, независимо от наличия COVID-19 в анамнезе.

Ключевые слова: гнойно-деструктивные заболевания легких; COVID-19; эмпиема плевры; абсцесс легких; клетки иммунной системы; SIRI; SII; NLR

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic Markers of Acute Suppurative Lung Disease

Dmitry L. Fetlam, Anastasia G. Chumachenko, Maria D. Vyazmina,
Victor V. Moroz, Artem N. Kuzovlev, Vladimir M. Pisarev*

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

The mortality rate among patients with acute suppurative lung diseases (ASLD) in the ICU reaches 30%. Early, pathogenetically relevant biomarkers are needed to ensure personification and better efficacy of ASLD treatment. Numeric variations in the counts of immune system cells in patient's blood can be viewed as such candidate biomarkers.

The aim of the study. Identification of potential markers predicting ASLD outcome after community-acquired pneumonia and COVID-19.

Materials and methods. The study included 216 in-hospital patients aged 18–87 with ASLD after community-acquired pneumonia with ($N=81$) and without ($N=135$) COVID-19 history.

Results. Patients survival after COVID-19 was linked to lymphocyte count on Day 1 of hospital stay (hazard ratio, $HR=5.9$ 95%CI 0.9–37.4; $P=0.0188$, log-rank test). In patients who had not have COVID-19, a difference in survival was associated with lymphocyte ($HR=2.9$ 95%CI 1.0–8.4; $P=0.0184$, log-rank test; $N=135$), and monocyte counts ($HR=2.7$ 95% CI 0.8–9.5; $P=0.0196$, log-rank test) on Day 1 of hospital stay. Patients' survival after COVID-19 infection depended on SII (systemic immune-inflammation index, $HR=9.3$ 95%CI 1.7–49.8; $P=0.0124$, log-rank test; $N=81$), SIRI (systemic inflammatory response index, $HR=7.2$ 95%CI 1.4–36.6; $P=0.0339$, log-rank test; $N=81$) and NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio, $HR=9.6$ 95%CI 1.8–52.0; $P=0.0108$; log-rank test; $N=81$) values on Day 1 of hospital stay. In patients who did not have COVID-19 SII values had no influence on survival.

Conclusion. The lymphocyte count makes it possible to predict outcomes of pleural empyema, regardless of patient's history of COVID-19, i. e. a decrease in the lymphocyte count below 1.2×10^9 in 1 L is associated with fatal outcome. Monocyte count carries prognostic information for cases of pleural empyema without previous COVID-19 infection. As for the relative indicators, SIRI, SII and NLR values measured on Day 1 in the hospital were predictors of ASLD outcome only in patients after COVID-19 infection, i. e., higher values were associated with increased risk of death, with NLR index being the most informative. Overall severity of illness above 10 scores by CIRS was associated with an unfavorable ASLD outcome, regardless of patient's history of COVID-19.

Keywords: acute suppurative lung diseases; COVID-19; pleural empyema; lung abscess; immune system cells; SIRI; SII; NLR

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Гнойно-деструктивные заболевания легких (ГДЗЛ) характеризуются воспалительной инфильтрацией и последующей деструкцией легочной ткани в результате воздействия инфекционных возбудителей [1]. В последнее время имеется тенденция увеличения заболеваемости. Летальность, несмотря на совершенствование методов лечения, остается высокой и составляет 5–30% [2–4]. При этом значительную роль в состоянии пациента играют возраст, нутритивный статус, сопутствующие заболевания, иммунитет, своевременная антибиотико- и поддерживающая терапии [5].

Одним из частых проявлений ГДЗЛ является эмпиема плевры. Эмпиема плевры — скопление гноя или жидкости с биологическими признаками инфицирования в плевральной полости с вовлечением в воспалительный процесс париетальной и висцеральной плевры и вторичной компрессией легочной ткани. Этиологически 60% эмпием связаны с первичным легочным процессом, являясь исходом внебольничной пневмонии. Парапневмонический выпот и гнойно-деструктивные процессы в ткани легких являются основными причинами эмпиемы плевры. У одних пациентов эмпиема плевры без свища является исходом парапневмонического выпота, у других пациентов на фоне развития деструктивных процессов в легких возникает свищ, и течение ГДЗЛ становится более тяжелым [1, 6]. Бронхоплевральный свищ — образование патологического канала, выстланного бронхиальным эпителием, формирующего стойкое сообщение бронхиального дерева с плевральной полостью. Является тяжелым осложнением течения гнойно-деструк-

тивных заболеваний легких, а также оперативных вмешательств, развитие которого приводит к стойкому коллапсу легкого, поддержанию хронического воспалительного процесса в плевральной полости [7]. У пациентов с формированием бронхоплеврального свища увеличивается вероятность развития сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), что, в свою очередь, резко ухудшает прогноз [8]. Современные инструментальные и лабораторные методы диагностики ГДЗЛ широко известны, однако предикторы прогноза течения и исхода ГДЗЛ к настоящему времени не разработаны.

Представляется перспективным изучение с этой целью 2-х групп показателей: 1) клеточных биомаркеров: нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, 2) относительных показателей: NLR (ОНЛ) (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; Отношение нейтрофилов к лимфоцитам), SIRI (Systemic Inflammation Response Index; ОНЛ, умноженный на количество моноцитов) и SII (Systemic Immune-inflammation Index; ОНЛ, умноженный на количество тромбоцитов).

Нейтрофилы представляют собой фагоцитирующие лейкоциты, которые составляют «первую линию» иммунного ответа хозяина на вторжение патогенов с помощью ряда различных механизмов, включая хемотаксис, фагоцитоз, высвобождение активных форм кислорода (АФК) и гранул, выработку и высвобождение цитокинов, создание нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [10, 11]. Нейтрофилы также играют важную регуляторную роль в адаптивном иммунитете: они рекрутируют, активируют и программируют другие иммунные клетки (В-клетки, NK-клетки, CD4, CD8

и $\gamma\delta$ Т-клетки), секретируя ряд провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов, и хемокинов [12, 13]. Лимфоциты — это клетки иммунной системы, обеспечивающие адаптивный иммунитет, основными компонентами которого являются Т- и В-клетки. Т-клетки путем межклеточных взаимодействий с другими клетками обеспечивают полноценное развитие клеточного и гуморального адаптивного иммунитета, тогда как В-клетки непосредственно являются эффекторами его гуморального звена (продукция антител) [14].

CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты имеют решающее значение для обеспечения защиты от сепсиса [15]. При системном воспалении значительно угнетается клеточный иммунитет, приводя к снижению CD3+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток и NK-клеток [16, 17]. Моноциты представляют собой короткоживущие циркулирующие клетки, которые участвуют в воспалении как путем прямого воздействия, выделяя цитокины, так и путем дифференцировки в дендритные клетки и макрофаги [18, 19].

ОНЛ является биомаркером системного воспалительного ответа, используемым для оценки тяжести состояния и прогноза исхода при различных заболеваниях: нарушениях мозгового кровообращения [20]; заболеваниях сердечно-сосудистой системы [21]; бактериальных, грибковых инфекциях и сепсисе; внебольничной пневмонии; инфекции SARS-CoV-2 [22]; метаболическом синдроме [23]; ревматоидном артрите [24]; различных видах рака [25, 26]; декомпенсированном циррозе печени [27]; тяжелой травме [28]. Количественные значения ОНЛ рассчитываются на основании общего анализа крови путем определения соотношения абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов в одной единице объема [29]. Это соотношение является гематологическим биомаркером, легкодоступным и удобным для применения в клинической практике [30]. Считается, что ОНЛ отражает баланс между врожденным иммунным ответом (нейтрофилы) и адаптивными (лимфоциты) иммунными реакциями [31]. Индексы SII и SIRI используются как прогностические маркеры при раке, инсульте, сердечно-сосудистых заболеваниях [32–34].

Маркеры, обладающие достаточно выраженной прогностической ценностью при ГДЗЛ, не известны. Поэтому целью работы явилось выявление потенциальных маркеров исхода ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии и COVID-19.

Поскольку COVID-19 характеризуется широким спектром возможных клинических проявлений, изменчивостью своего развития и может стать причиной развития легочных

осложнений, в том числе и ГДЗЛ [35–39], представляла интерес отдельная оценка прогностической ценности потенциальных маркеров в группах пациентов с ГДЗЛ, переболевших и не переболевших COVID-19.

Материал и методы

Провели неконтролируемое проспективное обсервационное выборочное исследование, одобренное этическим комитетом НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ РР, протокол № 2/22/1 от 26 июля 2022 г. Пациентов включали в исследование в период от ноября 2021 г. по август 2023 г.

По нашим предварительным данным летальность при эмпиеме плевры составляет примерно 10%, на основании этого рассчитали размер выборки. По формуле для расчета размера выборки $n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2$, где t — критическое значения критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05 составляет 1,96); Δ — предельно допустимая ошибка (5%); P — доля случаев, в которых встречается изучаемый признак (90); Q — доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (10); n — составило 138.

Пациенты и лечение. В исследование включили 216 пациентов с ГДЗЛ, развившимися в результате перенесенной в предыдущие 30 дней внебольничной пневмонии. Среди них: переболевших COVID-19 — $n=81$, не переболевших — $n=135$. В общую когорту вошли пациенты с эмпиемой плевры без образования свища (как исхода парапневмонического выпота) — группа ЭП ($n=127$), и с эмпиемой плевры со свищем (как исхода осложненного парапневмонического выпота с бактериальной контаминацией, абсцесса легкого или деструктивной пневмонии) — группа ЭПС ($n=89$).

Диагноз «ГДЗЛ» выставляли на основании результатов компьютерной томографии [40]. Заключение о перенесенной пациентом инфекции SARS-CoV-2 обосновывали результатами ПЦР-диагностики, независимо от даты.

Лечение COVID-19 проводили на основе «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19», по мере их обновления. Дренажирование плевральной полости или видеоторакоскопическую санацию плевральной полости выполняли всем, без исключения, пациентам. Рассчитывали ОНЛ, индексы SII и SIRI. Сбор данных осуществляли в программе ЕМИАС. Пропущенные или неполные данные не обрабатывали.

- Общие критерии включения в исследование: — наличие ГДЗЛ (эмпиемы плевры без фистулы, эмпиемы плевры с фистулой, абсцесса легкого) у пациента, перенесшего в предыдущие 30 дней внебольничную бактериальную или вирусную инфекцию легких, или подтвержденный данными ПЦР COVID-19 в разные сроки до госпитализации; — возраст от 18 лет;

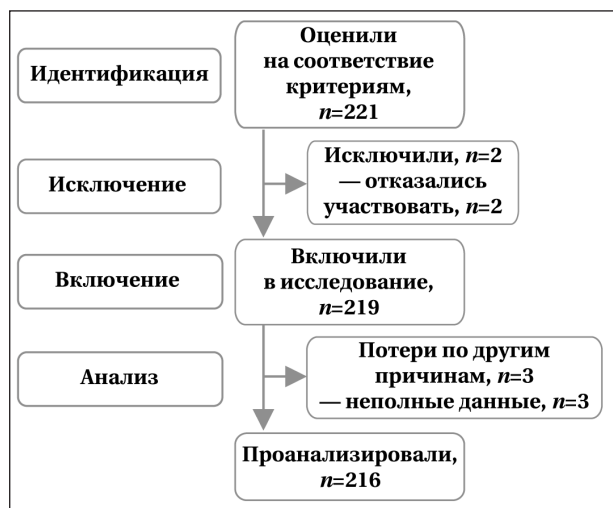


Рис. 1. Блок-схема исследования.

— наличие письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании;
— способность пациента к адекватному длительному сотрудничеству в процессе клинического исследования.

• Критерии исключения из исследования:

— отказ пациента и/или ее законных представителей от дальнейшего наблюдения;
— выявление у пациента онкологического заболевания, туберкулеза.

При поступлении пациентов в стационар выявляли у них наличие/отсутствие сахарного диабета и оценивали по значениям показателей SOFA, APACHE 2, Charlson, Cirs, RAPID (табл. 1). Анализ крови производили с помощью гематологического автоматического анализатора Sysmex XN-1000.

При сравнении пациентов групп ЭП и ЭПС выявили, что у мужчин частота развития эмпиемы со свищем была выше, чем у женщин ($p=0,023$, ТМФ, $OR=2,09$ 95%CI: 1,12–3,9). Различий по возрасту ($p=0,394$), частоте наличия СД ($p=0,386$), оценкам по показателям Charlson ($p=0,694$) и Cirs ($p=0,292$), SOFA ($p=0,483$), APACHE-2 ($p=0,173$) и RAPID ($p=0,274$) при поступлении пациентов не выявили.

Соответствие распределения количественных показателей нормальному оценивали критерием Шапиро–Уилка. Показатели, характер распределения которых подчинялся нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стан-

дартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае ненормального распределения количественных данных, их описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Переменные, характер распределения которых соответствовал нормальному, при условии равенства дисперсий сравнивали в группах с помощью t -критерия Стьюдента. При отличии характера распределения от нормального — с помощью U -критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Процентные доли при анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность выборки и точного метода Фишера (ТМФ). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). При анализе выживаемости по Каплан–Майеру выполняли лог-ранговый тест. Результаты представили как отношение рисков события (Hazard Ratio, HR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). При прогнозе вероятности неблагоприятного исхода (летальности), применяли метод ROC-кривых. Значимыми считали различия при $P<0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программ MedCalc версия 11.6 и SigmaStat версия 3.5.

Результаты

Возраст и пол не влияли на исход ГДЗЛ (рис. 2, *a, b*). При раздельном анализе у пациентов переболевших или не переболевших COVID-19, разницы в выживаемости в зависимости от пола и возраста также не обнаружили (рис. 2, *d, e, g, h*). Увеличение оценки по шкале SOFA в 1-й день госпитализации было ассоциировано с неблагоприятным исходом в когорте всех пациентов (рис. 2, *c*). Для пациентов, не переболевших COVID-19, подобная ассоциация сохранялась (рис. 2, *i*); но для пациентов, переболевших COVID-19, разницы в выживаемости в зависимости от величины SOFA в 1-й день госпитализации не выявили (рис. 2, *f*).

Обнаружили ассоциацию между выраженностью коморбидности и летальностью (рис. 3). Увеличение оценки по шкале коморбидности Cirs выше 10 было связано с неблагоприятным исходом как в когорте всех пациентов (рис. 3, *a*),

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Показатели	Значения показателей
Мужчины, n (%)	151 (70%)
Женщины, n (%)	65 (30%)
Возраст, M (IQR)	54 (41–66)
Оценка по шкале SOFA при поступлении, M (IQR)	2 (2–2)
Оценка по шкале APACHE-2 при поступлении, M (IQR)	5 (3–8)
Сахарный диабет, n (%)	33 (15%)
Значение индекса коморбидности Charlson, M (IQR)	2 (1–4)
Оценка коморбидности по шкале Cirs, M (IQR)	10 (7–13)
Оценка плевральной инфекции по шкале RAPID [41], M (IQR)	1 (1–2)

так и у пациентов, переболевших COVID-19 (рис. 3, *d*) или не переболевших COVID-19 (рис. 3, *g*). Значение индекса коморбидности Charlson выше 2 также прогнозировало летальность в когорте всех пациентов (рис. 3, *в*), но для пациентов, переболевших или не переболевших COVID-19, такой ассоциации не обнаружили (рис. 3, *e*, *h*). Использование оценки функционального состояния пациента с помощью шкалы RAPID также способствовало прогнозу исхода. Значения индекса RAPID выше 2 являлось неблагоприятным прогностическим маркером в когорте всех пациентов (рис. 3, *с*). Но для пациентов, переболевших COVID-19, оценка по шкале RAPID прогностической значимостью не обладала (рис. 3, *f*); а для пациентов, не переболевших COVID-19, ассоциация низкой выживаемости и увеличения значений оценки по шкале RAPID сохранялась (рис. 3, *l*).

Общая летальность составила 21 случай (9,7%); причины: сепсис — 14 (66,6%), легочное кровотечение — 4 (19,1%), ТЭЛА — 3 случая (14,3%). Общий показатель госпитализации составил 14 (11–18) койко-дней *Me* (*Q1–Q3*). Детализацию причин летальности и длительности госпитализации в группах ЭП и ЭПС с отсутствием или присутствием COVID-19 в анамнезе представили в табл. 2.

Результаты оценки линейной регрессии демографических показателей, показателей шкал и клеточных параметров когорты всех пациентов представили в табл. 3. С возрастом пациентов были связаны оценки по шкалам SOFA, RAPID, и индексу Charlson. С полом коррелировали оценки по шкалам Cirs, RAPID и индексу Charlson. При этом средняя величина

индекса Charlson у женщин оказалась выше, а оценки по шкалам Cirs и RAPID — ниже, чем у мужчин. Увеличение оценок по шкале SOFA коррелировало с увеличением оценки по шкале Cirs, неблагоприятным исходом, увеличением содержания нейтрофилов и снижением — моноцитов. Значение оценки по шкале Cirs прогнозировало исход. Хотя оценки по шкале коморбидности Cirs и индексу Charlson были связаны, значение индекса Charlson не влияло на исход эмпиемы плевры. Увеличение содержания моноцитов коррелировало с увеличением количества нейтрофилов и лимфоцитов, однако, только содержание нейтрофилов и моноцитов значимо прогнозировало исход (табл. 3).

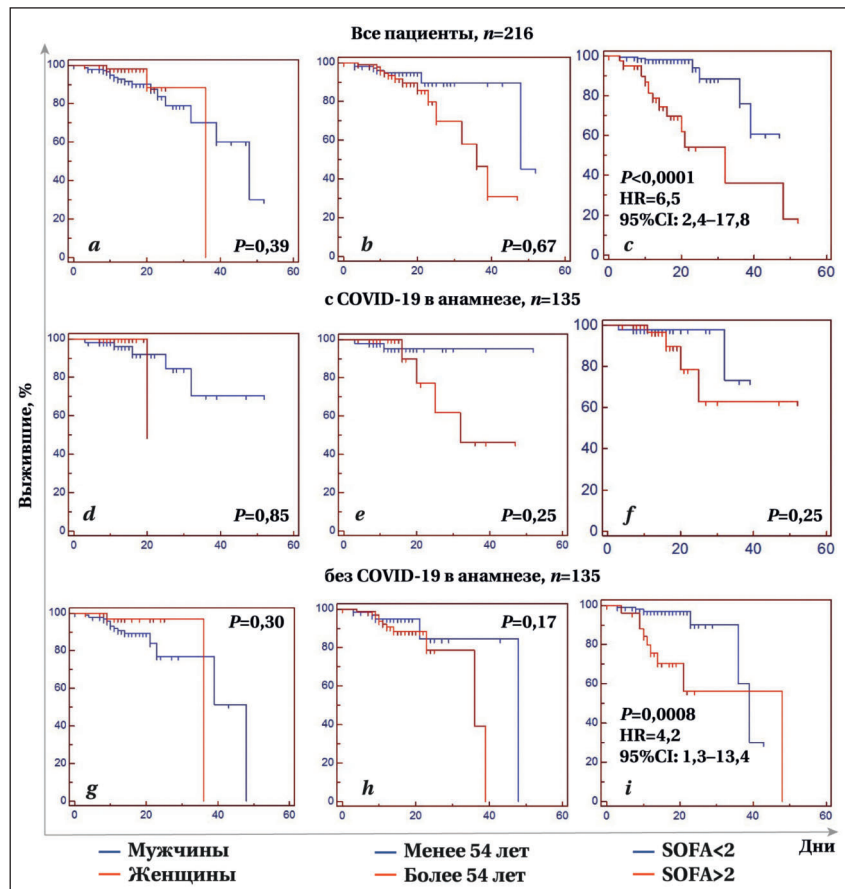


Рис. 2. Прогностическая значимость пола, возраста и значений по шкале SOFA в 1-й день госпитализации для исхода при эмпиеме плевры вне зависимости от образования свища (логранговый критерий).

Таблица 2. Причины летальности и длительность госпитализации в группах пациентов с эмпиемой плевры без свища (ЭП) и со свищем (ЭПС).

Показатель	Значения показателей в группах					
	ЭП			ЭПС		
	Вся группа	с COVID-19	без COVID-19	Вся группа	с COVID-19	без COVID-19
Летальность, <i>n</i> (%)	2 (1,5)	1 (2,0)	1 (1,2)	19 (21,3)	5 (15,6)	14 (24,5)
Причины:						
сепсис	2 (100)	1 (100)	1 (100)	12 (63,2)	4 (80)	8 (57,2)
легочное кровотечение	—	—	—	4 (21)	1 (20)	3 (21,4)
ТЭЛА	—	—	—	3 (15,8)	—	3 (21,4)
Длительность госпитализации, койко-день, <i>Me</i> (<i>Q1–Q3</i>)	13 (10–16)	13 (10–16)	13 (10–16)	17 (13–21)	16 (14–23)	18 (13–21)

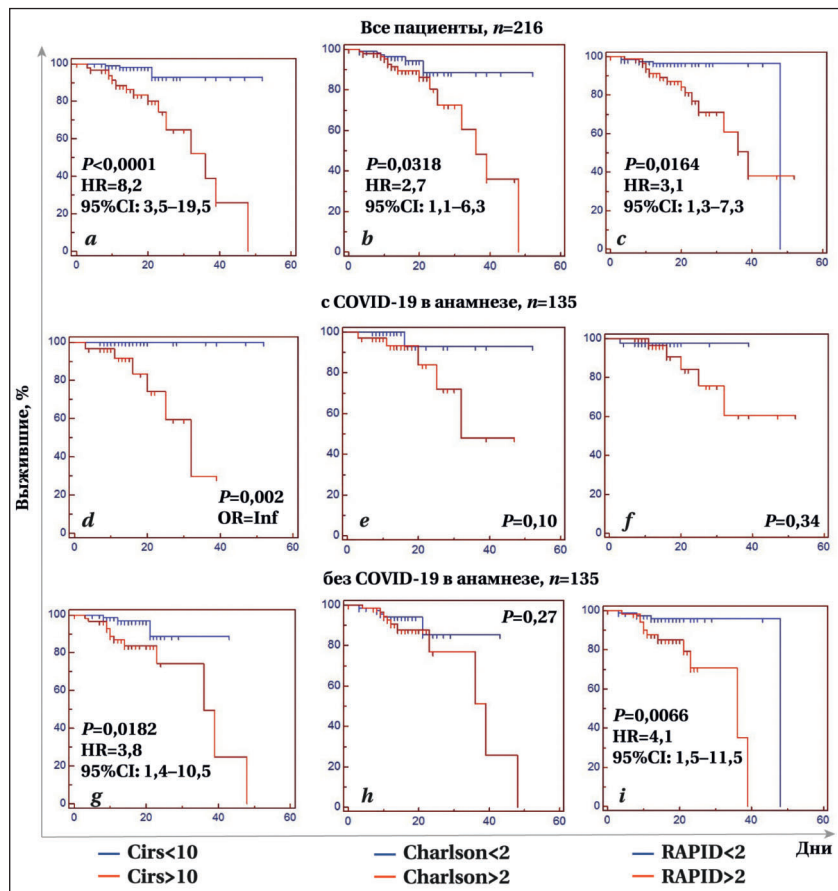


Рис. 3. Прогностическая значимость оценок по шкалам Cirrs и RAPID, индексу Charlson для исхода при эмпиеме плевры вне зависимости от образования свища (логранговый критерий).

Результаты оценки линейной регрессии демографических показателей, показателей шкал и клеточных параметров в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19 представили в табл. 4. Значение NLR коррелировало с оценкой по шкалам SOFA, Cirrs, RAPID, индексу Charlson и исходом в когорте всех пациентов

Нейтрофилы. Как видно на рис. 4, значимую разницу количества нейтрофилов у пациентов со свищом и без свища обнаружили на 5-й, 7-й и последний дни госпитализации.

При сравнении содержания циркулирующих нейтрофилов на 1-й день госпитализации у пациентов группы ЭПС, переболевших и не

и пациентов, не переболевших COVID-19.

Среди пациентов, переболевших COVID-19, индекс NLR коррелировал только со значением SOFA и исходом. Увеличение индекса SII коррелировало с увеличением оценки по шкале SOFA в когорте всех пациентов. При раздельном анализе среди переболевших или не переболевших COVID-19, эта закономерность не сохранилась. Величина индекса SII коррелировала с оценкой индекса Charlson и шкалы RAPID в когорте всех пациентов и среди не переболевших COVID-19, а также со значением шкалы SOFA — для переболевших COVID-19. Увеличение величины SII коррелировало с неблагоприятным прогнозом для всей когорты и пациентов, переболевших COVID-19.

Далее анализировали значения содержания нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов у пациентов групп ЭП и ЭПС на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й и последний дни госпитализации (рис. 4).

Таблица 3. Результаты оценки линейной регрессии демографических показателей, показателей шкал и клеточных параметров.

Показатели	Возраст	Пол	SOFA	Cirrs	Charlson index	RAPID	Лимфоциты	Нейтрофилы	Моноциты
Возраст	—	0,13	0,23	0,63	0,77	0,67	−0,12	0,04	−0,18,
		0,09	0,0098	0,063	<0,0001	<0,0001	0,57	0,09	0,35
Пол	0,13	—	−0,02	0,11	0,11	−0,03	0,013	−0,04	−0,07,
		0,09	0,67	0,02	0,02	0,037	0,9	0,59	0,34
SOFA	0,23	−0,02	—	0,45	0,40	0,36	−0,26	0,23	−0,20,
	0,0098	0,67	0,02	0,02	0,051	0,16	0,20	0,0015	0,016
Cirrs	0,63	−0,03	0,45	—	0,77	0,58	−0,17	0,09	−0,17,
	0,063	0,015	0,02	—	<0,0001	0,82	0,75	0,9	0,56
Charlson index	0,77	0,11	0,40	0,77	—	0,66	−0,18	0,015	−0,24,
	<0,0001	0,02	0,051	<0,0001	—	<0,0001	0,64	0,58	0,0498
RAPID	0,67	−0,03	0,36	0,58	0,66	—	−0,20	0,02	−0,24,
	<0,0001	0,037	0,16	0,82	<0,0001	—	0,30	0,64	0,07
Нейтрофилы	0,04	−0,04	0,23	0,09	0,015	0,02	−0,08	—	0,46,
	0,09	0,59	0,0015	0,9	0,58	0,64	0,11	—	<0,0001
Моноциты	−0,18	−0,07	−0,20	−0,17	−0,24	−0,24	0,22	0,46	—
	0,35	0,34	0,016	0,56	0,0498	0,07	0,0058	<0,0001	−0,15,
Исход	0,16	0,11	0,48	0,38	0,29	0,30	−0,25	0,26	−0,15,
	0,08	0,19	0,0001	0,0198	0,89	0,17	0,17	0,0005	0,0232

Примечание. В каждой графе верхнее значение соответствует значениям r ; нижнее — значениям p , $n=216$.

Таблица 4. Результаты оценки линейной регрессии демографических показателей, показателей шкал и клеточных параметров в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19.

Показатели	Пациенты														
	Все, n=216				Переболели COVID-19, n=81				Не болели COVID-19, n=135						
	SIRI	SII	NLR	Lym	Nf	Mon	SIRI	SII	NLR	Lym	Nf	Mon	SIRI	SII	NLR
Возраст	0,03	0,06	0,18	-0,13	0,02	0,02	0,09	0,007	0,07	-0,10	0,05	-0,27	0,0007	0,09	0,22
	0,96	0,53	0,47	0,45	0,98	0,58	0,23	0,18	0,96	0,16	0,36	0,004	0,39	0,019	0,02
Пол	-0,01	0,03	-0,001	-0,05	-0,1	0,07	-0,01	-0,05	-0,02	0,05	-0,004	-0,07	-0,01	0,05	0,005
	0,49	0,29	0,88	0,089	0,31	0,48	0,38	0,58	0,71	0,30	0,94	0,24	0,62	0,35	0,42
SOFA	0,17	0,32	0,47	-0,28	0,37	-0,13	0,17	0,18	0,47	-0,25	0,16	-0,22	0,16	0,38	0,5
	0,0016	0,12	<0,0001	0,72	0,47	0,86	0,27	0,01	0,002	0,54	0,75	0,58	0,23	0,77	<0,0001
	0,06	0,14	0,24	-0,23	0,09	-0,01	0,14	0,07	0,17	-0,13	0,09	-0,25	0,02	0,17	0,27
Cirs	0,08	0,26	0,0002	0,23	0,70	0,42	0,24	0,13	0,98	0,51	0,28	0,09	0,58	0,31	0,03
	0,03	0,09	0,22	-0,12	0,03	-0,02	0,07	-0,03	0,08	-0,22	0,005	-0,33	0,008	0,12	0,27
Charlson index	0,09	0,03	<0,0001	0,58	0,93	0,54	0,26	0,06	0,73	0,57	0,88	0,003	0,31	0,03	0,02
	0,11	0,18	0,34	-0,09	0,06	0,05	0,05	0,15	0,12	-0,27	0,07	-0,29	0,11	0,24	0,42
RAPID	0,10	0,01	<0,0001	0,92	0,61	0,55	0,13	0,13	0,60	0,39	0,52	0,02	0,39	0,007	<0,0001
	0,26	0,18	0,43	-0,29	0,34	-0,14	0,23	0,19	0,46	-0,23	0,22	-0,16	0,16	0,28	0,42
Исход	0,11	0,012	<0,0001	0,65	0,49	0,12	0,42	0,002	0,023	0,83	0,12	0,43	0,34	0,14	0,001

Примечание. В каждой графе верхнее значение соответствует значениям r ; нижнее — значениям p .

переболевших COVID-19, различий не обнаружили. При сравнении содержания нейтрофилов у пациентов группы ЭП, переболевших и не переболевших COVID-19, также не выявили различий (табл. 5).

Анализировали также прогностическую ценность содержания циркулирующих нейтрофилов для исхода ГДЗЛ, в том числе в зависимости от наличия/отсутствия в анамнезе пациентов COVID-19 (рис. 5, *a, b, c*).

Как видно на рис. 5, увеличенное содержание нейтрофилов в крови ассоциируется с неблагоприятным исходом ГДЗЛ (рис. 5, *a*) в когорте всех пациентов. Но при отдельном анализе среди пациентов, переболевших и не переболевших COVID-19, установили, что увеличенное количество нейтрофилов прогнозирует неблагоприятный исход только для пациентов, не переболевших COVID-19 (рис. 5, *c*). Для пациентов, переболевших COVID-19, ассоциация была незначима (рис. 5, *b*).

Лимфоциты. Как видно из табл. 6, группы пациентов со свищем и без свища в 1-й, на 3-й, 5-й и в последний дни госпитализации по содержанию лимфоцитов не различались. На 7-й день у пациентов с эмпиемой плевры с фистулой количество лимфоцитов было меньше, чем у пациентов с эмпиемой плевры без фистулы. У пациентов группы ЭПС, переболевших и не переболевших COVID-19, содержание лимфоцитов в 1-й, на 5-й, 7-й и в последний дни госпитализации было одинаковым. Но на 3-й день госпитализации количество лимфоцитов у пациентов, переболевших COVID-19, было выше. При сравнении содержания лимфоцитов у пациентов группы ЭП, переболевших и не переболевших

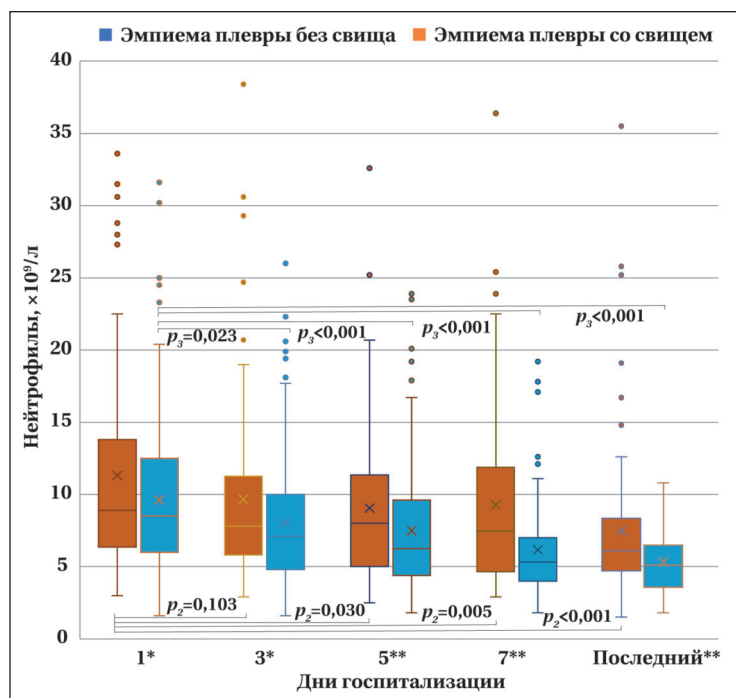


Рис. 4. Содержание нейтрофилов у пациентов с эмпиемой плевры со свищем и без свища.

Примечание. Значимость различий между содержанием нейтрофилов в разные дни госпитализации: ** — $p_1 < 0,05$; * — $p_1 > 0,05$; p_1 — у пациентов с эмпиемой плевры со свищем (группа ЭПС) и без свища (группа ЭП); p_2 — отдельно в группе ЭПС; p_3 — отдельно в группе ЭП.

COVID-19, в 1-й, на 3-й, 5-й, 7-й и в последний дни госпитализации значимых различий не обнаружили (табл. 6).

Анализировали также возможный вклад количества циркулирующих лимфоцитов в исход ГДЗЛ (рис. 5, *d, e, f*). Увеличенное содержание лимфоцитов было ассоциировано с лучшим прогнозом как для когорты всех пациентов (рис. 5, *d*), так и для пациентов, переболевших COVID-19 (рис. 5, *e*), либо не переболевших COVID-19 (рис. 5, *f*). Таким образом, увеличенное количество лимфоцитов при госпи-

Таблица 5. Значения содержания нейтрофилов у пациентов с эмпиемой плевры со свищем (ЭПС) и без свища (ЭП).

Группа	COVID-19 в анамнезе	Значения показателей по дням исследования									
		1-й		3-й		5-й		7-й		Последний	
ЭПС	+	8,9	8,3	7,8	7,6	8,0	7,8	7,0	6,8	6,1	6,1
		(6,3–13,6)	(5,8–11,2)	(5,8–11,2)	(5,7–11,2)	(5–11,2)	(5,2–9,9)	(4,5–11,5)	(5,0–9,8)	(4,7–8,2)	(4,3–7,9)
		<i>n</i> =89	<i>n</i> =32	<i>n</i> =89	<i>n</i> =32	<i>n</i> =85	<i>n</i> =31	<i>n</i> =85	<i>n</i> =31	<i>n</i> =85	<i>n</i> =31
	–	9,7			8			8,4		7,3	6,2
		(6,5–15,9)		(5,8–11,5)		(4,9–11,7)		(4,4–12,5)		(4,7–9,1)	
		<i>n</i> =57		<i>n</i> =57		<i>n</i> =54		<i>n</i> =54		<i>n</i> =54	
ЭП	+	8,5	8,0	7,2	7,0	6,2	6,6	5,3	5,6	5,1	5,1
		(6–12,4)	(5,5–12)	(4,9–10)	(4,3–9,7)	(4,4–9,6)	(4,2–10,3)	(4,0–7,0)	(3,9–8,0)	(3,6–6,5)	(3,5–6,2)
		<i>n</i> =127	<i>n</i> =49	<i>n</i> =127	<i>n</i> =49	<i>n</i> =126	<i>n</i> =48	<i>n</i> =126	<i>n</i> =48	<i>n</i> =126	<i>n</i> =48
	–	8,6			7,3			6,1		5,2	4,9
			(6,2–12,7)		(5,0–10,1)		(4,5–8,7)		(4,0–7,0)		(3,6–6,6)
			<i>n</i> =78		<i>n</i> =78		<i>n</i> =78		<i>n</i> =78		<i>n</i> =78
	<i>p</i> ₁ =0,179		<i>p</i> ₁ =0,084		<i>p</i> ₁ =0,024		<i>p</i> ₁ ≤0,001		<i>p</i> ₁ =0,001		
	<i>p</i> ₂ =0,101		<i>p</i> ₂ =0,489		<i>p</i> ₂ =0,396		<i>p</i> ₂ =0,446		<i>p</i> ₂ =0,565		
	<i>p</i> ₃ =0,390		<i>p</i> ₃ =0,482		<i>p</i> ₃ =0,998		<i>p</i> ₃ =0,725		<i>p</i> ₃ =0,947		

Примечание. Для табл. 5–7: представили значения M (IQR) и n для каждой из групп (ЭПС, ЭП) и подгрупп (ЭПС и COVID-19 в анамнезе, ЭПС без COVID-19 в анамнезе; ЭП и COVID-19 в анамнезе, ЭП без COVID-19 в анамнезе) по дням исследований (1-й — последний). Значимость различий при сравнении групп и подгрупп: p_1 — ЭПС против ЭП; p_2 — ЭПС+ против ЭП+; p_3 — ЭПС- против ЭП-.

Таблица 6. Значения содержания лимфоцитов у пациентов с эмпиемой плевры со свищем и без свища.

Группа	COVID-19 в анамнезе	Значения показателей по дням исследования									
		1-й		3-й		5-й		7-й		Последний	
ЭПС	+	1,7	1,9	1,6	1,8	1,5	1,7	1,4	1,5	1,4	1,6
		(1–2,3)	(1,2–2,5)	(1–2)	(1,4–2,2)	(1–1,9)	(1,3–2)	(1–1,9)	(1,1–1,9)	(1–2,1)	(0,9–2,1)
	–		1,6		1,5		1,3		1,2		1,4
			(1–2,3)		(0,9–2)		(1–1,8)		(0,9–1,8)		(1,1–2)
ЭП	+	1,9	2,1	1,6	1,5	1,6	1,5	1,6	1,5	1,7	1,5
		(1,3–2,3)	(1,1–2,6)	(1,2–2)	(1,2–2,3)	(1,2–2)	(1,1–2,1)	(1,2–2)	(1–2)	(1,2–2,3)	(1,2–2)
	–		1,8		1,7		1,6		1,6		1,8
			(1,3–2,3)		(1,1–2)		(1,2–2)		(1,2–2)		(1,2–2,3)
		$p_1=0,292$		$p_1=0,726$		$p_1=0,254$		$p_1=0,010$		$p_1=0,061$	
		$p_2=0,479$		$p_2=0,046$		$p_2=0,106$		$p_2=0,126$		$p_2=0,578$	
		$p_3=0,561$		$p_3=0,661$		$p_3=0,594$		$p_3=0,598$		$p_3=0,181$	

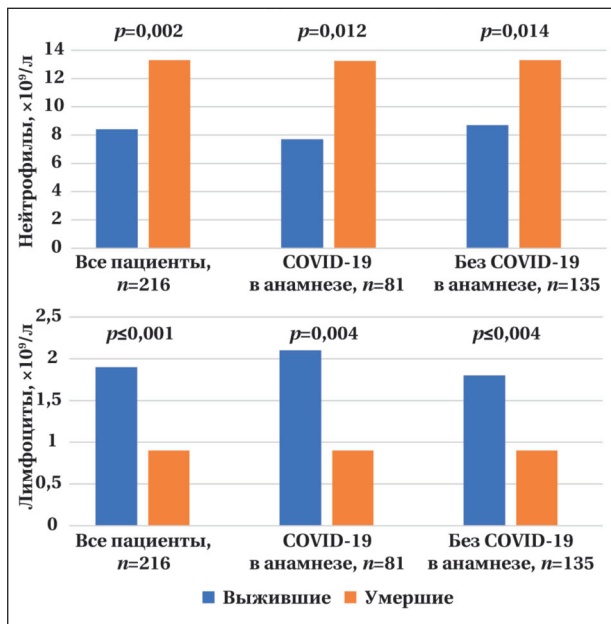


Рис. 5. Исход ГДЗЛ в зависимости от содержания нейтрофилов и лимфоцитов в 1-й день госпитализации (Манн-Уитни тест).

тализации может иметь отношение к благоприятному исходу ГДЗЛ, причем независимо от наличия в анамнезе COVID-19.

Моноциты. Содержание моноцитов в крови у пациентов со свищем и без свища в 1-й, на 3-й, 5-й, 7-й и в последний дни госпитализации не различалось (табл. 7) Среди пациентов с эмпиемой плевры, переболевших, либо не переболевших COVID-19 содержание моноцитов также не различалось.

С помощью теста лог-ранк анализировали ассоциации содержания нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, показателей NLR, SII и SIRI с исходом ГДЗЛ.

В 1-й день госпитализации выявили ассоциацию выживаемости пациентов и содержания нейтрофилов (рис. 7, а), лимфоцитов (рис. 7, б) и моноцитов (рис. 7, в).

Увеличенное содержание нейтрофилов и сниженное — лимфоцитов и моноцитов были ассоциированы с неблагоприятным исходом ГДЗЛ у всех пациентов когорты. Однако наличие предшествующего госпитализации COVID-19 нарушало значимость такой ассоциации в отношении содержания нейтрофилов и моноцитов (рис. 6, д, ф), но не лимфоцитов. Прогности-

Таблица 7. Значения содержания моноцитов у пациентов с эмпиемой плевры со свищем и без свища.

Группа	COVID-19 в анамнезе	Значения показателей по дням исследования									
		1-й		3-й		5-й		7-й		Последний	
ЭПС	+	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6
		(0,6–1,2)	(0,6–1,1)	(0,4–0,9)	(0,5–0,8)	(0,4–0,8)	(0,3–0,7)	(0,4–0,7)	(0,4–0,7)	(0,4–0,7)	(0,4–0,8)
	–	0,9		0,6		0,5		0,5		0,6	
		(0,5–1,3)		(0,4–1)		(0,4–0,8)		(0,4–0,7)		(0,3–0,7)	
ЭП	+	0,9	0,9	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5
		(0,6–1,2)	(0,6–1,1)	(0,5–0,9)	(0,5–0,8)	(0,4–0,8)	(0,4–0,8)	(0,4–0,7)	(0,4–0,8)	(0,4–0,7)	(0,4–0,7)
	–	0,9		0,7		0,6		0,6		0,5	
			(0,6–1,2)		(0,5–1)		(0,4–0,7)		(0,5–0,7)		(0,5–0,7)
		$p_1=0,480$		$p_1=0,318$		$p_1=0,497$		$p_1=0,624$		$p_1=0,604$	
		$p_2=0,541$		$p_2=0,891$		$p_2=0,906$		$p_2=0,916$		$p_2=0,390$	
		$p_3=0,634$		$p_3=0,603$		$p_3=0,691$		$p_3=0,794$		$p_3=0,427$	

ческая ценность содержания лимфоцитов сохранялась для пациентов как переболевших, так и не переболевших COVID-19 (рис. 6, b, e, h). При этом выживаемость пациентов значительно ассоциировалась с содержанием лимфоцитов (рис. 6, e, h).

У пациентов, не переболевших COVID-19, выявили также зависимость выживаемости от концентрации моноцитов (рис. 6, i) в крови в 1-й день госпитализации. Таким образом, сниженное содержание лимфоцитов в 1-й день госпитализации было неблагоприятным прогностическим фактором независимо от наличия или отсутствия COVID-19 в анамнезе, а сниженное содержание моноцитов свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе только в отношении пациентов, не переболевших COVID-19.

Анализ относительных значений клеточных маркеров иммунной системы у всех пациентов когорты позволил выявить связь выживаемости со значениями SII (рис. 7, a), SIRI (рис. 7, в) и NLR (рис. 7, c) в 1-й день госпитализации, а именно увеличенные значения индексов SII, SIRI и NLR ассоциировали с неблагоприятным прогнозом исхода ГДЗЛ.

У пациентов, переболевших COVID-19, обнаружили разницу в выживаемости в зависимости от значений SII (рис. 7, d), SIRI (рис. 7, e) и NLR (рис. 7, f), значимую в 1-й день госпитализации. У пациентов, не переболевших COVID-19, подобной разницы не обнаружили (рис. 7, g, h, i).

Таким образом, индексы SIRI, SII и NLR с наибольшей информативностью прогнозируют

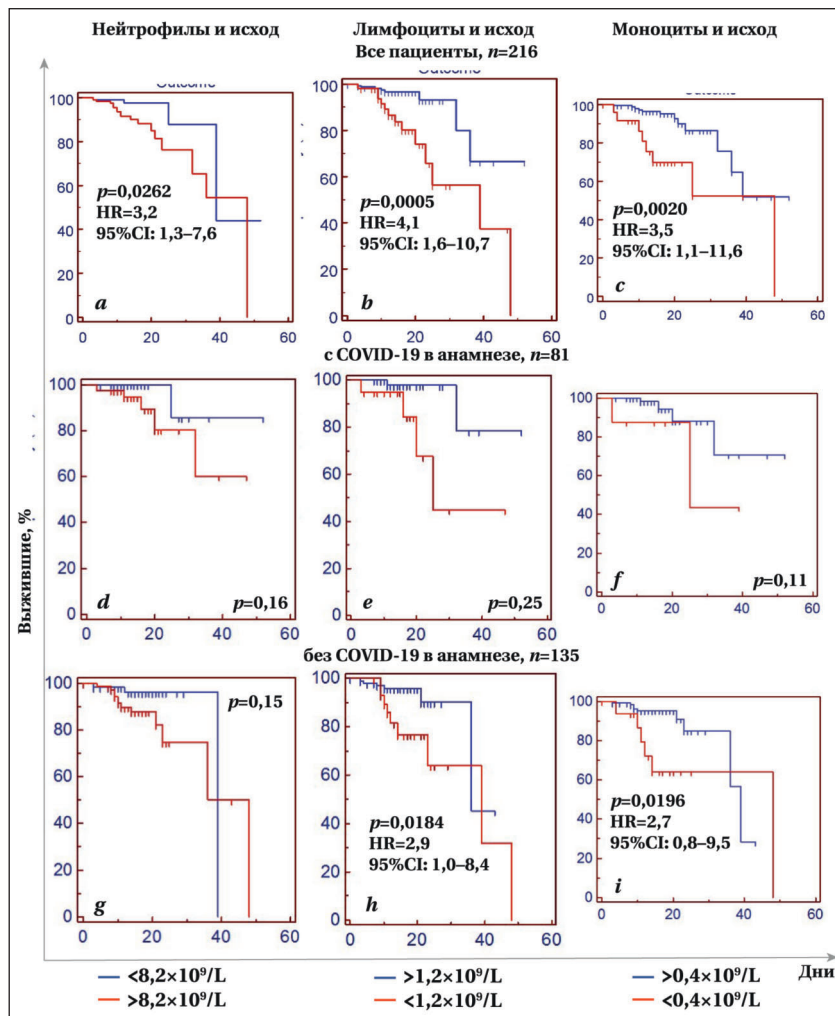


Рис. 6. Прогностическая значимость содержания клеток иммунной системы в 1-й день госпитализации.

вали исход ГДЗЛ у пациентов, переболевших COVID-19 (значение HR более 7).

Результаты анализа выживаемости на основе значений клеточных маркеров в 1-й день госпитализации суммировали в табл. 8.

Обсуждение

Уже в 1-е сутки госпитализации снижение содержания лимфоцитов ниже $1,2 \times 10^9/L$ позволяет прогнозировать неблагоприятный исход

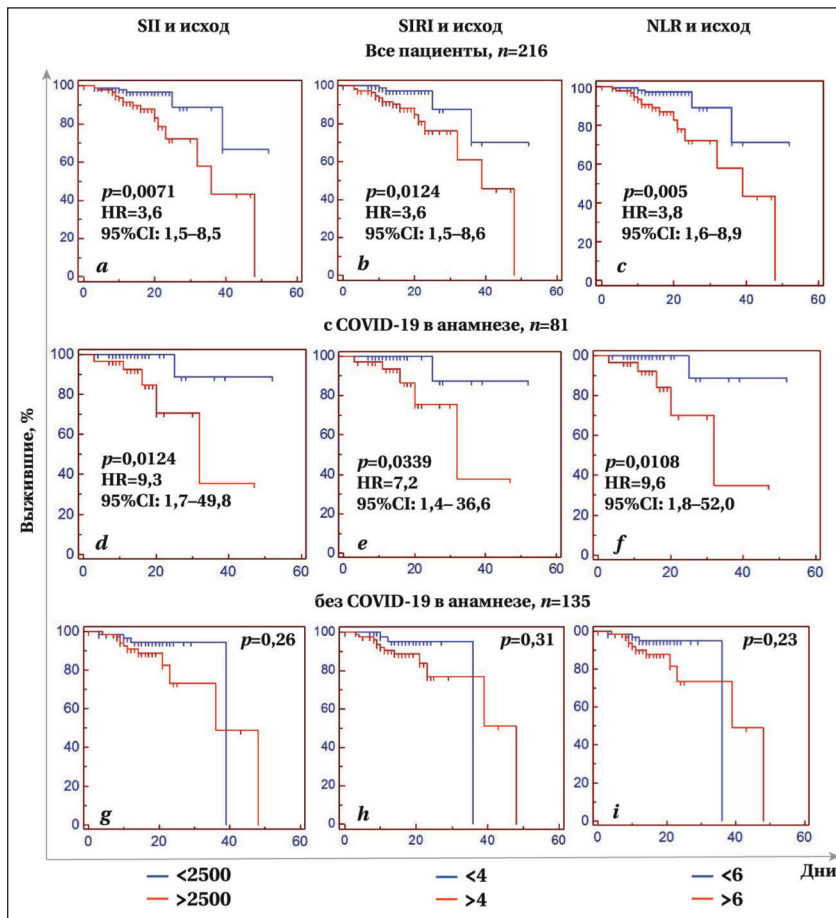


Рис. 7. Индексы SII, SIRI и NLR и исход ГДЗЛ.

эмпиемы плевры у пациентов; при этом прогноз не зависит от наличия в анамнезе пациента перенесенного COVID-19. Другой потенциальный маркер — содержание моноцитов, позволил прогнозировать исход эмпиемы плевры только в подгруппе пациентов, не переболевших COVID-19. Повышенные значения SIRI (выше 4), SII (выше 2500), NLR (выше 6), характеризующие выраженность системных воспалительных реакций, были связаны с риском неблагоприятного исхода у пациентов с ГДЗЛ, переболевших COVID-19.

Обнаруженная значимая ассоциация летальности и повышения в 1-е сутки госпитализации относительного показателя — ОНЛ соответствовала высокой прогностической информативности количественного содержания каж-

дого из клеточных маркеров — нейтрофилов и лимфоцитов (как основы расчета значений ОНЛ) (рис. 5, 6). Механизм прогностической ценности этих маркеров понятен исходя из патогенетического значения обеих клеточных популяций, как ключевых компонентов адаптационных механизмов защиты от инфекции. В ответ на бактериальную инфекцию, нейтрофилы интенсивно мигрируют из костного мозга и активируются, высвобождая большое количество радикалов кислорода и азота (РКА), протеолитических ферментов и цитокинов. В нейтрофилах идут процессы нетоза — образования «нейтрофильных ловушек», представляющих собой комплексы положительно заряженных ядерных белков (HMBG1, гистонов), и больших фрагментов ядерной и митохондриальной ДНК. Находясь на поверхности нейтрофилов, нейтрофильные ловушки связывают бактерии, однако, действуя совместно с

РКА и провоспалительным микроокружением, способны вызывать и деструктивные повреждения эндотелия сосудов [42]. Последние проявляются в деградации гликокаликса клеточной поверхности и увеличении эндотелиальной проницаемости в связи с нарушением взаимодействий между эндотелиальными клетками. Коллапс структур, формирующих эндотелиальный барьер, последовательно приводит к повышению микроваскулярной проницаемости, сосудистой гипотонии, развитию отека, снижению перфузии тканей и развитию жизнеугрожающей органной недостаточности, характерной для септических осложнений инфекционного процесса [43]. Сопутствующее усиление прокоагуляционных механизмов, связанных с деградацией анти-коагулянтных систем на поверхности клеток эндо-

Таблица 8. Результаты анализа выживаемости на основе значений клеточных маркеров в 1-й день госпитализации с помощью регрессии Кокса.

	Все пациенты			Переболели COVID-19			Не болели COVID-19		
	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI
Лимфоциты	0,0012	2,1	1,3–3,2	0,0026	0,1	0,01–1,0	0,0285	0,4	0,2–1,0
Нейтрофилы	0,0199	1,8	1,0–3,1	0,0033	1,2	1,1–1,4	0,0298	1,1	1,0–1,2
Моноциты	0,0071	2,0	1,2–3,1	0,35			0,14		
SIRI	0,0091	1,9	1,1–3,3	0,06			0,057		
SII	0,0061	1,9	1,5–3,1	0,08			0,0096	1,0	1,0–1,1
NLR	0,0044	1,9	1,2–3,2	0,0016	1,2	1,0–1,3	0,0009	1,0	1,0–1,1

теля и повышением экспрессии тканевого фактора (TF), могут определять тяжелое течение патологического процесса [44]. Проходящие на фоне прогрессирующей дисфункции эндотелия, подобные процессы увеличивают вероятность тромботических осложнений, ухудшая прогноз исхода ГДЗЛ.

С другой стороны, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом уменьшенное содержание лимфоцитов в крови пациентов с ГДЗЛ свидетельствует о снижении иммунных реакций, осуществляемых клетками адаптивной иммунной системы — Т- и В-клетками. Это увеличивает риск неблагоприятного исхода в результате повышения вероятности развития тяжелой инфекции вследствие снижения иммунокомпетентности. Лимфопения и высокие значения ОНЛ являются признанными неблагоприятными прогностическими маркерами прогрессирующего течения пневмонии, в том числе — COVID-19-ассоциированной пневмонии [45–47]. Наоборот, низкие значения ОНЛ, соответствующие пониженной концентрации нейтрофилов и увеличенному содержанию лимфоцитов ассоциировали с лучшим прогнозом пневмонии [48].

В недавнем исследовании было установлено, что повышенные значения относительных биомаркеров системного воспалительного ответа — NLR, SII и SIRI позволяют прогнозировать исход COVID-19 [49]. В частности, пациенты с величиной SII выше 1835 характеризовались более низким значением индекса оксигенации и более высокой оценкой тяжести легочных изменений, выявляемых с помощью КТ, по сравнению с пациентами с величиной SII ниже 1835.

Нейтрофилы, наиболее распространенные и весьма гетерогенные по своим функциям циркулирующие гранулоцитарные лейкоциты, являются важным компонентом системы врожденного иммунитета. Они представляют собой одну из «первых линий» иммунной защиты, поскольку играют фундаментальную роль при заражении бактериями и грибами, уничтожая микроорганизмы путем фагоцитоза, продукции антибактериальных пептидов и РКА, а также образования NET. Однако их роль при вирусных инфекциях остается неясной. У мышей, инфицированных SARS-CoV, нейтрофилы, по-видимому, не нужны для элиминации вируса из клеток легких и выживания хозяина [50].

Клетки, фенотипически сходные с нейтрофилами, могут обладать и выраженной иммуносупрессивной активностью [51]. Их количественное увеличение в циркуляции ассоциируется с тяжестью пневмонии [52]. Имеются данные об участии популяции иммунорегуляторных клеток и при COVID-19. Здесь они вы-

полняют две противоположные функции — подавляют вирус-специфический Т-клеточный иммунный ответ и снижают избыточные воспалительные реакции [53]. Однако прогностическая ценность выявления этой популяции клеток при пневмонии пока не установлена.

Лимфопения, наблюдаемая при COVID-19, вероятно, связана со способностью вируса инфицировать Т-клетки через вирусный S-белок с участием рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и, возможно, CD147 [54]. При заболевании COVID-19 часто наблюдается снижение содержания CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и увеличение количества регуляторных Т-клеток.

Значимость прогностического снижения содержания лимфоцитов в 1-е сутки госпитализации установили в отношении пациентов, как переболевших, так и не переболевших COVID-19 (рис. 7, *b*, *e*, *h*). Это свидетельствует о ключевом для течения ГДЗЛ значении даже небольшого снижения содержания лимфоцитов (точка отсечения менее $1,2 \times 10^9$ /мл, не достигающая даже принятого для выраженной лимфопении значения, т. е. менее 1×10^9 /л). Можно полагать, что нарушения системы адаптивного Т-клеточного иммунитета при COVID-19, вызванные, возможно, «иммунным истощением» после периода их предшествующей активации, могут носить продолжительный характер, являясь частью всего комплекса разнообразных последствий этого заболевания. Не исключено, что такие пациенты нуждаются в назначении иммуномодулирующих препаратов, способных усиливать функциональную активность CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, или В-клеток. Однако клинических подтверждений этого в форме системных и объемных клинических исследований у пациентов с ГДЗЛ при лечении различными иммуномодуляторами (из применяемых в России — это ликолипид, имунофан, полиоксидоний, препараты, содержащие иммуноглобулины и др.) в литературе не обнаружили.

При различных заболеваниях снижение CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов нередко ассоциируется с тяжестью заболевания и приводит к увеличению значений ОНЛ. Это отношение считается более чувствительным биомаркером клинически значимых нарушений иммунной системы, чем отдельно взятые показатели количества нейтрофилов и лимфоцитов [49, 55].

Относительные маркеры NLR, SII, SIRI, по-видимому, могут интегрально отражать состояние системного воспаления и широкого спектра иммунных реакций, осуществляемых клетками врожденного и адаптивного иммунитета. В случае длительных или повторных инфекций, продолжительные воспалительные

реакции могут истощать иммунную систему, тем самым снижая активность системного иммунитета. Причиной быстрого уменьшения содержания лимфоцитов в периферической крови при ГДЗЛ может являться недостаточное восстановление после COVID-19, или увеличенная предрасположенность к гибели клеток иммунной системы, наступающей в результате апоптоза [56] или пироптоза, характерных для легочных заболеваний [57].

Увеличение NLR и содержания С-реактивного белка позволяет прогнозировать неблагоприятный исход при COVID-19 [58, 59]. Учитывая тот факт, что возбудитель SARS-CoV-2 способен напрямую инфицировать эндотелиальные клетки, увеличение NLR при COVID-19 может сигнализировать о риске развития эндотелиальной дисфункции как результата совместного повреждающего эндотелий действия вируса и нейтрофилов с последующим прогрессирующим повреждением эндотелия, индукцией провоспалительного каскада с активацией факторов комплемента C3 и C5, усилением проницаемости эндотелия и продукцией хемокинов, увеличивающих хемотактическую миграцию клеток воспаления. Не исключено, что предшествующая ГДЗЛ коронавирусная инфекция надолго нарушает отдельные компоненты систем врожденного и адаптивного иммунитета, предрасполагая к большей миграционной способности нейтрофилов и приводя к увеличению значений относительных показателей врожденного иммунитета NLR, SII, SIRI, снижению содержания лимфоцитов в периферической крови и способности системы адаптивного иммунитета противостоять увеличению бактериальной нагрузки при ГДЗЛ [58].

Интересно, что относительный показатель SIRI, величина которого зависит от увеличения содержания нейтрофилов и моноцитов, с одной стороны, и снижения содержания лимфоцитов, с другой, обладал потенциалом раннего прогнозирования летального исхода пациентов с ГДЗЛ, переболевших COVID-19 (рис. 8). Возможно, что это было обусловлено выраженной иммуносупрессией у таких пациентов, поскольку морфологически к нейтрофильным гранулоцитам могут относиться гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения (granulocytic myeloid-derived suppressor cells, G-MDSC), а к моноцитарной популяции — моноцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения (monocytic myeloid-derived sup-

pressor cells, M-MDSC) [51]. Обе эти субпопуляции иммуносупрессорных клеток образуются при инфекции, при этом связь с летальностью при септических осложнениях у пациентов реаниматологического профиля выявлена как для G-MDSC [60], так и для M-MDSC [61].

Поиск патогенетически значимых биомаркеров, ранее определение которых помогало бы улучшению исходов жизнеугрожающих и неотложных состояний, продолжается. Можно полагать, что прогностические биомаркеры позволят, стратифицируя пациентов по группам риска неблагоприятного течения и исхода ГДЗЛ, своевременно выбрать оптимальные методы персонализированного лечения. Представленные в настоящей работе простые, доступные в клиничко-лабораторной практике относительные клеточные биомаркеры исхода ГДЗЛ, ассоциированные с патогенезом легочных заболеваний и отражающие содержание клеток иммунной системы, могут служить такими маркерами-кандидатами для последующей валидации в других исследованиях.

Ограничением нашего исследования является недостаточная внешняя валидность (исследование проходило на базе одного центра), что определяет необходимость подтверждения результатов в других клинических учреждениях.

Заключение

У пациентов с ГДЗЛ предшествующее заболевание COVID-19 может влиять на прогностическую ценность абсолютных и относительных клеточных маркеров иммунной системы. Содержание лимфоцитов в 1-й день госпитализации является независимым от демографических и клинических показателей биомаркером, позволяющим прогнозировать исход эмпиемы плевры у пациентов независимо от перенесенного COVID-19, а именно: снижение содержания лимфоцитов ниже $1,2 \times 10^9$ в л ассоциируется с летальным исходом.

Для пациентов с эмпиемой плевры, не переболевших COVID-19, прогностической информативностью обладает показатель содержания моноцитов. У пациентов, переболевших COVID-19, с летальностью ассоциированы увеличенные значения относительных клеточных биомаркеров SIRI, SII, NLR в 1-й день госпитализации.

Увеличение оценки по шкале коматозности Cirs выше 10 связано с неблагоприятным исходом ГДЗЛ, независимо от наличия COVID-19 в анамнезе.

Литература

1. Корымазов Е. А., Яблонский П. К., Жестков К. Г., Соколов Е. Г., Мотус, И. Я. Лищенко В. В., Скрябин С. А. Нагноительные заболевания легких: национальные клинические рекомендации Ассоциация Торакальных

Хирургов России. URL: (дата обращения 28.05.2023). Korymasov E. A., Yablonskii P. K., Zhestkov K. G., Sokolovich E. G., Motus I. Ya., Lishenko V. V., Skryabin S. A. Suppurative lung diseases: national clinical guidelines of the Association of Thoracic Surgeons of Russia. Available at: <http://thoracic.ru/wp-content/uploads/HKP-по-лече->

- нию-нагноительных-заболеваний-легких-_ПРОЕКТ_.pdf (accessed 28.05.2023). (In Russ.).
2. Garvia V, Paul M. Empyema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29083780.
 3. Strüben B. O., Plitzko G. A., Reeh M., Melling N., Izbicki J. R., Bachmann K., Tachezy M. Intrathoracic vacuum therapy for the therapy of pleural empyema—a systematic review and analysis of the literature. *J Thorac Dis.* 2023; 15 (2): 780–790. DOI: 10.21037/jtd-22-1188. PMID: 36910103.
 4. Hassan M., Patel S., Sadaka A. S., Bedawi E. O., Corcoran J. P., Porcel J. M. Recent insights into the management of pleural infection. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 3415–3429. DOI: 10.2147/IJGM.S292705. PMID: 34290522.
 5. Iguina M. M., Danckers M. Thoracic empyema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 5, 2023.
 6. Sabbula B. R., Rammohan G., Athavale A., Akella J. Lung abscess. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 12, 2023. PMID: 32310380.
 7. Патент № 2799246 C1 Российская Федерация, МПК A61B 17/24, A61M 1/00, A61B 10/04. Способ хирургического лечения эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральным свищом: № 2022127937: заявл. 28.10.2022: опубл. 04.07.2023. Никулин А. В., Хоробрых Т. В., Дидуев Г. И., Романихин А. И., Сурков А. И., Фетлам Д. Л. EDN LRCVQC. Patent No. 2799246 C1 Russian Federation, IPC A61B 17/24, A61M 1/00, A61B 10/04. Method of surgical treatment of pleural empyema complicated by bronchopleural fistula: No. 2022127937: application 28.10.2022: publ. 04.07.2023. Nikulin A. V., Khorobrykh T. V., Diduyev G. I., Romanikhin A. I., Surkov A. I., Fetlam D. L. EDN LRCVQC.
 8. Киров М. Ю., Кузьков В. В., Проценко Д. Н., Щеголев А. В., Бабаев М. А., Белоцерковский Б. З., Быков А. О., и др. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (4): 7–42. Kirov M.Yu., Kuzkov V. V., Protsenko D. N., Shchegolev A. V., Babaev M. A., Belotserkovsky B. Z., Bykov A. O., et al. Septic shock in adults: clinical recommendations of the All-Russian Public organization «Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists». *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2023; (4): 7–42. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42.
 9. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Писарев В. М. Вклад полиморфизма промоторной области гена AGTR1 в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 35–51. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Pisarev V. M. Contribution of AGTR1 promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 35–51. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
 10. Selders G. S., Fetz A. E., Radic M. Z., Bowlin G. L. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater.* 2017; 4 (1): 55–68. DOI: 10.1093/rb/rbw041. PMID: 28149530.
 11. Hellebrekers P., Vrisekoop N., Koenderman L. Neutrophil phenotypes in health and disease. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48 Suppl 2 (Suppl Suppl 2): e12943. DOI: 10.1111/eci.12943. PMID: 29682724.
 12. Mortaz E., Alipoor S. D., Adcock I. M., Mumby S., Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171. PMID: 30356867.
 13. Li Y., Wang W., Yang F., Xu Y., Feng C., Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal.* 2019; 17 (1): 147. DOI: 10.1186/s12964-019-0471-y. PMID: 31727175.
 14. Chou C., Li M. O. Tissue-resident lymphocytes across innate and adaptive lineages. *Front Immunol.* 2018; 9: 2104. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02104. PMID: 30298068.
 15. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Черпаков Р. А., Тюрин И. Н., Писарев В. М. Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3'-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 4–12. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Cherpakov R. A., Tyurin I. N., Pisarev V. M. Sepsis course and outcome depends on the genetic variant in the 3' region of aquaporin 4 gene AQP4 and comorbidities. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (5): 4–12. (in Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2291.
 16. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17 (5): 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2. PMID: 32203188.
 17. 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; 23 (7): 3636. DOI: 10.3390/ijms23073636. PMID: 35408994.
 18. Coillard A., Segura E. In vivo differentiation of human monocytes. *Front Immunol.* 2019; 10: 1907. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01907. PMID: 31456804.
 19. Amengual J., Barrett T. J. Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2019; 30 (5): 401–408. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000634. PMID: 31361625.
 20. Wang L., Song Q., Wang C., Wu S., Deng L., Li Y., Zheng L., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor outcomes after acute ischemic stroke: a cohort study and systematic review. *J Neurol Sci.* 2019; 406: 116445. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116445. PMID: 31521961.
 21. Angkananard T., Anothaisintawee T., McEvoy M., Attia J., Thakkinstian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018; 2703518. DOI: 10.1155/2018/2703518. PMID: 30534554.
 22. Li X., Liu C., Mao Z., Xiao M., Wang L., Qi S., Zhou F. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 647. DOI: 10.1186/s13054-020-03374-8. PMID: 33198786.
 23. Liu C.-C., Ko H.-J., Liu W.-S., Hung C.-L., Hu K.-C., Yu L.-Y., Shih S.-C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (43): e17537. DOI: 10.1097/MD.00000000000017537. PMID: 31651856.
 24. Erre G. L., Paliogiannis P., Castagna F., Mangoni A. A., Carru C., Passiu G., Zinellu A. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2019; 49 (1): e13037. DOI: 10.1111/eci.13037. PMID: 30316204.
 25. Yin X., Wu L., Yang H., Yang H. B. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (45): e17475. DOI: 10.1097/MD.00000000000017475. PMID: 31702609.
 26. Mellor K. L., Powell A. G. M. T., Lewis W. G. Systematic review and meta-analysis of the prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) after R0 gastrectomy for cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2018; 49 (3): 237–244. DOI: 10.1007/s12029-018-0127-y. PMID: 29949048.
 27. Lunkov V. D., Maevskaya M. V., Tsvetaeva E. K., Mendez A. G., Zharkova M. S., Tkachenko P. E., Ivashkin V. T. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with decompensated liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29 (1): 47–61. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
 28. Dilektasli E., Inaba K., Haltmeier T., Wong M. D., Clark D., Benjamin E. R., Lam L., et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 81 (5): 882–888. DOI: 10.1097/TA.0000000000000980. PMID: 26825931.
 29. Balta S., Celik T., Mikhailidis D. P., Ozturk C., Demirkol S., Aparci M., Iyisoy A. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.*

- 2016; 22 (5): 405–411. DOI: 10.1177/1076029615569568. PMID: 25667237.
30. Langley B. O., Guedry S. E., Goldenberg J. Z., Hanes D. A., Beardsley J. A., Ryan J. J. Inflammatory bowel disease and neutrophil-lymphocyte ratio: a systematic scoping review. *J Clin Med*. 2021; 10 (18): 4219. DOI: 10.3390/jcm10184219. PMID: 34575330.
 31. Song M., Graubard B. I., Rabkin C. S., Engels E. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 464. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7. PMID: 33431958.
 32. Zhang Y., Xing Z., Zhou K., Jiang S. The predictive role of systemic inflammation response index (SIRI) in the prognosis of stroke patients. *Clin Interv Aging*. 2021; 16: 1997–2007. Published 2021 Dec 1. DOI: 10.2147/CIA.S339221. PMID: 34880606.
 33. Xia Y., Xia C., Wu L., Li Z., Li H., Zhang J. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 1128. DOI: 10.3390/jcm12031128. PMID: 36769776.
 34. He Q., Li L., Ren Q. The prognostic value of preoperative systemic inflammatory response index (SIRI) in patients with high-grade glioma and the establishment of a nomogram. *Front Oncol*. 2021; 11: 671811. DOI: 10.3389/fonc.2021.671811. PMID: 34055639.
 35. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7. PMID: 32007143.
 36. Магомедалиев М. О., Корабельников Д. И., Хорошилов С. Е. Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 14–22. Magomedaliyev M. O., Korabelnikov D. I., Khoroshilov S. E. The predictive value of cystatin-C for AKI in patients with COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (2): 14–22. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2243.
 37. Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., Хорошилов С. Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированного с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 4–11. Korabelnikov D. I., Magomedaliyev M. O., Khoroshilov S. E. Prognostic value of cystatin C as a predictor of adverse outcome in severe pneumonia associated with COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 4–11. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-4-11.
 38. Хаджиева М. Б., Грачева А. С., Ершов А. В., Чурсинова Ю. В., Степанов В. А., Авдейкина Л. С., Гребенчиков О. А., с соавт. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. Khadzhieva M. B., Gracheva A. S., Ershov A. V., Chursinova Yu. V., Stepanov V. A., Ardeikina L. S., Grebenchikov O. A., et al. Biomarkers of air-blood barrier damage in COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 16–31. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-2-0.
 39. Лейдерман И. Н., Лестева Н. А., Кашиерининов И. Ю., Кузьмин А. С., Ахимов П. С., Баринова С. А., Канишаев Н. З. с соавт. Прогностическая ценность альбумина сыворотки крови и экскреции азота с мочой у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): одноцентровое проспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021; (3): 61–68. Leiderman I. N., Lesteva N. A., Kasherininov I. Yu., Kuzmin A. S., Akhimov P. S., Barinova S. A., Kanshaev N. Z., et al. Prognostic value of serum albumin and urinary nitrogen excretion in COVID-19 ICU patients: a single-center prospective cohort study. *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2021; (3): 61–68. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-61-68.
 40. Shebl E., Paul M. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30485002.
 41. Rahman N. M., Kahan B. C., Miller R. F., Gleeson F. V., Nunn A. J., Maskell N. A. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*. 2014; 145 (4): 848–855. DOI: 10.1378/chest.13-1558. PMID: 24264558.
 42. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023; 13 (1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170. PMID: 36629024.
 43. Joffe J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (3): 361–370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR. PMID: 32101446.
 44. Folco E. J., Mawson T. L., Vromman A., Bernardes-Souza B., Franck G., Persson O., Nakamura M., et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 and cathepsin G. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (8): 1901–1912. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311150. PMID: 29976772.
 45. Cilloniz C., Peroni H. J., Gabarrús A., García-Vidal C., Pericàs J. M., Bermejo-Martin J., Torres A. Lymphopenia is associated with poor outcomes of patients with community-acquired pneumonia and sepsis. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8 (6): ofab169. DOI: 10.1093/ofid/ofab169. PMID: 34189165.
 46. Ruiz LA, Serrano L, Pérez S, Castro S, Urrutia A., Uranga A., Artaraz A., et al. Impact of severe lymphopenia on the early prediction of clinical outcome in hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *Infection*. 2023; 51 (5): 1311–1327. DOI: 10.1007/s15010-023-01984-2. PMID: 36694093.
 47. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C., Tomasi A., Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020; 57 (6): 389–399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685. PMID: 32503382.
 48. Huang D., He D., Gong L., Wang W., Yang L., Zhang Z., Shi Y., Liang Z. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in patients with severe community-acquired pneumonia and type 2 diabetes mellitus. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 419. DOI: 10.1186/s13054-021-03841-w. PMID: 34876193.
 49. Fois A. G., Paliogiannis P., Scano V., Cau S., Babudieri S., Perra R., Ruzzittu G., et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules*. 2020; 25 (23): 5725. DOI: 10.3390/molecules25235725. PMID: 33291581.
 50. Tomar B., Anders H.-J., Desai J., Mulay S. R. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020; 9 (6): 1383. DOI: 10.3390/cells9061383. PMID: 32498376.
 51. Veglia F., Perego M., Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol*. 2018; 19 (2): 108–119. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x. PMID: 29348500.
 52. Peng B., Luo Y., Zhuang Q., Li J., Zhang P., Yang M., Zhang Y., et al. The expansion of myeloid-derived suppressor cells correlates with the severity of pneumonia in kidney transplant patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 795392. DOI: 10.3389/fmed.2022.795392. PMID: 35242775.
 53. Perfil'yeva Y. V., Ostapchuk Y. O., Tleulieva R., Kali A., Abdolla N., Krasnoshtanov V. K., Perfil'yeva A. V., et al. Myeloid-derived suppressor cells in COVID-19: a review. *Clin Immunol*. 2022; 238: 109024. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109024. PMID: 35489643.
 54. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie Y., et al. Retracted article. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*. 2020; 20 (5): 554. DOI: 10.1038/s41423-020-0424-9. PMID: 32265513.

55. Chan A. S., Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020; 12 (7): 448–453. DOI: 10.14740/jocmr4240. PMID: 32655740.
56. Wang R.-H., Wen W.-X., Jiang Z. P., Du Z.-P., Ma Z. H., Lu A.-L., Li H.-P., et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. *Front Immunol.* 2023; 14: 1115031. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1115031. PMID: 36860868.
57. Liu J., Fan G., Tao N., Sun T. Role of pyroptosis in respiratory diseases and its therapeutic potential. *J Inflamm Res.* 2022; 15: 2033–2050. DOI: 10.2147/JIR.S352563. PMID: 35370413.
58. Jimeno S., Ventura P. S., Castellano J. M., García-Adasme S. I., Miranda M., Touza P., Lilana I., et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51 (1): e13404. DOI: 10.1111/eci.13404. PMID: 32918295.
59. Liu Y., Du X., Chen J., Yaley J., Peng L., Wang H. H.X., Luo M., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81 (1): e6-e12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. PMID: 32283162.
60. Darcy C. J., Minigo G., Piera K. A., Davis J.S., McNeil Y.R., Chen Y., Volkheimer A. D., et al. Neutrophils with myeloid derived suppressor function deplete arginine and constrain T cell function in septic shock patients. *Crit Care.* 2014; 18 (4): R163. DOI: 10.1186/cc14003. PMID: 25084831.
61. Гапонов М.А., Хайдуков С. В., Писарев В. М., Гребеничиков О. А., Гапонов А. М., Тутельян А. В. Субпопуляционная гетерогенность миелоидных иммуносупрессорных клеток у пациентов с септическими состояниями. *Российский иммунологический журнал.* 2015; 9 (18): 11–14. Гапонov М. А., Khaydukov S. V., Pisarev V. M., Grebenshchikov O. A., Gaponov A. M., Tutelyan A. V. Myeloid immunosuppressive cells subpopulation heterogeneity in patients with septic conditions. *Russian Journal of Immunology=Ross Immunol Zhurnal.* 2015; 9 (18): 11–14. (in Russ.).

Поступила 08.12.2023
Принята 15.03.2024