

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ОРЕНБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САФРОНОВА ЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ В ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

А.С. Паньков

Оренбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 у разных групп пациентов.....	13
1.2. Влияние степени тяжести инфекционного заболевания на напряженность иммунного ответа к SARS-CoV-2.....	16
1.3. Патоиммунологические механизмы отдаленных последствий перенесенного COVID-19 у пациентов.....	19
1.4. Патоиммунологические механизмы развития пневмофиброза при других вирусных инфекциях.....	25
1.5. Роль основных цитокинов в развитии фиброзоподобных изменений в легких.....	27
1.6. Прогностическая роль клинико-иммунологических параметров крови у пациентов COVID-19.....	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Общая характеристика клинических групп.....	33
2.2. Методы исследования и статистической обработки полученных данных.....	39
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	46
3.1. Характеристика изменений некоторых параметров клеточного иммунитета в крови у пациентов COVID-19 в остром периоде.....	50
3.2. Сравнительная характеристика показателей иммунитета в периферической крови у пациентов в остром периоде с учетом степени поражения легочной паренхимы.....	53
3.3 Сравнительный анализ параметров иммунного статуса у пациентов молодого и среднего возраста с учетом степени тяжести поражения легких при COVID-19.....	57

3.4. Сравнительный анализ параметров иммунного статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с учетом степени тяжести поражения легких при COVID-19.....	63
3.5. Сравнительный анализ параметров иммунитета в периферической крови у пациентов COVID-19 мужского пола.....	67
3.6. Сравнительный анализ параметров иммунитета в периферической крови у пациентов COVID-19 женского пола.....	71
ГЛАВА 4 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ЛЕГКИХ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 В КАТАМНЕЗЕ.....	74
4.1. Характеристика изменений отдельных показателей иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 через 3 месяца после выписки из стационара.....	75
4.2. Характеристика изменений отдельных показателей иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара.....	94
4.3. Характеристика изменений отдельных показателей иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 через 9 месяцев после выписки из стационара.....	113
ГЛАВА 5 КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И КАТАМНЕЗЕ.....	129
ГЛАВА 6 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНЫХ ОСТАТОЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19.....	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	157
ВЫВОДЫ.....	167
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	169

ПЕРСПЕКТИВЫ	ДАЛЬНЕЙШЕЙ	РАЗРАБОТКИ	ТЕМЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ.....			170
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....			171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....			173

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Первые упоминания о новой коронавирусной инфекции COVID-19 характеризовали заболевание как инфекционное заболевание с полным выздоровлением в течение 2-3-х недель. Позже в литературе появились сведения о сохранении клинических проявлений заболевания более 6 месяцев [23, 115]. Ряд авторов отмечают такие отдаленные симптомы, как субфебрильная температура, слабость, одышка, загрудинная боль, головные боли, неврологические и суставные боли [60, 145]. Среди других частых симптомов, сохранившихся у каждого пятого пациента до 3-го и 6-го месяцев, были слабость и одышка. Симптом одышки чаще выявлялся среди женщин (53,8 %), чем у мужчин (21,1 %). По мере развития пандемии, прогрессированию тяжелых форм коронавирусной инфекции, осложненной дыхательной недостаточностью, появилась необходимость изучения факторов риска легочных осложнений, а именно постковидного пневмофиброза.

Изучение изменений в легких в динамике у реконвалесцентов COVID-19 в сравнение с иммунологическими [119, 123, 129] и клиническими паттернами имеет особое значение, так как основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа с развитием «вирусной интерстициальной пневмонии» и в исходе диффузного альвеолярного повреждения (преобладающая форма заболевания у пациентов с COVID-19) [50, 53, 60, 99, 105, 160].

Имеющихся данных о развитии фиброза после коронавирусной инфекции недостаточно для оценки истинной распространенности фиброзного ремоделирования легочной паренхимы [99, 118]. В среднем у 60 % реконвалесцентов COVID-19 наблюдались остаточные изменения в легких по данным компьютерной томографии спустя 6 месяцев [41, 88, 89].

. У 35 % отмечались «фиброзоподобные признаки»: паренхиматозные полосы, тракционные бронхоэктазы, нерегулярные границы раздела, соты [40, 41, 42]. У остальных выявлено утолщение интерстициальной ткани.

Вопрос развития легочного фиброза, а также воспалительных механизмов пролонгации изменений легких давно интересует ученых. Большинство

современных исследователей акцентируют свое внимание на изменениях следующих цитокинов –IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α [105, 129, 154, 165].

При этом работ по изучению в динамике у реконвалесцентов гуморального и клеточного иммунитета, предикторов фиброза легких в сравнительной оценке с изменениями в легких, как у пациентов с осложненным течением COVID-19, так и при легком течении заболевания в литературе представлено недостаточно [8, 107].

Кроме того, отдаленные последствия COVID-19 приводят к снижению качества жизни у реконвалесцентов, что определяет необходимость изучения методов диагностики, принципов лечения данной инфекции, для сохранения здоровья населения.

Степень разработанности темы исследования. С начала пандемии COVID-19 было опубликовано огромное количество научных статей, посвященных различным аспектам заболевания, включая его долгосрочные последствия для легких (Deng L. (2020), Wang Y. (2020), Чучалин А.Г. (2022), Титова О.Н. (2024), Козлов К.В. (2023)).

В работах ведущих российских и зарубежных ученых Головкина А.С. (2020), Чучалин А.Г. (2022), Ambardar S.R (2021), Huang C. (2021), Ivashkiv L.V., (2022) представлены механизмы, лежащие в основе развития фиброза легких после COVID-19, включая роль воспаления, повреждения альвеол и активации фибробластов. У Соловьева А.В. (2022), Юдина А.Л. (2022), Бонцевич Р.А. (2023) представлены попытки разработки методов диагностики и лечения пневмофиброза, связанного с COVID-19, включая применение антифибротических препаратов и реабилитационных программ.

Долгосрочные последствия COVID-19 для легких, включая распространенность и тяжесть пневмофиброза, до конца не изучены. Течение постковидного фиброза легких может значительно варьироваться и необходимо лучше понимать факторы, определяющие прогноз. Эффективность существующих методов лечения постковидного фиброза легких требует дальнейшего изучения и оптимизации. Появление новых вариантов COVID-19 и других респираторных вирусов может влиять на риск развития и тяжесть пневмофиброза. Таким образом,

тема COVID-19 и отдаленных последствий заболевания, в том числе развитие остаточных изменений в легких находится на стадии активного изучения, с большим объемом накопленных знаний, но при этом остается много вопросов, требующих изучения. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения диагностики, лечения и профилактики этого серьезного осложнения COVID-19.

Цель исследования: определить взаимосвязь клинико-иммунологических показателей и рентгенологической картины легких по данным КТ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в остром периоде болезни и катамнезе через 3, 6 и 9 месяцев для прогнозирования риска развития постковидных остаточных изменений в легких.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-лабораторные особенности заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в остром периоде и в катамнезе.
2. Оценить уровень некоторых иммунологических показателей, в том числе цитокинов (интерлейкина-6, 8, фактора некроза опухоли- α , трансформирующего фактора роста- β) у пациентов в динамике заболевания и их роль в развитии изменений в легких у реконвалесцентов.
3. Провести сравнительную оценку некоторых клинико-иммунологических показателей крови и рентгенологических изменений в легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией после выписки из стационара.
4. В результате лабораторно-инструментального анализа выявить предикторы и разработать математическую модель прогноза риска развития постковидных остаточных изменений в легких у реконвалесцентов COVID-19.

Научная новизна исследования. Изучены клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 в остром периоде и в катамнезе через 3, 6 и 9 месяцев после выписки из стационара.

Впервые на основе проанализированных клинических, биохимических, иммунологических и рентгенологических данных в остром периоде и катамнезе COVID-19 через 3, 6 и 9 месяцев выявлены наиболее характерные взаимосвязи параметров крови, включающие показатели гемостаза (Д-димер, фибриноген),

цитокинового профиля (IL-8, IL-6, TNF- α , TGF- β) и некоторых иммунологических показателей (CD-8, CD-4/CD-8) с рентгенологическими признаками поражения легких, важные для прогнозирования исхода заболевания, а также оценки вероятности развития данного исхода на этапе выписки пациента из стационара. Эти данные необходимы для определения дальнейшей тактики ведения реконвалесцентов и снижения отдаленных последствий заболевания.

Разработана модель на основе изучения комбинации лабораторных и рентгенологических показателей пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с поражением органов дыхания. Определены предикторы неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции, развития постковидных остаточных изменений в легких.

Получено уведомление о регистрации патента на изобретение «Способ определения степени риска развития прижизненного неблагоприятного исхода при COVID-19» № 2025120223 от 23.07.2025. Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024612283 от 30.01.2024 «PFRS-calculator», № 2024669809 «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у пациентов с COVID-19» от 21.08.2024.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В результате проведенного глубокого анализа клинико-лабораторных и рентгенологических данных установлены особенности течения новой коронавирусной инфекции в остром периоде и после выписки из стационара.

Определена взаимосвязь биохимических, иммунологических (CD-4, CD-8, CD4/CD8), цитокинов (IL-6, IL-8, TGF- β , TNF α), ЦИК и степенью поражения легких на компьютерной томограмме (КТ) и в остром периоде болезни COVID-19, и после выписки из стационара. Доказано, что определение группы значений IL-8, TGF- β , соотношение CD-4/CD-8 у пациентов с определенной степенью поражения легких на КТ в острой стадии COVID-19 позволяет выявить группы лиц высокого риска по формированию постковидных остаточных изменений в легких.

Создан алгоритм прогнозирования риска развития постковидных остаточных изменений в легких у реконвалесцентов COVID-19, рекомендованный в работе

врачей-терапевтов, пульмонологов, инфекционистов амбулаторного и стационарного звеньев, позволяющий с вероятностью 85 % верифицировать изменение легочной ткани после перенесенного COVID-19.

В результате проведенного исследования разработано информационно-методическое письмо федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России) и министерством здравоохранения Оренбургской области «Отдаленные последствия поражения легких при COVID-19 у реконвалесцентов» (Оренбург, 2024).

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование основано на принципах доказательной медицины и научного прогнозирования. В исследовании были задействованы различные современные методы: клиническо-лабораторные, инструментальные (компьютерная томография органов грудной клетки) и иммунологические. Применены актуальные методики статистического анализа и научного прогнозирования. Этапы работы реализованы в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. В качестве контроля были использованы нормативные значения иммунологических показателей, разработанные в проблемной лаборатории по изучению механизмов естественного иммунитета ОрГМУ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди клинических проявлений в остром периоде чаще регистрировался синдром одышки в 90% в группе КТ-3 ($p < 0,01$), катаральный синдром – 91% случаев у пациентов с КТ-1 ($p < 0,01$); при лабораторном исследовании изменение биохимических показателей (СРБ, АСТ), системы гемостаза (D-димер, фибриноген) коррелирует с объемом поражения легких у пациентов с COVID-19; в катамнезе у пациентов после выписки из стационара преобладали симптомы кашля (43%), бессонницы (36%), достоверно значимых изменений клинико-биохимических показателей крови у реконвалесцентов не выявлено.

2. В остром периоде у пациентов с COVID-19 выявлены изменения иммунологических параметров (CD-3, CD-4), цитокинов (IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α) в крови, коррелирующие со степенью поражения легких; установлены особенности изменения некоторых параметров иммунограммы с учетом возраста пациентов; изменение уровня параметров клеточного иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8), цитокинов (IL-6, 8, TNF- α , TGF- β), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови у реконвалесцентов сохраняются в течение 24 недель после выписки из стационара, их уровень коррелирует со степенью поражения легких, выявленном по КТ в остром периоде болезни; в крови у реконвалесцентов COVID-19 выявлены предикторы ремоделирования легочной ткани.

3. Остаточные изменения легких в исходе новой коронавирусной инфекции встречаются у пациентов после выписки из стационара независимо от пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний и степени поражения легких, зарегистрированного по КТ в остром периоде COVID-19; у пациентов с постковидными остаточными изменениями в легких чаще зафиксирован синдром одышки в покое (33%, $p < 0,01$); у пациентов с изменениями в легких в исходе COVID-19 по КТ выявлены изменения иммунологических параметров крови (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19) и воспалительного ответа (IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α , ЦИК).

4. Наибольшее прогностическое значение в отношении оценки риска развития постковидных остаточных изменений в легких среди рутинных методов диагностики у пациентов с COVID-19 представляют показатели С-реактивного белка, тромбоцитов, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень аспаратаминотрансферазы, D-димера, фибриногена, степень поражения легких по КТ (в % согласно «эмпирической» визуальной шкале поражения легких при COVID-19). Среди дополнительных методов – уровень цитокинов IL-8, TGF- β , иммунного статуса, выраженного соотношением CD-4/CD-8.

Степень достоверности и апробация работы. Для обеспечения надёжности результатов и научных заключений, сделанных в диссертации, было проведено достаточное количество клинических исследований и применены актуальные

методы анализа. Данные были обработаны корректно, с учётом принципов доказательной медицины.

Диссертация была написана автором самостоятельно. Комиссия, которая проверяла исходные материалы диссертации, подтвердила, что все предоставленные документы являются подлинными и были подготовлены самим автором, который активно участвовал во всех стадиях исследования.

Все результаты исследования представлены в виде тезисов, докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: XIII-XVI Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2021-2024), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний в Оренбургской области» 27.04.2023 с докладом Дифференциальная диагностика вирусных пневмоний в период пандемии COVID-19, V Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (г.Оренбург, 2021), VII международного молодежного научно-практического форму «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (г. Оренбург, 2023).

Апробация состоялась 27 марта 2024 года (г. Москва) на XVI Ежегодный Всероссийский конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (конгресс с международным участием) с докладом "Клинико-иммунологическая характеристика новой коронавирусной инфекции у реконвалесцентов в раннем периоде", 26 марта 2025 года (г. Москва) на XVII Ежегодный Всероссийский конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (конгресс с международным участием) с докладом «Факторы риска развития пневмофиброза у реконвалесцентов COVID-19». 1 место в конкурсе молодых ученых с постерным докладом Предикторы риска развития постковидного пневмофиброза на года на XVII Ежегодный Всероссийский конгрессе по инфекционным болезням имени академика

В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы».

Лауреат премии Губернатора Оренбургской области в сфере науки и техники (г. Оренбург, 2025) за работу «Клинико-иммунологические показатели COVID-19 и их прогностическое значение в развитие пневмофиброза».

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах подготовки научно-квалификационной работы. Автором были сформулированы цель и задачи, исходя из них составлен дизайн исследования, разработана программа прогнозирования пациентов с инфекцией COVID-19. Выполнен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации работы лично участвовал в обследовании, в том числе объективном осмотре пациентов, проводил статистический анализ полученных данных, разработку прогностической модели исхода заболевания. Произведена формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Материалы диссертации и выводы достаточно полно отражены в 12 научных публикациях, из которых 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень ВАК РФ по шифру 3.1.22. Инфекционные болезни, 1 статья в журнале, который входит в международную реферативную базу данных Scopus.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования внедрены в практическую лечебно-диагностическую деятельность врачей-инфекционистов ГАУЗ «ООКИБ» г. Оренбурга для своевременной диагностики рисков отдаленных последствий у пациентов с COVID-19. Ряд аспектов исследования используется в рамках учебного процесса на кафедрах поликлинической педиатрии и эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, а также был включен в программу лекций и практических занятий для студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов и врачей-ординаторов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, глав с обзором литературы, материалами и методами, трех глав

собственных наблюдений, заключения, списка сокращений и списка литературы. Список литературы состоит из 169 источников, из которых 45-отечественные и 124 – зарубежные. Работа представлена на 196 страницах, иллюстрирована 11 рисунками и содержит 66 таблиц.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 у разных групп пациентов.

COVID-19 не потерял своей актуальности несмотря на завершение пандемии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) продолжает ежемесячно регистрировать случаи роста заболеваемости. Так, за период январь-февраль по всему миру зарегистрировано более 147 тыс. новых случаев новой коронавирусной инфекции, из которых около 100 тысячи стали летальными [59]. Случаи регистрируются и в Оренбургской области [33].

Клиническая картина COVID-19 крайне разнообразна. На течение заболевания оказывает влияние возраст, коморбидный фон и иммунитет пациента, а также вариант вируса SARS-CoV-2.

По данным отечественной и зарубежной литературы среди мужчин чаще встречаются тяжелые и летальные формы COVID-19 по сравнению с женщинами [13, 23, 26]. Женщины, как правило, имеют более сильный врожденный и адаптивный иммунный ответ. Это может быть связано с генетическими факторами (наличие генов, связанных с иммунитетом, на X-хромосоме) и влиянием половых гормонов [65]. Эстрогены обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливая иммунный ответ [70, 111] Андрогены могут оказывать иммуносупрессивное действие. [33, 12, 18, 14, 36]. Однако, Zumerle S и соавторы(2020) в ходе проведения исследования по взаимовлиянию гормона тестостерона на SARS-CoV-2 обнаружили низкий риск осложнений у пациентов, получающих заместительную терапию андрогенами [65,81, 116].

Иммунологические особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) значительно различаются у пациентов с сопутствующими

заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринологической систем. Наличие сопутствующей нозологии часто связано с хроническим воспалением, нарушением иммунной регуляции и снижением функциональной активности иммунных клеток, что увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов [2, 6, 11, 39, 57].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) оказывают значимое влияние на течение и исход COVID-19, за счет риска развития миокардита и тромбоэмболических осложнений. COVID-19 может вызывать эндотелиит, приводящий к нарушению микроциркуляции и тромбозу [11, 125]. Хроническое воспаление, связанное с ССЗ, может усугубляться при COVID-19. Так, по данным российских ученых среди пациентов, нуждающихся в лечении в условиях ОРИТ 65% имеют ССЗ, выявлена положительная тенденция с увеличением возраста пациентов [6, 11]. В клинической картине у пациентов преобладали такие симптомы: миалгия, слабость, дискомфорт за грудиной [6]. Тяжелое течение COVID-19 у пациентов с ССЗ ряд ученых объяснил корреляцией уровня АД и количества моноцитов и лимфоцитов в крови [191]. В другом исследовании высказана гипотеза о пролонгации действия вируса SARS-CoV-2 на легкие и сердце у пациентов, принимающих ингибиторы РААС, увеличивая риск тяжелого течения [90]. J.Lietal опроверг теорию связи высокой вирусной нагрузки у пациентов при приеме иАПФ [151]. В настоящее время доказано отмена приема иАПФ или БРА пациентам с COVID-19 увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [46]. Влияние SARS-CoV-2, за счет своих токсических, воспалительных и свёртывающих свойств, может вызвать ухудшение состояния сердечно-сосудистых заболеваний и повысить вероятность летального исхода в условиях больницы [15, 16]. АПФ2, выступая как рецептор для вируса SARS-CoV-2, объясняет патофизиологическую связь между вирусной инфекцией, иммунной системой и ССЗ [46,151]. Для полного анализа влияния SARS-CoV-2 на данную группу лиц необходимо более глубокое динамическое обследование с оценкой параметров иммунитета в разрезе с электрокардиографическими и эхокардиоскопическими методами диагностики.

Сахарный диабет (СД) по мнению большинства ученых занимает второе место после ССЗ, наличие которого у пациента увеличивает риск тяжелого течения COVID-19. В условиях гипергликемии, возникающее воспаление приводит к аномальному и неадекватному иммунному ответу на вирусный агент, способствует усилению цитокинового ответа и как следствие развитие цитокинового шторма [4, 6]. Гипергликемия способствует активации гликозилирования рецептора АПФ2 в ткани легких, что приводит к повышению тропности рецептора к вирусу SARS-COV-2 [6, 169]. Таким образом, при СД увеличивается не только экспрессия рецептора, но и его тропность к вирусу COVID-19. [1,169]. Повышенный уровень цитокинов, дисбаланс соотношения цитокинов Th1/Th2 и снижение количества CD8⁺ Т-клеток и NK-клеток в периферической крови могут способствовать патогенным механизмам высокой смертности пациентов с COVID-19 и СД.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма повышают риск поражения легких и развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19 [21, 83, 85]. Нарушение мукоцилиарного клиренса и хроническое воспаление дыхательных путей увеличивают восприимчивость к инфекции [70]. Однако, влияние бронхиальной астмы на тяжесть COVID-19 остается дискуссионным. Во многих исследованиях доказано наличие циркулирующих провоспалительных белков (HGF, CXCL9, MCP-3, IL-6, IL-8, CXCL10, TNF и др.) в плазме крови у пациентов с ХОБЛ в сравнении со здоровыми [82, 85]. Наличие хронического системного воспаления очевидно способствует высокому риску развития осложненных форм COVID-19 [90]. Патоиммунологические механизмы при ХОБЛ включают нарушение противовирусной функции CD8⁺ Т-лимфоцитов и изменение выработки интерферонов и хемокинов [21, 49, 63, 122]. Ещё один вероятный фактор высокого риска осложненных форм при заболеваниях дыхательной системы нарушение - в обмене белков, выявленное у этих пациентов, связано с аномальной реакцией иммунной системы [21, 85, 90]. Таким образом, коморбидная патология пациентов оказывает значительное влияние на регуляторные механизмы иммунной системы [20, 160, 160]. В организме наблюдается дисрегуляция воспалительных каскадов,

что приводит к несбалансированному иммунному ответу на инфекционный агент [123, 148, 157]. Это, в свою очередь, способствует тяжелому течению новой коронавирусной инфекции.

Иммунологические особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с учетом возраста – важный фактор, определяющий тяжесть заболевания и исходы [19, 81]. Возрастные изменения иммунной системы, известные как «иммуностарение», влияют на врожденный и адаптивный иммунитет, делая пожилых людей более восприимчивыми к инфекциям и неспособными эффективно реагировать на вакцинацию [19, 24, 122]. Многочисленные исследования подтверждают, что пожилой возраст является основным фактором риска тяжелого течения COVID-19 [19, 24]. Мета-анализы показывают, что смертность от COVID-19 значительно возрастает с увеличением возраста, особенно после 60 лет [37, 158, 162].

Снижение функциональной и количественной активности иммунной системы (иммуностарение) с возрастом приводит к ослаблению и врожденного, и адаптивного иммунного ответа. Пожилые люди демонстрируют снижение активности NK-клеток, нарушение функции Т-клеток и снижение выработки антител [124, 158].

У пожилых людей часто наблюдается хроническое воспаление низкой интенсивности ("inflammaging"), которое может способствовать более выраженному цитокиновому шторму при COVID-19 [162].

Также пожилые люди чаще имеют сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания легких и почек, которые увеличивают риск тяжелых осложнений COVID-19. При этом данные об отдаленных последствиях новой коронавирусной инфекции на иммунитет пожилых, а также риски развития остаточных изменений в легких практически отсутствуют.

1.2. Влияние степени тяжести инфекционного процесса на напряженность иммунного ответа к SARS-CoV-2.

В условиях пандемии COVID-19 особое значение имеет изучение иммунного ответа на воздействие SARS-CoV-2, а также изучение иммунопатологических механизмов развития заболевания [39]. Понимание особенностей формирования иммунитета у переболевших имеет значимость для индивидуального подхода к диагностике и лечению заболевания.

SARS-CoV-2 принадлежит к β -коронавирусам и является родственником SARS-CoV-1, MERS-CoV. Вопрос о схожести формирования и длительности иммунитета у реконвалесцентов с SARS-CoV-2 остается открытым. Согласно многочисленным исследованиям у перенесших SARS-CoV-1 уже через 6 лет после заболевания IgG В-клетки памяти не обнаруживались, при этом Т-клеточный иммунитет сохранялся [36]. Обнаружение CD-8 к SARS-CoV-1 спустя 11 лет свидетельствует о стойком иммунитете [14, 36, 37].

При оценке гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 большинство исследований подтверждает обнаружение IgM,G в крови после 11 дня болезни. При этом самым ранним сроком было обнаружение на 5й день болезни лишь у 5% заболевших. При этом уровень IgA у 85% заболевших формировался уже на 10й день [36, 113].

Выявлены различия в формировании антител к SARS-CoV-2 от полного отсутствия до полного отсутствия независимо от давности заболевания. Есть работы, подтверждающие сохранение уровня IgG на прежнем уровне через 3 месяца, через 5-6 месяцев [93, 118]. Изучение длительности и напряженности клеточного и гуморального иммунитета сохраняет актуальность по сей день. Убедительных данных за влияние тяжести течения на формирование напряженности гуморального иммунитета в многочисленных исследованиях не выявлено [14, 32]. При оценке в динамике же клеточного иммунитета показаны различия среди пациентов при его формировании у большинства авторов. Согласно исследованию, на формирование клеточного иммунитета оказывает влияние тяжесть течения заболевания [55]. Изменение уровня CD-4 у

реконвалесцентов в течение 6 месяцев, ряд авторов отмечают корреляцию уровня CD-4 и IgA и G в первые 3 месяца исследования. При оценке корреляции уровня CD-8 с гуморальным иммунитетом связи не выявлено [17, 24, 107, 167].

По данным некоторых зарубежных авторов, которые длительно изучали иммунитет у пациентов с легкой степенью тяжести, а именно без интерстициальных изменений легких, через 1, 5, 6 и 12 месяцев после перенесенного COVID-19 наблюдается стойкий Т-клеточный иммунитет и антительного ответа в течение 1 года [62, 66, 102, 127]. Хотя уровень сывороточных антител снижался в течение первых 6 месяцев после клинического выздоровления, в последующие 6 месяцев уменьшение было более медленным [54, 67, 94, 136, 165]. Благодаря моделированию гуморального иммунного ответа подтвердилось предположение, что опосредованная антителами защита от тяжелого течения заболевания может поддерживаться в течение нескольких лет после инфекции даже после легкой формы заболевания [54, 95]. Кроме того, нейтрализующая способность сывороточных антител, по-видимому, в определенной степени сохранялась [25, 26, 87, 93, 131]. Данные британских ученых свидетельствуют о том, что серопозитивность антител к SARS-CoV-2 может быть короткой при тяжелых формах, вызванных этим вирусом [136]. Было показано, что существует связь между ранним Т-клеточным ответом и поздним уровнем антител [36]. Однако сила этой связи была весьма слабой, что соответствует данным других ученых (Taquet M, Dercon Q, 2021), полученным через 6 месяцев после клинического выздоровления [165]. В совокупности полученная информация указывает на сохранение Т-клеточного иммунитета даже после легкой формы SARS-CoV-2 и бессимптомной инфекции, что является лучшим предиктором долговременной иммунной памяти, чем первоначально измеряемые титры антител.

Эти данные, безусловно, имеют значимость для формирования иммунитета, однако не могут гарантировать полного исключения повторных случаев заражения SARS-CoV-2. Так же практически не изучены вопросы взаимовлияния дисбаланса некоторых параметров иммунитета на развитие изменений в организме реконвалесцента, в том числе легких, после перенесенного заболевания, что имеет

большое значение для здоровья работоспособного населения и снижения инвалидизации.

1.3. Патоиммунологические механизмы отдаленных последствий перенесенного COVID-19 у пациентов.

Объявление Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) о завершении пандемии COVID-19 не следует интерпретировать как констатацию полного исчезновения заболевания. При длительном наблюдении за пациентами после перенесенной новой коронавирусной инфекции обнаружено сохранение остаточных симптомов после COVID-19 [11, 22, 144]. Исследования, посвященные анализу частоты, продолжительности и предикторов данных феноменов, демонстрируют значительные расхождения в полученных результатах, что подчеркивает сложность и многогранность исследуемых процессов [22, 69, 82, 112]

В октябре 2020 года была предложена Классификация Национального Института Здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence - NICE, в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners 30 октября 2020) [58]:

- острый COVID-19 (до 4-х недель от начала заболевания);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (свыше 12 недель, не объясним альтернативным диагнозом, меняется со временем, рецидивирует, затрагивает различные органы и системы).

Постковидный синдром характерен для лиц, перенесших подтвержденный случай COVID-19, обычно через 3 месяца после выздоровления с симптомами длительностью не менее 2 месяцев при отсутствии других заболеваний [5, 9, 13].

Термин «долгий ковид» («LongCovid») подразумевает наличие симптомов от 4-х недель и более (нередко используется как синоним постковидного синдрома или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, 2020). Ряд ученых разделяют постковидный синдром и лонг-ковид, считая первый

осложнениями излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме [51, 68, 82].

Анализ литературных данных о постковидном синдроме свидетельствует о наличии устойчивого иммунного дисбаланса, который может проявляться в различных формах в зависимости от индивидуальных особенностей организма и тяжести перенесенного заболевания [5, 9, 13, 111]. В большинстве случаев отдаленные последствия COVID-19 обнаружены у пациентов с тяжелым течением, но и при легком течении выявлены проявления постковидного синдрома [107, 111, 122]. Этот патологический процесс характеризуется полиморфностью клинических проявлений, включающих персистирующую одышку, хроническую усталость, когнитивные дисфункции и разнообразные другие патологические состояния [2, 3, 17, 67, 72].

В связи с этим, исследование патоиммунологических механизмов формирования отдаленных последствий COVID-19 у пациентов с учетом их пола, возраста, сопутствующей патологии приобретает критическую значимость для разработки эффективных стратегий реабилитации и профилактики осложнений у пациентов, перенесших инфекцию.

При оценке данных иммунологических параметров у пациентов с Long Covid сохраняется высокий уровень воспаления и активированного иммунного ответа как минимум 8 месяцев после инфицирования [62, 127]. У них сильно активирован врожденный иммунитет, повышены 6 провоспалительных цитокинов и сигнальные белки [93, 136]. Вирус SARS-CoV-2 не обнаруживается, но иммунная система остается в состоянии повышенной активности.

Низкие уровни антител IgM и IgG увеличивают риск тяжелого постковидного синдрома (ПКС) [117, 136]. Разработанный алгоритм, учитывающий уровни этих антител, возраст, бронхиальную астму и пять симптомов новой коронавирусной инфекции, позволяет оценить риск ПКС [9].

При LongCovid иммунитет нарушается из-за появления аутоантител, атакующих собственные ткани [3, 9, 16, 99]. Их уровень растет, а антител против

активной фазы заболевания снижается. Раннее обнаружение аутоантител может служить биомаркером для прогнозирования LongCovid [23, 82, 97].

Изменение параметров клеточного и гуморального иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) сложный и динамический процесс, который продолжает активно изучаться.

Выделяют следующие основные патогенетические механизмы ПКС [82; 93]:

1. Иммунный дисбаланс за счет снижения параметров клеточного иммунитета в крови пациентов с COVID-19, дисрегуляция Т-клеточных реакций, что приводит к угнетению ликвидации воспалительных изменений в тканях органов;
2. Фиброзное ремоделирование легочной ткани, SARS-CoV-2-индуцированное за счет повышения активности трансформирующего фактора роста β (TGF- β);
3. отложение коллагена и деление фибробластов под действием гиперпродукции цитокинов IL-1, TNF- α ;
4. образование в дыхательных путях большого количества секрета с гиалуроновой кислотой за счет апоптоза нейтрофилов
5. нарушением синтеза и реутилизации легочного сурфактанта, а также его дефицит, за счет поражения альвеолоцитов II типа, что приводит к развитию ателектаза (дистелектазам) альвеолярных структур
6. повреждение эндотелия сосудов легких и нарушение кровообращения.

По данным Арутюнова Г.П., Воробьева П.А., постковидный синдром встречается у 10-35% амбулаторных пациентов [2, 10], достигая 80% случаев у пациентов в исходе тяжелых форм COVID-19 [4]. У 63% пациентов через 6 месяцев после выписки из стационара отмечались повышенная утомляемость и мышечная слабость. Причем, в отличие от обычной усталости, астения не уменьшается после отдыха, что приводит к снижению работоспособности и значительному ухудшению качества жизни [112].

Клеточный иммунитет, представленный Т-лимфоцитами (CD-4+ и CD-8+) играет важнейшую роль в контроле не только течения острого периода

коронавирусной инфекции, но и формирования долгосрочной защиты [113, 117]. Раннее образование лимфоцитов, способных распознавать антигены, связано с ослаблением вирусной нагрузки и снижением тяжести заболевания [55]. В то же время, недостаток Т-клеток памяти может усиливать воспалительный процесс, способствовать развитию цитокинового шторма и приводить к дальнейшему повреждению органов и тканей. [47, 117].

Мнение ученых о напряженности иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 неоднозначно. Научно доказано, что выраженность клеточного и гуморального иммунитета у выздоровевших после COVID-19 имеет прямую зависимость от тяжести течения заболевания [16, 39]. Так, по мнению британских ученых, у пациентов с легким течением COVID-19 не происходит активации гуморального иммунитета, только клеточного [54, 94]. А у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 происходит формирование обоих звеньев иммунитета [122, 124, 150]. Другие ученые, напротив, в ходе исследований наблюдали сохранение в течение 6-8 месяцев зрелых и цитотоксических Т-лимфоцитов у пациентов, как при легком, так и тяжелом течении COVID-19 [62, 74]. О длительности сохранения иммунитета и напряженности так же нет однозначного ответа [25, 39].

Вероятно, неоднородность в подходах к сохранению иммунологических изменений у реконвалесцентов после COVID-19 обусловлена недостаточной интеграцией в исследовательские модели данных о формировании остаточных структурных и функциональных изменений в легочной ткани [8, 26]. Эти остаточные изменения, включая фиброз, воспалительные процессы и дисфункцию альвеолярных клеток, могут существенно влиять на постковидный иммунный ответ и общее состояние пациента [42, 95].

Кроме того, необходимо учитывать, что выраженность постковидного синдрома напрямую коррелирует с исходным уровнем иммунокомпетентности пациента [16, 28, 39]. Индивидуальные особенности иммунного статуса, такие как уровень антител, активность Т-клеточного иммунитета и состояние врожденной иммунной системы, могут значительно модифицировать клиническую картину и течение постковидного периода [70, 117].

Патогенез полиорганных поражений при COVID-19 многообразен и взаимосвязан. Во-первых, прямое цитопатическое действие вируса на тропные клетки, во-вторых, повреждающие действие цитокинов, третий фактор-нарушение системы гемостаза [12, 119]. Высокая распространенность дыхательной недостаточности в исходе новой коронавирусной инфекции, необходимость искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелым течением заболевания способствует развитию отдаленных легочных осложнений, в том числе «пневмофиброза» [18, 42, 43].

«Фиброз» подразумевает отложение компонентов внеклеточного матрикса, в том числе коллагена, нарушением нормальной архитектоники легких. При COVID-19 патологические изменения легких, отличимые друг от друга - диффузное альвеолярное повреждение как в острой, так и в стадии организации, острые альвеолиты в виде диффузных поражений, очаги вирусно-бактериальной пневмонии с некротизирующим бронхиолитом и бронхитом [85, 90]. Морфологическая структура легких у реконвалесцентов COVID-19 изучена недостаточно.

Ряд авторов ведущую роль отводит повреждению эндотелиоцитов с последующим нарушением баланса вазодилатирующего и вазоконстрикторного взаимодействия, так называемой эндотелиальной дисфункции [4, 9, 88]. При нарушении системы гемостаза возникают явления гиперкоагуляции, гиперагрегации, угнетения спонтанного тромболизиса, повышенного слайджирования и тромбообразования. Подтверждением развитию данных механизмов являются посмертное обнаружение микротромбов в мелких легочных артериях, что характерно для диффузного альвеолярного повреждения при ОРДС [33, 95].

Создаются благоприятные условия для транслокации и накопления иммунных клеток. Актуальным патогенетическим звеном COVID-19 является иммунная дисфункция (дисрегуляция), в основе которой лежит синдром активации макрофагов [95, 143].

В подтверждение этой теории представлены многочисленные наблюдения [9, 95, 99, 119]. Согласно данным китайских ученых у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, прослеживается связь с гипериммунным ответом, стимулирующим моноцитарно-макрофагальную систему легких с массивным выбросом цитокинов [119]. Актуальна роль персистенции в крови IL-6, IL-8, IL-18, IL-1 β и TNF- α у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Риск летального исхода ассоциирован именно с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови. Важнейшим фактором, инициирующим ремоделирование и прогрессирование фиброза, считается TGF- β [129, 156, 161].

Широко описано в литературе влияние длительной гипоксии на развитие фиброза у реконвалесцентов тяжелых форм новой коронавирусной инфекции [129, 133].

Отечественные ученые на основании данных ретроспективного анализа зарубежных коллег предположили следующие патогенетические механизмы SARS-CoV-2 –индуцированного легочного фиброза [31, 42]. Важная роль отведена TNF- α , TGF- β , IL-6, что подтверждается повышением данных маркеров в сыворотке у пациентов с COVID-19. В литературе описаны случаи обнаружения биомаркеров фиброгенеза в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) через 24 часа после развития ОРДС [40, 42]. Данных оценки биомаркеров в сыворотке крови или БАЛ в динамике у реконвалесцентов не приводится.

Также отмечена роль несбалансированной кислородной поддержки на этапах стационарного лечения у пациентов с различными типами постковидного фиброза. В том числе механическая вентиляция, например, ИВЛ, как жизненно важная терапия при развитии ОРДС может усугубить повреждение [9, 11, 23].

Однако, представленные данные говорят лишь об инициирующих иммунных механизмах и их последствиях. В мировой сети представлены лишь единичные ретроспективные данные недолгосрочных наблюдений за реконвалесцентами. Остается открытым вопрос о том, почему у разных пациентов при наличии биомаркеров в крови на фиброзной стадии ОРДС ретикулярные изменения в

легочной ткани по КТ выражены в разной степени и могут исчезать в течение одного месяца.

1.4. Патоиммунологические механизмы развития пневмофиброза при других вирусных инфекциях.

Вопрос развития легочного фиброза, а также провоспалительных механизмов пролонгации изменений легких давно интересует ученых. Первые упоминания в мировой сети относятся к 80-м годам. Уже тогда ряд авторов провели оценку иммунологических паттернов диффузных заболеваний легких: цитокины, участвующие в локальном повреждении (IL-1,8, моноцитарный хемотаксический белок -1 (MCP-1), TNF- α); цитокины, участвующие в образовании сосудов, репарации поврежденных участков (фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста – бета (TGF-beta) и основной фактор роста фибробластов (b-FGF)) [64, 75, 83, 89, 104, 118, 121].

Наиболее хорошо аспекты формирования фиброза легких в исходе вирусных инфекций изучены на примерах гриппа, MERS-CoV, SARS-CoV [56, 88, 134].

Зарубежные ученые оценивали в динамике 3, 6 месяцев отдаленные последствия гриппа со стороны легочной системы у пациентов с тяжелым течением заболевания. Качество жизни у реконвалесцентов оценивали в сравнении: функциональные критерии (тест с 6 минутной ходьбой), рентгенологическая оценка степени поражения легких в динамике. В результате исследования после оценки основных триггеров развития фиброза в разных группах (использование в лечении кортикостероидов, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, наличие и длительность использования аппарата ИВЛ и др.) привели данные, свидетельствующие о восстановлении у большей части исследуемых в течение 6 месяцев после выписки из больницы [67, 165, 166].

Группа китайских ученых оценили механизмы развития легочного фиброза, индуцированного такими вирусами, как Т-клеточного лейкоза человека (HTLV), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус

Эпштейна-Барра (ВЭБ), мышинный γ -герпесвирус 68 (MHV-68), вирус гриппа, вирус птичьего гриппа, ближневосточный респираторный синдром (БВРС)-КоВ, тяжелый острый респираторный синдром (SARS)-CoV и SARS-CoV-2 [48, 56].

При изучении цитомегаловирус-индуцированного фиброза легких привели прямую зависимость степени фиброза и прирост титра антител IgG, ведущую роль в активации механизма отводят фактор роста соединительной ткани (CTGF), TGF и TGFR1 [104, 140, 153].

При гриппе, вызванном вирусом H1N1, развитие фиброза имеет мультифакторную природу: агрессивная фибробластическая активность, возникающая в ответ на массивное поражение легочной ткани и гипоксию, высокий уровень TNF- α , коррелирующий с длительностью гипоксии, независимая от других факторов роль TGF- β в стимулировании пролиферации фибробластов с последующим ростом соединительной ткани [80, 98, 134]. Однако данных о прогрессировании фиброза легких после перенесенного гриппа А изучены недостаточно [29, 134].

Понимание механизмов фиброобразования в легочной ткани необходимо для своевременной диагностики и лечения патологии в индивидуальном порядке. Возможность раннего прогнозирования пневмофиброза позволила бы снизить инвалидизацию населения, улучшить качество жизни пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [99, 104, 125].

Актуальность и клиническая значимость иммунологических аспектов развития прижизненных осложнений заболевания в виде фиброза изучается многие годы.

Наиболее распространенной формой интерстициальных пневмоний в зарубежных странах является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) с ежегодной регистрацией свыше 40 тыс. новых случаев [64, 89]. С учетом гиподиагностики данного заболевания можно предположить, что официально смертность от данного заболевания занижена во всех странах. Основной причиной смерти от ИЛФ является прогрессирование болезни. В качестве пускового триггера может выступать любой вирусный, бактериальный, лекарственный агент,

важна длительная персистенция повреждающего фактора в организме человека. В результате возникающего дисбаланса профибротических медиаторов (CTGF, TGF- β , PDGF, VEGF, FXa) и антифибротических медиаторов (PGE₂, GHF, INT-g) возникает пролиферация избыточного матрикса с развитием ремоделирования легочной ткани [61, 89, 104, 140, 153]. Лечение, направленное на уменьшение легочного воспаления (глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты), оказалось неэффективным при понимании механизмов развития легочного фиброза, вызвав интерес к препаратам с антифибротическим эффектом [133, 154].

1.5. Роль основных цитокинов в развитии фиброзоподобных изменений в легких.

Цитокины - группа белков, которые нужны клеткам в качестве медиаторов для внутри- и межклеточной передачи сигналов. Цитокины вовлечены в развитие многих заболеваний. Изменение синтеза различных групп цитокинов может помочь отдифференцировать развитие аллергических, аутоиммунных и инфекционных реакций в организме человека. При этом разные цитокины могут провоцировать развитие схожих реакций [98, 137].

Из литературных источников известно, что в регуляции процессов фиброзоподобных изменений легочной ткани участвуют следующие цитокины: ИЛ-6, 8, TNF- α , TGF- β [89, 104, 140].

ИЛ-6- один из широко изучаемых факторов благодаря широкому спектру свойств.

Устойчивое нарушение регуляции ИЛ-6 вызывает начало и развитие различных аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [20, 21, 28]. ИЛ-6 стимулирует В-клетки-2, что индуцирует выработку антител активированными В-клетками. В сочетании с TGF- β , ИЛ-6 предпочтительно индуцирует дифференцировку наивных CD4-положительных Т-лимфоцитов в Th17-лимфоциты, ингибирует TGF- β -индуцированное развитие регуляторных Т-клеток. Как следствие, дисбаланс Th17/Treg может вызывать начало и

прогрессирование аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [129, 140, 153, 156, 155].

В патогенезе синдрома цитокинового шторма при COVID-19 большое значение придается именно IL-6 [30, 39]. Исследователи фиксируют повышение уровня IL-6 у пациентов. Было проведено сравнение уровней IL-6 у пациентов с осложненным и неосложненным течением COVID-19 [94, 129, 134, 138]. К первой группе относились пациенты, требующие госпитализации, пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом, и те, которым при госпитализации устанавливалось тяжелое или критическое течение заболевания. У тяжелобольных пациентов уровни IL-6 в сыворотке крови были 2,9 раза выше, чем у пациентов с неосложненным течением заболевания [10, 12, 94, 107]. Американские ученые выявили значительное повышение уровня IL-6 у пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими [81]. В литературных источниках подробно описывается роль IL-6 в острую фазу заболевания, единичные данные о повышении цитокина у тяжело болевших пациентов представлены в исследованиях через 3 месяца [30, 67]. Однако, с учетом многообразных функций интерлейкина, в отсутствии клинико-анатомической характеристики исследуемой группы сложно судить о его конкретной роли в развитии фиброзных изменений в легких.

У здоровых людей IL-8 в крови не определяется. Интерлейкин-8 это важный активатор. Эти хемокины активно продуцируются альвеолярными макрофагами в результате воспаления легочной ткани [139]. При респираторном дистресс-синдроме обнаруживаются в большом количестве в бронхоальвеолярной жидкости, его уровень тесно коррелирует с тяжестью заболевания и является прогностическим маркером летального исхода [81, 107, 161]. Большинство исследований связано с изучением роли сывороточного IL-8 в развитии ХОБЛ, пневмокониозы и др [21, 157]. При коронавирусной инфекции IL-8 отводится особая роль в развитии цитокинового шторма, как у взрослых, так и у детей. Уровень хемокинов коррелирует с увеличением нейтрофилов периферической крови, развитию септических осложнений при COVID-19 [158, 168]. В результате исследований выявлена положительная тенденция IL-8 у пациентов с

фибротическими изменениями легочной ткани, однако литературные данные подтверждающие прогрессирование легочного фиброза при наличии в плазме крови IL-8, отсутствуют [28, 31, 138].

Фактор некроза опухоли α – цитокин, который в основном вырабатывается клетками иммунной системы, а именно моноцитами и макрофагами [139].

TNF- α - белок воспаления, который регулирует апоптоз и пролиферацию клеток как при острых, так и при хронических процессах, провоспалительный медиатор врожденного иммунного ответа [140, 141]. Этому белку отведена ведущая роль в развитии крайне-тяжелой формы COVID-19 и «цитокинового шторма» при данном заболевании благодаря стимуляции секреции воспалительных цитокинов [134, 149]. М.Р. De Bergeetal выявили роль TNF- α при птичьим гриппе: с одной стороны, способствует инфицированию вирусом гриппа H5N1, с другой стороны, вызывая секрецию IL-1, приводит к ликвидации вируса [56, 86, 105]. При ротавирусной инфекции роль TNF- α пока не ясна, однако установлено его мощное, генетически обусловленное противовирусное действие [34, 71]. TNF- α участвует в контроле восприимчивости к хронической инфекции, обусловленной вирусом гепатита В. При вирусном гепатите С обнаружены деструктивные воспалительные эффекты TNF- α наряду с его противовирусным действием [34]. Он играет важную роль в репликации вируса герпеса, способствуя проникновению вируса в мозг. TNF- α участвует в патогенезе заболеваний, вызванных бактериальными возбудителями, например, влияет на тяжесть течения пневмоний и их прогноз, на эффективность антибиотикотерапии. При туберкулезе уровень сывороточного TNF- α существенно выше у больных, чем у неинфицированных [34]. При сепсисе может наблюдаться падение уровня TNF- α в крови, что угрожает развитием септического шока [34]. Важно проверять его уровень в динамике у септического больного для коррекции терапии [20, 44, 96].

Трансформирующий фактор роста - β продуцируется эпителиоцитами слизистой оболочки бронхов, обладает антипролиферативным, регенерирующим, иммунорегуляторным действием. Уровень TGF тесно коррелирует с тяжестью течения бронхиальной астмы и ХОБЛ [20, 21, 157]. TGF способствует активации

фибробластов с выработкой коллагена I, III, VII типа, способствуя утолщению базальной мембраны и сужению просвета сосудов микроциркуляторного русла, снижению ФЖЕЛ и нарушения качества жизни [129, 140]. Развитие окислительного стресса формирует дисбаланс протеиназно-антипротеиназной системы с последующей перестройкой легочной ткани [88, 99]. TGF- β 1 играет ключевую роль при заболеваниях печени не только в развитии фиброза, но и в поддержании иммунного гомеостаза. Хроническое повреждение печени приводит к активации звездчатых клеток печени и усилению ими продукции различных цитокинов, в том числе TGF- β 1, который в свою очередь стимулирует звездчатые клетки и гепатоциты, приобретающие свойства миофибробластов и продуцирующие белки экстрацеллюлярного матрикса, что в результате ведет к развитию фиброза [92, 104].

1.6. Прогностическая роль клинико-иммунологических параметров крови у пациентов COVID-19.

С ростом числа заболевших в мировой сети появилось все больше данных о прогностических маркерах тяжелого течения коронавирусной инфекции, в том числе летальных исходов [138, 149, 168].

Наибольшую ценность представляют воспалительные маркеры, такие как СРБ, ферритин, D-димер, IL-6 [28]. Повышение уровня таких белков в крови на ранних стадиях заболевания свидетельствует о высоком риске неблагоприятного исхода. Также высокой специфичностью в ранней диагностике тяжелых форм коронавирусной инфекции обладают биомаркеры повреждения органов. Например, повышенный уровень ЛДГ ассоциирован с тяжелым повреждением легких при COVID-19 и летальным исходом [28, 81].

Выраженная и устойчивая лимфопения (особенно CD-4, CD-8 Т-лимфоциты) является одним из наиболее последовательных прогностических маркеров смертности, так как отражает нарушение иммунного ответа и неспособность контролировать вирусную инфекцию [45, 105, 149].

Возможным инициирующим звеном тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов считаются не столько хронические заболевания, сколько низкая напряженность иммунитета. У пожилых пациентов выявлены лимфопения, снижение содержания регуляторной популяции Т-клеток, уменьшение функциональной активности иммунокомпетентных клеток [116, 125, 160]. Возраст влияет на CD4⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, функцию В-клеток и приводит к дисбалансу ответа иммунитета на вирусные инфектанты [19, 21, 37, 125, 160]. Сверхпродукция цитокинов Th2 лимфоцитами приводит к пролонгированному воспалительному иммунному ответу.

В мировой сети представлены данные о предикторах осложненного течения COVID-19. Так, высокий риск смертности выявлен среди лиц мужского пола, что связано с гендерными различиями адаптивного и врожденного иммунитета, более низким числом CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов у мужчин и сниженным по сравнению с женщинами гуморальным иммунитетом [13, 23, 70, 93, 111].

Несмотря на то, что большинство пациентов выздоравливают после COVID-19 без значительных последствий, у значительной части развиваются остаточные изменения в легких [2, 9, 11, 42]. Улучшение качества жизни работоспособного населения является актуальной проблемой системы здравоохранения. Необходимость своевременной диагностики долгосрочных осложнений COVID-19 имеет колоссальную значимость в наше время для снижения риска развития дыхательной недостаточности, качества жизни в целом.

Имеющихся в мировой сети данных о предикторах развития остаточных изменений в легких после COVID-19 недостаточно на настоящее время. Среди известных выделяют: клинические (тяжелое течение, ИВЛ, длительность госпитализации, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, длительный кислородзависимый период), рентгенологические (обширное поражение легких по шкалам КТ, организуемая пневмония по КТ) [31, 42, 120]. Однако, в большинстве случаев факторы оценены в остром периоде без индивидуальной комплексной оценки иммунитета и изменений в легких [119, 120, 133, 154]. Важно учитывать, что прогностическая ценность биомаркеров может варьироваться с

учетом возраста, пола, промежутка времени. Часть авторов выделяет ведущую роль длительной персистенции биомаркеров в крови, как основному повреждающему фактору легочной ткани [9, 55, 60, 97].

В настоящее время достаточно подробно описаны клинические, лабораторные и инструментальные характеристики течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у разных категорий пациентов с учетом степени тяжести [6, 8, 12, 28, 107, 108, 111, 124]. При этом в мировой литературе представлено мало данных о клинико-иммунологических особенностях течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с учетом поражения легочной ткани [30]. Накоплена значительная научная база, подтверждающая влияние вируса SARS-CoV-2 на развитие постковидного синдрома [2, 3, 5, 9]. Однако, данных о клинико-лабораторных паттернах остаточных изменений в легких после новой коронавирусной инфекции недостаточно.

Исследование некоторых параметров клеточного и гуморального иммунитета, цитокинов у пациентов с COVID-19 в острой фазе заболевания, особенно в зависимости от объема поражения лёгких, а также их изменение в катамнезе и влияние на формирование остаточных изменений в лёгочной ткани у переболевших людей представляет большой научный интерес, в том числе для прогнозирования риска развития изменений в лёгких.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнялась на базе ГАУЗ «Оренбургской областной клинической инфекционной больницы» г. Оренбурга и научно-исследовательского центра Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего Образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ (протокол №360 от 02.06.2025). Обследуемые пациенты были подробно проинформированы о ходе исследования, применяемых методах, возможности отказа от участия в исследовании. Все пациенты были обследованы в разгаре заболевания с последующим периодическим клиническим мониторингом (через 3, 6 и 9 месяцев после выписки из стационара).

2.1. Общая характеристика клинических групп

В проспективное когортное исследование были включены 81 пациент с подтвержденным диагнозом COVID-19 методом полимеразной цепной реакции к SARS-CoV-2 со слизистой носоглотки средней степени тяжести в соответствии с классификацией Временных методических рекомендаций. Были изучены некоторые клинико-иммунологические особенности течения COVID-19 у пациентов, которые проходили лечение в стационаре ГАУЗ ООКИБ в Оренбурге в период с 2021 по 2022 года. После выписки из стационара пациентам проведено периодическое динамическое обследование реконвалесцентов через 3, 6 и 9 месяцев.

Под термином фиброз легких (пневмофиброз) считали наличие на компьютерной томограмме легких остаточных изменений после перенесенной коронавирусной (вирусной) пневмонии и отсутствие разрешения ранее определяемых очагов изменений в легких через 6 месяцев на КТ ОГК [88, 143, 143].

Он проявляется в виде неправильного утолщения междольковой перегородки и сетчатого рисунка с тракционным бронхоэктазом на компьютерной томографии грудной клетки [75, 83]. Описанный процесс типичен для фиброза легких после острого повреждения легких, подобного тем, которые возникают при тяжелом

остром респираторном синдроме (ТОРС) с диффузным повреждением альвеол, острой фибринозной и/или организующей пневмонии [75, 88].

Критерии включения пациентов:

- информированное добровольное согласие больного на участие в исследовании, подтвержденный методом ПЦР к SARS-CoV-2 из носоглотки случай COVID-19 средней степени тяжести, наличие результатов КТ органов грудной клетки в остром периоде заболевания и в анамнезе;

- мужчины и женщины в возрасте от 21 до 87 лет;

- госпитализация в стационар ГАУЗ ООКИБ в стадии разгара заболевания (5-8е сутки);

Критерии невключения:

- наличие в анамнезе почечной, печеночной, сердечно-легочной недостаточности в стадии декомпенсации на догоспитальном этапе;

- наличие у пациента положительного результата на ВИЧ-инфекцию;

- отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;

- наличие пневмофиброза в остром периоде COVID-19.

Критерии исключения:

- появление опасных для жизни состояний, осложнений или заболеваний, которые соответствовали критериям невключения;

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или его отсутствие на одном из этапов, в том числе смерть.

Исследование состояло из трех этапов. На первом этапе пациенты (n=81) со средней степенью тяжести COVID-19 разделены на три группы сравнения с учетом объема поражения легких: первая группа- КТ-1- минимальный объем поражения на КТ до 25% (n=33), вторая группа- КТ-2- средний объем поражении легких от 25% до 50 % (n=23), третья группа - КТ-3 – значительный объем поражения легочной паренхимы 50 % до 75% (n=25).

Клинические проявления COVID-19 у пациентов различных возрастных групп показали значительное разнообразие, обусловленное гетерогенностью

иммунологического статуса, наличием коморбидных состояний и общим уровнем соматического здоровья [6, 8, 18, 19]. Эти факторы оказывают комплексное влияние на патогенез, течение и исход инфекционных процессов, что требует детального анализа и учета при разработке терапевтических стратегий и профилактических мероприятий. Для детального анализа динамики COVID-19 был проведен комплексный статистический анализ с учетом возрастного фактора. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 21 до 84 лет, с учетом классификации Всемирной организации здравоохранения (2025) оценивались особенности течения COVID-19 у лиц молодого и среднего возраста (от 18 до 59 лет, n=35, B1) и лиц пожилого и старческого возраста (от 60 до 87 лет, n=27). Также были проанализированы особенности течения COVID-19 с учетом гендерной принадлежности.

Для изучения динамики изменения иммунитета в зависимости от выраженности остаточных изменений в легких после перенесенного COVID-19, а также оценки влияния некоторых параметров иммунитета на развитие пневмофиброза после выписки из стационара все пациенты были стратифицированы на три подгруппы: 1 подгруппа - Ф0 (n=19) — отсутствие остаточных изменений, 2 подгруппа – Ф1 (n=20) — перибронховаскулярный тяжистый пневмофиброз (ПТФ), 3 подгруппа – Ф2 (n=14) — остаточные изменения по типу "сотового легкого" с учетом результатов описания КТ легких через 3 и 6 месяцев.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

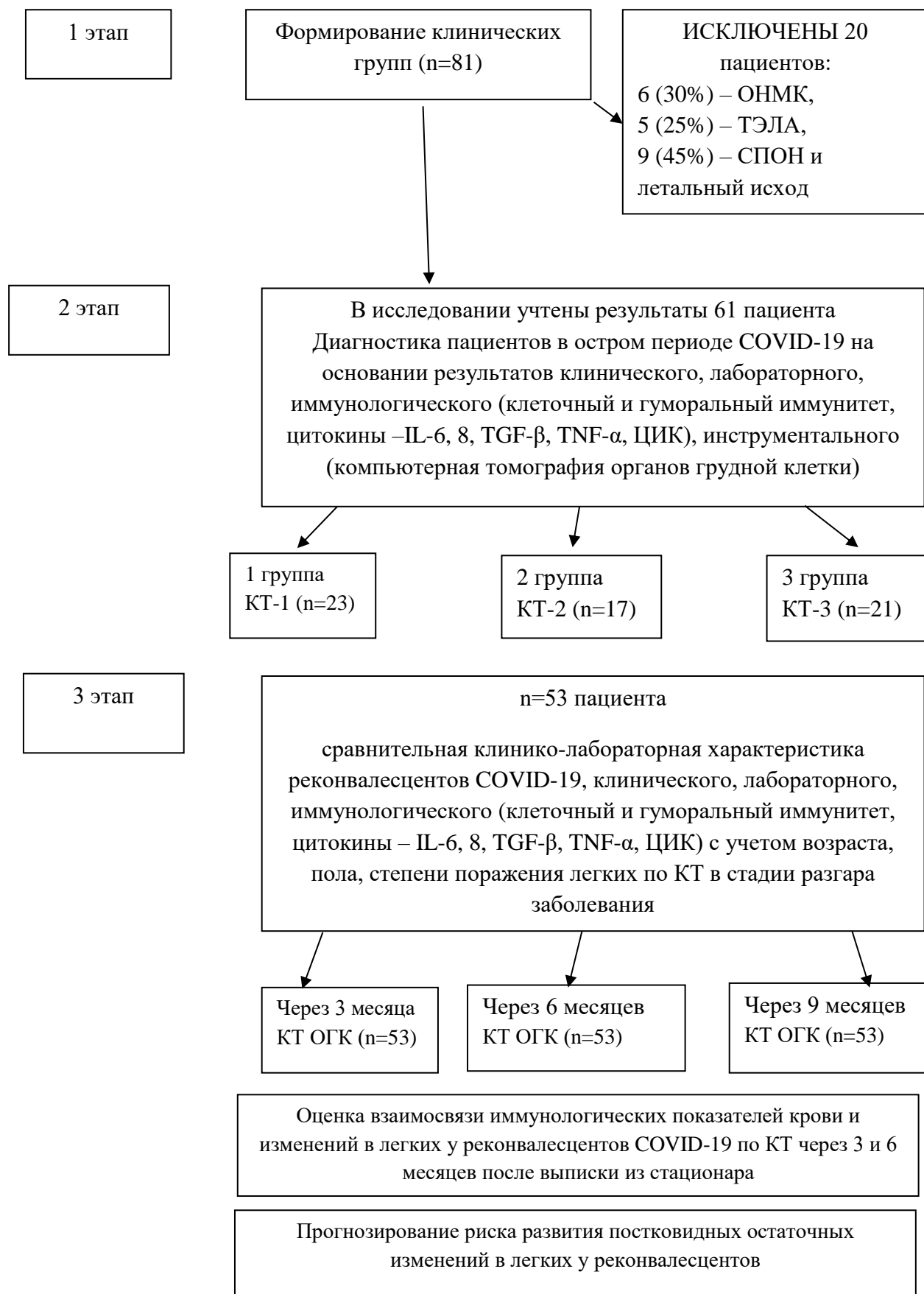


Рисунок 2.1. –Дизайн исследования

На втором этапе в остром периоде заболевания были оценены клинические, биохимические и физикальные данные в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» на момент лечения в стационаре. Выявлены некоторые маркеры клеточного иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19), уровень иммуноглобулинов классов А, специфических IgM и IgG к антигену SARS-CoV-2 методом ИФА, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержание цитокинов (IL-6, 8, TNF- α , TGF- β).

В ходе проведения первого и второго этапов из исследования исключены 20 пациентов: из них 11 по причине развития осложнений на этапе госпитализации (6 (30%) – ОНМК, 5 (25%) – ТЭЛА), 9 пациентов (45%) - в связи с развитием СПОН и летальным исходом, и 8 пациентов не явились на второй этап. Таким образом, на первом и втором этапе были учтены результаты обследований 61 пациента для выявления клинико-иммунологических особенностей течения острого периода заболевания COVID-19.

На третьем этапе проведена сравнительная клинико-лабораторная характеристика реконвалесцентов COVID-19 (n=53): через 3 месяца, 6 месяцев и 9 месяцев после выписки из стационара в взаимосвязи с поражением легких в разгаре заболевания и учетом развития постковидных остаточных изменений в легких.

Всем пациентам проведено КТ легких в разгаре заболевания, перед выпиской из стационара и в динамике через 3 месяца после выздоровления (N=53). У пациентов с остаточными изменениями после перенесенной вирусной пневмонии (далее пневмофиброз по тексту) на КТ ОГК проводилось повторное исследование через 6 месяцев (n=32).

Для определения степени поражения лёгких использовалась «эмпирическая» визуальная шкала, которая позволяет оценить примерный объём уплотнённой лёгочной ткани (таблица 2.1.).

Таблица 2.1. – Адаптированная «эмпирическая» шкала оценки поражения легких

Объем поражения обоих легких, выявленный визуально (%)	Степень поражения легких
0-25%	1 (минимальный объем/распространенность)
26-50%	2 (средний объем/распространенность)
51-75%	3 (значительный объем/распространенность)
>75%	4 (субтотальный объем/распространенность)

Объем выполненных исследований представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.2. - Количество проведенных исследований.

Наименование исследования	n
Общеклинический анализ крови	220
Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, СРБ, ЛДГ)	1980
Показатели гемостаза (D-димер, фибриноген, АЧТВ, ПТИ)	880
Показатели воспалительного ответа (ЦИК, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β)	1100
Показатели клеточного и гуморального иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19, IgA, IgM и IgG к SARS-CoV-2)	1540
Компьютерная томография органов грудной клетки	209
Всего:	5940

Характеристика групп пациентов представлена в таблицах 2.3 и 2.4. Группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту. Достоверных различий с учетом пола нет.

Таблица 2.3 – Сравнительная характеристика пациентов разных двух возрастных групп с учетом степени поражения легких в разгаре COVID-19.

Показатель		Общая выборка	1 группа КТ-1 (n =23)	2 группа КТ-2 (n=17)	3 группа КТ-3 (n=21)	Р
Пол	Мужской	36	13	9	14	0,48
	Женский	25	10	8	7	
Возраст		52,4±17,6	44±15	54,1±13,9	55,2±13,8	0,038
В1		26	15	11	8	
В2		17	8	6	13	

Таблица 2.4 – Сравнительная характеристика реконвалесцентов двух возрастных групп с учетом степени поражения легких через 3, 6 и 9 месяцев после выписки из стационара.

Показатель		Общая выборка	1 группа КТ-1 (n =18)	2 группа КТ-2 (n=17)	3 группа КТ-3 (n=18)
Возраст		52,4±17,6	44±15	54,1±13,9	55,2±13,8
Пол	Мужской	24	9	9	12
	Женский	19	8	8	6
В1		26	11	12	8
В2		17	6	6	10
Ф1		20	8 (4(В1)+4(В2))	9 (4(В1)+5(В2))	3 (В1)
Ф2		14	0	4 (3В2+1В1)	10 (9(В2)+1(В1))
Ф0		19	10	4	5

Все пациенты получали стандартное лечение COVID-19 в соответствии с временными методическими рекомендациями.

В качестве контроля были использованы нормативные значения иммунологических показателей, разработанные в проблемной лаборатории по изучению механизмов естественного иммунитета ОрГМУ [25].

2.2. Методы исследования и статистической обработки полученных данных

2.2.1. Инструментальные методы диагностики

Каждый пациент, поступивший в госпиталь с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, обследовался секционным сканером Canon Aquilion LB (TSX-201A).

Параметры работы рентгеновской трубки томографа, были следующими: напряжение – 300 В, максимальное поле обзора при сканировании до 70,0 см, время одного оборота трубки 0,5 секунды. Выполняли топограмму с последующим спиральным сканированием без внутривенного контрастирования (нативная фаза) срезами толщиной 1,0 мм и шагом стола 1,0 мм. Положение пациента – лежа на спине с задержкой дыхания на вдохе.

Из всего массива полученных изображений для изучения структур органов грудной клетки были выбраны пять аксиальных (горизонтальных) МСКТ-грамм на уровне средин масс тел позвонков с ThIII по ThXII, обеспечивающих возможность сопоставительного анализа.

Методика морфометрии.

При анализе томограмм учитывали пол и возраст пациентов, локализацию и размеры поражения легких, объем легких исходный и в динамике заболевания, кардиоторакальный индекс, плотность легочной ткани по шкале Хаунсфилда, толщина плевры, размеры бронхолегочных лимфатических узлов. Обработку компьютерных томограмм проводили с помощью программ просмотра изображений Ovium и RadiAnt в формате DICOM.

Измерения были проведены с помощью электронной линейки в программе «RadiAnt», предназначенной для просмотра изображений в формате DICOM

получаемых при компьютерной томографии. Метрическая единица измерения – миллиметр.

2.2.2. Иммунологические методы исследования

Материалом для иммунологического исследования была венозная кровь, взятая из локтевой вены у группы людей в динамике заболевания, на этапах реконвалесценции. Пробирки с кровью транспортировали в лабораторию в специальных контейнерах для биоматериала не позже двух часов с момента забора. В крови определяли: общее количество лейкоцитов, лимфоцитов (Woyum A., 1968), нейтрофилов, моноцитов, показатели функциональной активности моноцитов и нейтрофилов, маркеров клеточного иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19), уровень иммуноглобулинов классов А, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержание цитокинов (IL-6, 8, TNF- α , TGF- β) уровень специфических IgM и IgG к антигену SARS-CoV-2.

2.2.3. Определение общего количества лейкоцитов периферической крови

С целью подсчета общего количества лейкоцитов использовался автоматический гематологический анализатор.

2.2.3.1. Подсчет лейкоцитарной формулы периферической крови

Для подсчета процентного соотношения различных видов лейкоцитов (лейкоцитарной формулы крови) микроскопически сухие, фиксированные и окрашенные по Романовскому- Гимзе мазки с выделением следующих форм лейкоцитов: нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и прочие клетки. Просчитывали 100 лейкоцитов, затем определяли процент лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов.

2.2.3.2. Метод оценки внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови с помощью НСТ-теста.

Определение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов проводили с помощью НСТ-теста в соответствии с методиками, описанными в справочнике «Медицинские лабораторные технологии и диагностика» под редакцией А. И. Карпищенко (1999).

НСТ-тест применялся в двух вариантах: спонтанном (базальном) и индуцированном (стимулированном). Спонтанный НСТ-тест проводили следующим образом: в пробирку с 0,2 мл крови добавляли 0,1 мл 0,2% раствора НСТ («Renal», ВНР) в 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4), инкубировали в течение 30 минут при температуре 37°C, затем, для остановки реакции, к реакционной смеси добавляли 3 мл 0,1 Н соляной кислоты и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут, надосадочную жидкость сливали, а осадок помещали на предметное стекло, высушивали, фиксировали метанолом и окрашивали 0,1% водным раствором сафранина в течение 5 минут. При микроскопии с увеличением $90\times 10\times 1,5$ подсчитывали общий процент клеток, восстанавливающих НСТ (активность НСТ-теста), и интенсивность реакции его восстановления, для чего все НСТ-позитивные клетки делили на 3 группы: 1 группа-гранулы деформазана занимают объем цитоплазмы менее $1/3$ площади ядра клетки, 2 группа - гранулы деформазана занимают объем более $1/3$ площади ядра, 3 группа – гранулы занимают площадь, превышающую размеры ядра. Коэффициент интенсивности высчитывали по формуле: $k = (n_1\times 1+n_2\times 2+n_3\times 3) / 100$, где n_1 , n_2 , n_3 – количество клеток 1, 2 и 3 групп, соответственно.

С целью определения показателей индуцированного НСТ-теста в пробирку с 0,2 мл крови и 0,1 мл 0,2% раствора НСТ добавляли 20 мкл взвеси монодисперсного полистирольного латекса с диаметром частиц 1,7 мкм в концентрации 1×10^9 частиц/мл, после чего реакция и учет результатов производились вышеуказанным способом.

2.2.3.3. Метод определения иммунного статуса

Иммунный статус определялся по параметрам клеточного и гуморального иммунитета. Проведенный анализ иммунного статуса включал определение

показателей клеточного иммунитета: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+-маркеры лимфоцитов; параметров фагоцитоза; гуморального иммунитета: уровень иммуноглобулина IgA и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Определение количества лейкоцитов, лейкоформулу периферической крови проводили по унифицированной методике. Забор крови для иммунологического исследования осуществлялся в утренние часы, натощак. Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови на градиенте плотности фиколла («Pharmaciafinechemicals», Швеция) – верографина («Spofa»), $d=1,078$ г/см³ (A. Bouum, 1968). Полученную клеточную взвесь отмывали забуференным физиологическим раствором. Количественную оценку параметров клеточного звена иммунного статуса обследуемых проводили путем иммунофенотипирования субпопуляций клеток периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) с применением соответствующих моноклональных антител отечественного производства («Сорбент», Москва). Для определения содержания сывороточных иммуноглобулинов класса А, использовали метод радиальной иммунодиффузии (G. Mancini et al., 1965), основанный на взаимодействии в агаре сывороточных иммуноглобулинов различных классов (антигенов) с соответствующими моноспецифическими антисыворотками (антителами) с образованием колец преципитации. В опытах использовали моноспецифические антисыворотки, изготовленные НИИ вакцины и сывороток им. И.И. Мечникова. Реакцию учитывали через 24 часа для IgA. Расчет количества иммуноглобулинов проводили путем построения калибровочной кривой по диаметрам колец преципитации вокруг лунок с эталонной сывороткой, внесенной без разведения и в разведении в 2, в 4 и в 8 раз. На основе измерения колец преципитации вокруг исследуемых сывороток с помощью калибровочной кривой определяли содержание иммуноглобулинов в г/л. Определение фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови проводили в соответствии с методиками, изложенными в справочнике «Медицинские лабораторные технологии и диагностика» под редакцией А.И. Карпищенко (1999). Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови оценивалась путем определения

фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса по отношению к тест-культуре *St.aureus* и с помощью теста восстановления нитросинеготетразолия. Для оценки фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов периферической крови в мазках определяли процентное содержание фагоцитирующих клеток – фагоцитарный показатель (ФП) и поглотительную способность нейтрофилов - фагоцитарный индекс (ФИ) в отношении тест-культуры золотистого стафилококка (штамм 209-Р, ГКИ им. Л.А. Тарасевича). С этой целью к 0,5 мл гепаринизированной крови (25 ед гепарина на 1 мл крови) добавляли 0,5 мл 250 млн. взвеси бактерий и после 30- минутной инкубации при 37°С готовили мазки, которые фиксировали в смеси Никифорова и окрашивали синькой Мансона. В каждом мазке подсчитывали количество фагоцитирующих нейтрофилов на 100 сосчитанных клеток (ФП) и определяли среднее число микробных клеток, поглощенных одним активным фагоцитом (ФИ).

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови исследовали в реакции преципитации с раствором полиэтиленгликоля (Haskova et al., 1978).

2.2.4. Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью непараметрических методов анализа, так как распределение показателей не соответствовало нормальному. Для определения распределения результатов исследуемых параметров использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Производили подсчет показателей описательной статистики, а именно медиану, значения верхней и нижней квартилей. Исследование взаимосвязей между характеристиками осуществлялось с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r-коэффициент). Для сравнения двух групп использовался непараметрический метод U-критерия Манна-Уитни, для сравнения нескольких групп – критерий Крускала-Уоллиса. Сравнение зависимых 2х выборок в динамике заболевания проводилось с использованием непараметрического статистического критерия Уилкоксона, 3х – критерий Фридмана. Все расчёты проведены с использованием пакета программ «Statistica 10,0».

Кроме описательной статистики для обоснования и разработки прогнозирования были построены несколько математических моделей развития постковидного пневмофиброза; единая модель, включающая клинические и лабораторные показатели. Моделирование проводилось при помощи метода построения деревьев классификации.

Все статистические вычисления были выполнены с высокой степенью точности, соответствующей уровню значимости 0,05 и менее.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для выявления особенностей течения COVID-19 у пациентов были проанализированы результаты клинического, лабораторного, некоторые параметры клеточного и гуморального иммунитета, гемостаза, цитокинового профиля, компьютерной томографии легких пациентов.

3. Клинико-anamнестическая характеристика больных

Все пациенты поступали в стационар в период разгара заболевания. В среднем срок госпитализации составил $14,67 \pm 3,31$.

В клинической картине у пациентов преобладали синдромы: лихорадки, интоксикационный, катаральный, одышки, и симптомы: заложенности в грудной клетке, отсутствия запахов. В таблице 3.1 приведена сравнительная характеристика клинических проявлений по группам пациентов с разными изменениями в легких на компьютерной томограмме (КТ).

Таблица 3.1. – Клинические проявления COVID-19 в остром периоде среди разных групп наблюдения, % (абс).

Синдромы и симптомы	КТ-1 (n=23)	КТ-2 (n=17)	КТ-3 (n=21)	P
Лихорадка	96% (22)	100% (17)	100% (21)	<0,99
Интоксикационный	65% (15)	100% (17)	100% (21)	<0,048
Одышки	43% (10)	47% (8)	90% (19)	<0,0022
Катаральный	91% (21)	12% (2)	24% (5)	<0,0001
Заложенность в грудной клетке	26% (6)	88% (15)	100% (21)	<0,001
Отсутствие запахов	39% (9)	35% (6)	33% (7)	<0,64

Как видно из таблицы 3.1 и рисунка 3.1, существуют статистически значимые различия в клинической картине между группами. Так, интоксикационный синдром больше характерен для лиц с КТ-2 и КТ-3 ($p < 0,05$). Синдром одышки чаще

регистрировался в группе КТ-3 ($p < 0,01$). У пациентов с КТ-1 чаще встречается катаральный синдром ($p < 0,01$) (рисунок 3.1)

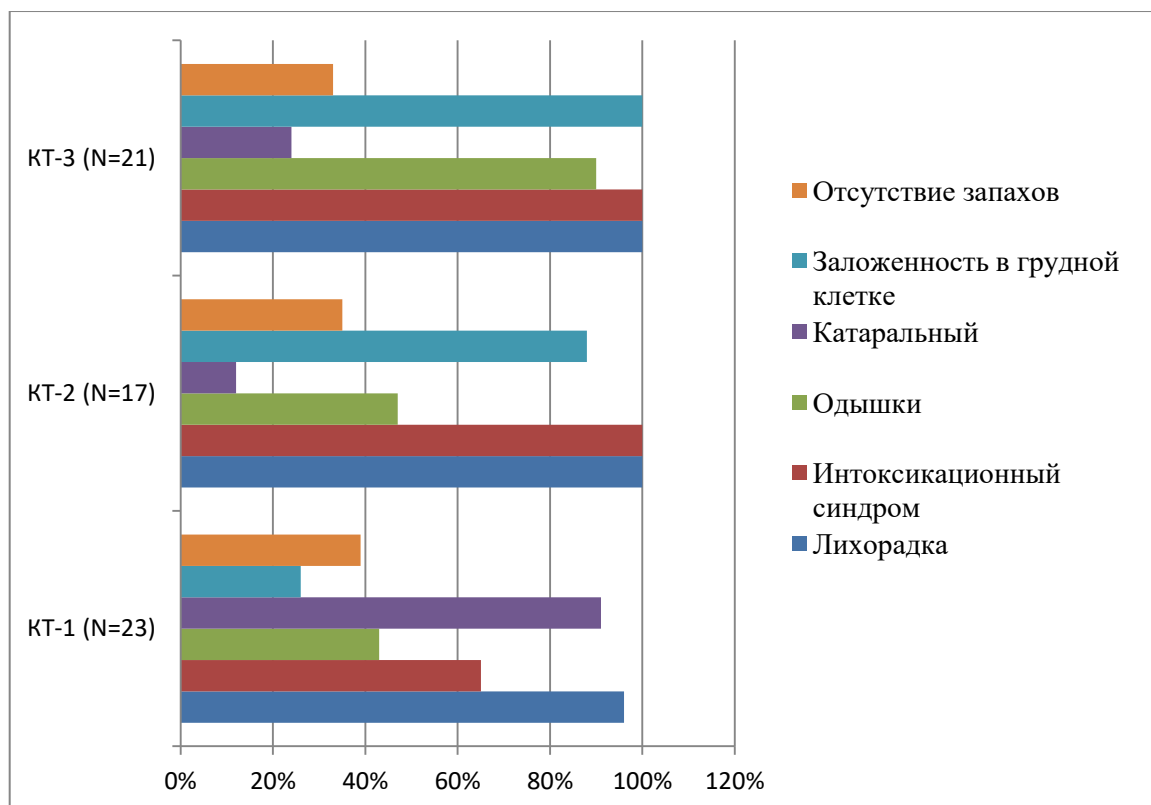


Рисунок 3.1. Клиническая характеристика пациентов

Результаты анализа коморбидного фона у исследуемых пациентов с COVID-19 представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Сравнительная характеристика коморбидного фона у пациентов COVID-19

Сопутствующие заболевания	КТ-1 (n=23)	КТ-2 (n=17)	КТ-3 (n=21)	P
Гипертоническая болезнь	4 (17%)	7 (41%)	7 (33%)	0,64
Рассеянный склероз	0	2 (12%)	0	0,78
Ожирение	2 (9%)	2 (12%)	5 (24%)	0,83
Хронический бронхит	1 (4%)	2 (12%)	2 (10%)	0,57

У пациентов с COVID-19 чаще всего наблюдались такие сопутствующие заболевания, как гипертоническая болезнь и ожирение. Ни одно из этих заболеваний не оказало статистически значимого влияния на тяжесть болезни ($p>0,05$).

Основные лабораторные показатели крови COVID-19 в трех группах пациентов представлены в таблице 3.3.

Анализ результатов исследования общеклинического анализа крови пациентов с COVID-19 у разных групп показал отсутствие достоверно значимых изменений исследуемых параметров. Показатели красной крови находились в пределах нормального референса. Тромбоцитопении у пациентов не зарегистрировано. Анализ изменений лейкоцитов и лимфоцитов таблице 3.6.

Таблица 3.3. – Лабораторные показатели COVID-19 у пациентов в остром периоде.

Показатели крови	КТ-1 (n=23)	КТ-2 (n=17)	КТ-3 (n=21)	P
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,23 [4,05; 4,78]	4,5 [3,9; 5,1]	4,05 [3,5; 4,2]	0,68
Гемоглобин, г/л	123,1 [109;131]	127,0 [115; 139]	131,0 [101; 135]	0,35
Тромбоциты, $10^9/л$	178,3 [165; 210]	234,6 [151; 270]	267,0 [149; 310]	0,09
Моноциты	8,12 [2;9]	6,75 [2; 7]	7,0 [2; 8]	0,22
Базофилы	0,57 [0,1 ;1,2]	0,71 [0,1; 0,9]	0,6 [0,1; 0,9]	0,71
Палочкоядерные нейтрофилы	3,95 [2; 5]	4,0 [3; 6]	5,2 [2; 6]	0,12
Сегментоядерные нейтрофилы	67,9 [59; 71]	73,54 [54; 81]	76,2 [61; 82]	0,07
СОЭ	15,0 [5; 21]	15,9 [12; 32]	16,5 [10; 35]	0,68

В таблице 3.4 представлен анализ биохимических параметров крови у пациентов с COVID-19. У всех пациентов наблюдаются схожие изменения в показателях: С-реактивный белок, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа.

СРБ - самый ранний белок острой фазы воспаления, вырабатываемый печенью. По данным литературы СРБ приобрел прогностическую значимость:

высокий уровень коррелирует с тяжестью заболевания, связан с риском осложнений и смертности у пациентов с COVID-19 [17]. Это не единственный фактор, определяющий течение COVID-19, он должен оцениваться в комплексе с другими клиническими данными и результатами анализов. У обследованных больных выявлен высокий СРБ – в 3,5 раза выше нормы у пациентов с КТ-1, в 6 раз – у пациентов с КТ-2, в 10 раз выше нормы у лиц с КТ-3. При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверно значимая связь СРБ со степенью поражения легких в остром периоде ($r=0,83$, $p<0,05$).

ЛДГ – это внутриклеточный фермент, который присутствует во многих тканях организма, включая легкие. При повреждении или разрушении тканей легких наблюдается повышение ЛДГ в крови. Так, самое высокое значение показателя зарегистрировано у лиц с КТ-3 – выше 2х норм ($p<0,05$).

Чрезмерная воспалительная реакция организма на вирус SARS-CoV-2 («цитокиновый шторм»), токсичность некоторых лекарственных препаратов, гипоксия могут приводить к повреждению различных органов, включая печень. Повышение АСТ по данным ряда авторов – относительно распространенное явление у пациентов с COVID-19 [1, 6, 17]. В нашем исследовании выявлен уровень АСТ больше 2-х норм у пациентов с КТ-2 и КТ-3 ($p<0,01$).

Таблица 3.4 - Некоторые биохимические показатели крови у пациентов COVID-19 разных групп

Показатели крови	КТ-1 (n=23)	КТ-2 (n=17)	КТ-3 (n=21)	P
Общий белок, г/л	61,3 [57; 65]	54,5 [51; 62]	53,0 [47; 59]	<0,89
Альбумин, г/л	45 [41;47]	41,2 [37; 45]	42,3 [35; 46]	<0,67
Общий билирубин, мкмоль/л	15,5 [7;17]	12,5 [6;19]	12,7 [9;21]	<0,81
АЛТ, Е/л	39 [16;41]	57,3 [41; 75]	58,9 [53; 97]	<0,15

АСТ, Е/л	30,5 [21;35]	81,3 [53; 112]	92,7 [57; 145]	<0,01
Мочевина, мкмоль/л	6,68 [6,1; 8,7]	7,1 [6,8; 10,1]	6,57 [5,4; 14,5]	<0,74
Креатинин, мкмоль/л	89,7 [69; 110]	94,5 [87; 113]	91,4 [89; 135]	<0,53
СРБ, мг/мл	17,8 [11; 21]	31,2 [15; 44]	54,5 [31; 57]	<0,05
ЛДГ, Е/л	339,5 [305; 450]	401,5 [375,5; 540]	535,1 [443; 794]	<0,05

D-димер в контексте COVID-19 также играет значительную роль в диагностике и прогнозировании заболевания. Повышенный уровень D-димера часто связан с тяжёлым течением COVID-19, развитием острого респираторного дистресс-синдрома и смертью [6, 10, 15, 81]. Однако D-димер не является специфичным только для COVID-19, его уровень может повышаться у пожилых людей, беременных и при других состояниях [81].

При COVID-19 нередко повышается концентрация фибриногена в крови. Этот показатель свидетельствует о степени воспалительного ответа организма на вирус, а также может указывать на повреждение сосудов и нарушения в системе свёртывания крови [15, 81]. Достоверность различий некоторых показателей гемостаза представлена в таблице 3.5.

У пациентов в остром периоде заболевания COVID-19 выявлено достоверное повышение некоторых показателей гемостаза (таблица 3.5). У больных с КТ-3 фибриноген 6,49 г/л на 30% больше нормы, D-димер 821,3 мкг/мл (в 1,5 раза больше нормы) ($p<0,05$). У пациентов с КТ-2 фибриноген на 26 % выше нормы – 5,37 г/л, D-димер - на 13% больше нормы ($p<0,05$).

Таблица 3.5 – Некоторые показатели гемостаза у пациентов COVID-19

Показатели крови	КТ-1 (n=23)	КТ-2 (n=17)	КТ-3 (n=21)	P
Фибриноген, г/л	3,31 [2,45; 3,71]	5,37 [3,8;5,9]	6,49 [4,8; 7,2]	<0,05
D-димер, нг/мл	225 [125; 287,5]	567,71 [466,2;742,7]	821, 32 [631,4; 1487,1]	<0,05

АЧТВ, сек	28,5 [22,4; 30,2]	22,43 [21,2;24,5]	22,1[20,3;25,1]	<0,1
ПТИ, %	96,1 [83,5; 101,4]	93,5 [81,9; 98,7]	93,31[80,1; 103,4]	<0,1

Клиническая картина COVID-19 в остром периоде существенно различается в зависимости от степени и характера изменений в легких по КТ. Интоксикационный синдром и одышка более выражены при более тяжелых изменениях легочной ткани (КТ-2 и КТ-3). Катаральный синдром доминирует при менее выраженных изменениях (КТ-1). Коморбидные заболевания, несмотря на частоту, не оказали значимого влияния на тяжесть поражения легких. Среди лабораторных показателей крови, таких как эритроциты, гемоглобин, моноциты, базофилы, СОЭ не выявлено существенных различий между группами, что требует дальнейшего исследования.

3.1. Характеристика изменений некоторых параметров клеточного иммунитета в крови у пациентов COVID-19 в остром периоде

У всех обследуемых проведен комплекс тестов «иммунный статус» периферической крови. Результаты представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. Некоторые показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде COVID-19

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	КТ-1 (n=23)	КТ-2 (n=17)	КТ-3 (n=21)	P
	Me [Q25-Q75]	Me [Q25-Q75]	Me [Q25-Q75]	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,87 [4,5-7,3]	5,8 [4,75-10,9]	5,85 [4,8-7,3]	0,89
Лимфоциты,%	19,5 [17-22]	15 [13-16]	11 [9,5-16,5]	0,0019
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,098 [0,806-1,72]	1,104 [0,71-1,53]	0,741 [0,47-0,87]	0,07
CD-3,%	35 [28-42]	30 [25-37]	24 [21-28,5]	0,03

CD -3, 10 ⁹ /л	0,399 [0,245-0,544]	0,27 [0,2-0,47]	0,16 [0,104-0,23]	0,02
CD-4,%	29 [26-35]	26 [15-30]	21 [20-22,5]	0,1128
CD-4,10 ⁹ /л	0,302 [0,214-0,568]	0,19 [0,15-0,37]	0,14 [0,098-0,198]	0,0928
CD-8,%	20 [19-25]	21 [20-22]	27,5 [26-29]	0,0050
CD-8,10 ⁹ /л	0,22 [0,16-0,33]	0,2 [0,15-0,34]	0,21 [0,12-0,24]	0,0050
CD-19,%	17,5 [11-19]	15 [12-18]	16 [13,5-17]	0,0156
CD-19,10 ⁹ /л	0,17 [0,12-0,22]	0,13 [0,079-0,26]	0,11 [0,074-0,14]	0,61
ФП, %	45 [39-50]	37 [30-40]	29 [28-30,5]	0,0033
ФИ, усл.ед.	4,8 [4,4-5,3]	5,7 [5,17-6,06]	3,5 [3,25-3,85]	0,0006
НСТ спонтанный,%	3,45 [2,0-3,8]	1,98 [1,68-2,34]	1,41 [1,14-1,62]	0,0036
НСТ стимулированный, %	26,9 [25,6-28,5]	34,5 [26,7-36,4]	22 [17,25-36,05]	0,0082
ЦИК, ЕД ОП	326 [298-398]	256 [235-375]	381,1 [362,7-403,2]	0,1930
IgA, г/л	1,1 [1,02-1,3]	2,27 [2,07-2,48]	2,47 [1,37-3,79]	0,0003
IgM, г/л	0,96 [0,9-1,036]	0,89 [0,67-1,09]	1,16 [1,1-1,35]	0,4461
IgG, г/л	3,78 [3,49-4,1]	4,02 [3,68-4,52]	3,87 [3-5,25]	0,2575
IL-6, пг/мл	14,3 [12,8-15,2]	73,24 [48,53-121,9]	103,6 [89,05-153,05]	0,001
IL-8, пг/мл	13,8 [12,3-20,7]	18,5 [13,6-34,5]	61,86 [41,7-105,07]	0,0258
TNF-α, пг/мл	10,4 [9,7-13,2]	31,83 [12,4-52]	110,5 [106,05-136,5]	0,0119
TGF-β, пг/мл	8650 [4500-17300]	35400 [2450-67500]	63350 [54775-70905]	0,0354
CD4/CD8	1,49 [1,05-1,8]	1,25 [0,68-1,47]	0,79 [0,7-0,86]	0,0030
Возраст	48 [36;65]	55 [41-61]	62,5 [58,5-66,5]	0,407619

Во всех трех группах выявлено снижение следующих клеточных популяций: абсолютных значений CD-3 (менее $0,39 \cdot 10^9$ /л при нормальных значениях 0,729-1,592 $\cdot 10^9$ /л), относительных значений CD-3 (менее 35%, при нормальном уровне 55-70%), относительных значений CD-4 (менее 29%, при нормальном референсе 35-50%), снижение НСТ -спонтанного, % (менее 3,45 % при нормальном уровне 4-10%).

В первой и третьей группах пациентов выявлено также снижение НСТ стимулированного % (менее 26,9, при нормальном уровне 30-60%).

У пациентов с умеренной и среднетяжелой пневмонией отмечено снижение абсолютного уровня CD-4, помимо относительного (менее $0,19 \cdot 10^9$ /л, при референсе 0,255- 0,796).

В группе пневмонией КТ-3 зафиксировано угнетение иммунной системы, выраженное в отношении значений CD-4/CD-8 (0,79 при норме 1,2-2,5*100%).

У всех пациентов в остром периоде заболевания выявлено повышение значений ЦИК, IL-6, 8, TNF- α , у пациентов третьей группы в 10 раз, а повышение TGF- β значимо возросло только у пациентов 2 и 3-й групп (при нормальных значениях менее 10 пг/мл).

3.2. Сравнительная характеристика показателей иммунитета в периферической крови в остром периоде с учетом степени поражения легочной паренхимы.

Для выявления закономерностей в распределении изучаемых лабораторных параметров был применен статистический метод Шапиро-Уилка.

Анализ теста Шапиро-Уилка показал наличие нормального распределения лабораторных показателей лишь 8 из 26 изучаемых параметров

- 1) Возраст ($W = 0,97387$, $p = 0,426$, Lilliefors $> 0,02$, $d = 0,09728$, $p > 0,02$),
- 2) CD3+% (К-С $d = 1,10268$, $p > .20$; Лиллиефорса $p > .20$ Шапиро-Уилка $W = 0,96680$, $p = 0,24422$)
- 3) CD4% (К-С $d = 0,08712$, $p > .20$; Лиллиефорса $p > .20$ Шапиро-Уилка $W = 0,98923$, $p = 0,95411$)

- 4) ФП % (К-С $d=,08696$, $p> .20$; Лиллиефорса $p> .20$ Шапиро-Уилка $W=,98385$, $p=,79682$)
- 5) НСТстим % (К-С $d=,10093$, $p> .20$; Лиллиефорса $p> .20$ Шапиро-Уилка $W=,97307$, $p=,40122$)
- 6) ЦИК Ед.ОП (К-С $d=,10178$, $p> .20$; Лиллиефорса $p> .20$ Шапиро-Уилка $W=,95012$, $p=,06023$)
- 7) IgM г/л (К-С $d=,07017$, $p> .20$; Лиллиефорса $p> .20$ Шапиро-Уилка $W=,98343$, $p=,78125$)
- 8) IgG г/л (К-С $d=,08248$, $p> .20$; Лиллиефорса $p> .20$ Шапиро-Уилка $W=,98063$, $p=,67244$)

В связи с тем, что распределение большей части выборки не соответствует нормальному, анализ проводили непараметрическими методами статистики.

Оценена корреляционная связь между показателями крови и степенью тяжести течения заболевания, со статистической значимостью менее 0,05.

Таблица 3.7.– Корреляционный анализ некоторых параметров иммунного статуса и тяжестью поражения легких

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	кор Спирмена (R)
	Лейкоциты, 109/л
Лимфоциты,%	-0,618725
Лимфоциты 109/л	-0,321004
CD-3,%	-0,448849
CD -3, 109/л	-0,456250
CD-4,%	-0,152056
CD-4,109/л	-0,295748
CD-8,%	-0,542250
CD-8,109/л	-0,528761
CD-19,%	0,488521

CD-19,109/л	-0,153984
ФП, %	-0,610967
ФИ, усл.ед.	-0,140605
НСТ спонтанный,%	-0,657926
НСТ стимулированный, %	0,076605
ЦИК, ЕД ОП	-0,018131
IgA, г/л	0,704602
IgM, г/л	0,268454
IgG, г/л	0,170693
IL-6, пг/мл	0,851427
IL-8, пг/мл	0,556342
TNF- α , пг/мл	0,708162
TGF- β , пг/мл	0,623677
CD4/CD8	-0,591585
Возраст	0,247236

В результате статистической обработки полученных данных была обнаружена прямая корреляция между степенью поражения легких и возрастом пациента, повышением уровня IL-6, 8, TNF- α , TGF- β .

В ходе дальнейшего анализа остальных параметров клеточного иммунитета была выявлена обратная зависимость между их значениями и степенью изменений легких по КТ. На прогрессирование поражения легочной ткани влияло снижение значений абсолютного и относительного числа лимфоцитов, относительного и абсолютного количества CD-3 Т-лимфоцитов, абсолютного и относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов, относительного количества В-лимфоцитов, фагоцитарного показателя, НСТ спонтанный.

Проведён сравнительный анализ между группами, характеризующимися средним и значительным объемом поражения легких, с применением рангового

непараметрического статистического U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимым уровнем при проверке гипотез считался $p < 0,05$ (таблица 3.8.).

Таблица 3.8. Сравнительная характеристика некоторых иммунологических параметров крови пациентов COVID-19 2 и 3 групп.

Показатели иммунного статуса у пациентов 2 и 3 групп в остром периоде и динамике	Z	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	-0,87463	0,381776
Лимфоциты,%	3,03645	0,002394
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,51158	0,608948
CD-3,%	1,41921	0,155838
CD -3, 10 ⁹ /л	1,27069	0,203840
CD-4,%	0,67660	0,498660
CD-4,10 ⁹ /л	0,80862	0,418734
CD-8,%	2,11231	0,034660
CD-8,10 ⁹ /л	2,12882	0,033270
CD-19,%	-0,87463	0,381776
CD-19,10 ⁹ /л	0,31355	0,753866
ФП, %	2,78892	0,005289
ФИ, усл.ед.	-3,77906	0,000157
НСТ спонтанный,%	2,72291	0,006471
НСТ стимулированный, %	-2,52488	0,011574
ЦИК, ЕД ОП	2,34335	0,019112
IgA, г/л	-5,03325	0,000000
IgM, г/л	0,61059	0,541471
IgG, г/л	-1,33670	0,181322
IL-6, пг/мл	-5,03325	0,000000
IL-8, пг/мл	-1,12217	0,261792

TNF- α , пг/мл	-2,52488	0,011574
TGF- β , пг/мл	-2,32685	0,019974
CD4/CD8	2,22783	0,025892
Возраст	-0,87463	0,381776

Были обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов, имеющих вторую и третью степени поражения легких: по относительному количеству лейкоцитов ($p < 0,05$), абсолютному и относительному количеству цитотоксических Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), фагоцитарного показателя и индекса, спонтанного и стимулированного теста с тетразолием синим.

Исследование динамики клеточного иммунитета позволило выявить ряд значимых закономерностей. У пациентов с КТ-3 в острой стадии заболевания в сравнении с другими группами наблюдалось достоверное снижение таких показателей, как относительное и абсолютное число лимфоцитов, относительное и абсолютное число CD-3 лимфоцитов, CD-4 Т-хелперов относительное и абсолютное число, фагоцитарного показателя, НСТ-спонтанного и индуцированного, соотношение CD-4/CD-8.

Среди 2 и 3 групп пациентов обнаружено достоверное различие острофазных белков IL-6 ($p < 0,01$), TNF- α , TGF- β ($p < 0,05$), уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,01$).

3.3 Сравнительный анализ параметров иммунного статуса у пациентов молодого и среднего возраста с учетом степени тяжести поражения легких при COVID-19

Если рассматривать в отдельности зависимость иммунологических параметров крови с учетом степени тяжести, то получаются следующие данные представленные в таблице 3.9.

Из данных таблицы видно сильную прямую корреляционную связь с уровнем IgA (более 0,7), IL-6 (более 0,8), умеренную связь с уровнем TNF- α , TGF- β (более 0,4).

Дальнейший анализ параметров крови выявил обратную корреляцию между их уровнем и тяжестью поражения легочной ткани. Уменьшение значений относительного и абсолютного количества лимфоцитов, CD-3, Т хелперов, соотношения CD4/CD8 выявлено при увеличении площади поражения легких.

Таблица 3.9 – Корреляционный анализ некоторых параметров иммунитета в периферической крови у молодых и средневозрастных лиц (B1) при COVID-19

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	кор Спирмена
	Лейкоциты, 10 ⁹ /л
лимф, %	-0,708207
лимф 10 ⁹ /л	-0,435323
CD3%	-0,543008
CD3 /л	-0,534277
CD19%	-0,413390
CD19/л	-0,431561
CD4%	-0,649924
CD4 абс	-0,650163
CD8%	0,475853
CD8 абс	-0,198661
ФП%	-0,676167
ФИ усл.ед.	0,086612
НСТ спонт%	-0,667540
НСТ стим %	-0,116906

ЦИК Ед.ОП	-0,249917
IgA г/л	0,725658
IgM г/л	-0,025961
IgG г/л	0,328844
CD4\CD8	-0,681392
ИЛ-6, пг/мл	0,882310
ИЛ-8, пг/мл	0,430882
TNF- α , пг/мл	0,510923
TGF- β , пг/мл	0,482355

В таблице 3.10 представлен результат сравнительного анализа между группами с минимальным, средним и значительным объемом поражения легких, выполненный с использованием рангового непараметрического теста Краскала-Уоллиса со статистически значимым уровнем $p < 0,05$.

Таблица 3.10. Сравнительный анализ некоторых параметров иммунитета в периферической крови у пациентов молодого и зрелого возраста с учетом степени изменения в легких по КТ.

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,89
Лимфоциты, %	0,0019
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,07
CD-3, %	0,03
CD -3, 10 ⁹ /л	0,02
CD-19, %	0,1128
CD-19, 10 ⁹ /л	0,0928

CD-4,%	0,0050
CD-4,10 ⁹ /л	0,0050
CD-8,%	0,0156
CD-8,10 ⁹ /л	0,61
ФП, %	0,0033
ФИ, усл.ед.	0,0006
НСТ спонтанный,%	0,0036
НСТ стимулированный, %	0,0082
ЦИК, ЕД ОП	0,1930
IgA, г/л	0,0003
IgM, г/л	0,4461
IgG, г/л	0,2575
IL-6, пг/мл	0,001
IL-8, пг/мл	0,0258
TNF- α , пг/мл	0,0119
TGF- β , пг/мл	0,0354
CD4/CD8	0,0030

Исследование общих тенденций в динамике параметров иммунитета представлены в таблице 3.9 и 3.10. Были выявлены однонаправленные изменения зрелых CD-3 и CD-4 лимфоцитов, коррелирующие со степенью поражения легких (рисунок 3.1.). Цитотоксические Т-лимфоциты снижены только у лиц первой группы. По данным литературы, достаточно частое явление в острой фазе COVID-19, однако CD8⁺ Т-лимфопения чаще ассоциируется с тяжелым течением заболевания и развитием ОРДС, чего нет в нашем исследовании у данной группы лиц. Иммунорегуляторный индекс достоверно снижен только в третьей группе.

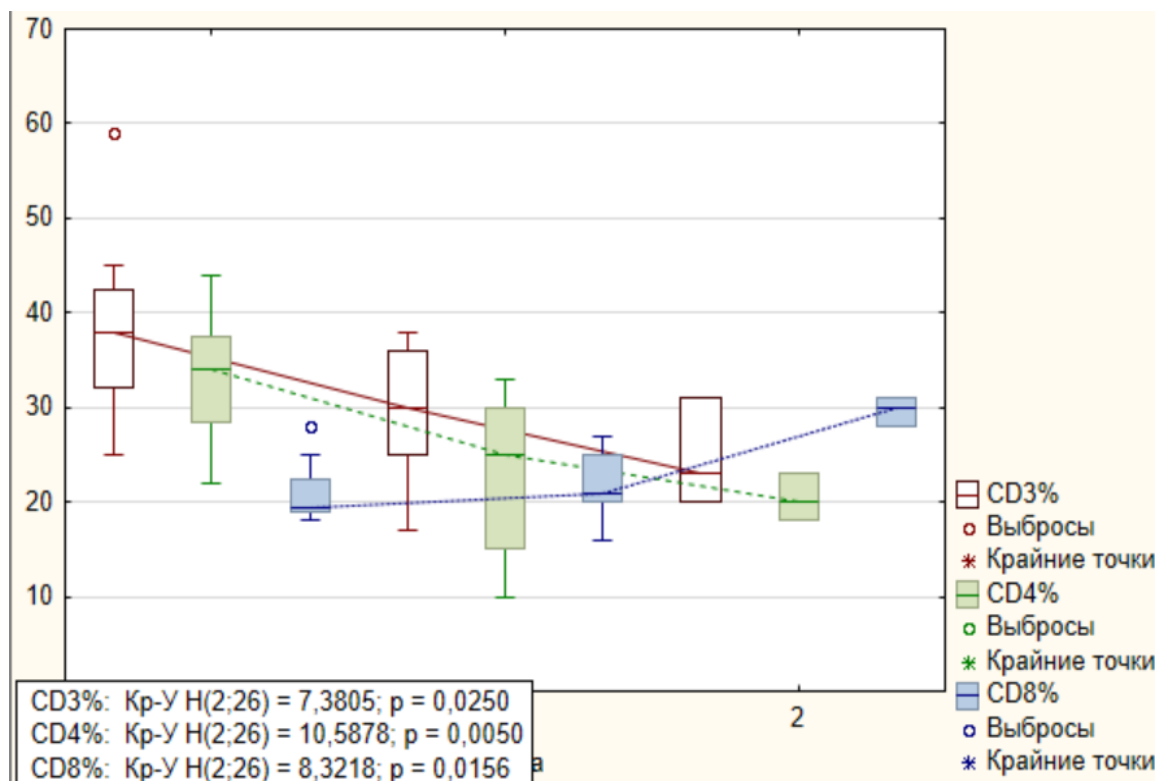


Рисунок 3.1. – Диаграмма размаха некоторых параметров клеточного иммунитета у лиц молодого и зрелого возраста по группам изменений легких по КТ

Таблица 3.11. Сравнительный анализ значений некоторых параметров иммунитета между группами изменений легких по КТ (абсолютные, относительные значения Me (Q25-Q75)) молодого и зрелого возраста.

	Группа 1 (КТ-1) n=23	Группа 2 (КТ-2) n=17	Группа 3 (КТ-3) n=21	P
Некоторые параметры клеточного иммунитета				
Лимф, %	20 [18,5-23,5]	15 [12-19]	10 [9-15]	<0,01
CD3+, %	38 [32-42,5]	30 [25-36]	23 [20-31]	<0,05
CD3, абс	0,44 [0,26-0,71]	0,27 [0,2-0,4]	0,14 [0,11-0,18]	
CD4+, %	34 [28,5-37,5]	25 [15-30]	20 [18-23]	<0,01
CD4, абс	0,43 [0,23-0,58]	0,19 [0,14-0,31]	0,13 [0,08-0,16]	<0,05

CD8+,%	19,5 [19-22,5]	21 [20-25]	30 [28-31]	<0,05
ФП, %	49,5 [42-50,5]	35,0 [29-39]	27,0 [25-29]	<0,01
ФИ, усл. Ед.	4,9 [4,35-5,5]	5,96 [5,2-6,2]	3,4 [2,8-3,5]	<0,01
НСТ спонт, %	3,7 [2,3-3,9]	1,98 [1,68-2,4]	1,51 [1,37-1,74]	<0,01
НСТ стим, %	27,3 [25,9-28,5]	32,6 [25,7-36,4]	15,6 [14,3-18,9]	
CD4+/CD8+	1,67 [1,28-1,95]	1,04 [0,68-1,5]	0,67 [0,64-0,74]	<0,01
Некоторые параметры воспалительного ответа				
IL-6, пг/мл	14,6 [12,9-15,8]	66,08 [42,3-121,9]	157,4 [109,1-167,8]	<0,01
IL-8, пг/мл	12,8 [12,1-20,1]	15,4 [6,2-67,4]	98,8 [69,6-154,3]	<0,05
TNF- α , пг/мл	10,1 [9,75-13,15]	24,6 [6,7-52,01]	155,4 [108,6-158,9]	<0,05
TGF- β , пг/мл	6190 [4365-15400]	34500 [1170-67500]	67710 [67300-74100]	<0,05
Некоторые параметры гуморального ответа				
IgA	1,09 [1,04-1,15]	2,09 [1,9-2,42]	1,98 [1,09-4,62]	<0,01

НСТ тест это лабораторный анализ, который используется для оценки нейтрофилов производить активные формы кислорода, играющие важную роль в уничтожении бактерий. Иммуносупрессия, возникающая при COVID-19 приводит к снижению функциональной активности нейтрофилов. Выявленное во всех трех группах сниженного спонтанного теста с тетразолием синим (норма 4,0-10,0%) свидетельствует о высоком риске присоединении бактериальной инфекции.

Для оценки активности заболевания были проанализированы уровни провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF- α и TGF- β (рисунок 3.2).

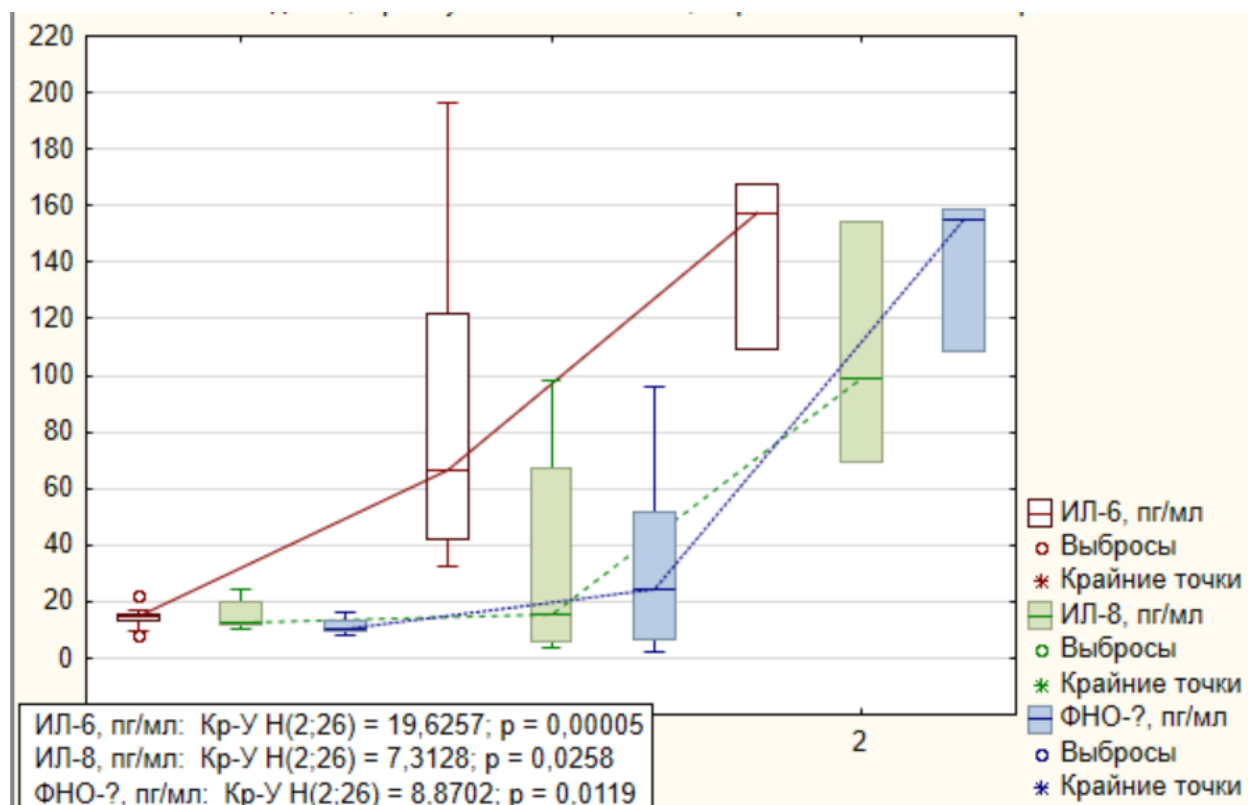


Рисунок 3.2. – Диаграмма размаха некоторых параметров воспалительного ответа у лиц молодого и зрелого возраста по группам

У пациентов из второй и третьей группы наблюдалось значительное повышение уровня ИЛ-6: более чем в 6 раз у второй группы и более чем в 15 раз у третьей группы ($p = 0,001$). Также было отмечено повышение уровня ИЛ-8 на 33% у пациентов второй группы и более чем в 9 раз у пациентов третьей группы ($p = 0,0258$).

Уровень TNF- α у пациентов второй группы были повышены более чем в два раза, а у пациентов третьей группы — более чем в 15 раз ($p = 0,0119$).

Уровень TGF- β повышен только у пациентов третьей группы на 48% от нормы. У пациентов первой группы повышены только ИЛ-6,8 до 2х норм ($p < 0,05$).

3.4. Сравнительный анализ параметров иммунного статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с учетом степени изменений легких при COVID-19

Рассмотрена корреляционная связь параметров иммунитета у группы лиц пожилого и старческого возраста в сравнении с минимальным, средним,

значительным объемами поражения легких таблица 3.12, статистическую значимость принимали с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Таблица 3.12. Корреляционные связи между степенью изменений в легких по КТ и исследуемыми параметрами крови у лиц пожилого и старческого возраста.

Показатели	Корр показатель Спирмена
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,014336
Лимфоциты, %	-0,469309
Лимфоциты 10 ⁹ /л	-0,244256
CD-3, %	-0,324756
CD -3, 10 ⁹ /л	-0,353391
CD-19, %	0,311762
CD-19, 10 ⁹ /л	0,006496
CD-4, %	-0,369270
CD-4, 10 ⁹ /л	-0,461227
CD-8, %	0,445100
CD-8, 10 ⁹ /л	-0,201381
ФП, %	-0,546752
ФИ, усл.ед.	-0,383508
НСТ спонтанный, %	-0,602283
НСТ стимулированный, %	0,232848
ЦИК, ЕД ОП	0,210476
IgA, г/л	0,638314
IgM, г/л	0,605442
IgG, г/л	0,045473
IL-6, пг/мл	0,743161
IL-8, пг/мл	0,720216
TNF- α , пг/мл	0,881419
TGF- β , пг/мл	0,750956
CD4/CD8	-0,444610

Из представленной таблицы прослеживается отрицательная корреляция с фагоцитарным показателем (более 0,5) и спонтанным тестом с тетразолием синим (более 0,6). Сильная положительная корреляционная связь с показателями прогрессирования заболевания - цитокинами IL-6,8, TNF- α , TGF- β . Таким образом,

повышение в крови данных цитокинов свидетельствовало о прогрессировании поражения легких, а значит отрицательной динамики заболевания.

Так же, при увеличении поражении легочной ткани отмечалось достоверное повышение следующих показателей гуморального иммунитета: IgA (более 0,6), IgM (более 0,6).

Результаты сравнительного анализа между группами пациентов, выполнены с использованием непараметрического показателя Краскела-Уоллиса со статистически значимым уровнем $p < 0,05$, представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13.– Сравнительный анализ между группами лиц старческого и пожилого возраста.

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	P
Лейкоциты, $10^9/л$	0,571
Лимфоциты, %	0,16
Лимфоциты $10^9/л$	0,18
CD-3, %	0,31
CD -3, $10^9/л$	0,24
CD-19, %	0,45
CD-19, $10^9/л$	0,60
CD-4, %	0,198
CD-4, $10^9/л$	0,16
CD-8, %	0,08
CD-8, $10^9/л$	0,32
ФП, %	0,08
ФИ, усл.ед.	0,016
НСТ спонтанный, %	0,041
НСТ стимулированный, %	0,3
ЦИК, ЕД ОП	0,06
IgA, г/л	0,014
IgM, г/л	0,02

IgG, г/л	0,98
IL-6, пг/мл	0,004
IL-8, пг/мл	0,0097
TNF- α , пг/мл	0,019
TGF- β , пг/мл	0,0103
CD4/CD8	0,15

В сравниваемых группах были выявлены достоверные различия по фагоцитарному индексу, IgA, IL-6, TNF- α , TGF- β . Как представлено в таблице 3.14, у пациентов третьей группы отмечается достоверно высокий уровень TNF- α , TGF- β , IL-6,8 в сравнении с группой второй. Достоверных различий по клеточному иммунитету среди групп пациентов с легким, умеренным и среднетяжелым поражением легких не выявлено.

Таблица 3.14. - Сравнительный анализ достоверно значимых параметров крови между группами пациентов (абсолютные, относительные значения Me (Q25;Q75)).

	Группа 1 (КТ-1) n=23	Группа 2 (КТ-2) n=17	Группа 3 (КТ-3) n=21	P
ФИ, усл.ед	4,55[4,5;4,9]	5,28[5,03;5,78]	3,7 [3,5;4,0]	<0,05
НСТ спонт, %	2,05 [2,0;3,4]	2,03 [1,74; 2,18]	1,15 [1,13;1,45]	<0,05
IgA, г/л	1,25[1,02;1,3]	2,58[2,27;2,9]	2,96 [1,57;3,62]	<0,01
IL-6, пг/мл	13,00[12,5;14,6]	85,76[58,72;150, 9]	96,7 [81,4;98,1]	<0,01
IL-8, пг/мл	18,6 [12,8;21,3]	23,9 [14,6;34,5]	44,9 [38,4;54,1]	<0,05
TNF- α , пг/мл	12,60[9,7;13,2]	41,43[25,73;59,6 4]	107,50[104,6;112,4]	<0,05
TGF- β , пг/мл	13175,00[7500;961 2]	38950 [33600;78300]	55700,00[53850;594 00]	<0,05

3.5. Сравнительный анализ параметров иммунитета в периферической крови у пациентов COVID-19 мужского пола.

По данным большинства исследований обнаружено более тяжелое течение COVID-19 у лиц мужского пола [70, 111]. Нами были оценены некоторые иммунологические особенности крови у лиц мужского пола с учетом степени изменений легких по КТ. Выявлена статистически значимая связь с объемом поражения легких по КТ представлена в таблице 3.15.

Таблица 3.15. Корреляционные связи между объемом поражения легких и исследуемыми параметрами у лиц мужского пола.

Показатели	Корр показатель Спирмена (степень поражения легких)	P
Возраст	0,228965	0,260544
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,090670	0,659574
Лимфоциты,%	-0,631531	0,000540
Лимфоциты 10 ⁹ /л	-0,366157	0,065812
CD-3,%	-0,450537	0,020901
CD -3, 10 ⁹ /л	-0,507127	0,008189
CD-19,%	-0,225761	0,267457
CD-19,10 ⁹ /л	-0,369818	0,062954
CD-4,%	-0,627416	0,000602
CD-4,10 ⁹ /л	-0,574866	0,002127
CD-8,%	0,574807	0,002130
CD-8,10 ⁹ /л	-0,075062	0,715534
ФП, %	-0,655143	0,000281
ФИ, усл.ед.	-0,264865	0,190998
НСТ спонтанный,%	-0,678114	0,000141
НСТ стимулированный, %	-0,103492	0,614886
ЦИК, ЕД ОП	0,109866	0,593149
IgA, г/л	0,688728	0,000100
IgM, г/л	0,336864	0,092415
IgG, г/л	0,210540	0,301894
IL-6, пг/мл	0,823993	0,000000
IL-8, пг/мл	0,642605	0,000400
TNF-α, пг/мл	0,701310	0,000066
TGF-β, пг/мл	0,600497	0,000000

CD4/CD8	-0,668350	0,000190
---------	-----------	----------

Достоверно значимая отрицательная корреляция выявлена с популяцией лимфоцитов и степенью тяжести заболевания. Таким образом, уменьшение количества относительного и абсолютного CD-3, CD-4 лимфоцитами, соотношения CD4/CD8 в периферической крови свидетельствует об отрицательной динамике инфекционного процесса. Так же высокие значения IgA, цитокинов (IL-6,8, TNF- α , TGF- β , пг/мл) в крови у пациента в остром периоде заболевания будут свидетельствовать о тяжелой форме заболевания.

Сравнительный анализ распределения показателей иммунитета среди групп пациентов по степени изменений легких по КТ представлен в таблице 3.16.

Таблица 3.16.-Сравнительный анализ между группами по степени изменений легких на КТ у лиц мужского пола.

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	P
Лейкоциты, 10^9 /л	0,69
Лимфоциты, %	0,005
Лимфоциты 10^9 /л	0,15
CD-3, %	0,08
CD -3, 10^9 /л	0,04
CD-19, %	0,38
CD-19, 10^9 /л	0,17
CD-4, %	0,0053
CD-4, 10^9 /л	0,01
CD-8, %	0,0033
CD-8, 10^9 /л	0,932
ФП, %	0,0043
ФИ, усл.ед.	0,0002
НСТ спонтанный, %	0,0032
НСТ стимулированный, %	0,23

ЦИК, ЕД ОП	0,59
IgA, г/л	0,0005
IgM, г/л	0,17
IgG, г/л	0,34
IL-6, пг/мл	0,0001
IL-8, пг/мл	0,0037
TNF- α , пг/мл	0,0008
TGF- β , пг/мл	0,011
CD4/CD8	0,0035

Таблица 3.17. Сравнительный анализ достоверно значимых параметров крови между группами по степени изменений легких на КТ у лиц мужского пола. (абсолютные, относительные значения Me (Q25; Q75)).

	Группа 1 (КТ-1) n=23	Группа 2 (КТ-2) n=17	Группа 3 (КТ-3) n=21	P
Некоторые параметры клеточного иммунитета				
Лимфоциты, %	20,0 [16;24]	15 [12; 16]	13,5 [10; 18]	0,005
CD -3, 10 ⁹ /л	0,43 [0,29;0,65]	0,22 [0,2; 0,47]	0,18 [0,14; 0,28]	0,04
CD-4, %	29 [26;39]	25 [15; 27]	21 [20; 23]	0,0053
CD-4, 10 ⁹ /л	0,46 [0,21;0,6]	0,17 [0,14; 0,37]	0,17 [0,13; 0,21]	0,01
CD-8, %	20 [19;25]	22 [20;25]	28 [27; 30]	0,0033
ФП, %	45 [40;50]	35 [27; 39]	29 [27; 29]	0,0043
ФИ, усл.ед.	4,9 [4,4; 5,3]	5,7 [5,24; 5,96]	3,5 [3,4; 4,0]	0,0002
НСТ спонтанный, %	3,4 [2,1; 3,9]	1,97 [1,68; 2,4]	1,48 [1,37; 1,74]	0,0032
IgA, г/л	1,07 [1,02;1,2]	2,35 [2,01; 2,69]	2,47 [1,17; 3,62]	0,0005
CD4/CD8	1,47 [1,17;1,95]	0,96 [0,68;1,43]	0,76 [0,67; 0,81]	0,0035
Некоторые параметры воспалительного ответа				
IL-6, пг/мл	15,1 [12,9;17,1]	78,5 [66,08; 150,9]	102,9 [81,4; 157,4]	0,0001

IL-8, пг/мл	14,5 [11,9; 20,7]	28,9 [13,7; 38,9]	61,86 [38,44; 98,8]	0,0037
TNF- α , пг/мл	10,7 [9,7;15,2]	46,01 [9,4; 59,6]	113,1 [104,6; 155,4]	0,0008
TGF- β , пг/мл	6730 [4500; 18200]	42500 [2450; 78300]	63350 [55700; 67710]	0,011

Из таблицы 3.17 видно, что значимые изменения выявлены у лиц 2 и 3-й групп за счет развития относительной лимфопении: во 2й группе – на 46% ниже нормального уровня, в 3й – на 40% ($p=0,005$). Снижено абсолютное количество Т-хелперов на 32% меньше нормы, так же снижены относительное количество Т-хелперов и зрелых Т-лимфоцитов. Фагоцитарный показатель достоверно снижен только у лиц 2 и 3й групп, при нормальном фагоцитарном индексе. Иммунорегуляторный индекс больше 1,0 только у лиц 1й группы. Обследуемые цитокины достоверно выше нормы, значение показателей коррелирует со степенью поражения легких.

3.6. Сравнительный анализ параметров иммунитета в периферической крови у пациентов COVID-19 женского пола.

При оценке значимости параметров крови на тяжесть течения заболевания у лиц женского пола с новой коронавирусной инфекцией выявлены свои закономерности, представленные в таблице 3.18.

Таблица 3.18 - Корреляционные связи между объемом поражения легких и исследуемыми параметрами у лиц женского пола.

Показатели	Корр показатель Спирмена (степень поражения легких)
Возраст	0,286678
Лейкоциты, $10^9/л$	0,023594

Лимфоциты,%	-0,641599
Лимфоциты 10 ⁹ /л	-0,282958
CD-3,%	-0,399699
CD -3, 10 ⁹ /л	-0,384015
CD-19,%	0,061780
CD-19,10 ⁹ /л	-0,256010
CD-4,%	-0,381114
CD-4,10 ⁹ /л	-0,464860
CD-8,%	0,362895
CD-8,10 ⁹ /л	-0,215587
ФП, %	-0,412737
ФИ, усл.ед.	0,060634
НСТ спонтанный,%	-0,607457
НСТ стимулированный, %	0,374598
ЦИК, ЕД ОП	-0,225831
IgA, г/л	0,768029
IgM, г/л	0,087582
IgG, г/л	0,080845
IL-6, пг/мл	0,882560
IL-8, пг/мл	0,410963
TNF- α , пг/мл	0,707829
TGF- β , пг/мл	0,613076
CD4/CD8	-0,404226

Выявлены сильные корреляционные связи положительные с уровнем IgA. При оценке значимости уровня цитокинов на тяжесть заболевания у женщин имели значимость уровень IL-6, TNF- α , TGF- β . Прогрессирование заболевания коррелировало со снижением относительного количества лимфоцитов. Достоверных различий по возрасту у лиц женского пола с учетом степени поражения легких по КТ не выявлено.

Таблица 3.19. -Сравнительный анализ между группами по степени изменений легких на КТ лиц женского пола.

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,89

Лимфоциты,%	0,0281
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,2017
CD-3,%	0,1316
CD -3, 10 ⁹ /л	0,0804
CD-19,%	0,721
CD-19,10 ⁹ /л	0,1495
CD-4,%	0,2099
CD-4,10 ⁹ /л	0,0679
CD-8,%	0,2553
CD-8,10 ⁹ /л	0,3284
ФП, %	0,2240
ФИ, усл.ед.	0,01
НСТ спонтанный,%	0,0334
НСТ стимулированный, %	0,1135
ЦИК, ЕД ОП	0,0138
IgA, г/л	0,0040
IgM, г/л	0,0563
IgG, г/л	0,9194
IL-6, пг/мл	0,0019
IL-8, пг/мл	0,1020
TNF- α , пг/мл	0,0149
TGF- β , пг/мл	0,0377
CD4/CD8	0,1628

Результаты сравнительного анализа между группами минимальной, средней и значительной степенью изменений легких по КТ женского пола с COVID-19 представлены в таблице 3.20. Достоверные различия выявлены в уровне фагоцитарного индекса, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулина А, воспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α).

Таблица 3.20. -Сравнительный анализ достоверно значимых параметров крови между группами по степени изменений легких на КТ у лиц женского пола (абсолютные, относительные значения Me (Q25;Q75)).

	Группа 1 (КТ-1) n=23	Группа 2 (КТ-2) n=17	Группа 3 (КТ-3) n=21	P
Некоторые параметры клеточного и гуморального иммунитета				
Лимфоциты,%	20,0 [16;24]	15 [12; 16]	13,5 [10; 18]	0,005
ФИ, усл.ед.	4,9 [4,4; 5,3]	5,7 [5,24; 5,96]	3,5 [3,4; 4,0]	0,0002
НСТ спонтанный,%	3,4 [2,1; 3,9]	1,97 [1,68; 2,4]	1,48 [1,37; 1,74]	0,0032
IgA, г/л	1,07 [1,02;1,2]	2,35 [2,01; 2,69]	2,47 [1,17; 3,62]	0,0005
Некоторые параметры воспалительного ответа				
IL-6, пг/мл	15,1 [12,9;17,1]	78,5 [66,08; 150,9]	102,9 [81,4; 157,4]	0,0001
TNF- α , пг/мл	10,7 [9,7;15,2]	46,01 [9,4; 59,6]	113,1 [104,6; 155,4]	0,0008
TGF- β , пг/мл	6730 [4500; 18200]	42500 [2450; 78300]	63350 [55700; 67710]	0,011
ЦИК, ЕД ОП	357 [256; 406]	243,5 [211,375]	448,8 [370,7; 526,9]	0,0138

В таблице 3.20. представлены значительные отклонения в процентном содержании лимфоцитов во всех трёх группах. У женщин показатели субпопуляции лимфоцитов не демонстрируют значимых различий в зависимости от распределения по группам. Анализ некоторых показателей воспалительного ответа показал, что у третьей группы они выше, чем у первой группы ($p < 0,05$).

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ЛЕГКИХ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

В результате анализа данных, полученных в острой фазе заболевания, были обнаружены статистически значимые различия в течении COVID-19 в зависимости от возраста и пола пациентов. Эти различия влияют на степень поражения лёгких, формирования иммунологического ответа и его длительность.

Было продолжено наблюдение за отдельными группами пациентов в течение трёх, шести и девяти месяцев после выздоровления для выявления особенностей течения постковидного периода с учетом возраста, пола и степени поражения легких по КТ.

4.1. Характеристика изменений отдельных показателей иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 через 3 месяца после выписки из стационара

Значения параметров крови у реконвалесцентов COVID-19 через 3 месяца после выписки из стационара с учетом степени поражения легких на компьютерной томограмме с указанием статистической значимости исследуемого показателя представлены в таблице 4.1.1. Содержание моноцитов, базофилов, эозинофилов значимо не отличалось в исследуемых группах по сравнению с нормальными значениями.

Таблица 4.1.1. Сравнительная характеристика некоторых параметров иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 через 3 месяца.

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	КТ-1 (n=18) Me (Q25-Q75)	КТ-2 (n=17) Me (Q25-Q75)	КТ-3 (n=18) Me (Q25-Q75)	P
Пол				0,58
Возраст	48 [29 -78]	55,00 [25-87]	62,5 [37-77]	0,24
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,1 [4,7-5,5]	5,20 [4,1-7,5]	3,55 [3-3,9]	0,000000
Лимфоциты, %	26,5 [13-39]	20 [16-29]	19 ,5 [16-25]	0,000000

Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,339 [0,66-2,03]	1,15 [0,74-1,43]	0,66 [0,56-0,9]	0,003205
CD-3, %	56,0 [46-49]	34 [24-45]	29 ,5 [27-33]	0,000000
CD -3, 10 ⁹ /л	0,767 [0,37-1,16]	0,35 [0,18-0,53]	0,20 [0,16-0,3]	0,032431
CD-19, %	19 ,5 [10-22]	18 [12-22]	19 ,5 [15-21]	0,000000
CD-19,10 ⁹ /л	0,26 [0,09 -0,41]	0,21 [0,1-0,27]	0,13 [0,09 -0,19]	0,000006
CD-4, %	38,5 [28-45]	25 [19 -33]	27,5 [26-33]	0,000000
CD-8, %	26 [23-32]	24 [21-33]	32 [30-43]	0,000000
CD-8,10 ⁹ /л	0,345 [0,21-0,48]	0,28 [0,16-0,44]	0,22 [0,18-0,28]	0,000150
ФП, %	40 [11-58]	37 [13-49]	34,6 [27,2-39 ,32]	0,000000
ФИ, усл.ед.	4 [2,7-5,9]	3,3 [2,9 -5,3]	2,9 0 [1,05-3,88]	0,000000
НСТ спонтанный, %	3,7 [0,3-10]	2,9 [1-6,7]	2,15 [1-4,12]	0,000000
НСТ стимулированный, %	30,5 [15-61]	34 [25,7-47,3]	39 ,3 [29 ,5-47,3]	0,000000
ЦИК, ЕД ОП	169 [119 -284]	19 5 [9 7-271]	307,3 [19 8,7-382,9]	0,000000
IgA, г/л	1,65 [0,89 -2,9 4]	1,07 [0,7-2,12]	2,42 [2,23-2,9 3]	0,166426
IgM, г/л	1,2 [0,6-1,9]	0,9 [0,6-1,4]	1,15 [0,69 -1,64]	0,011964
IgG, г/л	8,26 [6,8-10,1]	15,3 [9 ,5-17,6]	17,2 [15,4-18,2]	0,000000
IL-6, пг/мл	6,78 [1,5-14,6]	7,80 [1,7-33,7]	84,1 [43,5-138,2]	0,000043
IL-8, пг/мл	11,9 5 [5,4-26,7]	17,45 [2,6-48,3]	16,70 [5,6-35,3]	0,000000
TNF-α, пг/мл	2,4 [0,1-6,3]	5,60 [1,4-12,4]	3,8 [2,1-9 ,9]	0,000000
TGF-β, пг/мл	5630 [870-45000]	34300 [460-65700]	42585 [12300-83500]	0,000000
CD4/CD8	1,39 [1,03-1,9 6]	1,00 [0,64-1,25]	0,87 [0,74-0,9 1]	0,002282

Анализ показал, что наибольшие изменения иммунологических параметров крови выявлены у пациентов третьей группы. Установлено уменьшение абсолютных значений лейкоцитов, а также субпопуляций лимфоцитов. Снижение

абсолютного и относительного количества зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺ выявлено в группах со средней и значительной степенью поражения легких по КТ (2 и 3 группах). Сходно было и уменьшение абсолютного количества Т-хелперов у реконвалесцентов второй и третьей группы, при этом изменения коснулись и абсолютного количества CD4⁺ лимфоцитов. Количество цитотоксических Т-киллеров и В-лимфоцитов во всех группах находился в пределах нормальных значений.

Выявлено достоверное снижение фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса у реконвалесцентов со значительной степенью изменений легких по КТ (3 группа). Так же подтверждено снижение спонтанного НСТ-теста среди всех групп обследованных.

При оценке специфического иммунитета к SARS-CoV-2 определялось достоверное увеличение содержания IgG в 2-й и 3-й группах.

Содержание ЦИК сохраняется значимо выше нормы у реконвалесцентов через 3 месяца после перенесенного заболевания.

У всех пациентов через 3 месяца была оценена активность воспалительного ответа, за счет уровней IL-6, 8, TNF- α и TGF- β . В группах пациентов с минимальной и средней степенями поражения легких едва превысили нормальных значений только IL-8. Напротив, в группе со значительной степенью поражения легких по КТ (группа 3) повысились и IL-6 (свыше 5 норм), и IL-8 (свыше 1 нормы). Ключевую роль имеет низкий результат CD4⁺/CD8⁺ у реконвалесцентов из третьей группы.

Произведен поиск взаимосвязей между параметрами клеточного и гуморального иммунитета (критерий Спирмена), представлен в таблице 4.1.2

Таблица 4.1.2. Корреляционный анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета у всех обследуемых пациентов с COVID-19 через 3 месяца после выписки из стационара.

	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
CD-3,%	-0,129319	0,254513	-0,766137
CD -3, 10 ⁹ /л	-0,355542	0,244398	-0,785124
CD-19,%	-0,170817	0,119757	-0,091851
CD-19,10 ⁹ /л	-0,431201	0,182786	-0,473551
CD-4,%	0,085358	0,294917	-0,613003
CD-4,10 ⁹ /л	-0,270436	0,267009	-0,755900
CD-8,%	0,531768	0,211572	0,500159
CD-8,10 ⁹ /л	-0,298628	0,349638	-0,479139

Из таблицы 4.1.2. видно наличие достоверно значимой сильной отрицательной корреляционной связи клеточного иммунитета с количеством зрелых Т-лимфоцитов (CD-3), Т-хелперов (CD-4), положительная корреляционная связь с относительным количеством цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8). Выявлена также значимая средняя корреляционная связь между относительным количеством CD-8 и IgA, при которой с увеличением количества цитотоксических Т-лимфоцитов повышается уровень IgA.

Динамика изменений некоторых иммунологических параметров у реконвалесцентов через 3 месяца в сравнении с острым периодом представлена в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3. - Сравнительная характеристика параметров иммунитета в остром периоде и через 3 месяца после выздоровления.

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 3 месяца после выписки из стационара	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,60 [2,3-13,6]	5,00 [3-7,5]	0,001558
Лимфоциты,%	16 [9-38]	21,00 [13-39]	0,000001
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,92 [0,35-2,2]	1,18 [0,56-2,03]	0,218083

CD-3,%	30,00 [17-59]	37,0 [24-59]	0,000010
CD -3, 10 ⁹ /л	0,28 [0,07-1,0]	0,43 [0,16-1,16]	0,001113
CD-19,%	17,0 [8-20]	19,0 [10-22]	0,000035
CD-19,10 ⁹ /л	0,14 [0,028- 0,4]	0,19 [0,09-0,41]	0,004545
CD-4,%	26,0 [10-44]	29,0 [19-45]	0,000038
CD-4,10 ⁹ /л	0,21 [0,06-0,6]	0,31 [0,15- 0,91]	0,000010
CD-8,%	21,00 [16-31]	27,00 [21-43]	0,000000
CD-8,10 ⁹ /л	0,22 [0,09-0,5]	0,29 [0,16-0,48]	0,000000
ФП, %	38,00 [17-55]	37,0 [11-58]	0,894332
ФИ, усл.ед.	4,92 [2,8-6,7]	3,50 [1,05-5,9]	0,000001
НСТ спонтанный,%	2,00 [0,52- 3,9]	3,32 [0,3- 10,0]	0,001347
НСТ стимулированный, %	28,1 [14,3- 45,3]	34,0 [15-61]	0,008632
ЦИК, ЕД ОП	324,0 [208- 526,9]	186,0 [97-382,85]	0,000000
IgA, г/л	1,73 [0,9- 4,6]	1,70 [0,7-2,94]	0,184102
IgM, г/л	0,98 [0,44- 1,6]	1,10 [0,6-1,9]	0,090935
IgG, г/л	3,86 [2,4- 5,7]	10,1 [6,8- 18,2]	0,000000
IL-6, пг/мл	42,30 [7,8-196,5]	7,80 [1,5-138,2]	0,000000
IL-8, пг/мл	18,9 [3,5-154,3]	15,90 [2,6-48,3]	0,000375
TNF- α , пг/мл	16,3 [2,1-158,9]	3,90 [0,1-12,4]	0,000000
TGF- β , пг/мл	27300 [450- 112400]	28450,0 [460-83500]	0,115387
CD4/CD8	1,17 [0,44-2,3]	1,08 [0,64-1,96]	0,479949

Из таблицы 4.1.3. видно, что изменения коснулись большинства показателей клеточного иммунитета (количество лейкоцитов, относительное количество

лимфоцитов, абсолютное и относительное количество CD3, относительное и абсолютное количество CD4 лимфоцитов, относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов и цитотоксических Т –киллеров).

Через 3 месяца у реконвалесцентов выявлены достоверные изменения гуморального иммунитета, а именно повышение специфического уровня IgG.

Проведена оценка воспалительного ответа у реконвалесцентов через 3 месяца с анализом уровней IL-6, IL-8, TNF- α и TGF- β . У выздоровевших пациентов выявлено достоверное снижение уровня IL-6 до нормальных значений, уровень IL-8 сохранял через три месяца выше нормальных значений. Уровень TNF- α через 3 месяца достиг нормальных значений. TGF- β в пределах нормальных значений и через 3 месяца после выздоровления.

Результат соотношения CD4/CD8 находится в пределах нормальных значений в динамике заболевания.

Для полноты понимания течения постковидного периода был произведен сравнительный анализ параметров иммунитета у реконвалесцентов с учетом возрастных групп. Результаты представлены в таблице 4.1.4.

Таблица 4.1.4. - Сравнительная характеристика лиц молодого и среднего возраста в остром периоде и через 3 месяца после выписки

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 3 месяца после выписки	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,05 [2,3-12,5]	5,10 [3-7,5]	0,088819
Лимфоциты,%	17,50 [9-26]	24,00 [16-39]	0,000020
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,84 [0,345-2,0]	1,27 [0,57-2,03]	0,065571
CD-3,%	33,00 [17-59]	39,00 [27-59]	0,000162
CD -3, 10 ⁹ /л	0,29 [0,7-1,0]	0,47 [0,18-1,16]	0,001005
CD-19,%	17,00 [8-21]	18,00 [10-22]	0,009055

CD-19,10 ⁹ /л	0,15 [0,276-0,4]	0,21 [0,086-0,41]	0,009234
CD-4,%	27,50 [10-44]	30,00 [19-45]	0,001365
CD-4,10 ⁹ /л	0,24 [0,06-0,6]	0,34 [0,15-0,91]	0,003943
CD-8,%	21,00 [16-31]	25,00 [21-43]	0,000026
CD-8,10 ⁹ /л	0,20 [0,087-0,5]	0,31 [0,16- 0,48]	0,002843
ФП, %	39,00 [17-55]	37,00 [11-49]	0,525462
ФИ, усл.ед.	5,27 [2,8-6,7]	3,50 [1,048-5,9]	0,000043
НСТ спонтанный,%	2,22 [1,368-3,9]	3,50 [0,3-6,7]	0,045656
НСТ стимулированный, %	27,25 [14,3- 45,3]	32,55 [15-47,3]	0,047587
ЦИК, ЕД ОП	302,50 [208-497,4]	172,00 [97-326,87]	0,000008
IgA, г/л	1,72 [0,9-4,6]	1,50 [0,9-2,93]	0,297015
IgM, г/л	0,90 [0,44-1,6]	1,10 [0,6-1,9]	0,017563
IgG, г/л	3,97 [2,4-5,7]	9,84 [6,8-18,2]	0,000008
IL-6, пг/мл	32,52 [7,8-196,5]	6,81 [1,5-138,2]	0,000027
IL-8, пг/мл	14,95 [3,5-154,3]	12,75 [2,6-37,3]	0,003216
TNF- α , пг/мл	13,15 [2,1-158,9]	3,45 [0,1-10,62]	0,000021
TGF- β , пг/мл	15400,00 [450- 112400]	19050,00 [460- 71400]	0,443173
CD4/CD8	1,33 [0,44-2,3]	1,08 [0,79-1,94]	0,247842

У лиц молодого и среднего возраста в динамике заболевания через 3 месяца достоверно изменились относительное количество лимфоцитов и субпопуляции лимфоцитов (относительное и абсолютное количество CD3+, CD4+, CD19,CD8).

У реконвалесцентов группы молодого и среднего возраста (В1) через 3 месяца уменьшился фагоцитарный индекс, при этом выросли значения спонтанного и стимулированного теста с тетразолием синим.

При оценке гуморального иммунитета выявлено достоверное повышение уровней IgM и IgG. Воспалительный ответ у лиц молодого и среднего возраста так же изменился, ЦИК через 3 месяца сохранялся выше нормы, но был менее выражен, чем в остром периоде. Уровень IL-6 снизился до субнормальных значений после выписки их стационара, а уровень IL-8 сохранялся выше нормы. Такие показатели как TNF- α и TGF- β через 3 месяца в пределах нормы у данных обследуемых.

Анализ динамики иммунологических параметров крови у лиц пожилого и старческого возраста через 3 месяца в сравнении с острым периодом представлен в таблице 4.1.5.

Таблица 4.1.5. - Сравнительная характеристика лиц пожилого и старческого возраста в остром периоде и через 3 месяца после выписки из стационара

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 3 месяца после выписки из стационара	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,80 [3,5-13,6]	4,90 [3,5-6,5]	0,003882
Лимфоциты, %	16,0 [9-38]	20 [13-37]	0,006490
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	0,93 [0,41-2,18]	1,06 [0,56-1,81]	0,687409
CD-3, %	28,0 [17-51]	33 [24-56]	0,023073
CD -3, $10^9/\text{л}$	0,28 [0,09-0,95]	0,34 [0,157-1,0]	0,265947
CD-19, %	15,0 [9-20]	20 [10-22]	0,000982
CD-19, $10^9/\text{л}$	0,13 [0,069-0,37]	0,17 [0,086-0,4]	0,192986
CD-4, %	26,0 [13-34]	27 [21-43]	0,006970
CD-4, $10^9/\text{л}$	0,21 [0,085-0,61]	0,29 [0,15-0,73]	0,381164
CD-8, %	23,0 [17-28]	29 [24-35]	0,000438

CD-8,10 ⁹ /л	0,24 [0,09-0,46]	0,28 [0,18-0,45]	0,286828
ФП, %	37,0 [27-50]	37 [13-58]	0,670077
ФИ, усл.ед.	4,6 [3,1-6,06]	3,2 [2,26-5,7] N	0,004456
НСТ спонтанный,%	2,0 [0,52-3,5]	2,9 [1-10]	0,022895
НСТ стимулированный, %	29,1 [21,6-37,7]	34,7 [19-61] N	0,064866
ЦИК, ЕД ОП	375,0 [226-526,93]	207 [115-382,85]	0,000293
IgA, г/л	2,16 [0,9-3,95]	1,90 [0,7-2,94]	0,381164
IgM, г/л	1,08 [0,68-1,44]	1,10 [0,6-1,64]	0,722563
IgG, г/л	3,74 [2,4-5,1]	15,4 [7,88-18,2]	0,000293
IL-6, пг/мл	73,24 [11,9-164,3]	12,90 [4,28-96,5]	0,000655
IL-8, пг/мл	26,70 [10,8- 111,34]	16,8 [5,6-48,3]	0,043734
TNF- α , пг/мл	36,84 [5,4-117,6]	4,1 [0,7-12,4]	0,000438
TGF- β , пг/мл	35400 [700-93400]	39400 [870-83500]	0,162674
CD4/CD8	1,04 [0,48-1,62]	1,08 [0,64-1,62]	0,000293

У пациентов пожилого и старческого возраста (B2) достоверно изменились лейкоциты, лимфоциты относительное количество и их субпопуляции (относительное количество CD-3, относительное количество CD-4, относительное количество В-лимфоцитов, относительно количество Т-киллеров). У обследуемых реконвалесцентов через 3 месяца после выписки снижение лейкоцитов, относительного количества лимфоцитов. Относительное количество CD-3 лимфоцитов сохранялся ниже нормы (референс 55-70%), так же снижено относительное количество CD-4 в динамике заболевания (референс 35-50%). Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов в динамике

заболевания сохраняется в пределах нормальных значений. Спонтанный тест с тетразолиемсиним ниже нормальных значений и через 3 месяца после перенесенной COVID-19, при нормальном значении фагоцитарного индекса.

При оценке гуморального иммунитета статистическую значимость имели изменения уровня IgG. В динамике заболевания наблюдали прирост значения IgG.

Анализируя уровень цитокинов в динамике, достоверно изменился уровень IL-6, IL-8, TNF- α . У пациентов пожилого и старческого возраста (B2) зарегистрирован высокий уровень IL-6, IL-8 (12,9 пг/мл и 16,8 пг/сл соответственно, при норме не более 10 пг/мл), в то время как содержание TNF- α вернулось в нормальный референс.

Соотношение CD4+/CD8+ сохранялось в пределах нормальных значений.

Далее проведена сравнительный анализ параметров иммунитета с учетом пола в динамике заболевания через 3 месяца после выписки из стационара.

Таблица 4.1.6. - Сравнительная характеристика лиц женского пола в остром периоде и катаменезе через 3 месяца

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 3 месяца после выздоровления	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,90 [2,7-12,5]	4,90 [3,5-7,2]	0,338009
Лимфоциты,%	17,00 [9-38]	20 [16-39]	0,014736
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,85 [0,405-2,04]	1,18 [0,56-2,03] N	0,314390
CD-3,%	34 [17-51]	37 [24-58]	0,061116
CD -3, 10 ⁹ /л	0,28 [0,09-0,95]	0,46 [0,157-1,16]	0,098958
CD-19,%	17 [10-20] N	18 [10-22]N	0,552077
CD-19,10 ⁹ /л	0,13 [0,069-0,37]N	0,19 [0,1-0,41]N	0,227331
CD-4,%	28 [12-44]	30 [21-45]	0,218402

CD-4,10 ⁹ /л	0,21 [0,085-0,61]	0,31 [0,15-0,91] N	0,107467
CD-8,%	21 [17-27] N	24 [22-35] N	0,003286
CD-8,10 ⁹ /л	0,17 [0,0874-0,39]N	0,29 [0,16-0,47]N	0,014098
ФП, %	38 [29-55]	37 [13-50]	0,409392
ФИ, усл.ед.	5,03 [3,1-6,75]	3,8 [2,78-5,3]	0,000398
НСТ спонтанный,%	2,00 [1,13-3,8]	3,2 [1-6]	0,021802
НСТ стимулированный,%	28,5 [21,6-37,6]	34 [15-61]	0,058574
ЦИК, ЕД ОП	301 [211-526,93]	178 [115-357,2]	0,000463
IgA, г/л	1,7 [0,9-3,95]	1,7 [0,89-2,94]	0,629163
IgM, г/л	0,96 [0,44-1,44]	1,1 [0,6-1,9]	0,334139
IgG, г/л	3,84 [2,4-5,1]	10,08 [6,8-18,2]	0,000132
IL-6, пг/мл	32,55 [9,9-148,7]	7,12 [3,2-96,5]	0,008904
IL-8, пг/мл	14,6 [3,5-111,34]	15,9 [3,5-37,3]	0,008904
TNF-α, пг/мл	12,6 [2,1-112,4]	4,9 [0,1-12,4]	0,000967
TGF-β, пг/мл	17300 [700-93400]	24600 [560-83500]	0,809204
CD4/CD8	1,41 [0,44-2,32]	1,09 [0,765-1,94]	0,420911

У женщин значительно изменились количество лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Относительное количество лимфоцитов сохраняется ниже нормальных значений у обследованных женщин в динамике заболевания через 3 месяца, напротив относительное и абсолютное количество Т-киллеров сохранилось в пределах нормальных значений.

Уровень ФП и ФИ сохранился в пределах нормальных значений (40-80% и 3,0-6,0 соответственно), в то время как НСТ спонтанный ниже референса и через 3 месяца после выздоровления (4-10%).

Выявлены изменения гуморального иммунитета только по уровню IgG. При этом у мужчин формирование иммунитета к SARS-CoV-2 сильнее выражено через 3 месяца, чем у женщин.

Анализируя уровень цитокинов в крови, отмечено, что у женского пола достоверно снижен IL-6 до нормальных значений, в то время как IL-8 стал больше, чем в острый период и выше нормы (до 10 пг/мл). Напротив, зарегистрирована нормализация уровня фактора некроза опухоли через 3 месяца (до 10 пг/мл).

Результаты исследования параметров иммунитета в динамике заболевания через 3 месяца и остром периоде у лиц мужского пола представлен в таблице 4.1.7.

Таблица 4.1.7. - Сравнительная характеристика лиц мужского пола в остром периоде и в катамнезе через 3 месяца после выписки из стационара

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 3 месяца после выздоровления	P
Лейкоциты, $10^9/л$	6,30 [4,5;7,8]	5,1 [4,1;5,4]	0,003732
Лимфоциты, %	16,0 [15;20]	22,50 [20;27]	0,000076
Лимфоциты $10^9/л$	0,92 [0,72;1,5]	1,2 [0,85;1,43]	0,647569
CD-3, %	30 [24;37]	40,5 [31;55]	0,000228
CD -3, $10^9/л$	0,29 [0,18;0,51]	0,46 [0,287;0,78]	0,029900
CD-19, %	15 [10;18]	19 [15;21]	0,000068

CD-19,10 ⁹ /л	0,14 [0,094;0,22] N	0,2 [0,15;0,27]N	0,024000
CD-4,%	26,00 [20;30]	29,5 [27;40]	0,000135
CD-4,10 ⁹ /л	0,23 [0,168;0,51]	0,34 [0,23;0,58] N	0,067465
CD-8,%	24,5 [19;27]	28 [24;32]N	0,000047
CD-8,10 ⁹ /л	0,23 [0,174;0,33]N	0,34 [0,27;0,38]N	0,034492
ФП, %	38 [29;45]	38 [34,16;43]	0,637335
ФИ, усл.ед.	4,8 [4,3;5,5]N	3,3 [2,9;4]	0,000301
НСТ спонтанный, %	2,04 [1,681;3,4]	3,5 [2,1;3,8]	0,038633
НСТ стимулированный, %	27,25 [22,7; 30,4]	33,35 [29,5;37,9]	0,103405
ЦИК, ЕД ОП	336 [276;389,53]	193 [154;245]	0,000018
IgA, г/л	1,62 [1,09;2,42]	1,5 [1,02;2,23]	0,249104
IgM, г/л	0,97 [0,88;1,11]	1,2 [0,95;1,3]	0,055585
IgG, г/л	4,01 [3,55;4,39]	12,39 [8,32;16,9]	0,000018
IL-6, пг/мл	54,19 [15,2;109,1]	7,95 [5,65;25,5]	0,000040
IL-8, пг/мл	22,7 [12,8;38,9]	12,9 [8;27,63]	0,001673
TNF-α, пг/мл	17,5 [10,1;77,6]	3,45 [2,1;4,6]	0,000031
TGF-β, пг/мл	28200 [5600;67300]	31475 [3500;42500]	0,094363
CD4/CD8	1,04 [0,74;1,5]	1,06 [0,89;1,38]	0,668235

При сравнительной оценке параметров клеточного иммунитета у лиц мужского пола в динамике заболевания выявлены следующие достоверные отличия. Зафиксировано снижение абсолютного и относительного числа лейкоцитов через 3 месяца после выздоровления (при референсе 5,3-6,5 *10⁹ и 25-

35%, соответственно). Так же в катамнезе через 3 месяца у лиц мужского пола сохраняется низкое абсолютное и относительное количество CD3 –лимфоцитов ($0,46 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $0,729-1,592 \cdot 10^9/\text{л}$), низкое относительное количество CD4+ (29,5% при норме 35-50%) , в то время как относительное количество Т-киллеров(28% при норме 20-30%) и В-лимфоцитов (19% при норме 8-20%) сохранилось в пределах нормального референса. Спонтанный НСТ тест сохраняется ниже контрольных значений и через 3 месяца после перенесенного заболевания (3,5% при норме 4-10%).

Достоверно вырос уровень специфического гуморального ответа к SARS-CoV-2 IgG более 10 г/л.

При определении степени активности воспалительного процесса у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекцией установлено достоверное снижение уровня IL-6 до нормальных значений (7,95 пг/мл при норме до 10 пг/мл) и нормализация содержания TNF- α в крови (3,45 пг/мл при норме до 10 пг/мл). Напротив, зарегистрировано сохранение уровня IL-8 выше нормальных значений (22,7 пг/мл в остром периоде, 12,9 пг/мл в катамнезе через 3 месяца при норме до 10 пг/мл).

Таблица 4.1.8. - Сравнительный анализ показателей иммунологического статуса крови в остром периоде и катамнезе через 3 месяца у лиц первой группы с минимальным объемом поражения легких на КТ.

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 3 месяца после выздоровления	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4,87 [4,5;7,3]	5,1 [4,7-5,5]	0,285980
Лимфоциты,%	19,5 [17;22]	26,5 [13-39]	0,000419
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	1,098 [0,806;1,72]	1,339 [0,66-2,03]	0,144583
CD-3,%	35 [28;42]	56,0 [46-49]	0,000233
CD -3, $10^9/\text{л}$	0,399 [0,245;0,544]	0,767 [0,37-1,16]	0,001370

CD-19,%	29 [26;35]	19,5 [10-22]	0,010480
CD-19,10 ⁹ /л	0,302 [0,214;0,568]	0,26 [0,09 -0,41]	0,022232
CD-4,%	20 [19;25]	38,5 [28-45]	0,000293
CD-4,10 ⁹ /л	0,22 [0,16;0,33]	0,519 [0,29 -0,9 1]	0,009563
CD-8,%	17,5 [11;19]	26 [23-32]	0,000503
CD-8,10 ⁹ /л	0,17 [0,12;0,22]	0,345 [0,21-0,48]	0,017621
ФП, %	45 [39;50]	40 [11-58]	0,097943
ФИ, усл.ед.	<u>4,8 [4,4;5,3]</u>	4 [2,7-5,9]	0,009563
НСТ спонтанный,%	3,45 [2,0;3,8]	3,7 [0,3-10]	0,071190
НСТ стимулированный, %	26,9 [25,6;28,5]	30,5 [15-61]	0,485925
ЦИК, ЕД ОП	<u>326 [298;398]</u>	169 [119 -284]	0,000196
IgA, г/л	1,1 [1,02;1,3]	1,65 [0,89 -2,9 4]	0,005234
IgM, г/л	0,96 [0,9;1,036]	1,2 [0,6-1,9]	0,008419
IgG, г/л	3,78 [3,49;4,1]	8,26 [6,8-10,1]	0,000196
IL-6, пг/мл	<u>14,3 [12,8;15,2]</u>	6,78 [1,5-14,6]	0,000982
IL-8, пг/мл	<u>13,8 [12,3;20,7]</u>	11,9 5 [5,4-26,7]	0,170115
TNF- α , пг/мл	<u>10,4 [9,7;13,2]</u>	2,4 [0,1-6,3]	0,000196
TGF- β , пг/мл	8650 [4500;17300]	5630 [870-45000]	0,177294
CD4/CD8	1,49 [1,05;1,8]	1,39 [1,03-1,9 6]	0,777118

Проведено сравнительное исследование параметров клеточного иммунитета среди лиц с минимальным объемом поражения легких в динамике заболевания. Установлено достоверно значимая нормализация относительного количества лимфоцитов (26,5% при норме 25-35%), относительного и абсолютного количества

CD3+ (56% при норме 55-70%, 0,77 при норме 0,73-1,592), относительного количества CD4+ (38,5 % при норме 35-50%). При этом количество цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов сохранялось в пределах нормы.

При сравнительном анализе гуморального иммунитета выявлено статистически значимое повышение специфического к SARS-CoV-2 IgG к третьему месяцу.

Уровень ЦИК снизился через 3 месяца, но сохраняется выше 2х норм (169 ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП). Уровень воспалительного цитокина IL-6 нормализовался у пациентов данной группы, достигнув 6,78 пг/мл при нормальном референсе до 10 пг/мл, также нормализовался уровень TNF-α до 10 пг/мл.

Таблица 4.1.9. - Сравнительный анализ показателей иммунного статуса острого периода и катамнеза через 3 месяца у лиц второй группы со средним объемом поражения легких на КТ.

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 3 месяца после выписки	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8 [4,75-10,9]	5,20 [4,1-7,5]	0,046790
Лимфоциты,%	15 [13-16]	20 [16-29]	0,010581
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,104 [0,71-1,53]	1,15 [0,74-1,43]	0,981117
CD-3,%	30 [25-37]	34 [24-45]	0,236631
CD -3, 10 ⁹ /л	0,27 [0,2-0,47]	0,35 [0,18-0,53]	0,407435
CD-19,%	26 [15-30]	18 [12-22]	0,021435
CD-19,10 ⁹ /л	0,19 [0,15-0,37]	0,21 [0,1-0,27]	0,227386
CD-4,%	21 [20-22]	25 [19 -33]	0,420966
CD-4,10 ⁹ /л	0,2 [0,15-0,34]	0,29 [0,16-0,43]	0,687409
CD-8,%	15 [12-18]	24 [21-33]	0,000421
CD-8,10 ⁹ /л	0,13 [0,079-0,26]	0,28 [0,16-0,44]	0,148793
ФП, %	37 [30-40]	37 [13-49]	0,635942
ФИ, усл.ед.	5,7 [5,17-6,06]	3,3 [2,9 -5,3]	0,000293
НСТ спонтанный,%	1,98 [1,68-2,34]	2,9 [1-6,7]	0,021682

НСТ стимулированный, %	34,5 [26,7-36,4]	34 [25,7-47,3]	0,227386
ЦИК, ЕД ОП	256 [235-375]	195 [97-271]	0,000293
IgA, г/л	2,27 [2,07-2,48]	1,07 [0,7-2,12]	0,000352
IgM, г/л	0,89 [0,67-1,09]	0,9 [0,6-1,4]	0,794587
IgG, г/л	4,02 [3,68-4,52]	15,3 [9,5-17,6]	0,000293
IL-6, пг/мл	73,24 [48,53- 121,9]	7,80 [1,7-33,7]	0,000438
IL-8, пг/мл	18,5 [13,6-34,5]	17,45 [2,6-48,3]	0,088403
TNF- α , пг/мл	31,83 [12,4-52]	5,60 [1,4-12,4]	0,001225
TGF- β , пг/мл	35400 [2450- 67500]	34300 [460-65700]	0,070327
CD4/CD8	1,25 [0,68-1,47]	1,00 [0,64-1,25]	0,177294

У реконвалесцентов с умеренной степенью поражения легких на КТ в остром периоде заболевания в результате анализе обнаружено изменение лишь нескольких параметров крови достоверно значимых. Через 3 месяца у этой группы лиц выявлены лейкопения ($5,2 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $5,3-6,5 \cdot 10^9/\text{л}$), относительная лимфоцитопения (20% при норме 25-35%). Статистически значимых изменений со стороны субпопуляции лимфоцитов CD3, CD4 в данной когорте не выявлено. А вот цитотоксические Т-лимфоциты и В-лимфоциты находится в пределах нормы в динамике заболевания через 3 месяца. Фагоцитарный показатель находился в пределах нормального референса, в то время как НСТ спонтанный % сохраняется ниже нормы в течение 3х месяцев после перенесенного заболевания (2,9% при норме 4-10%).

Важно, достоверно значимое увеличение специфического IgG к SARS-CoV-2 через 3 месяца.

Достоверно значимый характер имеет нормализация показателей воспалительного ответа через 3 месяца (IL-6, ЦИК, TNF- α).

Таблица 4.1.10. - Сравнительный анализ острого периода и катамнеза через 3 месяца у лиц третьей группы со значительным объемом поражения легких

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 3 месяца после выписки	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,85 [4,8-7,3]	3,55 [3-3,9]	0,017291
Лимфоциты,%	11 [9,5-16,5]	19 ,5 [16-25]	0,011719
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,741 [0,47-0,87]	0,66 [0,56-0,9]	0,888638
CD-3,%	24 [21-28,5]	29 ,5 [27-33]	0,011719
CD -3, 10 ⁹ /л	0,16 [0,104-0,23]	0,20 [0,16-0,3]	0,123486
CD-19,%	21 [20-22,5]	19 ,5 [15-21]	0,011719
CD-19,10 ⁹ /л	0,14 [0,098-0,198]	0,13 [0,09 -0,19]	0,123486
CD-4,%	27,5 [26-29]	27,5 [26-33]	0,011719
CD-4,10 ⁹ /л	0,21 [0,12-0,24]	0,19 [0,15-0,25]	0,049951
CD-8,%	16 [13,5-17]	32 [30-43]	0,011719
CD-8,10 ⁹ /л	0,11 [0,074-0,14]	0,22 [0,18-0,28]	0,092893
ФП, %	29 [28-30,5]	34,6 [27,2-39 ,32]	0,017291
ФИ, усл.ед.	3,5 [3,25-3,85]	2,9 0 [1,05-3,88]	0,027993
НСТ спонтанный,%	1,41 [1,14-1,62]	2,15 [1-4,12]	0,262619
НСТ стимулированный, %	22 [17,25-36,05]	39 ,3 [29 ,5-47,3]	0,011719
ЦИК, ЕД ОП	381,1 [362,7- 403,2]	307,3 [19 8,7-382,9]	0,011719
IgA, г/л	2,47 [1,37-3,79]	2,42 [2,23-2,9 3]	0,779435
IgM, г/л	1,16 [1,1-1,35]	1,15 [0,69 -1,64]	0,888638
IgG, г/л	3,87 [3-5,25]	17,2 [15,4-18,2]	0,011719
IL-6, пг/мл	103,6 [89,05- 153,05]	84,1 [43,5-138,2]	0,011719

IL-8, пг/мл	61,86 [41,7-105,07]	16,70 [5,6-35,3]	0,011719
TNF- α , пг/мл	110,5 [106,05-136,5]	3,8 [2,1-9,9]	0,011719
TGF- β , пг/мл	63350 [54775-70905]	42585 [12300-83500]	0,017291
CD4/CD8	0,79 [0,7-0,86]	0,87 [0,74-0,91]	0,123486

Наибольшие изменения в катамнезе, заболевания были выявлены у пациентов со среднетяжелой степенью поражения легких по КТ. Так, через 3 месяца у данной группы пациентов обнаружена лейкопения ($3,55 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме 5,3-6,5), при этом лимфопения сохранилась в динамике заболевания 19,5% при норме 25-35%). Так же у данной группы пациентов сохранилось низкое абсолютное и относительное количество CD3, CD4+ лимфоцитов. Напротив, абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов выше нормальных значений в катамнезе через 3 месяца (32% при норме 20-30%), при нормальном абсолютном значении в динамике. Количество В- лимфоцитов сохранились в пределах нормального референса в катамнезе (19,5 % при норме 8-20%). ФП на низком уровне как в остром периоде, так и после выздоровления (34,6% при норме 40-80%), так же снижен уровень ФИ (2,9 при норме 3,0-6,0). НСТ стимулированный достиг нормальных значений через 3 месяца после перенесенного заболевания.

Достоверно зарегистрировано повышение уровня специфического IgG, так же как и у других групп обследуемых.

Анализ воспалительного ответа у пациентов третьей группы показал достоверно значимое изменение всех исследуемых цитокинов. Наблюдается положительная тенденция уровня IL-6, IL-8, но показатели выше нормального референса (норма менее 10 пг/мл). Уровень циркулирующих иммунных комплексов сохранен выше 4 норм в динамике заболевания (норма до 80 Ед ОП).

4.2. Характеристика изменений отдельных показателей иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после выписки

В таблице 4.2.1 представлены результаты анализа параметров иммунитета групп лиц с учетом степени тяжести поражения легких через 6 месяцев.

Таблица 4.2.1. - Сравнительная характеристика параметров иммунитета в катамнезе через 6 месяцев у реконвалесцентов

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	КТ 1 Me (Q25;Q75) n=18	КТ 2 Me (Q25- Q75) n=17	КТ 3 Me (Q25-Q75) n=18	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,85 [4,5;4,9]	4,7 [4,2;5,2]	5,00 [4,8; 5,6]	0,663940
Лимфоциты, %	30,00 [25;35] N	27 [25;29] N	26,5 [25; 27,5] N	0,237821
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,47 [1,09;1,63] N	1,32 [1,2;1,43] N	1,37 [1,34; 1,4]N	0,650062
CD-3,%	58 [47;59] N	38 [35;41]	34,0 [33; 37]	0,000000
CD -3, 10 ⁹ /л	0,87 [0,64;0,95] N	0,52 [0,45;0,58]	0,48 [0,46; 0,55]	0,002214
CD-19,%	18 [17;23] N	20 [18;21] N	25,0 [22,5; 25,5]	0,934107
CD-19,10 ⁹ /л	0,26 [0,19;0,36] N	0,26 [0,21;0,28] N	0,32 [0,31; 0,36] N	0,771401
CD-4,%	40 [38;43] N	32 [27;35]	32,0 [30; 35]	0,000009
CD-4,10 ⁹ /л	0,61 [0,39;0,7] N	0,42 [0,35;0,47]N	0,44 [0,42; 0,47] N	0,018456
CD-8,%	25,5 [23;28] N	27 [25;30] N	35,5 [30,5; 37]	0,039104

CD-8,10 ⁹ /л	0,35 [0,31;0,38]N	0,37 [0,29;0,41]N	0,46 [0,41; 0,54]N	0,406599
ФП, %	39,5 [32;45]	26 [21;32]	39,5 [32; 42,5]	0,000033
ФИ, усл.ед.	3,8 [2,9;4,2]	3,1 [2,9;3,7]N	2,75 [2,52; 3,15]	0,104343
НСТ спонтанный, %	4,4 [3,5;5,5]N	2,5 [1,8;2,8]	3,4 [2,65; 3,95]	0,000036
НСТ стимулирова нный, %	39,5 [37;47]N	42 [38;47]N	17,05 [14,96; 18,59]	0,562109
ЦИК, ЕД ОП	105,5 [91;116]	78 [65;104]N	120,5 [110,5; 141]	0,002707
IgA, г/л	2,05 [1,9;2,4]N	1,2 [1,02;1,6]	0,77 [0,57; 0,85]	0,000001
IgM, г/л	1,35 [1,2;1,5]N	0,98 [0,9;1,1]	0,88 [0,77; 0,96]	0,000069
IgG, г/л	12,43 [11,4;13,5]	16,1 [15,6;17,3]	18,15 [17,7; 18,35]	0,024395
IL-6, пг/мл	3,3 [1,6;7,3]N	2,4 [1,7;3,7]N	6,7 [5,3; 8,7]	0,097485
IL-8, пг/мл	11,4 [3,6;15,8]	17,3 [13,1;19,1]	41,52 [21,75; 45,1]	0,491300
TNF- α , пг/мл	1,04 [0,78;1,9]N	2,1 [1,6;3,1]N	8,25 [5,2; 8,85] N	0,019752
TGF- β , пг/мл	14950 [870;41200]	36700 [27500;4170]	42585,0 [15275; 48980]	0,252025
CD4/CD8	1,59 [1,43;1,83]	1,17 [0,92;1,28]	0,91[0,83;1,0]	0,000007

У всех пациентов наблюдались изменения изучаемых показателей, что выражалось в достоверном уменьшении количества лейкоцитов, фагоцитарного показателя.

Установлено достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества CD-3 в группах 2 и 3. Аналогичным было уменьшение относительного количества Т-хелперов (CD4), спонтанного НСТ теста. У обследуемых из первой группы показатели клеточного иммунитета находились в пределах нормальных значений.

При оценке гуморального иммунитета выявлено достоверно значимое увеличение содержания специфического к SARS-CoV-2 уровня IgG.

ЦИК значимо увеличен в первой и в третьей группах больше одной нормы. Уровень IL-6, TNF- α во всех группах достиг нормального уровня к 6 месяцу наблюдений. Напротив, уровень IL-8 увеличен и в катамнезе во всех трех группах. TGF- β едва повышен у третьей группы.

Выраженный иммунодефицит, выражающийся в снижении меньше 1,0 соотношения CD4/CD8, выявлен у лиц со значительным объемом поражения легких.

Через 6 месяцев оценили корреляционные связи между клеточным и гуморальным иммунитетом, данные представлены в таблице.

Таблица 4.2.1.1. - Корреляционный анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с COVID-19 через 6 месяцев.

	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
CD-3,%	0,722443	0,614174	-0,678360
CD -3, 10 ⁹ /л	0,376309	0,219468	-0,322644
CD-19,%	-0,506339	-0,269753	0,326320
CD-19,10 ⁹ /л	-0,272140	-0,130300	0,163928
CD-4,%	0,446828	0,513736	-0,358810
CD-4,10 ⁹ /л	0,147031	0,128099	-0,084155
CD-8,%	-0,406514	-0,292811	0,590242
CD-8,10 ⁹ /л	-0,340906	-0,322156	0,438770

Достоверно сильная прямая корреляционная связь CD-3 и уровней антител IgA и IgM, напротив обратная корреляционная связь с уровнем специфических IgG. Сильная положительная корреляция количества CD-8 и уровня IgG обнаружена через 6 месяцев.

Для лучшего понимания проведена сравнительная характеристика по половозрастным характеристикам в остром периоде и катамнезе.

Таблица 4.2.1.2. - Сравнительная характеристика острый период и через 6 месяцев всех

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 6 месяцев после выздоровления	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,6 [4,5;7,8]	4,9 [4,5;5,1]	0,005585
Лимфоциты,%	16 [14;20]	27 [25;30] N	0,000000
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	0,92 [0,72;1,49]	1,38 [1,196;1,54] N	0,001914
CD-3,%	30 [25;38]	44 [35;57]	0,000000
CD -3, $10^9/\text{л}$	0,28 [0,179;0,47]	0,53 [0,47;0,88]	0,000002
CD-19,%	17 [12;18] N	20 [18;23]N	0,000001
CD-19, $10^9/\text{л}$	0,14 [0,087;0,22]N	0,27 [0,214;0,33]N	0,000005
CD-4,%	26 [21;30]	35 [31;40]N	0,000000
CD-4, $10^9/\text{л}$	0,21 [0,156;0,46]	0,46 [0,38;0,6]N	0,000001
CD-8,%	21 [19;26]N	27 [24;30]N	0,000000
CD-8, $10^9/\text{л}$	0,22 [0,148;0,33]N	0,37 [0,32;0,44]N	0,000011
ФП, %	38 [30;45]	33 [29;42]	0,073773
ФИ, усл.ед.	4,92 [4,3;5,58]N	3,2 [2,9;3,9]N	0,000000
НСТ спонтанный,%	2 [1,68;3,4]	3,1 [2,35;4,2]	0,000001

НСТ стимулированный, %	28,1 [25;35]	39 [32;46]N	0,000068
ЦИК, ЕД ОП	324 [256;389]	103 [79;116]	0,000000
IgA, г/л	1,73 [1,1;2,42]N	1,5 [1,02;1,9]N	0,188118
IgM, г/л	0,98 [0,843;1,11]	1,1 [0,9;1,4]N	0,015222
IgG, г/л	3,86 [3,49;4,37]	14,1 [11,98;17,6]	0,000000
IL-6, пг/мл	42,3 [14,6;98,1]	3,57 [1,7;6,7]N	0,000000
IL-8, пг/мл	18,9 [12,5;38,44]	14,7 [4,7;21,3]	0,000043
TNF- α , пг/мл	16,3 [10,1;59,64]	2,1 [0,98;3,8]N	0,000000
TGF- β , пг/мл	27300 [5600;55700]N	29500 [2890;45600]N	0,174328
CD4/CD8	1,17 [0,815;1,53]N	1,21 [0,97;1,56]N	0,064680

При оценке изменений иммунологических параметров по периодам в остром и через 6 месяцев обнаружено достоверное уменьшение уровня лейкоцитов в сравнении с острым периодом, выходящее за пределы нормального референса ($4,9 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $5,3-6,5 \cdot 10^9/\text{л}$). Напротив, относительное и абсолютное количество лимфоцитов достигло нормы в катамнезе. Количество зрелых Т-лимфоцитов (CD-3) сохраняется ниже нормальных значений в динамике заболевания у реконвалесцентов. Субпопуляция лимфоцитов CD-4 также нормализовалось по относительному и абсолютному количеству в катамнезе. Спонтанный НСТ тест сохраняется ниже нормы через 6 месяцев в крови реконвалесцентов (3,1% при норме 4-10%).

Достоверно значимые изменения гуморального иммунитета коснулись значений Ig M и G, имея закономерное увеличение уровня специфического IgG к SARS-CoV-2 к 6му месяцу.

Воспалительный цитокины IL-6, TNF- α , достигли нормальных значений к второму триместру после перенесенного заболевания (до 10 пг/мл) Напротив,

уровень IL-8 сохраняется выше нормального референса через 6 месяцев после выздоровления.

Таблица 4.2.1.3. - Сравнительная характеристика показателей иммунологического статуса лиц мужского пола в остром периоде и через 6 месяцев

Показатели иммунологического статуса	Значения в остром периоде	Значения через 6 месяцев после выздоровления	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,60 [4,64;7,82]	4,85 [4,5;5,35]	0,008221
Лимфоциты,%	16 [13,5;19,5]	27 [25;29,5]N	0,000027
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,92 [0,72;1,6]	1,38 [1,186;1,5] N	0,052034
CD-3,%	30,00 [23,5;35,5]	41 [37;50,5]	0,000037
CD -3, 10 ⁹ /л	0,29 [0,179;0,5]	0,53 [0,473;0,84]	0,000318
CD-19,%	15,00 [10;18]N	20,5 [18;24]N	0,000052
CD-19,10 ⁹ /л	0,14 [0,08;0,23]N	0,3 [0,21;0,34]N	0,000491
CD-4,%	26 [20;29,5]	35 [31;38,5]N	0,000018
CD-4,10 ⁹ /л	0,23 [0,162;0,49]	0,45 [0,39;0,57]N	0,000674
CD-8,%	24,5 [20;27]N	27 [25;31,5]N	0,000098
CD-8,10 ⁹ /л	0,23 [0,174;0,34]N	0,37 [0,321;0,45]N	0,003906
ФП, %	38,00 [28;45]	34,5 [29,5;42]	0,542990
ФИ, усл.ед.	4,8 [4,25;5,5]N	3,15 [2,85;4]N	0,000027
НСТ спонтанный,%	2,04 [22,55;32,7]	2,9 [2,4;3,95]	0,001183
НСТ стимулированный, %	26,65 [22,55;32,7]	38 [26,52;44,5]N	0,005111
ЦИК, ЕД ОП	349,33 [275,5;394,07]	106,5 [88,5;116,5]	0,000018
IgA, г/л	1,8 [1,1;2,55]	1,36 [0,965;1,95]	0,170242

IgM, г/л	0,99 [0,857;1,12]	1,14 [0,905;1,35]	0,039673
IgG, г/л	4,01 [3,58;4,46]N	16,1 [12,5;17,89]	0,000018
IL-6, пг/мл	69,66 [15,15;115,5]	3,91 [1,9;6,25]N	0,000030
IL-8, пг/мл	25,70 [14,1;46,5]	15,25 [7,55;23,35]	0,000546
TNF- α , пг/мл	18,35 [10,4;86,94]	2,35 [1,6;3,85]N	0,000018
TGF- β , пг/мл	31800 [6190;67400]	31875,00 [8935;47220]	0,183990
CD4/CD8	1,00 [0,712;1,46]	1,22 [1,042;1,46]	0,000018

Анализ параметров иммунитета у лиц мужского пола в динамике заболевания показал достоверно значимую лейкопению ($4,85 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $5,5-6,5 \cdot 10^9/\text{л}$) и изменение субпопуляции лимфоцитов. Через 6 месяцев у реконвалесцентов статистически значимо нормализовались относительное количество лимфоцитов, относительное и абсолютное количество CD-4. Но абсолютное и относительное количество CD-3 лимфоцитов осталось меньше нормальных значений через 6 месяцев после выздоровления. Количество цитотоксических Т лимфоцитов и В-лимфоцитов находится в пределах нормы как в остром периоде, так и в катанезе. Достоверно снижен в течение всего срока наблюдения спонтанным тест с тетразолием синим, стимулированный тест достиг нормальных значений в сравнении с острым периодом заболевания.

Гуморальный ответ на перенесенную инфекцию выражен в увеличении уровня специфического IgG к SARS-CoV-2.

Уровень ЦИК снизился к 6 месяцу наблюдения, но сохраняется выше нормы ($106,5$ ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП). Среди исследуемых цитокинов воспаления уровень IL-8 выше нормы в динамике заболевания ($15,25$ пг/мл при норме до 10 пг/мл), остальные показатели воспалительного ответа IL-6, TNF- α , TGF- β находятся в пределах нормы. Анализ иммунного статуса, выражающегося в значении соотношении CD4/CD8, достоверное выше $1,0$ в катанезе заболевания.

Таблица 4.2.1.4 - Сравнительная характеристика показателей иммунитета лиц женского пола в остром периоде и через 6 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 6 месяцев после выздоровления	P
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4,90 [2,7-12,5]	4,90 [4,5; 4,9]	0,354670
Лимфоциты, %	17,00 [9-38]	29,0 [25; 35] N	0,000419
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	0,85 [0,405-2,04]	1,32 [1,22; 1,58] N	0,012596
CD-3, %	34 [17-51]	45,0 [35; 58]	0,000503
CD -3, $10^9/\text{л}$	0,28 [0,09-0,95]	0,55 [0,47;0,91]	0,001696
CD-19, %	17 [10-20] N	20,0 [18;22]N	0,007399
CD-19, $10^9/\text{л}$	0,13 [0,069-0,37]N	0,26 [0,21; 0,31] N	0,002902
CD-4, %	28 [12-44]	35,0 [29; 40]N	0,002853
CD-4, $10^9/\text{л}$	0,21 [0,085-0,61]	0,46 [0,36; 0,66] N	0,000539
CD-8, %	21 [17-27] N	26,0 [23; 29]N	0,000276
CD-8, $10^9/\text{л}$	0,17 [0,0874-0,39]N	0,37 [0,31; 0,43]N	0,000838
ФП, %	38 [29-55]	33,0 [25; 42]	0,046373
ФИ, усл.ед.	5,03 [3,1-6,75]	3,2 [2,9; 3,9] N	0,000196
НСТ спонтанный, %	2,00 [1,13-3,8]	3,7 [2,35; 4,7]	0,000214
НСТ стимулированный, %	28,5 [21,6-37,6]	40,0 [36; 49] N	0,003528

ЦИК, ЕД ОП	301 [211-526,93]	99,0 [67;113]	0,000132
IgA, г/л	1,7 [0,9-3,95]	1,6 [1,07; 1,9]	0,747500
IgM, г/л	0,96 [0,44-1,44]	1,1 [0,89; 1,4]	0,227331
IgG, г/л	3,84 [2,4-5,1]	13,5 [10,6; 16,5]	0,000132
IL-6, пг/мл	32,55 [9,9-148,7]	3,1 [1,6; 6,7]	0,000155
IL-8, пг/мл	14,6 [3,5-111,34]	14,6 [3,5; 19,3]	0,029775
TNF- α , пг/мл	12,6 [2,1-112,4]	1,3 [0,7; 2,6]	0,000132
TGF- β , пг/мл	17300 [700-93400]	27500 [950; 43500]	0,687374
CD4/CD8	1,41 [0,44-2,32]	1,21 [0,96; 1,6]	0,935852

У лиц женского пола через 6 месяцев после выздоровления при анализе клеточного иммунитета снижены только относительное и абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD-3). Остальные исследуемые показатели клеточного иммунитета (В-лимфоциты, Т-хелперы, Т-киллеры) в катамнезе заболевания в нормальном количестве. Фагоцитарный показатель снижен, как в остром периоде, так и катамнезе, при сохраненном на нормальном уровне фагоцитарном индексе. Так же снижен в динамике заболевания спонтанный НСТ тест.

Уровень IgG специфический к SARS-CoV-2 так же повышен у лиц женского пола через полгода после выздоровления.

Достоверно выше нормальных значений уровень только ЦИК (106,5 ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП), IL-8 (14,6 пг/мл при норме до 10 пг/мл), остальные исследуемые параметры в норме.

Таблица 4.2.1.5. - Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса лиц молодого и среднего возраста в остром периоде и через 6 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 6 месяцев после выздоровления	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,05 [2,3; 12,5]	4,90 [4,5; 5,1]	0,077538
Лимфоциты,%	17,50 [9; 26]	29,0[26; 32] N	0,000012
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,84 [0,345; 2,0]	1,45 [1,22; 1,58] N	0,004628
CD-3,%	33,00 [17;59]	44,5 [35; 58]	0,000023
CD -3, 10 ⁹ /л	0,29 [0,7;1,0]	0,60 [0,48; 0,91]	0,000057
CD-19,%	17,00 [8;21]	21,0 [18; 23]	0,000129
CD-19,10 ⁹ /л	0,15 [0,276;0,4]	0,30 [0,23; 0,36] N	0,000199
CD-4,%	27,50 [10;44]	34,5 [30;42]	0,000086
CD-4,10 ⁹ /л	0,24 [0,06;0,6]	0,48 [0,36; 0,67] N	0,000041
CD-8,%	21,00 [16;31]	26,5 [24; 29] N	0,000016
CD-8,10 ⁹ /л	0,20 [0,087;0,5]	0,37 [0,32; 0,44]N	0,000296
ФП, %	39,00 [17;55]	34,5 [29; 42]	0,051088
ФИ, усл.ед.	5,27 [2,8;6,7]	3,25 [2,9; 4,1] N	0,000018
НСТ спонтанный,%	2,22 [1,368;3,9]	2,8 [2,3; 4,2]	0,000918
НСТ стимулированный, %	27,25 [14,3; 45,3]	40,0 [37; 47] N	0,000021
ЦИК, ЕД ОП	302,50 [208;497,4]	97,0 [67; 109]	0,000008
IgA, г/л	1,72 [0,9;4,6]	1,7 [1,02; 1,9]	0,731694
IgM, г/л	0,90 [0,44;1,6]	1,14 [0,91;1,31]	0,001314

IgG, г/л	3,97 [2,4;5,7]	13,5 [11,98; 17,21]	0,000008
IL-6, пг/мл	32,52 [7,8;196,5]	2,35 [1,6; 4,23] N	0,000009
IL-8, пг/мл	14,95 [3,5;154,3]	13,8 [5,2; 17,8]	0,000132
TNF- α , пг/мл	13,15 [2,1;158,9]	1,6 [0,8; 2,4] N	0,000008
TGF- β , пг/мл	15400,00 [450;112400]	22550,0 [870; 367000] N	0,112429
CD4/CD8	1,33 [0,44;2,3]	1,3 [1,07; 1,59]	0,380906

У лиц молодого и среднего возраста выявлены следующие статистически значимые изменения клеточного иммунитета. Относительное и абсолютное количество лимфоцитов достигло нормальных значений через полгода в сравнении с острым периодом, так же нормального референса достигли показатели CD-8, CD-19, абсолютного количество CD-4. Напротив, количество CD-3 и относительное количество CD-4 сохраняется ниже нормальных значений через 6 месяцев, так же как и в остром периоде заболевания.

Через полгода от перенесенного заболевания уровень фагоцитарного показателя в данной группе снижен при нормальном уровне фагоцитарного индекса, так же как и в остром периоде. Гуморальный ответ сформирован – повышение IgG к SARS-COV-2 выше 10 пг/мл.

ЦИК снижается до преднормального уровня (97 ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП), так же нормализовались значения IL-6, TNF- α , TGF- β в сравнении с острым периодом.

Таблица 4.2.1.6. - Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса лиц пожилого и старческого в остром периоде и через 6 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 6 месяцев после выздоровления	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,80 [3,5-13,6]	4,7 [4,5; 5,2]	0,021682
Лимфоциты,%	16,0 [9-38]	26,0 [24; 29] N	0,000935
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,93 [0,41-2,18]	1,3 [1,2; 1,42]	0,162573
CD-3,%	28,0 [17-51]	41,0 [36; 51]	0,001025
CD -3, 10 ⁹ /л	0,28 [0,09-0,95]	0,53 [0,47; 0,56]	0,011323
CD-19,%	15,0 [9-20]	19,0 [18; 22]N	0,002648
CD-19,10 ⁹ /л	0,13 [0,069-0,37]	0,26 [0,19; 0,31] N	0,007482
CD-4,%	26,0 [13-34]	35,0 [32; 38] N	0,000460
CD-4,10 ⁹ /л	0,21 [0,085-0,61]	0,43 [0,39; 0,46] N	0,011323
CD-8,%	23,0 [17-28]	28,0 [26; 30] N	0,002162
CD-8,10 ⁹ /л	0,24 [0,09-0,46]	0,37 [0,34; 0,43] N	0,009883
ФП, %	37,0 [27-50]	33,0 [29; 42]	0,538294
ФИ, усл.ед.	4,6 [3,1-6,06]	3,1 [2,85; 3,5] N	0,000293
НСТ спонтанный,%	2,0 [0,52-3,5]	3,4 [3; 4,2]	0,000352
НСТ стимулированный, %	29,1 [21,6-37,7]	36,0 [21; 42] N	0,246138
ЦИК, ЕД ОП	375,0 [226-526,93]	113,0 [98; 120]	0,000293
IgA, г/л	2,16 [0,9-3,95]	1,35 [1,02; 1,7]	0,112780
IgM, г/л	1,08 [0,68-1,44]	1,1 [0,89; 1,4]	0,758313
IgG, г/л	3,74 [2,4-5,1]	16,1 [12,8; 17,8]	0,000293
IL-6, пг/мл	73,24 [11,9-164,3]	4,5 [3,57; 7,3] N	0,000421

IL-8, пг/мл	26,70 [10,8-111,34]	19,3 [4,7; 28,2]	0,055214
TNF- α , пг/мл	36,84 [5,4-117,6]	3,2 [2,1; 8,4] N	0,000293
TGF- β , пг/мл	35400 [700-93400]	41670 [21450; 51200]	0,794587
CD4/CD8	1,04 [0,48-1,62]	1,19 [0,97; 1,43] N	0,092861

У лиц пожилого и старческого возраста достоверно нарушены параметры клеточного иммунитета. Сохраняется абсолютная лейкопения через полгода после выздоровления. Так же снижено абсолютное количество лимфоцитов, относительное и абсолютное количество зрелых Т лимфоцитов (CD-3), так же как и в остром периоде. Напротив, через 6 месяцев нормализовались количество В-лимфоцитов и Т-хелперов (CD-4). Количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8) сохраняется в пределах нормы в течение периода наблюдения.

Через полгода выявлено достоверное повышение уровня IgG к SARS-CoV-2.

Анализ воспалительного ответа выявил статистически значимые изменения.

Уровень IL-6 нормализовался через полгода, как и уровень TNF- α .

Таблица 4.2.1.7. - Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса у пациентов первой группы с минимальным объемом поражения легких в остром периоде и через 6 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 6 месяцев после выписки	p
Лейкоциты, $10^9/л$	4,87 [4,5;7,3]	4,85 [4,5;4,9]	0,111929
Лимфоциты,%	19,5 [17;22]	30,00 [25;35] N	0,000293
Лимфоциты $10^9/л$	1,098 [0,806;1,72]	1,47 [1,09;1,63] N	0,132972
CD-3,%	35 [28;42]	58 [47;59] N	0,000233
CD -3, $10^9/л$	0,399 [0,245;0,544]	0,87 [0,64;0,95] N	0,000864

CD-19,%	29 [26;35]	18 [17;23] N	0,006634
CD-19,10 ⁹ /л	0,302 [0,214;0,568]	0,26 [0,19;0,36] N	0,003286
CD-4,%	20 [19;25]	40 [38;43] N	0,000293
CD-4,10 ⁹ /л	0,22 [0,16;0,33]	0,61 [0,39;0,7] N	0,003286
CD-8,%	17,5 [11;19]	25,5 [23;28] N	0,002947
CD-8,10 ⁹ /л	0,17 [0,12;0,22]	0,35 [0,31;0,38]N	0,024908
ФП, %	45 [39;50]	39,5 [32;45]	0,045144
ФИ, усл.ед.	4,8 [4,4;5,3]	3,8 [2,9;4,2]	0,000293
НСТ спонтанный, %	3,45 [2,0;3,8]	4,4 [3,5;5,5]N	0,000196
НСТ стимулированный, %	26,9 [25,6;28,5]	39,5 [37;47]N	0,000196
ЦИК, ЕД ОП	326 [298;398]	105,5 [91;116]	0,000196
IgA, г/л	1,1 [1,02;1,3]	2,05 [1,9;2,4]N	0,000196
IgM, г/л	0,96 [0,9;1,036]	1,35 [1,2;1,5]N	0,000196
IgG, г/л	3,78 [3,49;4,1]	12,43 [11,4;13,5]	0,000196
IL-6, пг/мл	14,3 [12,8;15,2]	3,3 [1,6;7,3]N	0,000536
IL-8, пг/мл	13,8 [12,3;20,7]	11,4 [3,6;15,8]	0,019810
TNF- α , пг/мл	10,4 [9,7;13,2]	1,04 [0,78;1,9]N	0,000196
TGF- β , пг/мл	8650 [4500;17300]	14950 [870;41200]	0,214538
CD4/CD8	1,49 [1,05;1,8]	1,59 [1,43;1,83]	0,064186

В первую очередь, следует обратить внимание на нормализацию дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета через полгода у лиц с лёгкой степенью поражения лёгких на КТ. Достоверно значимым является нормализация

лимфоцитов абсолютного и относительного количества, относительного количества CD-3, CD-4. Такие показатели как цитотоксические Т-лимфоциты (CD-8) и В-лимфоциты (CD-19) сохранились в пределах нормального референса. Хотя абсолютное количество лейкоцитов и зрелых Т-лимфоцитов (CD-3) сохраняется ниже нормы через полгода у данной группы лиц. Так же через полгода у таких пациентов выявлены достоверная нормализация уровня НСТ спонтанного и стимулированного в сравнении с острым периодом.

При оценке гуморального иммунитета выявлено повышение уровня Ig G при неизменно нормальном содержании иммуноглобулина А и М (Ig A, Ig M).

У данной группы пациентов выявлен дисбаланс воспалительного ответа через полгода в сравнении с острым периодом. Так, при нормализации уровня интерлейкина 6 (IL-6), уровень интерлейкина -8 (IL-8) сохраняется выше нормальных значений (11,4 пг/мл при норме до 10 пг/мл). Уровень фактора некроза опухоли (TNF- α) значительно снизился до 1,04 пг/мл.

Таблица 4.2.1.8. - Сравнительная характеристика пациентов второй группы со средним объемом поражения легких в остром периоде и 6 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 6 месяцев после выздоровления	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8 [4,75-10,9]	4,7 [4,2;5,2]	0,035158
Лимфоциты,%	15 [13-16]	27 [25;29] N	0,000852
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,1 [0,71-1,53]	1,32 [1,2;1,43] N	0,192986
CD-3,%	30 [25-37]	38 [35;41]	0,005386
CD -3, 10 ⁹ /л	0,27 [0,2-0,47]	0,52 [0,45;0,58]	0,031250
CD-19,%	26 [15-30]	20 [18;21] N	0,002449
CD-19,10 ⁹ /л	0,19 [0,15-0,37]	0,26 [0,21;0,28] N	0,021682
CD-4,%	21 [20-22]	32 [27;35]	0,007482

CD-4,10 ⁹ /л	0,2 [0,15-0,34]	0,42 [0,35;0,47]N	0,006490
CD-8,%	15 [12-18]	27 [25;30] N	0,000293
CD-8,10 ⁹ /л	0,13 [0,079-0,26]	0,37 [0,29;0,41]N	0,006490
ФП, %	37 [30-40]	26 [21;32]	0,021682
ФИ, усл.ед.	5,7 [5,17-6,06]	3,1 [2,9;3,7]N	0,000293
НСТ спонтанный, %	1,98 [1,68-2,34]	2,5 [1,8;2,8]	0,084018
НСТ стимулированный, %	34,5 [26,7-36,4]	42 [38;47]N	0,001090
ЦИК, ЕД ОП	256 [235-375]	78 [65;104]N	0,000293
IgA, г/л	2,27 [2,07-2,48]	1,2 [1,02;1,6]	0,000352
IgM, г/л	0,89 [0,67-1,09]	0,98 [0,9;1,1]	0,265947
IgG, г/л	4,02 [3,68-4,52]	16,1 [15,6;17,3]	0,000293
IL-6, пг/мл	73,24 [48,53-121,9]	2,4 [1,7;3,7]N	0,000293
IL-8, пг/мл	18,5 [13,6-34,5]	17,3 [13,1;19,1]	0,011323
TNF-α, пг/мл	31,83 [12,4-52]	2,1 [1,6;3,1]N	0,000293
TGF-β, пг/мл	35400 [2450-67500]	36700 [27500;41700]	0,192986
CD4/CD8	1,25 [0,68-1,47]	1,17 [0,92;1,28]	0,981117

У пациентов второй группы через полгода выявлено достоверно сниженное абсолютное количество лейкоцитов ($4,7 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $5,3-6,5 \cdot 10^9/\text{л}$). При оценке клеточного иммунитета у данной группы пациентов сохраняется низкое количество зрелых Т-лимфоцитов (CD-3) и Т-хелперов (CD-4) и через полгода после выздоровления. Количество цитотоксических CD-8 лимфоцитов и В-лимфоцитов осталось неизменно нормальным в пределах данного периода

наблюдения. Фагоцитарный показатель (ФП) сохранился на уровне ниже нормального при неизменных значениях фагоцитарного индекса, как в остром периоде, так и в катамнезе.

Так же отмечено сниженное значение спонтанного НСТ-теста в динамике заболевания при нормальном референса значения стимулированного НСТ-теста.

При оценке гуморального иммунитета отмечается высокий прост уровня иммуноглобулина G (IgG) через полгода.

Воспалительный ответ имеет свои особенности. Не смотря на нормализацию уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, у пациентов выявлены повышение интерлейкина-8 (IL-8) и трансформирующего фактора роста (TGF-β).

Таблица 4.2.1.9. - Сравнительная характеристика некоторых иммунологических показателей третьей группы (КТ-3) в остром периоде и 6 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 6 месяцев после выздоровления	P
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,85 [4,8-7,3]	5,00 [4,8; 5,6]	0,483840
Лимфоциты, %	11 [9,5-16,5]	26,5 [25; 27,5] N	0,011719
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	0,741 [0,47-0,87]	1,37 [1,34; 1,4]N	0,011719
CD-3, %	24 [21-28,5]	34,0 [33; 37]	0,011719
CD -3, $10^9/\text{л}$	0,16 [0,104-0,23]	0,48 [0,46; 0,55]	0,011719
CD-19, %	21 [20-22,5]	25,0 [22,5; 25,5]	0,011719
CD-19, $10^9/\text{л}$	0,14 [0,098-0,198]	0,32 [0,31; 0,36] N	0,011719
CD-4, %	27,5 [26-29]	32,0 [30; 35]	0,011719
CD-4, $10^9/\text{л}$	0,21 [0,12-0,24]	0,44 [0,42; 0,47] N	0,011719
CD-8, %	16 [13,5-17]	35,5 [30,5; 37]	0,017961
CD-8, $10^9/\text{л}$	0,11 [0,074-0,14]	0,46 [0,41; 0,54]N	0,011719

ФП, %	29 [28-30,5]	39,5 [32; 42,5]	0,017961
ФИ, усл.ед.	3,5 [3,25-3,85]	2,75 [2,52; 3,15]	0,017961
НСТ спонтанный, %	1,41 [1,14-1,62]	3,4 [2,65; 3,95]	0,011719
НСТ стимулированный, %	22 [17,25-36,05]	17,05 [14,96; 18,59]	0,035693
ЦИК, ЕД ОП	381,1 [362,7- 403,2]	120,5 [110,5; 141]	0,011719
IgA, г/л	2,47 [1,37-3,79]	0,77 [0,57; 0,85]	0,011719
IgM, г/л	1,16 [1,1-1,35]	0,88 [0,77; 0,96]	0,035693
IgG, г/л	3,87 [3-5,25]	18,15 [17,7; 18,35]	0,011719
IL-6, пг/мл	103,6 [89,05- 153,05]	6,7 [5,3; 8,7]	0,011719
IL-8, пг/мл	61,86 [41,7- 105,07]	41,52 [21,75; 45,1]	0,035693
TNF- α , пг/мл	110,5 [106,05- 136,5]	8,25 [5,2; 8,85] N	0,011719
TGF- β , пг/мл	63350 [54775- 70905]	42585,0 [15275; 48980]	0,011719
CD4/CD8	0,79 [0,7-0,86]	0,91[0,83;1,09]	0,017291

Значимые изменения клеточного иммунитета обнаружены у пациентов третьей группы через полгода. Несмотря на статистически значимое нормальное абсолютное и относительное количество лимфоцитов в крови через полгода в сравнении с острым периодом, у пациентов данной группы сохраняется низкое количество зрелых (CD-3) и Т-хелперов (CD-4) в динамике заболевания. При этом наблюдается повышение относительного количества цитотоксических Т- и В-

лимфоцитов при нормальном абсолютном количестве этих иммунологических параметров.

Через 6 месяцев у лиц с поражением лёгких КТ-3 отмечены низкое значение фагоцитарного показателя и индекса, а также спонтанного и стимулированного НСТ-теста, как и в остром периоде заболевания.

При оценке гуморального иммунитета установлено повышение уровня IgG при низких значениях уровней IgA и IgM в катамнезе, в остром периоде данные показатели находились в пределах нормы.

Оценка воспалительного ответа данной группы лиц показала высокий уровень IL-8 (41,52 пг/мл при норме до 10 пг/мл) и TGF- β (42585 пг/мл при норме до 35000 пг/мл). Уровень иммунитета, выражающийся в значении соотношения CD-4/CD-8 статистически ниже 1,0 в периоде наблюдения.

4.3. Характеристика изменений отдельных показателей иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 через 9 месяцев после выписки из стационара

Таблица 4.3.1. - Характеристика иммунологических параметров у реконвалесцентов в катамнезе через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса у пациентов в остром периоде и динамике	Группа 1 (КТ-1) n=18 Me (Q25;Q75)	Группа 2 (КТ-2) n=17 Me(Q25-Q75)	Группа 3 (КТ-3) n=18 Me (Q25-Q75)	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,2 [4; 4,6]	3,9 [3,81; 4,22]	4,4 [4,1; 4,6]	0,000000
Лимфоциты, %	33,0 [30; 35] N	35 [34; 37] N	30,0 [30; 31] N	0,000000
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,39 [1,31; 1,47] N	1,39 [1,26; 1,52] N	1,36 [1,17; 1,44] N	0,000000

CD-3,%	62 [61; 63] N	56 [54; 58] N	56,0 [52,5; 61,5] N	0,000000
CD -3, 10 ⁹ /л	0,84 [0,79; 0,91] N	0,81 [0,71; 0,92] N	0,75 [0,7; 0,79] N	0,511439
CD-19,%	20,0 [17;21] N	23 [21; 25]	19,5 [19; 20] N	0,000000
CD-19,10 ⁹ /л	0,27 [0,25; 0,31] N	0,33 [0,27; 0,35] N	0,25 [0,22; 0,28] N	0,000111
CD-4,%	42,0 [40; 45] N	42 [40; 45] N	34 [33,5; 37,0]	0,000000
CD-4,10 ⁹ /л	0,58 [0,55; 0,63] N	0,55 [0,52; 0,65] N	0,46 [0,41; 0,5] N	0,118827
CD-8,%	24,5 [21; 29] N	30 [26; 30] N	35,5 [33,5; 37]	0,000000
CD-8,10 ⁹ /л	0,36 [0,3; 0,36] N	0,40 [0,37; 0,43] N	0,44 [0,43; 0,5] N	0,002427
ФП, %	48,5 [45; 52] N	40 [38;45] N	35,3 [31,5; 36,8]	0,000000
ФИ, усл.ед.	4,05 [3,5; 4,5] N	4,1 [3,5; 4,5]N	2,85 [2,52; 3,46]	0,000000
НСТ спонтанный, %	4,15 [2,1; 4,7] N	3,1 [1,9; 3,4]	2,6 [1,35; 3,55]	0,000000
НСТ стимулированный, %	45,0 [40; 49]N	35 [21; 38]N	38,1 [32,1; 41,19] N	0,000000
ЦИК, ЕД ОП	52,5 [6,7; 109]	97 [78; 156]	96,5 [93;106,5]	0,000000
IgA, г/л	1,2 [0,9; 1,6]	1,5 [1,2; 2,1] N	0,6 [0,54; 0,68]	0,000288

IgM, г/л	1,15 [0,9; 2,1] N	1,0 [0,9; 1,2]	0,9 [0,72; 0,9]	0,004730
IgG, г/л	6,1 [4,7; 12,1]	8,9 [6,87; 10,2]	12,7 [11,15; 13,65]	0,000000
IL-6, пг/мл	1,15 [0,4; 2,6] N	2,1 [1,6; 2,5] N	6,3 [4,98; 8,1] N	0,000000
IL-8, пг/мл	4,05 [0,9; 6,1] N	12,9 [10,2; 15,2]	41,55[22,15;44 ,1]	0,000000
TNF- α , пг/мл	0,85 [0,47; 1,2] N	1,9 [1,2; 2,3] N	7,9 [4,48; 8,8] N	0,000018
TGF- β , пг/мл	1045 [450; 5200]	35165,04 [32000; 39088,9]	41650 [12900; 45850]	0,003428
CD4/CD8	1,67 [1,45; 2,0] N	1,46 [1,12; 1,71] N	0,97 [0,91;1,03]	0,000000

Оценка иммунологических параметров крови у реконвалесцентов в третьем триместре имеет свои особенности. В целом у всех обследуемых наблюдается нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета. Наибольший дисбаланс иммунитета сохранился лишь у лиц с поражением лёгких КТ 3. У всех обследуемых трёх групп выявлена абсолютная лейкопения менее $4,4 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $5,3-6,5 \cdot 10^9/\text{л}$. У пациентов третьей группы снижено относительное количество Т-хелперов (CD-4) (34% при норме 35-50%). Напротив, относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8) (35,5% при норме 20-30%). Остальные исследуемые показатели клеточного иммунитета находятся в пределах нормальных значений.

Фагоцитарный показатель (35,29% при норме 40-80%) и фагоцитарный индекс (2,85 при норме 3,0-6,0) достоверно снижены у третьей группы. Спонтанный НСТ тест снижен в группе с поражением лёгких КТ 2 и КТ 3 (при норме 4,0-10,0).

Уровень IgA снижен в группах с поражением лёгких КТ 1 и КТ 2. Уровень IgG сохраняется на значимых титрах лишь у лиц с поражением лёгких КТ 3.

Воспалительный ответ достиг нормального референса у лиц с минимальным объемом поражения лёгких по КТ к 9-му месяцу в катамнезе. В остальном нормализация значений IL-6 и TNF- α у лиц со второй и третьей степенью поражения лёгких по КТ. А вот значения IL-8 и TGF- β , напротив, выше нормы у лиц 2й и 3й групп, более выраженные у лиц с КТ-3 (IL-8=41,6 пг/мл при норме до 10 пг/мл, TGF- β 41650 пг/мл при норме до 35000 пг/мл). Содержание ЦИК достоверно выше нормы (более 80 ЕД ОП) у лиц с поражением лёгких КТ- 2 и КТ-3.

Уровень иммунитета, выражающийся в соотношении CD4/CD8 снижен только у лиц третьей группы через 9 месяцев.

Проведен анализ взаимосвязи некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета (таблица 4.3.2.)

Таблица 4.3.2. - Корреляционный анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с COVID-19 через 9 месяцев (ВИЗИТ 3).

Показатели клеточного иммунитета	Показатели гуморального иммунитета		
	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
CD-3,%	-0,302316	0,146489	-0,171935
CD -3, 10 ⁹ /л	-0,020132	0,115866	-0,309767
CD-19,%	0,541957	0,124888	-0,208539
CD-19,10 ⁹ /л	0,481647	0,037448	-0,313529
CD-4,%	0,295558b	0,164272	-0,431625
CD-4,10 ⁹ /л	0,205253	0,012431	-0,524284
CD-8,%	-0,339149	-0,399527	0,518987
CD-8,10 ⁹ /л	-0,203739	-0,499911	0,325251

Между CD-19 и IgA обнаружена статистически значимая положительная корреляция средней силы, так же между цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD-8) и специфическими антителами к SARS-CoV-2 IgG есть прямая корреляция. Напротив, отрицательная корреляция между CD-4 и IgG.

Таблица 4.3.3. - Сравнительная характеристика показателей иммунитета у пациентов в остром периоде и катамнезе через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 9 месяцев после выписки из стационара	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,60 [2,3-13,6]	4,16 [3,9; 4,6]	0,000012
Лимфоциты,%	16 [9-38]	34 [30; 35,2] N	0,000000
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,92 [0,35-2,2]	1,38 [1,27; 1,48]N	0,000385
CD-3,%	30,00 [17-59]	58 [55; 62] N	0,000000
CD -3, 10 ⁹ /л	0,28 [0,07-1,0]	0,81 [0,74; 0,91] N	0,000000
CD-19,%	17,0 [8-20]	20 [18; 22] N	0,000000
CD-19,10 ⁹ /л	0,14 [0,028- 0,4]	0,27 [0,25; 0,35]N	0,000000
CD-4,%	26,0 [10-44]	40 [35; 45]N	0,000000
CD-4,10 ⁹ /л	0,21 [0,06-0,6]	0,56 [0,5; 0,63] N	0,000000
CD-8,%	21,00 [16-31]	29 [25; 31] N	0,000000
CD-8,10 ⁹ /л	0,22 [0,09-0,5]	0,39 [0,35; 0,43] N	0,000001
ФП, %	38,00 [17-55]	42 [37; 51] N	0,000039
ФИ, усл.ед.	4,92 [2,8-6,7]	3,88 [3,4; 4,5]N	0,000000
НСТ спонтанный,%	2,00 [0,52- 3,9]	3,1 [1,9; 4,1]	0,000112
НСТ стимулированный, %	28,1 [14,3- 45,3]	39,0 [35; 46] N	0,000027
ЦИК, ЕД ОП	324,0 [208- 526,9]	95 [47; 109]	0,000000
IgA, г/л	1,73 [0,9- 4,6]	1,2 [0,86; 1,9]	0,000824
IgM, г/л	0,98 [0,44- 1,6]	0,99 [0,9; 1,2]	0,135128

IgG, г/л	3,86 [2,4- 5,7]	9,9 [5,6; 12,1]	0,000000
IL-6, пг/мл	42,30 [7,8-196,5]	2,1 [1,1; 4,5] N	0,000000
IL-8, пг/мл	18,9 [3,5-154,3]	7,1 [2,3; 15,2] N	0,000000
TNF- α , пг/мл	16,3 [2,1-158,9]	1,6 [0,9; 3,6] N	0,000000
TGF- β , пг/мл	27300 [450-112400]	13500 [750; 38339] N	0,000824
CD4/CD8	1,17 [0,44-2,3]	1,45 [1,26; 1,65]	0,000010

При анализе общей картины изменений иммунологического статуса у реконвалесцентов в катамнезе через 9 месяцев видим статистически значимую нормализацию показателей клеточного иммунитета в сравнении с острым периодом. Через 9 месяцев после выздоровления у пациентов снижено абсолютное количество лейкоцитов ($4,16 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $5,3-6,5 \cdot 10^9/\text{л}$). Уровень спонтанного НСТ теста снижен (3,1 при норме 4-10%) при нормальном уровне стимулированного НСТ теста.

При оценке гуморального иммунитета выявлено снижение уровня Ig A и Ig M при нормальном уровне Ig G.

Изучаемые параметры воспалительного ответа, такие как IL-6,8, TNF- α , TGF- β через 9 месяцев в пределах нормы. Однако содержание ЦИК выше нормальных значений (95 ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП).

Таблица 4.3.4. - Сравнительная характеристика показателей иммунитета лиц мужского пола в остром периоде и через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 9 месяцев после выздоровления	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,60 [4,64;7,82]	4,21 [3,9; 4,6]	0,000216
Лимфоциты,%	16 [13,5;19,5]	32,3 [30; 34,5] N	0,000018
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	0,92 [0,72;1,6]	1,36 [1,27; 1,49]N	0,020653

CD-3,%	30,00 [23,5;35,5]	58,0 [56; 62,5] N	0,000018
CD -3, 10 ⁹ /л	0,29 [0,179;0,5]	0,8 [0,75; 0,95] N	0,000030
CD-19,%	15,00 [10;18]N	21,0 [18,5; 22]	0,000063
CD-19,10 ⁹ /л	0,14 [0,08;0,23]N	0,3 [0,25; 0,35] N	0,000285
CD-4,%	26 [20;29,5]	40,0 [35; 45] N	0,000027
CD-4,10 ⁹ /л	0,23 [0,162;0,49]	0,56 [0,51; 0,61] N	0,000039
CD-8,%	24,5 [20;27]N	30,0 [26,5; 33] N	0,000035
CD-8,10 ⁹ /л	0,23 [0,174;0,34]N	0,4 [0,36; 0,44] N	0,000396
ФП, %	38,00 [28;45]	41 [36,02; 46,5] N	0,001658
ФИ, усл.ед.	4,8 [4,25;5,5]N	3,94 [3,35; 4,3]N	0,000099
НСТ спонтанный,%	2,04 [22,55;32,7]	2,4 [1,55; 3,84]	0,136138
НСТ стимулированный, %	26,65 [22,55;32,7]	38,95 [32,3; 45] N	0,004889
ЦИК, ЕД ОП	349,33 [275,5;394,07]	96,5 [76,5; 110]	0,000018
IgA, г/л	1,8 [1,1;2,55]	1,1 [0,69; 1,9]	0,003502
IgM, г/л	0,99 [0,857;1,12]	1,01 [0,9; 1,2]	0,330416
IgG, г/л	4,01 [3,58;4,46]N	11,0 5,95; 12,6]	0,000071
IL-6, пг/мл	69,66 [15,15;115,5]	2,3 [1,6; 4,98]	0,000018
IL-8, пг/мл	25,70 [14,1;46,5]	7,6 [3,05; 14,55]	0,000039
TNF-α, пг/мл	18,35 [10,4;86,94]	2,3 [0,94; 4,63]	0,000018
TGF-β, пг/мл	31800 [6190;67400]	10550 [1475; 39181]	0,003252

CD4/CD8	1,00 [0,712;1,46]	1,42 [1,19; 1,55]	0,000040
---------	-------------------	-------------------	----------

При оценке параметров иммунитета у лиц мужского пола через 9 месяцев выявлено снижение абсолютного количества лейкоцитов (4,2 при норме 5,3-6,5). При этом абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов CD-4, CD-3, CD-8 стали в пределах нормального референса. Но относительное количество В-лимфоцитов (CD-19) незначительно повышено в сравнении с острым периодом (21% при норме 8-20%). Ig A и Ig M снижены при нормальном значении Ig G.

Содержание ЦИК снизилось в три раза в сравнении с острым периодом, но ещё повышено (96,5 ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП). Остальные изучаемые явления воспалительного ответа через 9 месяцев достигли нормальных значений.

Таблица 4.3.5. - Сравнительная характеристика показателей иммунитета лиц женского пола в остром периоде и через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 9 месяцев после выздоровления	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,90 [2,7-12,5]	4,10 [3,9; 4,3]	0,024224
Лимфоциты,%	17,00 [9-38]	35,0 [30; 37] N	0,000155
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,85 [0,405-2,04]	1,39 [1,29; 1,48] N	0,007908
CD-3,%	34 [17-51]	57,0 [53; 62]N	0,000132
CD -3, 10 ⁹ /л	0,28 [0,09-0,95]	0,81 [0,74; 0,9] N	0,000155
CD-19,%	17 [10-20] N	20,0 [18; 22] N	0,000629
CD-19,10 ⁹ /л	0,13 [0,069-0,37]N	0,27 [0,25; 0,33]N	0,000625
CD-4,%	28 [12-44]	40 [36; 44] N	0,000132
CD-4,10 ⁹ /л	0,21 [0,085-0,61]	0,57 [0,5; 0,64] N	0,000182

CD-8,%	21 [17-27] N	26,0 [22;30] N	0,000132
CD-8,10 ⁹ /л	0,17 [0,0874-0,39]N	0,37 [0,34; 0,42] N	0,000398
ФП, %	38 [29-55]	44 [39; 52] N	0,007482
ФИ, усл.ед.	5,03 [3,1-6,75]	3,6 [3,4; 4,5] N	0,000276
НСТ спонтанный,%	2,00 [1,13-3,8]	4,0 [2,9; 4,5] N	0,000369
НСТ стимулированный,%	28,5 [21,6-37,6]	39,67 [36; 47] N	0,001696
ЦИК, ЕД ОП	301 [211-526,93]	95 [10; 109]	0,000132
IgA, г/л	1,7 [0,9-3,95]	1,39 [1,1; 1,9]	0,076619
IgM, г/л	0,96 [0,44-1,44]	0,9 [0,9; 1,2]	0,227331
IgG, г/л	3,84 [2,4-5,1]	8,9 [4,7; 10,9]	0,000463
IL-6, пг/мл	32,55 [9,9-148,7]	1,9 [0,8; 3,4]	0,000132
IL-8, пг/мл	14,6 [3,5-111,34]	5,4 [1,5; 16,3]	0,000539
TNF- α , пг/мл	12,6 [2,1-112,4]	1,2 [0,9; 2,1]	0,000132
TGF- β , пг/мл	17300 [700-93400]	32000 [700; 38339]	0,158991
CD4/CD8	1,41 [0,44-2,32]	1,52 [1, 38; 1,8]	0,058574

Среди лиц женского пола так же выявлена нормализация параметров клеточного иммунитета через 9 месяцев, несмотря на абсолютную лейкопению. Гуморальный иммунитет так же достоверно находится в пределах нормального референса. Маркеры воспаления через 9 месяцев в отличие от острого периода заболевания все в пределах нормы.

Таблица 4.3.6. - Сравнительная характеристика показателей иммунитета у лиц молодого и зрелого возраста в остром периоде и через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 9 месяцев после выздоровления	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,05 [2,3; 12,5]	4,17 [3,9; 4,45]	0,002508
Лимфоциты, %	17,50 [9; 26]	34 [32; 35,2]	0,000008
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	0,84 [0,345; 2,0]	1,43 [1,33; 1,48]	0,005418
CD-3, %	33,00 [17;59]	61 [55; 63]	0,000008
CD -3, $10^9/\text{л}$	0,29 [0,7;1,0]	0,84 [0,79; 0,91]	0,000013
CD-19, %	17,00 [8;21]	21 [19; 23]	0,000032
CD-19, $10^9/\text{л}$	0,15 [0,276;0,4]	0,29 [0,26; 0,35]	0,000087
CD-4, %	27,50 [10;44]	41 [35; 45]	0,000012
CD-4, $10^9/\text{л}$	0,24 [0,06;0,6]	0,57 [0,51; 0,63]	0,000015
CD-8, %	21,00 [16;31]	26,5 [23; 30]	0,000019
CD-8, $10^9/\text{л}$	0,20 [0,087;0,5]	0,38 [0,34; 0,41]	0,000359
ФП, %	39,00 [17;55]	45 [38; 51]	0,001732
ФИ, усл.ед.	5,27 [2,8;6,7]	4,1 [3,4; 4,5]	0,000046
НСТ спонтанный, %	2,22 [1,368;3,9]	3,0 [2,1; 4,1]	0,003662
НСТ стимулированный, %	27,25 [14,3; 45,3]	40,5 [35; 46]	0,000697
ЦИК, ЕД ОП	302,50 [208;497,4]	95 [44; 109]	0,000008
IgA, г/л	1,72 [0,9;4,6]	1,15 [0,9; 1,9]	0,069338
IgM, г/л	0,90 [0,44;1,6]	1,15 [0,9; 1,8]	0,005817
IgG, г/л	3,97 [2,4;5,7]	8,7 [5,4; 11,5]	0,000033

IL-6, пг/мл	32,52 [7,8;196,5]	1,8 [0,9; 2,5]	0,000008
IL-8, пг/мл	14,95 [3,5;154,3]	6,6 [1,9; 13,9]	0,000017
TNF- α , пг/мл	13,15 [2,1;158,9]	1,11 [0,8; 2,1]	0,000008
TGF- β , пг/мл	15400,00 [450;112400]	3950 [496; 35160]	0,000435
CD4/CD8	1,33 [0,44;2,3]	1,51 [1,33; 1,9]	0,000255

У лиц молодого и зрелого возраста в катамнезе через 9 месяцев параметры клеточного иммунитета нормализовались. У данной группы лиц снижен спонтанный НСТ тест (3% при норме 4-10%) при нормальном значении стимулированного НСТ теста. Параметры гуморального иммунитета в пределах нормального референса, кроме уровня IgA, содержание которого едва ниже нормы (1,15 г/л при норме 1,5-2,5 г/л).

Содержание ЦИК сохраняется выше нормы, хотя снизилось по сравнению с острым периодом. Остальные цитокины в пределах нормального референса.

Таблица 4.3.7. - Сравнительная характеристика показателей иммунитета у лиц пожилого и старческого возрастов в остром периоде и через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 9 месяцев после выздоровления	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,80 [3,5-13,6]	4,1 [3,9; 4,6]	0,001397
Лимфоциты, %	16,0 [9-38]	32,0 [30; 35,1]	0,000352
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,93 [0,41-2,18]	1,35 [1,2; 1,47]	0,021682
CD-3, %	28,0 [17-51]	57 [55; 61]	0,000293
CD -3, 10 ⁹ /л	0,28 [0,09-0,95]	0,75 [0,7; 0,81]	0,000352
CD-19, %	15,0 [9-20]	20 [18; 21]	0,001287
CD-19, 10 ⁹ /л	0,13 [0,069-0,37]	0,26 [0,23; 0,33]	0,001184

CD-4,%	26,0 [13-34]	40 [35;43]	0,000293
CD-4, 10^9 /л	0,21 [0,085-0,61]	0,53 [0,47; 0,61]	0,000421
CD-8,%	23,0 [17-28]	31,0 [27; 32]	0,000293
CD-8, 10^9 /л	0,24 [0,09-0,46]	0,42 [0,37; 0,46]	0,000713
ФП, %	37,0 [27-50]	41 [35,5; 45]	0,010594
ФИ, усл.ед.	4,6 [3,1-6,06]	3,5 [3,3; 4,2]	0,000438
НСТ спонтанный,%	2,0 [0,52-3,5]	3,2 [1,8; 4,0]	0,008027
НСТ стимулированный, %	29,1 [21,6-37,7]	38,9 [35; 45]	0,019118
ЦИК, ЕД ОП	375,0 [226-526,93]	98 [75; 109]	0,000293
IgA, г/л	2,16 [0,9-3,95]	1,2 [0,7; 1,5]	0,008361
IgM, г/л	1,08 [0,68-1,44]	0,9 [0,9; 1,1]	0,049469
IgG, г/л	3,74 [2,4-5,1]	10,7 [8,9; 12,1]	0,000599
IL-6, пг/мл	73,24 [11,9-164,3]	3,9 [1,6; 5,4]	0,000293
IL-8, пг/мл	26,70 [10,8- 111,34]	12,1 [4,6; 16,3]	0,001002
TNF- α , пг/мл	36,84 [5,4-117,6]	2,3 [1,8; 4,5]	0,000293
TGF- β , пг/мл	35400 [700-93400]	37100 [7600; 42300]	0,286828
CD4/CD8	1,04 [0,48-1,62]	1,38 [1,06; 1,46]	0,008608

У лиц пожилого и старческого возраста так же выявлена нормализация параметров клеточного иммунитета в катамнезе через 9 месяцев. Абсолютное количество лейкоцитов снижено, как и в остром периоде ($4,1 \cdot 10^9$ /л при норме 5,3-6,5), и повышено относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-

8) (31% при норме 20-30%). Выявлен сниженный уровень спонтанного НСТ теста при нормальном значении стимулированного.

Сохраняется выше нормы содержание ЦИК (98 ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП) хотя в динамике заболевания ниже в три раза в сравнении с острым периодом. Среди цитокинов через 9 месяцев после выписки из стационара повышен уровень IL-8 (12,1 пг/мл при норме до 10 пг/мл) и TGF- β (37100 пг/мл при норме до 35000 пг/мл). Другие изучаемые цитокины (IL-6, TNF- α) в пределах нормальных значений до 10 пг/мл. Гуморальный иммунитет у лиц пожилого и старческого возраста находится на нижней границе достаточного специфического ответа к SARS-CoV-2.

Таблица 4.3.8. - Сравнительная характеристика показателей иммунитета лиц первой группы (КТ-1) в остром периоде и через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 9 месяцев после выписки из стационара	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4,87 [4,5;7,3]	4,2 [4; 4,6]	0,015648
Лимфоциты,%	19,5 [17;22]	33,0 [30; 35] N	0,000196
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	1,098 [0,806;1,72]	1,39 [1,31; 1,47] N	0,144583
CD-3,%	35 [28;42]	62 [61; 63] N	0,000196
CD -3, $10^9/\text{л}$	0,399 [0,245;0,544]	0,84 [0,79; 0,91] N	0,000455
CD-19,%	29 [26;35]	20,0 [17;21] N	0,000503
CD-19, $10^9/\text{л}$	0,302 [0,214;0,568]	0,27 [0,25; 0,31] N	0,002853
CD-4,%	20 [19;25]	42,0 [40; 45] N	0,000293
CD-4, $10^9/\text{л}$	0,22 [0,16;0,33]	0,58 [0,55; 0,63] N	0,000864
CD-8,%	17,5 [11;19]	24,5 [21; 29] N	0,000599

CD-8,10 ⁹ /л	0,17 [0,12;0,22]	0,36 [0,3; 0,36] N	0,013871
ФП, %	45 [39;50]	48,5 [45; 52] N	0,003511
ФИ, усл.ед.	4,8 [4,4;5,3]	4,05 [3,5; 4,5] N	0,000276
НСТ спонтанный,%	3,45 [2,0;3,8]	4,15 [2,1; 4,7] N	0,027858
НСТ стимулированный, %	26,9 [25,6;28,5]	45,0 [40; 49]N	0,000196
ЦИК, ЕД ОП	326 [298;398]	52,5 [6,7; 109]	0,000196
IgA, г/л	1,1 [1,02;1,3]	1,2 [0,9; 1,6]	0,407435
IgM, г/л	0,96 [0,9;1,036]	1,15 [0,9; 2,1] N	0,035158
IgG, г/л	3,78 [3,49;4,1]	6,1 [4,7; 12,1]	0,000738
IL-6, пг/мл	14,3 [12,8;15,2]	1,15 [0,4; 2,6] N	0,000196
IL-8, пг/мл	13,8 [12,3;20,7]	4,05 [0,9; 6,1] N	0,000196
TNF- α , пг/мл	10,4 [9,7;13,2]	0,85 [0,47; 1,2] N	0,000196
TGF- β , пг/мл	8650 [4500;17300]	1045 [450; 5200]	0,022232
CD4/CD8	1,49 [1,05;1,8]	1,67 [1,45; 2,0] N	0,003090

У пациентов с минимальным объемом поражения лёгких на КТ адаптивный клеточный и гуморальный иммунитет не сохранился к 9 месяцу в катамнезе заболевания. Количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов в пределах нормы.

Воспалительный ответ отсутствует у данной группы лиц через 9 месяцев. Цитокины в пределах референса до 10 пг/ мл, ЦИК также в пределах нормы.

Гуморальный иммунитет специфический к SARS-COV-2 недостаточен.

Таблица 4.3.9. - Сравнительная характеристика показателей иммунитета у лиц второй группы со средним объемом поражения легких (КТ-2) в остром периоде и через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 9 месяцев после выписки из стационара	P
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,8 [4,75-10,9]	3,9 [3,81; 4,22]	0,001184
Лимфоциты, %	15 [13-16]	35 [34; 37] N	0,000352
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	1,1 [0,71-1,53]	1,39 [1,26; 1,52] N	0,035158
CD-3, %	30 [25-37]	56 [54; 58] N	0,000293
CD -3, $10^9/\text{л}$	0,27 [0,2-0,47]	0,81 [0,71; 0,92] N	0,000352
CD-19, %	26 [15-30]	23 [21; 25]	0,000503
CD-19, $10^9/\text{л}$	0,19 [0,15-0,37]	0,33 [0,27; 0,35] N	0,001184
CD-4, %	21 [20-22]	42 [40; 45] N	0,000293
CD-4, $10^9/\text{л}$	0,2 [0,15-0,34]	0,55 [0,52; 0,65] N	0,000293
CD-8, %	15 [12-18]	30 [26; 30] N	0,000293
CD-8, $10^9/\text{л}$	0,13 [0,079-0,26]	0,40 [0,37; 0,43] N	0,000846
ФП, %	37 [30-40]	40 [38;45] N	0,029874
ФИ, усл.ед.	5,7 [5,17-6,06]	4,1 [3,5; 4,5]N	0,000713
НСТ спонтанный, %	1,98 [1,68-2,34]	3,1 [1,9; 3,4]	0,013064
НСТ стимулированный, %	34,5 [26,7-36,4]	35 [21; 38]N	0,868406
ЦИК, ЕД ОП	256 [235-375]	97 [78; 156]	0,000293
IgA, г/л	2,27 [2,07-2,48]	1,5 [1,2; 2,1] N	0,001644

IgM, г/л	0,89 [0,67-1,09]	1,0 [0,9; 1,2]	0,162573
IgG, г/л	4,02 [3,68-4,52]	8,9 [6,87; 10,2]	0,001002
IL-6, пг/мл	73,24 [48,53-121,9]	2,1 [1,6; 2,5] N	0,000293
IL-8, пг/мл	18,5 [13,6-34,5]	12,9 [10,2; 15,2]	0,002264
TNF- α , пг/мл	31,83 [12,4-52]	1,9 [1,2; 2,3] N	0,000293
TGF- β , пг/мл	35400 [2450-67500]	35165,04 [32000; 39088,9]	0,522781
CD4/CD8	1,25 [0,68-1,47]	1,46 N	0,013064

Оценка параметров клеточного иммунитета у лиц со средней степенью поражения лёгких на КТ показала достоверно значимую нормализацию количества CD-3, CD-4 лимфоцитов и цитотоксических CD-8 лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов повышено по относительному содержанию в крови. Сохраняется снижение уровня спонтанного НСТ теста в катамнезе в сравнении с острым периодом.

Гуморальный ответ выражен недостаточно для повторного контакта с COVID-19.

Отмечается повышенное содержание ЦИК и IL-8.

Таблица 4.3.10 - Сравнительная характеристика показателей иммунитета у лиц третьей группы со значительным объемом (КТ-3) острым периоде и через 9 месяцев

Показатели иммунного статуса	Значения в остром периоде	Значения через 9 месяцев после выздоровления	p
Лейкоциты, 10^9 /л	5,85 [4,8-7,3]	4,4 [4,1; 4,6]	0,092893
Лимфоциты, %	11 [9,5-16,5]	30,0 [30; 31] N	0,011719
Лимфоциты 10^9 /л	0,741 [0,47-0,87]	1,36 [1,17; 1,44] N	0,011719
CD-3, %	24 [21-28,5]	56,0 [52,5; 61,5] N	0,011719

CD -3, 10 ⁹ /л	0,16 [0,104-0,23]	0,75 [0,7; 0,79] N	0,011719
CD-19,%	21 [20-22,5]	19,5 [19; 20] N	0,035693
CD-19,10 ⁹ /л	0,14 [0,098-0,198]	0,25 [0,22; 0,28] N	0,017291
CD-4,%	27,5 [26-29]	34 [33,5; 37,0]	0,011719
CD-4,10 ⁹ /л	0,21 [0,12-0,24]	0,46 [0,41; 0,5] N	0,011719
CD-8,%	16 [13,5-17]	35,5 [33,5; 37]	0,011719
CD-8,10 ⁹ /л	0,11 [0,074-0,14]	0,44 [0,43; 0,5] N	0,011719
ФП, %	29 [28-30,5]	35,3 [31,5; 36,8]	0,017291
ФИ, усл.ед.	3,5 [3,25-3,85]	2,85 [2,52; 3,46]	0,027709
НСТ спонтанный,%	1,41 [1,14-1,62]	2,6 [1,35; 3,55]	0,123486
НСТ стимулированный, %	22 [17,25-36,05]	38,1 [32,1; 41,19] N	0,011719
ЦИК, ЕД ОП	381,1 [362,7- 403,2]	96,5 [93;106,5]	0,011719
IgA, г/л	2,47 [1,37-3,79]	0,6 [0,54; 0,68]	0,011719
IgM, г/л	1,16 [1,1-1,35]	0,9 [0,72; 0,9]	0,017291
IgG, г/л	3,87 [3-5,25]	12,7 [11,15; 13,65]	0,011719
IL-6, пг/мл	103,6 [89,05- 153,05]	6,3 [4,98; 8,1] N	0,011719
IL-8, пг/мл	61,86 [41,7- 105,07]	41,55[22,15;44,1]	0,025063
TNF-α, пг/мл	110,5 [106,05- 136,5]	7,9 [4,48; 8,8] N	0,011719
TGF-β, пг/мл	63350 [54775- 70905]	41650 [12900; 45850]	0,011719

CD4/CD8	0,79 [0,7-0,86]	0,97 [0,91;1,03]	0,025063
---------	-----------------	------------------	----------

При анализе клеточного иммунитета у лиц с поражением лёгких КТ-3 выявлено низкое относительное количество Т-хелперов (CD-4) (34% при норме 35-50%) в динамике заболевания, напротив количество CD-8 выше нормальных значений в сравнении с острым периодом. Фагоцитарный показатель и индекс ниже нормального референса в катамнезе, также как и в остром периоде сохранился низкий спонтанный НСТ-тест.

Сохранены в достаточном объеме антитела IgG к SARS-COV-2.

У данной группы лиц выражен воспалительный ответ, который выражается в высоком содержании ЦИК и некоторых цитокинов IL-8 (41,55 пг/мл при норме до 10 пг/мл и TGF- β (41650 пг/ мл при норме до 35000 пг/мл).

Значение соотношения CD4/CD8 сохраняется ниже 1,0 в динамике заболевания.

ГЛАВА 5 КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И КАТАМНЕЗЕ

С целью изучения динамики изменения иммунитета в зависимости от выраженности остаточных изменений в легких после перенесенного COVID-19, а также оценки влияния некоторых параметров иммунитета на развитие пневмофиброза в разные периоды заболевания, был проведен анализ некоторых параметров клеточного и гуморального иммунитета, маркеров воспалительного ответа. Для реализации данной цели все пациенты были стратифицированы на три подгруппы: 1 группа - Ф0 — отсутствие остаточных изменений, 2 группа – Ф1 — перибронховаскулярный тяжистый пневмофиброз (ПТФ), 3 группа – Ф2 — остаточные изменения по типу "сотового легкого".

Таблица 5.1. - Распределение больных с COVID-19 с учетом выраженности остаточных изменений легких в катамнезе

	Ф0 (n=21)	Ф1 (n=20)	Ф2 (n=12)
1 группа (1-25%, КТ-1)	48% (10)	40% (8)	0%
2 группа (25-50%, КТ-2)	19% (4)	45% (9)	33% (4)
3 группа (50-75%, КТ-3)	33% (7)	15% (3)	67% (8)

Из таблицы 5.1 видно у пациентов с минимальным объемом поражения легких в остром периоде (КТ-1) в большинстве случаев (56%, n=10) после выздоровления остаточных изменений не выявлено в легких. Напротив, у пациентов со значительным объемом поражения легких в остром периоде (КТ-3) в большей части зарегистрированы остаточные изменения по типу пневмофиброза (61%).

Далее проведен анализ возникших жалоб у пациентов с учетом перенесенной новой коронавирусной инфекции после выписки из стационара. Результат приведен в таблице 5.2.

Таблица 5.2. - Клиническая характеристика реконвалесцентов COVID-19 с учетом выраженности остаточных изменений легких в анамнезе

Жалобы	Ф0 (n=21)	Ф1 (n=20)	Ф2 (n=12)	p
Периодический кашель	5 (24%)	7 (35%)	12 (100%)	0,066
Одышка при нагрузке	0	5 (25%)	12 (100%)	0,087
Одышка в покое	0	0	4 (33%)	0,01
Тахикардия	3 (14%)	5 (25%)	7 (58%)	0,098
Бессонница	5 (24%)	7 (35%)	6 (50%)	0,066
Отсутствие жалоб	13 (62%)	8 (40%)	0	0,063

При оценке клинических данных достоверную значимость имело наличие одышки в покое у 33% пациентов со значительным объемом поражения легких. Остальные симптомы (периодический кашель, тахикардия, бессонница и др.) достоверной значимости не имели.

Результаты сравнительного анализа ряда иммунологических параметров крови пациентов с учетом выявленных остаточных изменений на компьютерной томографии после выздоровления, представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3. - Иммунологическая характеристика подгрупп пациентов в остром периоде

Показатели иммунного статуса	Ф0 (n=21)	Ф1 (n=20)	Ф2 (n=12)	P	RS
Возраст	40,5 [36;53]	59,5 [46;67]	59 [54;68]	0,3366	

Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,85 [3,9;6,9]	6,1 [4,74;10,4] N	6,2 [4,5;7,8] N	0,29	0,21
Лимфоциты,%	20 [19;23]	16 [15;18]	10 [10;12]	0,000000	-0,8
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,1 [0,82;1,49]	1,12 [0,72;1,75]	0,7 [0,42;0,93]	0,0375	-0,3
CD-3,%	39 [36;43]	30 [25;35]	21 [17;25]	0,000000	-0,7
CD -3, 10 ⁹ /л	0,415 [0,29;0,51]	0,31 [0,21;0,59]	0,17 [0,1;0,2]	0,0002	-0,6
CD-19,%	19 [18;20] N	15 [10;18] N	12 [10;17] N	0,0003	-0,6
CD-19,10 ⁹ /л	0,196 [0,13;0,28] N	0,14 [10;18] N	0,09 [0,07;0,13]	0,0042	-0,5
CD-4,%	30 [29;36]	26 [22;30]	20 [15;23]	0,0000	-0,7
CD-4,10 ⁹ /л	0,343 [0,21;0,54] N	0,27 [0,18;0,51]N	0,14 [0,09;0,17]	0,0001	-0,6
CD-8,%	19 [18;20]	23 [21;25] N	27 [23;28] N	0,0000	0,8
CD-8,10 ⁹ /л	0,21 [0,15;0,283]N	0,29 [0,17;0,37]N	0,2 [0,11;0,23] N	0,2540	-0,1
ФП, %	47 [39;50] N	37,5 [30;40]	29 [27;39]	0,0012	-0,6
ФИ, усл.ед.	5,4 [4,9;5,7]	4,55 [4,3;5,51] N	3,7 [3,4;5,7] N	0,0296	-0,4
НСТ спонтанный,%	3,7 [3,4;3,9]	1,94 [1,68;2,1]	1,67 [1,34;2,08]	0,0000	-0,7
НСТ стимулированн ый, %	28,3 [27,1;30,1]	29,4 [25,6;35,5]	22,4 [18,9;35,4]	0,0433	-0,3
ЦИК, ЕД ОП	281,5 [240;304]	336 [256;402]	386,75 [370,67;411, 7]	0,0032	0,5

IgA, г/л	1,1 [1,02;1,73]	2,08 [1,3;2,48]N	2,09 [1,57;2,97] N	0,0018	0,5
IgM, г/л	0,97 [0,9;1,04]	0,93 [0,81;1,09]	1,09 [0,83;1,16]	0,5729	0,1
IgG, г/л	4,1 [3,5;4,2]	3,74 [3,44;3,93]	4,52 [3,6;5,1]	0,0480	0,1
IL-6, пг/мл	16,15 [14,5;32,5]	53,63 [13,1;75,6]	148,7 [109,1;164,3]	0,0000	0,7
IL-8, пг/мл	11,9 [10,1;12,5]	20,1 [18,3;26,7]	69,61 [38,9;98,8]	0,0000	0,9
TNF- α , пг/мл	9,7 [6,7;10,1]	18,35 [13,2;36,84]	107,5 [59,64;117,6]	0,0000	0,9
TGF- β , пг/мл	3965 [970;5650]	29400 [17300;38700]	74100 [67300;8740 0]	0,0000	0,9
CD-4/CD-8	1,59 [1,5;1,94]	1,04 [0,89;1,41]	0,68 [0,64;0,91]	0,0000	-0,8

Возраст и пол не оказали существенного влияния на развитие пневмофиброза у участников исследования в острой фазе заболевания ($p > 0,05$). Среди групп лиц обнаружено статистически значимое снижение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, а также уменьшение относительного количества CD3- и CD4-T-лимфоцитов. Эти показатели коррелируют с типом пневмофиброза. Достоверно значимых различий по количеству CD-8 и B-лимфоцитов не выявлено.

У пациентов вне зависимости от типа пневмофиброза зарегистрировано высокое содержание ЦИК, IL-6, IL-8, TNF- α ($p < 0,01$). У лиц из группы Ф0 (без остаточных изменений в легких) после перенесенной инфекции в крови

обнаружено достоверное повышение IL-6, IL-8 ($p < 0,05$). У пациентов Ф2 с изменениями на КТ по типу «сотового легкого» в исходе COVID-19 выявлено высокое содержание всех изучаемых цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β), значимо снижен иммунорегуляторный индекс (0,68 при норме более 1,0).

Для более детального понимания иммунологических особенностей далее нами был проведен анализ по периодам заболевания с учетом исходного объема поражения легких у пациентов в остром периоде.

Таблица 5.4. - Иммунологическая характеристика пациентов первой группы с минимальным объемом поражения в остром периоде с учетом остаточных изменений в легких после выздоровления

Показатели иммунного статуса	Ф0 (n=21)	Ф1 (n=20)	P (M-Y)
Возраст	42,5 [32;53]	57,5 [42,5;69]	0,142632
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,6 [3,9;7,84]	6,45 [4,63;7,3] N	0,248058
Лимфоциты,%	20 [19;22]	16,5 [16;22,5]	0,230332
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,978 [0,82;1,49]	1,16 [0,77;1,8]	0,755814
CD-3,%	40 [35;43]	28 [25;34,5]	0,026331
CD -3, 10 ⁹ /л	0,41 [0,298;0,51]	0,36 [0,2;0,6]	0,755814
CD-19,%	19 [18;20]N	10,5 [10;12] N	0,000530
CD-19,10 ⁹ /л	0,196 [0,153;0,283]N	0,12 [0,08;0,21] N	0,119967
CD-4,%	34 [29;39]	26 [24;28]	0,008764
CD-4,10 ⁹ /л	0,358 [0,215;0,568]N	0,28 [0,2;0,54]N	0,755814
CD-8,%	19 [18;19]	25 [22,%;26]N	0,000449

CD-8,10 ⁹ /л	0,192 [0,145;0,283]N	0,30 [0,18;0,45]N	0,068536
ФП, %	50 [45;51]N	38,5 [30;42,5]	0,001609
ФИ, усл.ед.	5,15 [4,9;5,5]N	4,35 [4,25;4,5]N	0,000449
НСТ спонтанный,%	3,75 [3,5;3,9]	2,00 [1,95;2,1]	0,000449
НСТ стимулированн ый, %	28,3 [27,4;29,1]	25,4 [23,45;25,9]	0,000449
ЦИК, ЕД ОП	299,5 [276;308]	400 [366,5;405]	0,000862
IgA, г/л	1,035 [1;1,1]	1,3 [1,14;1,5]	0,006729
IgM, г/л	0,955 [0,9;0,99]	0,94 [0,89;1,06]	0,893973
IgG, г/л	3,838 [3,49;4,1]	3,65 [3,5;4,02]	0,824212
IL-6, пг/мл	14,9 [14,1;17,1]	13,00 [10,9;13,85]	0,045590
IL-8, пг/мл	12,4 [11,9;12,8]	20,8 [19,2;23]	0,000449
TNF- α , пг/мл	9,75 [8,6;10,1]	14,2 [12,6;16,2]	0,000624
TGF- β , пг/мл	5050 [3700;6730]	17750 [13600;24150]	0,000449
CD4/CD8	1,768[1,579;1,95]	1,04 [0,97;1,25]	0,000449

Среди пациентов данной группы выявлены достоверные различия, представленные в таблице 5.4. В обеих подгруппах низкое относительное количество CD-3 и CD-4, выраженное у лиц с ПФ. Относительное количество CD-8 и В-лимфоцитов значимо ниже у лиц без изменений легких в исходе. ФП достоверно снижен у пациентов с ПФ, в отличие от лиц без остаточных изменений в легких.

Результат анализа некоторых цитокинов (IL-6, IL-8) указывает на достоверное повышение содержания их показателей в крови в обеих группах. Остальные (TNF- α , 14,2 пг/мл пр норме до 10 пг/мл.) выше нормальных значений только в группе с ПФ.

Таблица 5.5 Иммунологическая характеристика пациентов второй группы со средним объемом поражения легких в остром периоде с учетом выраженности остаточных изменений в легких после выздоровления

Показатели иммунного статуса	Ф0 (n=21)	Ф1 (n=20)	Ф2 (n=12)	P	Rs
Возраст	40 [37,5; 59]	56,5 [45,5; 61]	57 [54; 68]	0,5533	-0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,45 [4,4; 6,4]	7,65 [4,13; 10,9]	6,2 [5,6; 11,9]	0,5445	0,8
Лимфоциты ,%	22,0 [18;31]	15 [14;16]	11 [10; 12]	0,0039	0,2
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,16 [0,92; 1,54]	1,16 [0,62; 1,66]	0,93 [0,67; 1,25]	0,6733	0,8
CD-3,%	38,0 [37, 44,5]	30 [27,5; 36]	18 [17; 21]	0,0052	0,6
CD -3, 10 ⁹ /л	0,43 [0,34; 0,71]	0,33 [0,19; 0,6]	0,2 [0,17; 0,22]	0,0511	0,5
CD-19,%	17,5 [12,5; 20]	17,5 [15; 18]	12 [10; 12]	0,0871	0,3
CD-19,10 ⁹ /л	0,18 [0,1; 0,3]	0,2 [0,08; 0,27]	0,11 [0,07; 0,13]	0,3322	0,5
CD-4,%	28 [26;29,5]	29 [23; 32]	15 [13; 15]	0,0458	0,5
CD-4,10 ⁹ /л	0,33 [0,24; 0,45]	0,28 [0,14; 0,52]	0,15 [0,14; 0,17]	0,0874	-0,7
CD-8,%	20 [19; 20,5]	21 [20; 21,5]	26 [22; 27]	0,0094	0,1

CD-8,10 ⁹ /л	0,22 [0,17; 0,32]	0,25 [0,11; 0,35]	0,2 [0,17; 0,34]	0,9360	-0,1
ФП, %	36 [32; 38]	35,5 [30,5; 40]	39 [27; 45]	0,8674	0,4
ФИ, усл.ед.	6,07 [5,6; 6,2]	5,54 [5,15; 6,1]	5,7 [4,9; 5,8]	0,3064	0,4
НСТ спонтанный ,%	2,8 [2,2; 3,6]	1,82 [1,68; 2,07]	1,97 [1,67; 2,2]	0,0516	0,3
НСТ стимулирован ный, %	31,9 [26,2; 37,2]	35 [31,1; 36,6]	25,7 [22,4; 35,4]	0,2547	-0,9
ЦИК, ЕД ОП	230,5 [217; 237,5]	254,6 [241; 267]	398,6 [375,8; 411,7]	0,0025	-0,9
IgA, г/л	2,05 [1,87; 2,2]	2,39 [2,26; 2,53]	2,43 [2,09; 2,69]	0,0988	-0,4
IgM, г/л	1,1 [0,8; 1,4]	0,76 [0,62; 1,03]	0,89 [0,83; 1,08]	0,4460	0,2
IgG, г/л	4,4 [4,2; 4,7]	3,61 [3,16; 3,91]	4,52 [4,49; 4,56]	0,0085	-0,1
IL-6, пг/мл	33,1 [32,5; 38]	69,66 [61,7; 77,9]	150,9 [135,4; 164,3]	0,001	-0,9
IL-8, пг/мл	5,5 [4,2; 8,5]	16,9 [61,7; 77,9]	67,4 [38,9; 87,6]	0,0012	-0,9
TNF- α , пг/мл	4,55 [2,25; 9,6]	28,78 [21,2; 41,4]	59,6 [52; 62]	0,0027	-0,8
TGF- β , пг/мл	1070 [710; 1210]	34950 [31650; 39100]	78300 [74300; 87400]	0,001	-0,9

CD4/CD8	1,44 [1,3; 1,5]	1,42 [1; 1,52]	0,68 [0,48; 0,68]	0,0216	0,6
---------	--------------------	----------------	----------------------	--------	-----

У пациентов с исходно средним объемом поражения легких в остром периоде заболевания достоверно значимые различия среди подгрупп касаются показателей CD-3, CD-4, CD-8, НСТ спонтанный. Зрелые Т-лимфоциты и Т-хелперы достоверно ниже нормального референса, коррелируют с выраженностью остаточных изменений в катамнезе. Цитотоксические Т-лимфоциты у всех пациентов в пределах нормы. Спонтанный НСТ тест достоверно ниже нормы у всех обследуемых лиц. Достоверно значимо повышены некоторые цитокины (IL-6, IL-8, TNF- α) у лиц с остаточными изменениями в легких в исходе COVID-19 и имеют сильную корреляцию с выраженностью этих изменений. Иммунорегуляторный индекс (CD-4/CD-8) значимо снижен у лиц Ф2 с изменениями по типу «сотового легкого» (0,68 меньше 1,0).

Таблица 5.6. - Иммунологическая характеристика пациентов третьей группы с исходным значительным объемом поражения легких по КТ в остром периоде с учетом выраженности остаточных изменений в легких после выписки из стационара

Показатели иммунного статуса	Ф1 (n=20)	Ф2 (n=12)	P(M-Y)
Возраст	66 [65; 67]	59,5 [58; 66]	0,404657
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,75 [5,1; 6,4]	6,05 [4,5; 7,8]	0,867632
Лимфоциты,%	18,00 [16; 18]	10 [9; 12]	0,066754
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,03 [0,92; 1,15]	0,62 [0,4; 0,78]	0,066754
CD-3,%	28,5 [27; 30]	22,5 [20; 25]	0,243346
CD -3, 10 ⁹ /л	0,29 [0,28; 0,31]	0,12 [0,1; 0,18]	0,066754
CD-19,%	16,5 [15; 18]	16 [12; 17]	0,504986
CD-19,10 ⁹ /л	0,17 [0,14; 0,21]	0,09 [0,07; 0,12]	0,133615
CD-4,%	21 [20; 22]	21 [20;23]	1,000000

CD-4,10 ⁹ /л	0,22 [0,18; 0,25]	0,12 [0,09; 0,16]	0,133615
CD-8,%	26,5 [26; 27]	28 [26; 30]	0,504986
CD-8,10 ⁹ /л	0,27 [0,24; 0,31]	0,17 [0,11; 0,23]	0,066754
ФП, %	33 [29; 37]	29 [27; 30]	0,404657
ФИ, усл.ед.	4,2 [4; 4,4]	3,45 [3,1; 3,5]	0,066754
НСТ спонтанный,%	0,98 [0,52; 1,45]	1,44 [1,15; 1,74]	0,404657
НСТ стимулированный, %	36,35 [35; 37,7]	20,25 [15,6; 22,4]	0,133615
ЦИК, ЕД ОП	396,2 [375,5; 416,9]	378,7 [354,7; 389,5]	0,617075
IgA, г/л	3,29 [3,29; 2,96; 3,62]	1,77 [1,17; .3,95]	0,617075
IgM, г/л	1,24 [1,2; 1,28]	1,12 [1,09; 1,41]	0,617075
IgG, г/л	3,87 [3,74; 4,0]	4,35 2,4; 5,4]	0,867632
IL-6, пг/мл	86,15 [75,6; 96,7]	128,9 [98,1; 157,4]	0,133615
IL-8, пг/мл	46,27 [38,4; 54,1]	84,2 [44,9; 111,3]	0,404657
TNF-α, пг/мл	91,1 [77,6; 104,6]	115 108,6 155,4]	0,066754
TGF-β, пг/мл	57550 [55700; 59400]	67505 [53850; 741000]	0,617075
CD4/CD8	0,79 [0,77; 0,81]	0,77 [0,67; 0,91]	0,867632

В результате проведенного комплексного иммунологического анализа в острой фазе заболевания не было выявлено достоверных различий в показателях иммунного статуса между группами пациентов с перибронховаскулярным пневмофиброзом (Ф1) и пневмофиброзом по типу «сотового легкого» (Ф2). Данное наблюдение было зафиксировано у пациентов со значительным объемом

поражения легочной ткани. Эти результаты могут быть объяснены подавлением клеточного звена иммунитета, что проявляется в снижении численности и функциональной активности субпопуляций Т-лимфоцитов, в частности, CD3+ и CD4+. Особенно примечательно значительное снижение соотношения CD4+/CD8+ ниже критического уровня 1, что свидетельствует о дисбалансе в системе Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов.

В обеих подгруппах пациентов наблюдалось значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Изменения указывают на активацию воспалительного процесса и могут быть связаны с прогрессированием фиброзных изменений в легочной ткани.

Таблица 5.7. - Динамика изменений некоторых параметров иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 первой подгруппы (Ф0)

Показатели иммунного статуса	Острый	3 мес	6 мес	9 мес	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,85 [3,9;6,9]	5,0 [4,8;5,2]	4,75 [4,2;4,9]	4,1 [3,9;4,3]	<0,002
Лимфоциты, %	20 [19;23]	29 [25;34]	33 [30;35]	35 [34;37]	<0,01
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,1 [0,82;1,49]	1,39 [1,28 – 1,63]	1,56 [1,42;1,65]	1,46 [1,37;1,52]	<0,07
CD-3,%	39 [36;43]	56,5 [37;57]N	58 [51;59] N	62 [61;63] N	<0,01
CD -3, 10 ⁹ /л	0,415 [0,29;0,51]	0,78 [0,48;0,92] N	0,91 [0,67;0,95]N	0,91 [0,85;0,99]N	<0,001
CD-19,%	19 [18;20]N	20 [18;21]N	21 [18;23]	19,5 [18;21]N	<0,1
CD-19,10 ⁹ /л	0,196 [0,13;0,28]	0,28 [0,22;0,36]	0,31 [0,26;0,38]	0,27 [0,26;0,31]	<0,1
CD-4,%	30 [29;36]	39,5 [29;42]	41 [37;44]	43 [40;46] N	<0,01

CD-4,10 ⁹ /л	0,343 [0,21;0,54]N	0,56 [0,33;0,7]N	0,66 [0,47;0,71]N	0,63 [0,59;0,66] N	<0,001
CD-8,%	19 [18;20]	24 [23;25]N	25 [23;27]N	21,5 [21;30]N	<0,01
CD-8,10 ⁹ /л	0,21 [0,15;0,283] N	0,35 [0,29;0,45]N	0,38 [0,34;0,41]N	0,36 [0,29;0,41]N	<0,01
ФП, %	47 [39;50]N	40,5 [37;45] N	41 [33;43]N	51,5 [50;54]N	<0,01
ФИ, усл.ед.	5,4 [4,9;5,7]N	3,95 [3,3;4,2]N	4,1 [3,9;4,5]N	4,4 [4,1;4,7]N	<0,01
НСТ спонтанный, %	3,7 [3,4;3,9]	3,7 [3,5;3,9]	4,4 [3,2;5,5] N	4,25 [4;5,5] N	<0,01
НСТ стимулирова нный, %	28,3 [27,1;30,1]	34 [31;35,6] N	43,5 [40;47] N	46,5 [45;50]N	<0,01
ЦИК, ЕД ОП	281,5 [240;304]	145 [126;171]	90 [67;103]	8,55 [6;57]	<0,01
IgA, г/л	1,1 [1,02;1,73]	1,35 [1,02;1,8]	1,85 [1,4;2,1]N	1,1 [0,9;1,6]	<0,02
IgM, г/л	0,97 [0,9;1,04]	1,15 [0,95;1,3]N	1,2 [1,1;1,3]N	0,95 [0,9;1,8]	<0,16
IgG, г/л	4,1 [3,5;4,2]	8,1 [7,84;9,5]	11,54 [8,7;12,56]	4,7 [3,9;5,78]	<0,01
IL-6, пг/мл	16,15 [14,5;32,5]	5,978 [4,92;6,93]	2,41 [1,56;3,57]	0,94 [0,4;1,9]	<0,01
IL-8, пг/мл	11,9 [10,1;12,5]	7,4 [5,4;10,8]	4,15 [1,8;9,9]	1,9 [1,6;2,04]	<0,01
TNF-α, пг/мл	9,7 [6,7;10,1]	2,25 [1,1;4,6]	0,995 [0,7;1,6]	0,9 [0,7;1,0]	<0,01

TGF- β , пг/мл	3965 [970;5650]	2555 [1250;4560]	760 [450 ;2890]	528 [400;750]	<0,0005
CD4/CD8	1,59 [1,5;1,94]	1,59 [1,22;1,76]	1,66 [1,36;1,88]	1,9 [1,6;2,04]	<0,01

При оценке некоторых иммунологических параметров крови у пациентов без остаточных изменений после перенесенного COVID-19 весь период наблюдения сохраняется абсолютная лимфопения. Через 9 месяцев количество лейкоцитов снижено на 23% от нижней границы нормы. Зрелые, цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы достоверно значимо находятся в пределах нормального референса в сравнении с острым периодом. В-лимфоциты и фагоцитарный индекс достоверно находились в пределах нормальных значений и острый период, и в катамнезе.

Гуморальный ответ не выражен у данной группы пациентов. Антительный ответ Ig к SARS-CoV-2 обнаружен к визиту 2 (через 6 месяцев), недостаточный для сопротивления повторному заражению COVID-19.

Исследуемые цитокины (IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β) в пределах нормы все визиты. ЦИК достоверно значимо повышены (на 43% выше нормы) только в первом визите.

Таблица 5.8. –Динамика изменений некоторых параметров иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 второй подгруппы (Ф1)

Показатели иммунного статуса	Острый	3 мес	6 мес	9 мес	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,1 (4,74-10,4)	5,05 [4,5; 5,5]	4,65 [4,5; 4,9]	4,25 [3,9; 4,6]	<0,01
Лимфоциты, %	16 (15-18)	20 [18; 24]	25 [23; 27]	32,3 [30; 35,2]	<0,01

Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,12 (0,72- 1,75)	1,05 [0,81; 1,27]	1,2 [1,04;1,36]	1,37 [1,31; 1,47]	<0,001
CD-3,%	30 (25-35)	40,5 [32; 49]	41 [36;46]	57,00 [55; 61]	<0,001
CD -3, 10 ⁹ /л	0,31 (0,21- 0,59)	0,43 [0,3; 0,56]	0,51 [0,45; 0,55]	0,8 [0,75; 0,83]	<0,001
CD-19,%	15 (10-18)	15,5 [14; 20]	19 [18;21]	20,5 [17; 23]	<0,001
CD-19,10 ⁹ /л	0,14 (10-18)	0,16 [0,12; 0,19]	0,23 [0,18; 0,27]	0,28 [0,23; 0,33]	<0,000 1
CD-4,%	26 (22-30)	29 [25; 34]	33 [30; 38]	40 [35; 43]	<0,001
CD-4,10 ⁹ /л	0,27 (0,18- 0,51)	0,29 [0,24; 0,37]	0,39 [0, 35; 0,44]	0,54 [0,5; 0,58]	<0,001
CD-8,%	23 (21-25)	26 [24; 29]	26,5 [24; 28]	27 [26; 30]	<0,001
CD-8,10 ⁹ /л	0,29 (0,17- 0,37)	0,28 [0,22; 0,32]	0,31 [0,26; 0,37]	0,38 [0,36; 0,43]	<0,001
ФП, %	37,5 (30-40)	36,02 [35; 39]	30,5 [25; 37]	41 [39,3; 45]	<0,001
ФИ, усл.ед.	4,55 (4,3- 5,51)	3,40 [3; 3,88]	3 [2,9; 3,1]	3,5 [3,4; 3,8]	<0,001
НСТ спонтанный, %	1,94 (1,68- 2,1)	3,26 [2,1; 3,78]	2,9 [2,35; 3,7]	2,8 [2,1; 3,2]	<0,001
НСТ стимулирова нный, %	29,4 (25,6- 35,5)	31,7 [20; 40]	37 [32; 47]	37,5 [36; 41]	<0,001
ЦИК, ЕД ОП	336 (256- 402)	193 [164,7; 211]	99,5 [78; 112]	97,5 [89; 107]	<0,001
IgA, г/л	2,08 (1,3- 2,48)	1,6 [1,07; 2,1]	1,65 [1,02; 2,1]	1,29 [1,1; 1,5]	<0,07
IgM, г/л	0,93 (0,81- 1,09)	1,05 [0,78; 1,2]	1,1 [1,02; 1,5]	1,06 [0,9; 1,2]	<0,08
IgG, г/л	3,74 (3,44- 3,93)	14,4 [9,18; 15,4]	15,75 [13,5; 16,5]	11,6 [9,9; 12,56]	<0,001

IL-6, пг/мл	53,63 (13,1-75,6)	8,34 [6,7; 13,1]	4,5 [2,3; 9,6]	3,1 [1,6; 4,5]	<0,001
IL-8, пг/мл	20,1 (18,3-26,7)	17,9 [12,8; 24,1]	15,25 [13; 19,1]	8,65 [4,8; 13,9]	<0,001
TNF- α , пг/мл	18,35 (13,2-36,84)	4,2 [2,6; 6,01]	2,3 [1,3; 3,1]	2 [1,02; 2,3]	<0,001
TGF- β , пг/мл	29400 (17300-38700)	34400 [22300; 39400]	38950 [24600; 54250]	32250 [7300; 37100]	<0,1
CD4/CD8	1,04 (0,89-1,41)	1,09 [0,94; 1,26]	1,2 [1,14; 1,43]	1,45 [1,28; 1,48]	<0,001

В течение всего периода наблюдения у пациентов второй подгруппы достоверно зарегистрированы следующие изменения: лейкопения ($p < 0,05$), относительная и абсолютная лимфопения, снижение спонтанного НСТ-теста, повышение содержания ЦИК. Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8) и В-лимфоцитов достоверно сохранялось в пределах нормального референса.

Оценивая результаты по периодам, через 3 и 6 месяцев выявлено достоверно низкое абсолютное и относительное количества CD-3 ($p < 0,05$) и относительное количество CD-4. В течение полугода сохраняется напряженный иммунитет IgG выше 10 г/л.

Через 9 месяцев обнаружено статистически значимая нормализация количества CD-3, CD-4, фагоцитарного показателя, а также цитокинов. При этом сохраняется повышенное содержание ЦИК 97,5 ЕД ОП при норме до 80 ЕД ОП. Уровень специфического антительного ответа IgGк SARS-CoV-2 достоверно снижается к 9 месяцу наблюдений.

Таблица 5.9. -Динамика изменений некоторых параметров иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 третьей подгруппы (Ф2)

Показатели иммунного статуса	Острый	3 мес	6 мес	9 мес	P
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,2 (4,5- 7,8)	3,70 [3,4; 5,8]	5,50 [4,9; 6,4]	4,10 [3,81; 4,3]	<0,0 1
Лимфоциты ,%	10 (10-12)	19 [17; 21]	26 [25; 28]	31,98 [30; 34]	<0,0 2
Лимфоциты 10 ⁹ /л	0,7 (0,42- 0,93)	0,85 [0,61; 1,18]	1,43 [1,32; 1,84]	1,25 [1,19; 1,41]	<0,0 1
CD-3,%	21 (17-25)	29 [27; 32]	35 [33; 39]	55 [52; 58]	<0,0 1
CD -3, 10 ⁹ /л	0,17 (0,1- 0,2)	0,25 [0,18; 0,35]	0,52 [0,47; 0,72]	0,71 [0,67; 0,78]	<0,0 1
CD-19,%	12 (10-17)	18,00 [16; 20]	25 [18; 26]	21 [19;26]	<0,0 1
CD-19,10 ⁹ /л	0,09 (0,07- 0,13)	0,16 [0,12; 0,22]	0,31 [0,26; 0,37]	0,3 [0,25; 0,35]	<0,0 1
CD-4,%	20 (15-23)	27 [26; 29]	32 [29; 35]	35 [34; 43]	<0,0 1
CD-4,10 ⁹ /л	0,14 (0,09- 0,17)	0,23 [0,18; 0,3]	0,46 [0,41; 0,48]	0,5 [0,43; 0,54]	<0,0 1
CD-8,%	27 (23-28)	32 [30; 33]	34 [31; 36]	35 [31; 37]	<0,0 1
CD-8,10 ⁹ /л	0,2 (0,11- 0,23)	0,28 [0,2; 0,36]	0,47 [0,44; 0,61]	0,42 [0,4; 0,51]	<0,0 1
ФП, %	29 (27-39)	35 [32; 41]	30 [20; 39]	35 [31; 37]	<0,4 48
ФИ, усл.ед.	3,7 (3,4- 5,7)	3,10 [2,78; 3,9]	3,3 [2,65; 3,7]	3,1 [2,78; 4,5]	<0,0 04
НСТ спонтанный ,%	1,67 (1,34- 2,08)	2,3 [1,29; 2,95]	2,7 [1,7; 3,1]	1,5 [1,29; 2,3]	<0,0 3
НСТ стимулиро ванный, %	22,4 (18,9- 35,4)	37,3 [29,5; 38,9]	18,65 [15,59; 42]	21 [16; 37,3]	<0,1 9

ЦИК, ЕД ОП	386,75 (370,67- 411,7)	245 [223; 312,9]	117 [109; 139]	153 [98; 174]	<0,0 1
IgA, г/л	2,09 (1,57- 2,97)	2,23 [1,22; 2,33]	0,98 [0,76; 1,07]	0,7 [0,54; 2,3]	<0,0 13
IgM, г/л	1,09 (0,83- 1,16)	1,11 [0,87; 1,2]	0,87 [0,71; 1,18]	0,9 [0,75; 1,2]	<0,6 8
IgG, г/л	4,52 (3,6- 5,1)	17,30 [16,9;17,65]	18,1 [17,6; 18,3]	10,9 [8,7; 12,5]	<0,0 1
IL-6, пг/мл	148,7 (109,1- 164,3)	43,5 [9,8; 97,3]	4,8 [2,3; 6,7]	4,56 [1,7; 6,5]	<0,0 1
IL-8, пг/мл	69,61 (38,9-98,8)	34,5 [17,5; 36,1]	39,6 [19,3; 44,5]	39,5 [12,9; 43,9]	<0,0 04
TNF- α , пг/мл	107,5 (59,64- 117,6)	4,5 [2,9; 9,8]	5,9 [1,78; 8,6]	5,10 [2,4; 8,7]	<0,0 1
TGF- β , пг/мл	74100 (67300- 87400)	59200 [42500; 65700]	43500 [39500; 51200]	45400 [36400; 58700]	<0,0 1
CD4/CD8	0,68 (0,64- 0,91)	0,88 [0,79; 0,91]	0,85 [0,82; 1,07]	1,00 [0,92; 1,35]	<0,0 1

При оценке некоторых лабораторных показателей в катамнезе у пациентов с остаточными изменениями по данным КТ ОГК по типу «сотового легкого» выявлены следующие достоверно значимые изменения. Обнаружены абсолютная и относительная лимфопения в первый визит, последующие два визита нормализовались относительно количество лимфоцитов. Относительное количество Т-хелперов (CD-4) и абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD-3) ниже нормального референса все три визита. Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8) достоверно повышается на 16% на визите 1, 21%- визит 2, 23%- визит 3 в сравнении с острым периодом. Абсолютное количество CD-8 достоверно находится в пределах нормального референсана всех

визитах. Относительное количество В-лимфоцитов достоверно выше верхней границы на 25% нормы на втором и на 5% - третьем визитах.

Фагоцитарный индекс оставался в пределах нормы в течение всего периода исследования.

Спонтанный НСТ тест ниже нормального значения в течение трех визитов, снижаясь максимально на 11,3 % в визите 3 в сравнении с острым периодом.

Гуморальный ответ IgG к SARS-CoV-2 на визите 1 и 2 расценивается как высокий, к третьему визиту отмечается недостаточный уровень антительного ответа.

Достоверно сниженный иммунорегулярный индекс (CD-4/CD-8) отражает нарушение иммунного ответа от острого периода ко второму визиту. Нормальный референс зарегистрирован на визите 3.

У пациентов из этой группы на протяжении всего периода наблюдения сохранялся воспалительный процесс, о чём свидетельствуют повышенные уровни IL-8 (более чем в 3 раза) и TGF- β (на 1,5 нормы).

Уровень IL-6 значимо повышен на визите 1 (в 4 нормы), остальные визиты в пределах нормы. TNF- α находится в пределах нормального референса все три визита.

ГЛАВА 6 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНЫХ ОСТАТОЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19

При обследовании реконвалесцентов в катамнезе заболевания после выписки из стационара у 60% (32) были выявлены постковидные остаточные изменения в легочной ткани по типу пневмофиброза в среднем через 3 месяца. При повторном проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки у данной группы пациентов изменений не наблюдалось. Эти изменения были выявлены у пациентов всех возрастных категорий и без учета принадлежности к различным группам риска.

Механизмы развития фиброза легких после перенесенного COVID-19 до конца не изучены, что затрудняет разработку эффективных методов профилактики и лечения. По данным современных исследований, пневмофиброз, как осложнение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), развивается у 10% пациентов [31; 42]. В случае же острого респираторного дистресс-синдрома, развившегося на фоне тяжелой пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, частота возникновения пневмофиброза увеличивается вдвое, и в 30–36% случаев данное осложнение диагностируется через три и шесть месяцев после инфицирования. Эти данные были изложены в пособии для врачей под редакцией М.П. Ссылова, 2020.

Для выявления предикторов риска все пациенты разделены на две группы по наличию постковидных остаточных изменений в легких по типу пневмофиброза: П1 – с наличием ПФ, П2 – без пневмофиброза. Проведен сравнительный анализ клинических и некоторых лабораторных данных у двух групп пациентов с COVID-19 (таблица 6.1.).

Таблица 6.1.- Сравнение пациентов COVID-19 с ПФ и без него.

Показатели	П1 (32)	П2 (21)	p
Мужской	62,5% (20)	57,14% (12)	p>0,05
Возраст	59,3 (46; 67)	40,5 (36;53)	p>0,05
Сопутствующая патология	12 (37,5%)	7 (33,3%)	p>0,05

Одышка	5 (15,6%)	2 (9,5%)	p>0,05
Бессонница	12 (37,5%)	7 (33,3%)	p>0,05
Снижение работоспособности	10 (31%)	6 (28,5%)	p>0,05
Кашель	17 (53%)	5 (23,8%)	p>0,05
Тахикардия	9 (28%)	4 (19%)	p>0,05
Отсутствие жалоб	8 (25%)	5 (23,8%)	p>0,05

На основании проведенного статистического анализа не было выявлено достоверного влияния наличия клиники, анамнеза и гендерной принадлежности на развитие пневмофиброза ($p>0,05$) (таблица 6.1). Эти результаты свидетельствуют о том, что указанные факторы не обладают статистически значимой прогностической ценностью в контексте данного патологического процесса.

Была проведена сравнительная характеристика некоторых иммунологических параметров крови у групп пациентов с остаточными изменениями легких и без них. Результаты представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2. Сравнительная характеристика статистически значимых параметров у пациентов COVID-19 по наличию пневмофиброза

Показатель	П1 (n=32)	П2 (n=21)	P	R
Возраст	59 [46;67]	40,5 [36;53]	0,018998	0,364178
Лимф, %	15 [12; 16]	20 [19;23]	0,000038	-0,640129
CD-3, %	27 [23; 30]	39 [36;43]	0,000025	-0,653257
CD-4, %	23 [20; 28]	30 [29;36]	0,000245	-0,568794
CD-8, %	25 [21;27]	19 [18;20]	0,000004	0,717584
CD-19, %	15 [10; 17]	19 [18;20]	0,000091	-0,612061
ЦИК, ЕД ОП	375,5 [275; 402]	281,5 [240;304]	0,003264	0,455981
IgA, г/л	2,09 [1,5; 2,59]	1,1 [1,02;1,73]	0,000490	0,540100
CD4/CD8	0,93 [0,74; 1,17]	1,59 [1,5;1,9]	0,000004	-0,715971

IL-6, пг/мл	77,4 [16,4; 21,9]	16,15 [14,5;32,5]	0,005334	0,803967
IL-8, пг/мл	28,9 [18,9; 54,1]	11,9 [10,1; 12,5]	0,000000	0,431933
TNF- α , пг/мл	43,6 [16,3; 96,3]	9,7 [6,7;10,1]	0,000001	0,772027
TGF- β , пг/мл	39500 [27300; 67500]	3965 [970;5650]	0,000000	0,779850
КТ,%	45 [20;60]	15 [15;30]	0,003404	0,462677

Выявленные статистически значимые параметры ($p < 0,05$), оказывающие влияние на развитие пневмофиброза, представлены в таблице 6.2. Эти параметры были использованы в качестве исходных данных для построения математического алгоритма, основанного на методе деревьев классификаций. График рангов значимости предикторов представлен на рисунке 6.1, что позволяет наглядно оценить вклад каждого фактора в формирование исследуемого патологического процесса.

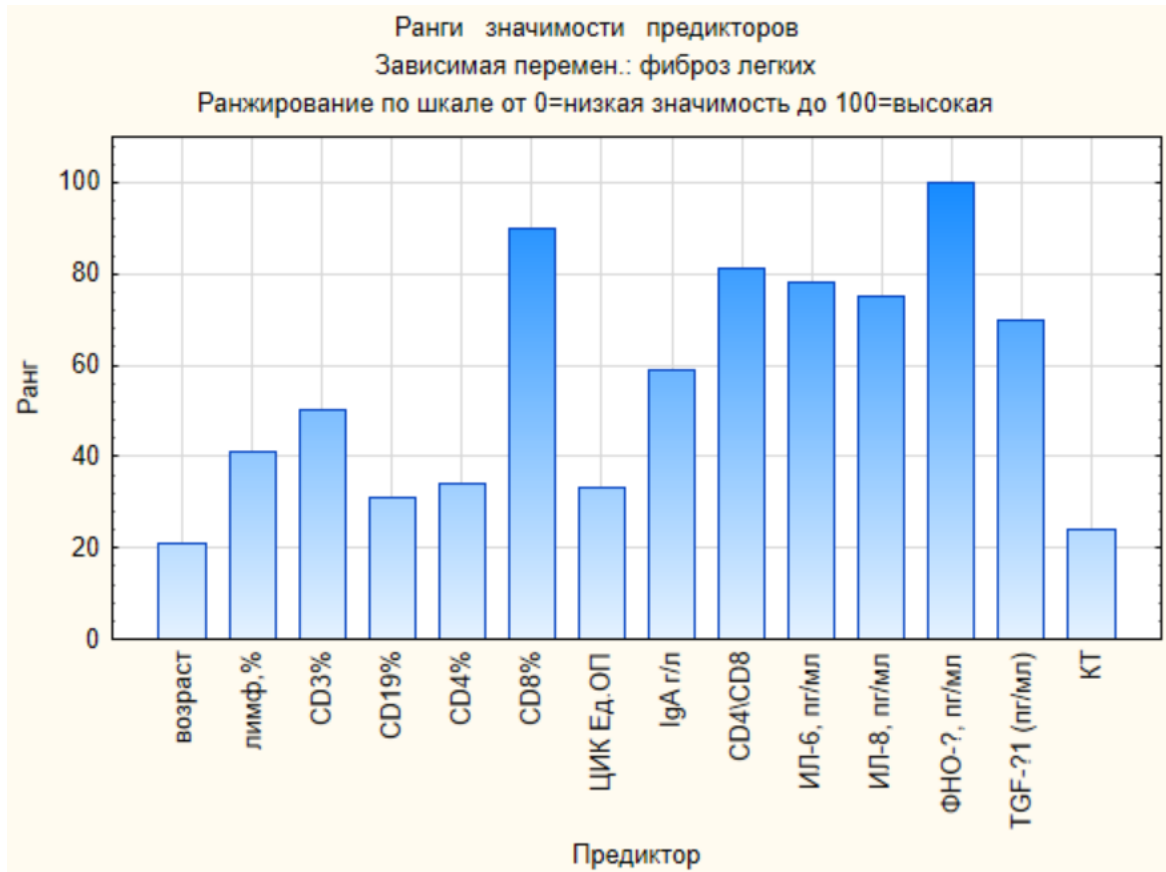


Рисунок 6.1. – Ранги предикторов, влияющих на риск развития ПФ у реконвалсцентов COVID-19

Анализ графика демонстрирует, что параметры CD-8%, CD-4/CD-8 и TNF- α оказывают максимальное влияние на патогенез пневмофиброза, проявляясь в диапазоне значимости 80–100. Относительное количество CD-3, уровень иммуноглобулина А (IgA) в сыворотке крови, а также концентрации интерлейкинов IL-6, IL-8 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) имеют среднюю степень влияния на развитие патологического процесса, варьируя в пределах значимости 40–79. В то же время, такие клинические показатели, как возраст пациента, относительное количество лимфоцитов, процентное содержание CD-19 и CD-4, ЦИК, процент поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ), демонстрируют низкую значимость в контексте оценки риска развития пневмофиброза, варьируя в диапазоне 0–39.

Ранговая значимость указанных параметров коррелирует с уровнем риска развития пневмофиброза. Параметры с высокой ранговой значимостью (80–100)

ассоциируются с высоким риском развития заболевания, тогда как параметры со средней (40–79) и низкой (0–39) значимостью ассоциируются со средним и низким уровнем риска, соответственно. Таким образом, комплексный анализ вышеуказанных параметров позволяет более точно прогнозировать риск развития пневмофиброза и разрабатывать персонализированные подходы к его профилактике и лечению.

Далее в результате случайного подбора предикторов методом деревьев классификации построен математический алгоритм (рисунок 6.2).

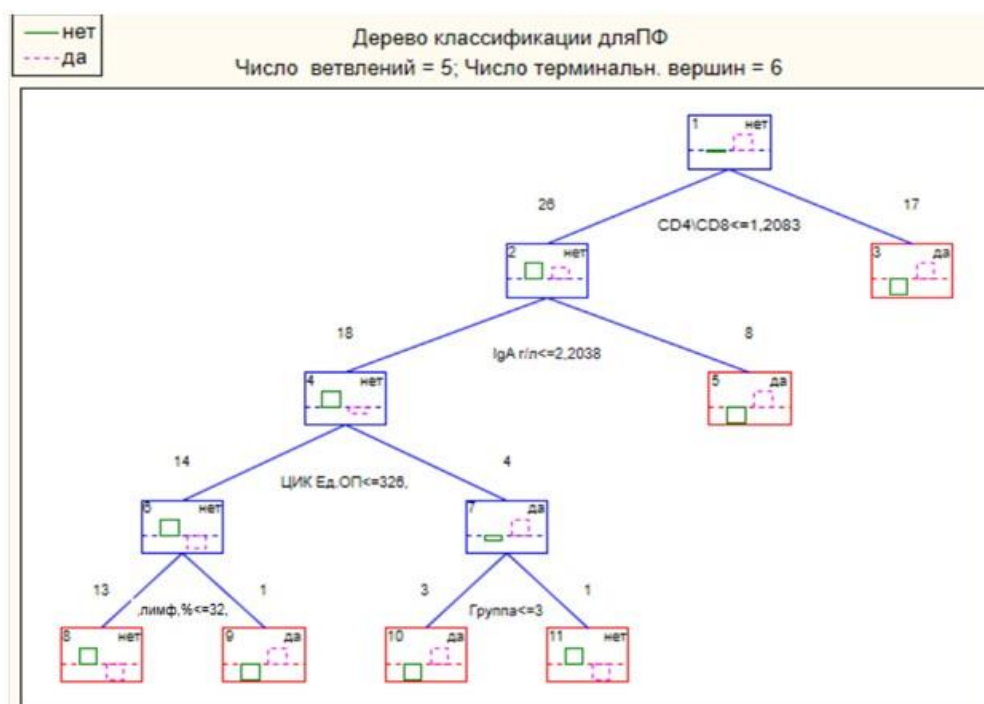


Рисунок 6.2. – Модель прогноз риска развития пневмофиброза после перенесенного COVID-19

Моделирование проведено с типом ветвления «Полный перебор для одномерных ветвлений по методу C&RT». В качестве меры достоверности использована Мера Джини. Заданы априорные вероятности наступления положительного и отрицательного эффекта равные 50%. Цены ошибок классификации равные 1. Правилom остановки классификации выбрана прямая остановка при доле неклассифицированных объектов не более 5%.

Представленная модель обладает узловой структурой, включающей шесть терминальных узлов, которые отражают финальный результат классификации –

наличие или отсутствие пневмофиброза, кодируемого как «да/нет». Внутри каждого узла визуализированы гистограммы, демонстрирующие распределение случаев пневмофиброза: розовая пунктирная линия соответствует положительному результату, зеленая – отрицательному.

Терминальные узлы предоставляют категориальную принадлежность исследуемых объектов к одной из двух групп. Между терминальными узлами расположены промежуточные (родительские) узлы, которые организованы в виде бинарных ветвлений, соответствующих правилам классификации, основанным на значениях предикторов. При выполнении условия, определенного правилом, происходит переход к левому дочернему узлу, в противном случае – к правому, который является терминальным и классифицирует пациента в группу с высокой вероятностью развития пневмофиброза.

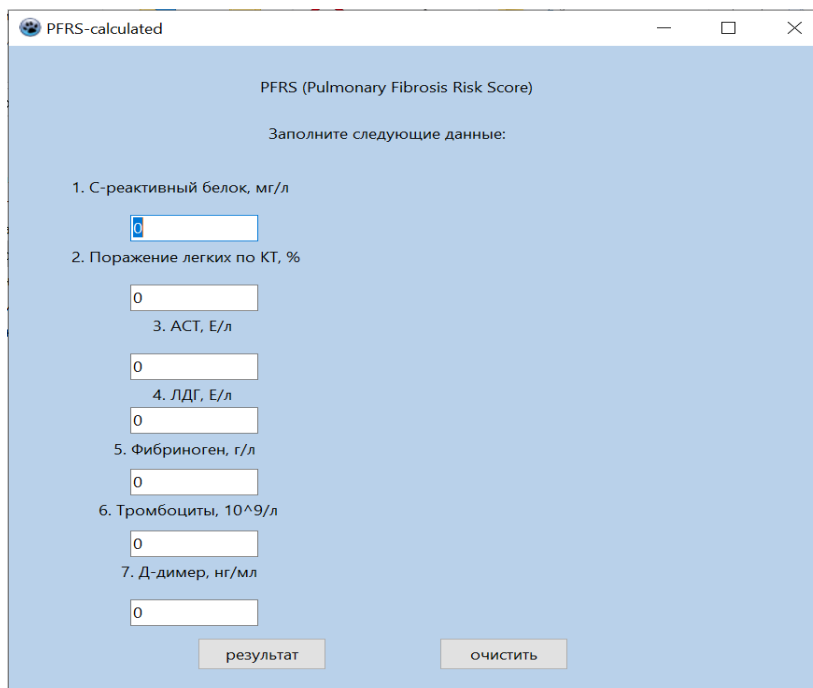
Таким образом, модель представляет собой иерархическую структуру, позволяющую последовательно применять правила классификации для достижения окончательного результата.

Необходимо подчеркнуть, что в данной модели классификации не все исходные предикторы, служившие входами, используются в качестве классификационных правил. Это обусловлено тем, что в процессе построения модели, при проведении многочисленных итераций, наблюдается синергетическое взаимодействие предикторов, в результате чего в финальной модели остаются лишь те, которые обеспечивают максимальную точность классификации. Данный феномен объясняется тем, что при многофакторном анализе взаимодействий между предикторами выявляются наиболее информативные комбинации, способствующие оптимизации процесса классификации и минимизации ошибок.

В целях оптимизации применения в сфере практического здравоохранения, комплекс разработанных моделей был внедрен в формате специализированных программных приложений: «PFRS-calculator» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024612283 от 30.01.2024) и «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у пациентов» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024669809 от 21.08.2024).

Данные программные решения предназначены для автоматического анализа данных пациентов, включающих результаты лабораторных исследований и процент поражения легочной ткани, определяемый по компьютерной томографии (КТ). После ввода соответствующих данных, система осуществляет прогнозирование степени риска развития пневмофиброза, что позволяет медицинским специалистам принимать более обоснованные клинические решения.

Стартовое окно программы «PFRS-calculator» приведено на рисунке 6.3.



PFRS-calculated

PFRS (Pulmonary Fibrosis Risk Score)

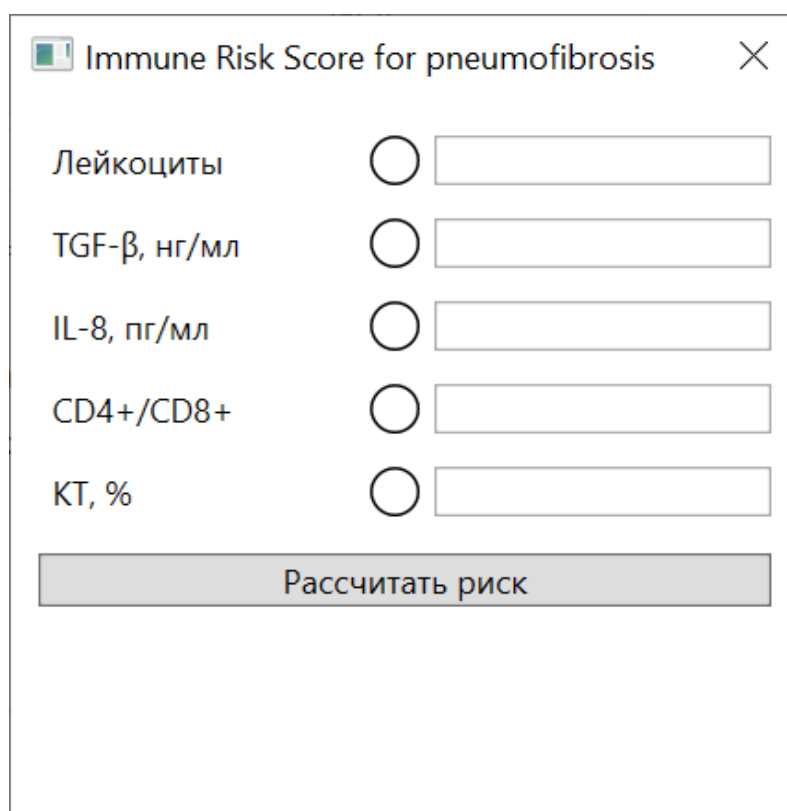
Заполните следующие данные:

1. С-реактивный белок, мг/л
2. Поражение легких по КТ, %
3. АСТ, Е/л
4. ЛДГ, Е/л
5. Фибриноген, г/л
6. Тромбоциты, $10^9/л$
7. Д-димер, нг/мл

результат очистить

Рисунок 6.3. – Стартовое окно программы «PFRS-calculator»

Стартовое окно программы «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у пациентов» представлено на рисунке 6.4.



Immune Risk Score for pneumofibrosis

Лейкоциты

TGF- β , нг/мл

IL-8, пг/мл

CD4+/CD8+

КТ, %

Рассчитать риск

Рисунок 6.4. – Стартовое окно программы «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у пациентов».

Для иллюстрации практического применения разработанной математической модели, предназначенной для прогнозирования риска развития пневмофиброза у пациентов, перенесших COVID-19, целесообразно привести клинический пример. Это позволит продемонстрировать эффективность и надежность предложенных алгоритмов в реальной клинической практике.

Клинический случай 1. Пациент В, 21 год.

Поступил в стационар на 4е сутки болезни с лихорадкой, сухим кашлем, заложенностью в грудной клетке. На КТ органов грудной клетки выявлены изменения по типу «матового стекла» с объемом поражения легочной ткани 32%, КТ - 2 степени. Отрицательная динамика на 10е сутки госпитализации – прогрессирование поражения легочной ткани составило 50%, корректирование лечения в соответствии с актуальной версией Временных клинических рекомендаций, в т.ч. оксигенотерапия. Исход – пациент выписан на 31е сутки заболевания в удовлетворительном состоянии. Контроль КТ легких через 3 месяца

– пневмофиброз. Результаты лабораторных анализов были оценены с учетом математической модели – у пациента выявлен высокий риск развития пневмофиброза (рисунок 6.5).

The screenshot shows a web application window titled "PFRS-calculated". The main heading is "PFRS (Pulmonary Fibrosis Risk Score)". Below it, the instruction "Заполните следующие данные:" (Fill in the following data) is displayed. The form contains seven input fields with the following values:

- 1. С-реактивный белок, мг/л: 45
- 2. Поражение легких по КТ, %: 50
- 3. АСТ, Е/л: 78
- 4. ЛДГ, Е/л: 654
- 5. Фибриноген, г/л: 4,8
- 6. Тромбоциты, $10^9/л$: 190
- 7. Д-димер, нг/мл: 2500

At the bottom of the form, there are two buttons: "результат" (result) and "очистить" (clear). The result "Высокий риск" (High risk) is displayed in green text on the right side of the form.

Рисунок 6.5. - Вероятность высокого риска развития постковидных остаточных изменений легких у пациента со значительным объемом поражения легких.

С учетом высокого риска пациенту В., 21 год было проведено повторное исследование КТ легких через 3 месяца после выздоровления, выявлены постковидные остаточные изменения по типу пневмофиброза (рисунок 6.6), что подтверждает высокую точность разработанной модели.

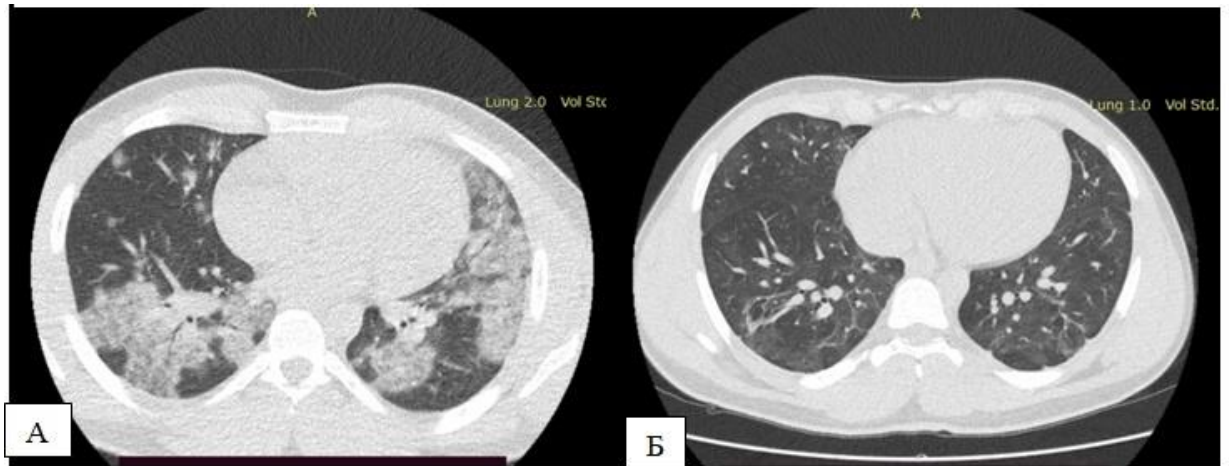


Рисунок 6.6. – Динамика рентгенологической картины у пациента В., 21 год. А – 03.09.2021 период разгара COVID-19, 9е сутки заболевания, КТ 2 -50%, Б- 26.12.2021 (3 месяца) – КТ признаки локального пневмофиброза сегментов S6 с обеих сторон, утолщение стенок бронхов.

Высокая точность предложенной математической модели прогнозирования риска развития пневмофиброза у пациентов с COVID-19 позволяет врачу любой специальности скорректировать тактику ведения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция превратилась в мировую проблему с учетом ее всемирной распространенности, тяжести клинического течения, высокой летальности и различных подходов к иммунопрофилактике. Показано, что данное заболевание преимущественно поражает людей после 50 лет. В работах отечественных и зарубежных авторов изучены различные аспекты COVID-19, освещены вопросы, касающиеся патогенеза и роли иммунной системы при данной инфекции [1, 6, 8, 10]. Вместе с тем остается множество проблем, касающихся механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, динамики иммунологических показателей на различных этапах COVID-19, сохранности уровня специфических антител после перенесенного заболевания. В литературе уделено большое внимание особенностям функционирования клеточного иммунитета, продукции про- и противовоспалительных цитокинов при COVID-19, развитию «цитокинового шторма».

После завершения пандемии новая коронавирусная инфекция не потеряла свою актуальность, что связано с сохранением симптомов в течение 6 месяцев и более после перенесенного заболевания. Как известно, на тяжесть заболевания оказывает множество факторов, среди основных выделяют сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, пожилой возраст, мужской пол. Развитие тяжелой вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс синдрома создает угрозу по поводу отдаленных легочных осложнений, постковидного пневмофиброза.

Одним из важнейших направлений медицины является профилактика развития заболевания и его осложнений. В основе профилактики лежит улучшение точности и своевременности проводимой диагностики и прогноза течения заболевания. Повышение эффективности диагностики способствует снижению нагрузки на систему здравоохранения. В связи с этим огромное значение имеет своевременное выявление и стратификация пациентов в зависимости от риска развития пневмофиброза, что позволит снизить инвалидизацию населения, экономические затраты на поддержание качества жизни у реконвалесцентов COVID-19.

Обнаружение постковидных остаточных изменений в легких основано на сочетании клинико-лабораторных данных и рентгенологической картины легких. Клинико-иммунологические показатели крови и компьютерная томография (КТ) легких высокого разрешения у больных, перенесших COVID-19, в состоянии представить доказательства диагноза пневмофиброза. На сегодняшний день информация о частоте и тяжести остаточных изменений в легких, индуцированного SARS-CoV-2 представлена недостаточно. В недавних исследованиях описаны больные с остаточными рентгенографическими изменениями, соответствующими фиброзу легких [32, 41]. В качестве подтверждающего метода исследования использовали компьютерную томографию легких, так как другие инвазивные методы диагностики было невозможно реализовать в период пандемии.

Полученные данные в ходе диссертационного исследования позволили определить взаимосвязь клинико-иммунологических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и рентгенологической картины легких по данным КТ в остром периоде и катамнезе через 3, 6 и 9 месяцев для прогнозирования риска развития остаточных изменений в легких.

В ходе исследования проведена оценка клинических и лабораторных показателей, включая некоторые параметры клеточного и гуморального иммунитета, ЦИК, цитокины, показатели гемостазаграммы, у пациентов с COVID-19 с учетом объема поражения легких по результатам компьютерной томографии в разгаре заболевания и катамнезе через 3, 6, 9 месяцев. Особое внимание уделялось поиску наиболее значимых предикторов для создания прогностической модели риска развития остаточных постковидных изменений в легких. Также были проанализированы результаты некоторых лабораторно-инструментального обследования у пациентов с учетом наличия постковидных изменений в легких через 3, 6, 9 месяцев после перенесенной инфекции.

Для решения поставленных задач было обследован 81 пациент средней степени тяжести с подтвержденным диагнозом COVID-19, получавших лечение в стационаре ГАУЗ ООКИБ в Оренбурге в период с 2021 года по 2022 годам том числе через 3, 6 и 9 месяцев после выписки из стационара.

Критерием включения в исследование являлся случай COVID-19 средней степени тяжести, подтвержденный методом ПЦР к SARS-CoV-2 из носоглотки, наличие характерных изменений органов грудной клетки по КТ в остром периоде заболевания. Степень тяжести определена в соответствии с Временными методическими рекомендациями [1].

Под термином фиброз легких (пневмофиброз) считали наличие на компьютерной томограмме легких остаточных изменений после перенесенной коронавирусной (вирусной) пневмонии (постковидных) и отсутствием разрешения ранее определяемых очагов изменений в легких через 6 месяцев на КТ ОГК [74, 165].

Исследование проведено в 3 этапа. В ходе проведения первого и второго этапов из исследования исключены 20 пациентов: из них 11 по причине развившихся осложнений на этапе госпитализации (6 (30%) – ОНМК, 5 (25%) – ТЭЛА), 9 пациентов (45%) - в связи с развитием СПОН и летальным исходом. На первом этапе пациенты разделены на три группы сравнения с учетом объема поражения легких (n=61). Научно-обоснованная гетерогенность течения острого периода и отдаленных последствий COVID-19 послужило основанием для сравнительной оценки особенностей инфекционного процесса с учетом пола и возраста [6, 8, 9, 65, 111].

На втором этапе проведен анализ клинико-anamнестических данных, проведены лабораторные и инструментальные обследования, такие как общий анализ крови, биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, СРБ, ЛДГ), гемостазиограмма (уровень D-димера, фибриногена, АЧТВ, ПТИ), некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19, IgA, IgM и IgG к SARS-CoV-2), показатели воспалительного ответа (ЦИК, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β); неинвазивная оценка остаточных постковидных изменений в легких методом компьютерной томографии органов грудной клетки.

На третьем этапе проведены сравнительная клинико-лабораторная характеристика COVID-19 у реконвалесцентов (n=53): через 3 месяца, 6 месяцев и

9 месяцев после выздоровления и разработка математической модели риска развития постковидных остаточных изменений легких.

Пациенты поступали в стационар в разгар заболевания, длительность госпитализации в среднем составляла $14,67 \pm 3,31$. С учетом объема поражения легких у пациентов выявлена достоверная значимость при сравнительном анализе клинической картины ($p < 0,05$). У пациентов 2 и 3-й группы чаще встречается синдром интоксикации и одышки, катаральный синдром - у лиц 1-й группы. Среди лабораторных показателей крови, как эритроциты, гемоглобин, моноциты, базофилы, СОЭ не выявлено существенных различий между группами, что требует дальнейшего исследования. При анализе биохимических параметров наиболее значимые изменения выявлены у пациентов с поражением легких более 25% - повышение АСТ, ЛДГ, СРБ. В остром периоде заболевания COVID-19 выявлено достоверное повышение некоторых показателей гемостаза: у больных 3-й группы - фибриноген $6,49$ г/л на 30% больше нормы, D-димер $821,3$ мкг/мл (в 1,5 раза больше нормы) ($p < 0,05$), у пациентов со 2 группы - фибриноген на 26 % выше нормы – $5,37$ г/л, D-димер - на 13% больше нормы ($p < 0,05$).

Патоиммунологический процесс, вызванный SARS-CoV-2, активизирует все известные составляющие врождённого иммунного ответа, а также Т- и В - клеточного иммунитета. При этом происходит выработка специфических антител.

Полученные результаты показали, что возраст больных, наличие хронических заболеваний не имели достоверной значимости на степень поражения легких.

У всех пациентов молодого и зрелого возрастов отмечались однотипные изменения иммунологических показателей, выражающиеся в первую очередь в нарушении параметров Т-системы иммунитета. Имелась сильная корреляционная связь с объемом поражения легких.

У пациентов пожилого и старческого возраста напротив, выявлена Т-клеточная лимфопения независимо от степени поражения легких в разгар заболевания COVID-19. Это связано, во-первых, с уменьшением иммунного резерва, за счет снижения способности генерации новых Т- и В-лимфоцитов. Во-

вторых, негативное влияние на функцию иммунной системы оказывает наличие у данной группы пациентов высокого уровня хронического воспаления, истощенные Т-клетки не способны к эффективному ответу на антигены.

Стоит отметить, у женщин эти показатели не демонстрируют значимых различий в зависимости от распределения по группам, в отличие от мужчин.

Количество В-лимфоцитов и цитотоксических Т-киллеров в остром периоде у пациентов в нашем исследовании с учетом возраста и объема поражения легких находятся в пределах нормы, хотя представленные данные в литературе неоднозначны.

Состояние иммунитета, выраженное в соотношении CD4/CD8 достоверно ниже у лиц пожилого возраста со значительным объемом поражения легких, но проявляется при минимальном и при среднем объемах поражения. А в группе молодого и среднего возраста снижение значения соотношения популяции данных лимфоцитов свидетельствует о прогрессировании заболевания.

Уровень цитокинов (IL-6, 8, TNF- α , TGF- β) с высокими значениями у обследуемых лиц в остром периоде COVID-19 имел корреляцию с объемом поражения легких, что существенно больше у пациентов с объемом поражения легких выше 50%.

Обсуждая полученные результаты через 3 месяца после выписки из стационара, наибольшие изменения коснулись лиц третьей группы с поражением лёгких 50-75%, или КТ-3. В целом, выраженные нарушения CD-3, CD-4 коррелируют со степенью тяжести заболевания и сохраняются вне острого периода в катамнезе.

В первой группе лиц с минимальным объемом поражения легких достоверных изменений клеточного иммунитета нет, количество клеток субпопуляции Т-лимфоцитов не отличалось от нормальных показателей. Такие изменения совпадают с имеющимся данным в мировой литературе. Значимых изменений В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов не произошло через 3 месяца среди всех групп наблюдаемых. Иммуносупрессия у лиц с КТ-2 и КТ-3 создаёт условия для острой респираторной вирусной реинфекции. Так же о

снижении устойчивости организма к инфекции свидетельствует низкий фагоцитарный индекс у лиц со значительным объемом поражения лёгких. Прогностически неблагоприятным риском является обнаружение в крови низких значений теста с нитросиним тетразолием, что может свидетельствовать о хронизации инфекции в том числе.

Повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов у всех групп свидетельствует о наличии персистенции инфекции в организме пациентов через 3 месяца после заболевания. В то же время пролонгация воспалительной фазы за счёт сохранения титров ИЛ-6, 8 у лиц третьей группы может неблагоприятно отразиться на восстановлении лёгочной ткани.

При сравнении дисбаланса иммунитета через 3 месяца в катамнезе с учётом пола выявлены однотипные изменения параметров клеточного иммунитета. В отношении гуморального иммунитета обнаружены особенности у лиц мужского пола. Среди мужчин антительный ответ по изменению специфических IgG к SARS-CoV-2 выражен на 25% сильнее, чем у лиц женского пола. В то же время воспалительный ответ у мужчин также выраженнее в остром периоде, хотя и не отличим через 3 месяца от лиц женского пола с сохранением высоких титров ИЛ-8.

Через 6 месяцев после выписки из стационара выявлены изменения в составе лейкоцитарной формулы в виде абсолютной лейкопении у всех пациентов, независимо от объема поражения лёгких. При нормальном количестве лимфоцитов наблюдалось снижение зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов, которое коррелировало с объемом поражения легочной ткани и выявлено лишь у лиц с поражением лёгких КТ-2 и КТ-3.

Повышение показателя Т-супрессоров CD-8 в крови у лиц третьей группы свидетельствует о недостаточности иммунитета. При нормальном иммунном ответе на наличие в организме чужеродных антигенов активация цитотоксических Т-лимфоцитов наблюдается через 3-4 недели [25, 37, 39]. В случае с новой коронавирусной инфекцией и развития выраженной реакции организма - цитокинового шторма, торможение выработки антител запущено лишь через 24

недели после острого периода, что может свидетельствовать о хронизации инфекционного процесса.

Ведущее значение в оценке состояния иммунной системы имеет соотношение хелперов и супрессоров в периферической крови, индекс CD-4/CD-8. Снижение функции Т-супрессоров ведёт к преобладанию стимулирующего влияния Т-хелперов, в том числе и на продукцию “нормальных” аутоантител В-лимфоцитов. Гиперпродукция таких антител с сохранением провоспалительного ответа в организме реконвалесцентов, выражающееся в пролонгированном действии цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов способствует запуску механизмов аутоповреждения собственных тканей.

Отсутствие нормализации фагоцитарный показателей в отдаленном периоде через полгода у всех обследуемых указывает на незавершённость патологического процесса и может стать причиной бактериальной инфекции.

Персистенция провоспалительных маркеров в организме на фоне и впоследствии реконвалесценции COVID-19 приводит к истощению метаболических резервов клеток, о чем свидетельствует снижение показателей НСТ теста.

Продолжительность сохранения адаптивного гуморального ответа после заболевания зависит от тяжести заболевания и особенностей макроорганизма в целом. Наличие нейтрализующих антител в крови IgG свидетельствует о защите от реинфекции, но могут быть неэффективны в случае с появлением новых штаммов вируса. Данные авторов разнятся, но в целом многие указывают на длительное более 6 месяцев сохранение иммунитета при COVID-19. Степень его выраженности коррелирует с тяжестью поражения лёгких у пациентов.

Значимых различий в формировании клеточного и гуморального иммунитета между лицами мужского и женского пола в катамнезе через 6 месяцев не выявлены. Напротив, есть различие по возрастному признаку. Так, несмотря на однонаправленные изменения клеточного и гуморального иммунитета у лиц пожилого и старческого возраста.

С возрастом иммунная система претерпевает многочисленные изменения, которые способствуют снижению иммунологической реактивности. Большая часть

снижения иммунореактивности связана с изменениями в реакциях Т-клеток, как функциональных, так и фенотипических. Уменьшается доля наивных Т-клеток, увеличивается доля Т-клеток памяти. Все это приводит к снижению пролиферативной способности и приводит к увеличению частоты инфекционных заболеваний [37, 39]. К сожалению, иммунный ответ у пожилых людей при COVID-19 изучен недостаточно. Описанные закономерности старения организма аналогичны с таковыми и у лиц молодого и среднего возраста в ответ на перенесенную коронавирусную инфекцию по прошествии 6 месяцев. Разница заключается лишь в гипер воспалительном ответе за счёт персистенции повышенного количества в крови TGF- β и IL-8 у лиц пожилого возраста.

Сохранение лейкопении и лимфоцитопении со стороны Т-хелперов у лиц со значительным объемом поражения легких по КТ через 9 месяцев подтверждает пролонгированный /персистирующий характер течения COVID-19, а при наличии положительного ПЦР к SARS-COV-2 и вовсе хронизацию инфекционного процесса. Что важно, сохранение сниженного показателя индекса CD-4/CD-8 = 0,97, меньше 1,0, состояния иммунной системы у лиц третьей группы. При этом активность гуморального иммунитета снижается, но ещё сохраняется в нормальном референса, в отличие от лиц первой и второй групп, у которых нормализовался клеточный иммунитет и снизился специфический антительный ответ ниже 10 г/л. Длительная персистенция в крови цитокинов и циркулирующих комплексов больше нормы у лиц второй и третьей группы с их повреждающим действием на ткани организма создаёт условия для ремоделирования органов мишеней (в первую очередь, лёгких), развитие аутоиммунных и онкологических состояний и требует дальнейшего прицельного изучения особенностей постковидного иммунитета с индивидуальным подходом.

Клеточный иммунитет играет важную роль в развитии и прогрессировании пневмофиброза. К сожалению, исследований, посвященных особенностям некоторых параметров клеточного иммунитета у пациентов с постковидными остаточными изменениями легких немного, и понимание этой области все еще развивается. При анализе компьютерной томограммы в остром периоде выявлено,

что у пациентов с минимальным объемом поражения легких (КТ-1) в 56% случаев после выздоровления не выявлено остаточных изменений (группа Ф0). У пациентов с выраженным поражением легких (КТ-3) остаточные изменения по типу пневмофиброза (Ф1 и Ф2) наблюдались в 61% случаев. Пациенты с "сотовым легким" (Ф2) испытывали наиболее выраженные симптомы: 100% имели периодический кашель и одышку при нагрузке, 58% — одышку в покое, 58% — тахикардию, 50% — бессонницу. В группе без остаточных изменений (Ф0) 62% пациентов не предъявляли жалоб, а выраженность симптомов была значительно ниже. Динамика изменения иммунитета после перенесенного COVID-19 тесно связана с выраженностью остаточных изменений в легких. Пациенты с более тяжелыми фибротическими изменениями имеют значительное угнетение клеточного иммунитета, снижение фагоцитарной активности и усиленный воспалительный ответ, что сопровождается ухудшением клинического состояния и появлением симптомов дыхательной недостаточности. Эти данные подчеркивают необходимость мониторинга иммунного статуса и раннего выявления фибротических изменений для своевременной коррекции и улучшения прогноза.

Актуально изучение предикторов развития отдаленных последствий перенесенного COVID-19, но эти данные в настоящее время еще не представлены в достаточном объеме. Большинство исследований по прогнозу нацелено на сопоставление тяжести течения заболевания и летального исхода.

Была разработана математическая модель прогнозирования риска развития постковидных остаточных изменений в легких. Программа предназначена для прогнозирования отдаленных последствий изменения легких у реконвалесцентов COVID-19 в ранний период заболевания на основе отобранных наиболее прогностических клинико-биохимических показателей крови, встречающихся у пациентов в остром периоде заболевания и степени поражения легких на компьютерной томографии. В результате суммирования полученных результатов, введенных в окно программы, определяется степень риска развития фиброза по шкале – низкий, средний, высокий риск, соответственно.

В работе освещена ассоциация клинико-иммунологических особенностей течения COVID-19 и рентгенологической картины легких в разные периоды заболевания, оценка комплексного влияния различных факторов на поставленный вопрос. Рассмотрена проблема не только с точки зрения тяжести течения, но и с учетом наличия сопутствующих заболеваний, возраста пациентов [по периодизации ВОЗ, 2025], наличия остаточных изменений в легких по типу пневмофиброза в исходе COVID-19, подтвержденного методом компьютерной томографии органов грудной клетки. На сегодня отсутствует единая концепция прогнозирования отдаленных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, что позволит определить терапевтическую тактику ведения реконвалесцентов COVID-19 на амбулаторном этапе в течение длительного времени (до 9 месяцев), тем самым повысит качество жизни пациентов после перенесенной инфекции работоспособного населения, снизит уровень инвалидизации.

Полученные результаты в ходе проведенного диссертационного исследования полностью подтверждают решение поставленной цели и задач.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов со значительным объемом поражения легких (КТ-3) в клинической картине достоверно чаще выявлялся синдром одышки, интоксикационный, заложенности в грудной клетки, наличие сопутствующих заболеваний не оказало статистической значимости на степень поражения легких в остром периоде COVID-19; повышение уровня АСТ, ЛДГ, фибриногена, D-димера выражено у лиц с поражением легких КТ-3; эритроциты, гемоглобин, моноциты, базофилы, СОЭ существенно не отличаются между группами; в анамнезе клинико-биохимические показатели крови у реконвалесцентов достоверно не различались между группами.

2. В остром периоде заболевания выявлено снижение зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 во всех группах сравнения; выраженные изменения со стороны Т-клеточного иммунитета зафиксированы у лиц со значительной степенью поражения легких (КТ-3) в анамнезе на протяжении 9 месяцев наблюдения, проявляющиеся снижением CD-3, CD-4, повышением количества CD-8, снижением CD-4/CD-8 меньше 1; у лиц со средним поражением легких (КТ-2) Т-клеточная иммуносупрессия сохранилась через 6 месяцев после выписки из стационара; у пациентов с минимальной степенью поражения легких (КТ-1) большинство показателей нормализовалось уже через 3 месяца выписки.

3. У пациентов с минимальным объемом поражения легких (КТ-1) в 56% случаев после выписки из стационара через 3 месяца не выявлено остаточных изменений; у пациентов со значительным объемом поражения легких (КТ-3) - изменения по типу «сотового легкого» и перибронховаскулярного тяжистого пневмофиброза наблюдались в 61% случаев; у пациентов с постковидными остаточными изменениями в легких выявлено угнетение Т-клеточного иммунитета (CD-3, CD-4), низкий иммунорегуляторный индекс, высокие значения IL-6, TGF- β на протяжении периода наблюдения через 3, 6 и 9 месяцев, в отличие от больных без остаточных изменений в легких после перенесенной инфекции.

4. На основании выявленных показателей построена математическая модель, которая легла в основу разработки алгоритма и программного обеспечения PFRS-

calculator и «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у реконвалесцентов с COVID-19», позволяет оценить риски развития постковидных остаточных изменений в легких у реконвалесцентов COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наблюдение за пациентами с новой коронавирусной инфекцией при поражении легких больше 50% (КТ-3) целесообразно начать сразу после выписки и продолжать не менее 9 месяцев. При поражении легких КТ-1 и КТ-2 наблюдение продолжать не менее 6 месяцев.

2. У пациентов с COVID-19, поступивших в стационар, для прогнозирования риска развития постковидных остаточных изменений в легких в исходе заболевания целесообразно проведение комплекса мероприятий, включающего оценку лабораторных и рентгенологических параметров: АСТ, СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбоциты, ЛДГ, степень поражения легких по КТ. При АСТ > 45 Е/л, ЛДГ > 430 Е/л, СРБ > 29 мг/л, КТ > 47%, фибриноген > 5,1 г/л, Тромбоциты > 265 * 10⁹/л у пациента высокий риск развития остаточных изменений в легких в исходе COVID-19. Для удобства анализа использовать программное обеспечение PFRS-calculator, которое позволит спрогнозировать риск развития постковидного пневмофиброза: высокий, средний и низкий риск, соответственно.

3. В качестве дополнительных методов диагностики проводить исследования уровня TGF-β, IL-8, CD4/CD8 для оценки риска развития остаточных постковидных изменений в легких у пациентов после выписки из стационара.

4. В амбулаторной практике оценка риска развития постковидных остаточных изменений легких рекомендуется на основании анализа результатов крови с помощью программного обеспечения «Способ прогнозирования развития пневмофиброза у реконвалесцентов с COVID-19».

5. При выявлении низкого риска развития пневмофиброза пациент не нуждается в повторном проведении КТ органов грудной клетки, при высоком и среднем риске - целесообразно проведение КТ органов грудной клетки через 3 и 6 месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для дальнейшего совершенствования ранней диагностики остаточных постковидных изменений в легких необходимо оценить предикторы с учетом как мутаций вируса, так и особенностей иммунного гомеостаза пациентов с другими заболеваниями (хронические вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и т.д.). Изучить влияние коинфекций на развитие остаточных изменений в легких, а также оценить роль других острых вирусных инфекций на развитие пневмофиброза и разработать алгоритм ведения таких пациентов. Кроме того, перспективным может явиться изучение морфологической структуры легочной ткани у пациентов как при изолированном течении новой коронавирусной инфекции, так и при ко-инфекции и сопутствующей патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

IL - интерлейкин

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

TGF- β – трансформирующий фактор роста бета

АГ- артериальная гипертензия

АЛТ- аланинаминотрансфераза

АПФ- ангиотензинпревращающий фермент

АСТ-аспартатаминотрансфераза

БА- бронхиальная астма

БАЛ- бронхо-альвеолярный лаваж

БРА- блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

ВЭБ – вирус Эпштейна- Барр

ИБС- ишемическая болезнь сердца

ИВЛ- искусственная вентиляция легких

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

КТ-компьютерная томография

ЛДГ- лактатдегидрогеназа

МСКТ –мультиспиральная компьютерная томография

ОГК- органы грудной клетки

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРЗ –острые респираторные заболевания

ПФ-пневмофиброз

ПТФ- перибронхиально тяжистый фиброз легких

ПЦР- полимеразная цепная реакция

СД- сахарный диабет

СРБ- С реактивный белок

ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания

ТОРС- тяжелый острый респираторный синдром

ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь легких

ЦМВ- цитомегаловирус

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альмяшева Р.З., Павелкина В.Ф., Коханова М.К., Альмяшева А.Р., Амплеева Н.П., Капранов В.А. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 6. ; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33108> (дата обращения: 03.06.2025). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33108>
2. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2). Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021; 26(10):4 708. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708.
3. Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Зимина Т. А., Степанова И. И., Кудрявцева Н. А. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом. Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 80-86. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.013. / Baryshnikova G. A., Chorbinskaya S. A., Zimina T. A., Stepanova I. I., Kudryavtseva N. A. COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with postcovid syndrome. Lechaschi Vrach. 2022; 3 (25): 80-86. (In Russ.) DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.013.
4. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805
5. Бескаравайная Т.В. В МКБ-10 добавлен постковидный синдром // Медвестник. – 2020. [Beskaravaynaya T.V. V МКБ-10 dobavlen postkovidnyj sindrom [Added PostCOVID-19 syndrome to ICD-10]. Medvestnik [Medveslnik]. 2020. (In Russ.)]
6. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Ежов М.В., Комаров А.Л., Певзнер Д.В., Груздев К.А., Баринова И.В., Суворов А.Ю., Алексеева И.А., Милько О.В. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными

- исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4-14
7. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 148–156. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156
 8. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности показателей клеточного иммунитета периферической крови у пациентов с поражением лёгких до 30 % при COVID-19. Acta biomedica scientifica. 2023; 8(4): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.11
 9. Вельков В.В. Постковидный синдром — длинный КОВИД. Патофизиология, риски, биомаркеры, диагноз, прогноз. 2022. 22с
 10. Воробьев П.А. (ред.). Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – Т.7, вып.8. – С. 3–96.
 11. Воробьева О.В., Романова Л.П. Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии. Современная ревматология. 2022; 16 (2): 69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73
 12. Горелов, А. В. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, А. Д. Музыка // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2022. - Т. 6, № 11. - С. 626-634.
 13. Добрынина М.А., Ибрагимов Р.В., Крицкий И.С., Верховская М.Д., Мосунов А.А., Сарапульцев Г.П., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Сарапульцев А.П., Комелькова М.В., Рябова Л.В., Праскурничий Е.А. Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов. Медицинская иммунология. 2023;25(4):791-796. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707>

- 14.Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Филиппенко А.В. и др. Роль клеточного звена иммунитета в формировании иммунного ответа при коронавирусных инфекциях. Медицинская иммунология 2021; 23 (6): 1229-1238. DOI: 10.15789/1563-0625-ROT-2302
- 15.Канаева Т.В., Кароли Н.А. Прогностические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 14–23. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.14-23>
- 16.Кириленко Н.П., Ильина Н.Н. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром. Профилактическая медицина. 2022;25(5):79-85.
- 17.Клинические проявления реконвалесценции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в зависимости от длительности постковидного периода и степени поражения легких / Е.А. Праскурничий, С.И. Зенкова, И.В. Триголосова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 6. – С.78–84. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6).78-84.
- 18.Комиссарова К.В., Годзенко А.В., Румянцев Ю.И., Дорошенко Д.А., Гордеев И.Г., Аверков О.В., Вечорко В.И. Динамика КТ-картины у пациентов с критической степенью поражения легочной ткани, вызванной вирусом SARS-COV-2. REJR. 2022; 12 (2): 13–20. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-13-20.
- 19.Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Пожилые люди в период эпидемии COVID-19. Точка зрения. Клиническая геронтология. 2021; 27 (1-2): 5-9. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02005-009>
- 20.Ляпина С. А., Федотова Г. Г. Реактивные изменения нейтрофилов при бронхолегочных заболеваниях. Современные проблемы науки и образования. 2018; 6. URL: <https://science->

- education.ru/ru/article/view?id=28285 (дата обращения: 15.06.2023). / Lyarina S. A., Fedotova G. G. Reactive changes of neutrophils in bronchopulmonary diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 6. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28285> (Accessed: 15.06.2023).
21. М.Ш. Барковская, Е.А. Блинова, Л.В. Гришина, М.И. Леонова, В.М. Непомнящих, Д.В. Демина, В.А. Козлов «Содержание CD4+ и CD8+ эффекторных клеток памяти и пролиферативная активность Т-лимфоцитов при бронхиальной астме» // *Медицинская иммунология*, 2019. Т. 21, № 3. С. 503-516. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-503-516
22. Мелехов А.В., Агаева А.И., Никитин И.Г. СИМПТОМАТИКА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ. *Архивъ внутренней медицины*. 2022; 12(4): 302-309. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-302-309. EDN: ANXLZG
23. Мухоморова Л. В., Вельков В. В. Постковидный синдром – длинный КОВИД. Патофизиология, риски, биомаркеры, диагноз, прогноз // *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2022. Т. 2, № 3. С. 57 – 64. DOI: 10.14489/istrp.2022.03.pp.057-064
24. Паньков А.С., Сафронова Я.А. Особенности параметров иммунитета у пожилых реконвалесцентов COVID-19 первые 6 месяцев // *Журнал инфектологии. Приложение 1. – 2023 – Том 15. - №3 – с. 129с*
25. Паньков А.С., Сафронова Я.А., Смолягин А.И. Оценка иммунологических параметров у больных и реконвалесцентов в динамике коронавирусной инфекции // *Оренбургский медицинский вестник*. -2021 – том IX, №4, С.38-41
26. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Карбовнича Е. А. и др. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021; 20 (1): 20–25 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-20-25>.

27. Плоскирева А. А., Хараева З. Ф., Маржохова А. Р., Понежева Ж. Б., Маржохова М. Ю. Иммуные показатели пациентов в разные периоды коронавирусной инфекции. *Лечащий Врач*. 2024; 4 (27): 77-84.
28. Пляскина У.С., Фролов М.А., Воробьева И.В. и др. Биомаркеры тяжести течения COVID-19: сравнение собственных результатов с данными литературы. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (27): 6–14. DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-27-6-14
29. Сафронова Я.А., Паньков А.С. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ГРИПП И COVID-19 // *Аспирантский вестник Поволжья*. . doi: 10.35693/AVP602350
30. Скрипкина Н.А., Сизякин Д.В., Антонова Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных со среднетяжёлым течением COVID-19 при различной площади поражения лёгких. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):22-28. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-22-28>
31. Скопинцев А.М., Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А. Фиброз легких как последствие COVID-19. Обзор литературы// *Современные проблемы науки и образования*. 2022. – Т.№2.<https://doi.org/10.17513/spno.31592>
32. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П., Стукова Н.Ю., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н., Полякова Т.Д. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 12. – С. 29-33;
URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=14061> (дата обращения: 22.05.2024).
33. Статистика развития пандемии коронавируса Covid-19 в Оренбургской области. – Текст: электронный // *Коронавирус в Оренбургской области. Статистика заражений в Оренбургской области на сегодня: сайт*. – URL:<https://coronavirus-monitor.info/country/russia/orenburgskaya-oblast/> (дата обращения: 26.05.2025).

34. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):523-527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.
35. Тополянская С.В. ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ. Архив внутренней медицины. 2020; 10(4): 254-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261
36. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Афридонова З.Э. Сопоставление гуморального и клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 495–504. doi: 10.15789/2220-7619-COT-180
37. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алешкин В.А. Возрастная динамика экспрессии изоформ CD45-Т-хелперами и Т-цитотоксическими лимфоцитами крови здоровых людей // Иммунология, 2014. Т. 35, № 4. С. 229-232. [Topytgina A.P., Semikina E.L., Kopyltsova E.A., Alyoshkin V.A. Age-dependent dynamics of the CD45 isoforms expression on the T helper and T cytotoxic lymphocytes in the blood of the healthy people. Immunologiya = Immunology, 2014, Vol. 35, no. 4, pp. 229-232. (In Russ.)
38. Усенко Д.В., Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т., Леденко Л.А., Бевзенко О.В. Острые респираторные инфекции и грипп в период пандемии COVID-19 — к чему готовиться в сезоне 2021–2022 гг. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(11):721-727. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727.
39. Фролова Е.В., Филипова Л.В., Учеваткина А.В. Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. Проблемы медицинской микологии. 2021. Т.23, №1. С.3-33. DOI: 10.24412/1999-6780-2021-1-3-13.
40. Чернявская О.А., Осипов А.В. Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Медицинский совет. 2021; (12): 154–160. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-154-160.

- 41.Черноротов В.А., Гришин М.Н., Костенич В.С., Гришин М.М. Анализ компьютерной томографии легких при динамическом наблюдении больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19. Крымский терапевтический журнал. 2021; 3: 51–55
- 42.Чучалин А.Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19. Терапевтический архив. 2022; 94(11):1333-1339. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201943.
- 43.Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Бургасова О. А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445.
- 44.Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В. Клеточный иммунитет у больных COVID-19: молекулярная биология, патофизиология и клиническое значение. Клиническая практика. 2022;13(2):66–87. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract106239>
- 45.Akbari H., Tabrizi R., Lankarani K.B., et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Life Sci. 2020; 258:118167. doi:10.1016/j.lfs.2020.118167
- 46.American Colledge of Cardiology. COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. Available at: <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf> [Accessed: March 12, 2020]
- 47.Ansari A, Arya R, Sachan S, Jha SN, Kalia A, Lall A, Sette A, Grifoni A, Weiskopf D, Coshic P, Sharma A, Gupta N. Immune Memory in Mild COVID-19 Patients and Unexposed Donors Reveals Persistent T Cell Responses After SARS-CoV-2 Infection. Front Immunol. 2021 Mar 11;12:636768. doi: 10.3389/fimmu.2021.636768. PMID: 33777028; PMCID: PMC7991090.
- 48.Arcangeletti M.C., D'Accolti M., Maccari C., Soffritti I., Conto F., Chezzi C., Calderaro A., Ferri C., Caselli E. Impact of Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Expression of Factors Associated with Cell Fibrosis

- and Apoptosis: Clues for Implication in Systemic Sclerosis Development. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (17): 6397. DOI: 10.3390/ijms21176397
49. Baazim H, Schweiger M, Moschinger M, Xu H, Scherer T, Popa A, et al. CD8+ T cells induce cachexia during chronic viral infection. *Nat Immunol.* 2019; 20(6): 701-710. doi: 10.1038/s41590-019-0397-y
50. Bobik T.V., Kostin N.N., Skryabin G.A., Tsabai P.N., Simonova M.A., Knorre V.D., Stratienco O.N., Aleshenko N.L., Vorobiev I.I., Khurs E.N., Mokrushina Yu.A., Smirnov I.V., Alekhin A.I., Nikitin A.E., Gabibov A.G. COVID-19 in Russia: clinical and immunological features of the first-wave patients. *Acta Naturae*, 2021, vol. 13, no. 1 (48), pp. 102–115. doi: 10.32607/actanaturae.11374
51. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
52. Cavallieri F., Sellner J., Zedde M., Moro E. Neurologic complications of coronavirus and other respiratory viral infections. *Handb Clin Neurol.* 2022; 189: 331–358. DOI: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00004-5.
53. Chiou W.C., Huang G.J., Chang T.Y., Hsia T.L., Yu H.Y., Lo J.M., Fu P.K., Huang C. Ovatodiolide inhibits SARS-CoV-2 replication and ameliorates pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β /T β Rs signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2023; 161: 114481. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114481.
54. Choe PG, Kang CK, Suh HJ, et al. Waning antibody responses in asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Emerging Infect Dis.* 2021;27(1):327–329. doi: 10.3201/eid2701.203515
55. Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, Czartoski J, Lai L, Mantus G, et al. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory b and T cells. *Cell Rep Med* (2021) 2(7):100354. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100354
56. Cong B, Deng S, Wang X, Li Y. The role of respiratory co-infection with influenza or respiratory syncytial virus in the clinical severity of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2022;12:05040. DOI: 10.7189/jogh.12.05040. PMID: 36112521.

57. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) – Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice (англ.) // BMJ Best Practices.
58. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18
59. COVID-19 Cases, World. –Текст: электронный //WHO COVID-19 dashboard: сайт. [URL:https://data.who.int/dashboards/covid19/summary?n=o](https://data.who.int/dashboards/covid19/summary?n=o) (дата обращения: 19.05.2025)
60. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944. doi: 10.1136/bmj.n1944. PMID: 34312178.
61. Curi R., Levada-Pires A. C., Silva E. B. D., Poma S. O., Zambonato R. F., Domenech P., Almeida M. M., Gritte R. B., Souza-Siqueira T., Gorjão R., Newsholme P., Pithon-Curi T. C. The Critical Role of Cell Metabolism for Essential Neutrophil Functions. *Cell Physiol Biochem*. 2020; 54 (4): 629-647. DOI: 10.33594/000000245.
62. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., Hastie K.M., Yu E.D., Faliti C.E., Grifoni A., Ramirez S.I., Haupt S., Frazier A., Nakao C., Rayaprolu V., Rawlings S.A., Peters B., Krammer F., Simon V., Saphire E.O., Smith D.M., Weiskopf D., Sette A., Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021, vol. 371, no. 6529: eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063
63. Fox A., Harland K.L., Kedzierska K., Kelso A. Exposure of human CD8+ T cells to type-2 cytokines impairs division and differentiation and induces limited polarization. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1141. doi: 10.3389/fimmu.2018.01141.
64. Furuhashi K., Suda T., Nakamura Y., Inui N., Hashimoto D., Miwa S., et al. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir Med*. 2019; 104 (8): 1204-1210.

65. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020;11(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>.
66. Glockner S, Hornung F, Baier M, Weis S, Pletz MW, Deinhardt-Emmer S, et al. Robust neutralizing antibody levels detected after either SARS-CoV-2 vaccination or one year after infection. *Viruses* (2021) 13(10). doi: 10.3390/v13102003
67. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the postCOVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
68. Grandjean L, Saso A, Torres Ortiz A, Lam T, Hatcher J, Thistlethwayte R, et al. Long-term persistence of spike protein antibody and predictive modeling of antibody dynamics after infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clin Infect Dis* (2022) 74(7):1220–9. doi: 10.1093/cid/ciab607
69. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R.S., Marrama D., de Silva A.M., Frazier A., Carlin A.F., Greenbaum J.A., Peters B., Krammer F., Smith D.M., Crotty S., Sette A. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 7, pp. 1489–1501. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
70. Haitao T., Vermunt J.V., Abeykoon J., Ghamrawi R., Gunaratne M., Jayachandran M., Narang K., Parashuram S., Suvakov S., Garovic V.D. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(10): 2189–2203, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.024>
71. Hakim M.S., Ding S., Chen S. et al. TNF- α exerts potent anti-rotavirus Effects via the Activation of classical NF- κ B Pathway. *Virus Res.* 2018;253:28–37. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.05.022
72. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021 Feb; 93(2): 1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368.

73. Harne R., Williams B., Abdelal H.F.M., Baldwin S.L., Coler R.N. SARS-CoV-2 infection and immune responses. *AIMS Microbiol.* 2023; 9 (2): 245–276. DOI: 10.3934/microbiol.2023015.
74. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
75. Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J Transl Med.* 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
76. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension.* 2020; 76 (2): 366-372. DOI: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.120.15324
77. Iqbal A, Iqbal K, Arshad Ali S, et al. The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Cureus.* 2021; 13 (2): e13080. DOI: 10.7759 / cureus.13080. 6.
- Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J.* 2021; 58 (3): 2004015. DOI: 10.1183/13993003.04015-2020.
78. Isho B., Abe K.T., Zuo M., Jamal A.J., Rathod B., Wang J.H., Li Z., Chao G., Rojas O.L., Bang Y.M., Pu A., Christie-Holmes N., Gervais C., Ceccarelli D., Samavarchi-Tehrani P., Guvenc F., Budykowski P., Li A., Paterson A., Yue F.Y., Marin L.M., Caldwell L., Wrana J.L., Colwill K., Sicheri F., Mubareka S., Gray-Owen S.D., Drews S.J., Siqueira W.L., Barrios-Rodiles M., Ostrowski M., Rini J.M., Durocher Y., McGeer A.J., Gommerman J.L., Gingras A.-C. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5: eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511
79. Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., Mills R., Teng E., Kamruzzaman M., Garcia-Beltran W.F., Astudillo M., Yang D., Miller T.E., Oliver E., Fischinger S., Atyeo C., Iafrate A.J., Calderwood S.B., Lauer S.A., Yu J., Li Z., Feldman J., Hauser B.M., Caradonna T.M., Branda J.A., Turbett S.E.,

- LaRocque R.C., Mellon G., Barouch D.H., Schmidt A.G., Azman A.S., Alter G., Ryan E.T., Harris J.B., Charles R.C. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5, no. 52: eabe0367. doi: 10.1126/sciimmunol.abe0367
80. Jang J.H., Chand H.S., Bruse S., et al. Connective Tissue Growth Factor Promotes Pulmonary Epithelial Cell Senescence and Is Associated with COPD Severity. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017;14(2):228–37. doi: 10.1080/15412555.2016.1262340.
81. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.0015>.
82. John J. L. Jacobs Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. *Med Hypotheses.* 2021; 149: 110538. Published online 2021 Feb 16. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110538.
83. Kalchiem-Dekel O., Galvin J.R., Burke A.P., Atamas S. P., Todd N. W. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis: A practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. *Journal of clinical medicine.* 2018. vol. 7. no. 12. P. 1-27.
84. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021; 75 (3): e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746.
85. Kato T., Asakura T., Edwards C.E., Dang H., Mikami Y., Okuda K., Chen G., Sun L., Gilmore R.C., Hawkins P., De la Cruz G., Cooley M.R., Bailey A.B., Hewitt S.M., Chertow D.S., Borczuk A.C., Salvatore S., Martinez F.J., Thorne L.B., Askin F.B., Ehre C., Randell S.H., O'Neal W.K., Baric R.S., Boucher R.C. Prevalence and Mechanisms of Mucus Accumulation in COVID-19 Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206 (11): 1336–1352. DOI: 10.1164/rccm.202111-2606OC.

86. Kawai S, Fukushima K, Yomota M, Fukuda A, Fujiwara S, Tanaka M, Kobayashi T, Yajima K, Hosomi Y, Imamura A. Number of Patients with Influenza and COVID-19 Coinfection in a Single Japanese Hospital during the First Wave. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Nov 22;74(6):570-572. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.1009. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33952766.
87. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* (2021) 27(7):1205–11. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8
88. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics.* 2013 Nov-Dec;33(7):1951-75. doi: 10.1148/rg.337130057. PMID: 24224590.
89. Kolb M., Collard H.R. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Eur Respir Rev* 2014; 23(132): 220–224. 16. Ley B., Brown K.K., Collard H.R. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307(9): L681–691.
90. Kreutz R., Algharably E.A., Azizi M. et al. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): 1688–1699. DOI: 10.1093/cvr/cvaa097
91. Kritsky I.S., Zurochka V.A., Hu D., Sarapultsev A.P. Evaluation of the dynamics of changes in the seroprevalence of COVID-19 in various social groups during the SARS-Cov-2 pandemic. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 304-314. (In Russ.)
92. Kubota S., Takigawa M. Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and its role under physiological and pathological conditions. *Clin. Sci.* Portland Press Ltd. 2014;128(3):181–96. doi: 10.1042/CS20140264

93. Lau EH, Hui DS, Tsang OT, Chan WH, Kwan MY, Chiu SS, et al. Long-term persistence of SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses after infection and estimates of the duration of protection. *Eclin Med* (2021) 41:101174. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101174
94. Le Bert N., Clapham H.E., Tan A.T., Chia W.N., Tham C.Y.L., Lim J.M., Kunasegaran K., Tan L.W.L., Dutertre C.-A., Shankar N., Lim J.M.E., Sun L.J., Zahari M., Tun Z.M., Kumar V., Lim B.L., Lim S.H., Chia A., Tan Y.-J., Tambyah P.A., Kalimuddin S., Lye D., Low J.f.G.H., Wang L.-F., Wan W.Y., Hsu L.Y., Bertoletti A., Tam C.C. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.*, 2021, vol. 218, no. 5: e20202617. doi: 10.1084/jem.20202617
95. Lechowicz K., Drozdal S., Machaj F., Rosik, J., Szostak B., Zegan-Barańska M., Biernawska J., Dabrowski W., Rotter I., Kotfis K. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of clinical medicine*. 2020. vol. 9. no. 1917. P. 1-20.
96. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199–207. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001316>.
97. Li T.-Z., Cao Z.-H., Chen Y. et al. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding and factors associated with prolonged viral shedding in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 506–12. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26280>. 25. Xu K., Chen Y., Yuan J. et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 799–806. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa351>.
98. Li X.T., Li J.Y., Zeng G.C., et al. Overexpression of connective tissue growth factor is associated with tumor progression and unfavorable prognosis in endometrial cancer. *Cancer Biomark*. 2019;25(4):295- 302. doi: 10.3233/cbm-190099.

99. Li Y., Wu J., Wang S. et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China *Histopathology*. 2021;78 (4): 542-555. DOI: 10.1111/his.14249.
100. Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S., Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J. Med. Virol.*, 2020, Vol. 92, no. 9, pp. 1518-1524
101. Lin D., Liu L., Zhang M., Hu Y., Yang Q., Guo J., Dai Y., Xu Y., Cai Y., Chen X., Huang K., Zhang Z. Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 39, no. 12, pp. 2271-2277.
102. Lin J., Law R., Korosec C.S., Zhou C., Koh W.H., Ghaemi M.S., Samaan P., Ooi H.K., Matveev V., Yue F., Gingras A.C., Estacio A., Buchholz M., Cheatley P.L., Mohammadi A., Kaul R., Pavinski K., Mubareka S., McGeer A.J., Leis J.A., Heffernan J.M., Ostrowski M. Longitudinal Assessment of SARS-CoV-2-Specific T Cell Cytokine-Producing Responses for 1 Year Reveals Persistence of Multicytokine Proliferative Responses, with Greater Immunity Associated with Disease Severity [published correction appears in *J Virol*. 2023 28; 97 (2): e0008023]. *J Virol*. 2022; 96 (13): e0050922. DOI: 10.1128/jvi.00509-22
103. Lippi G., Henry B.M. How will emerging SARS-CoV-2 variants impact herd immunity? *Ann. Transl. Med.*, 2021, vol. 9, no. 7: 585. doi: 10.21037/atm-21-893
104. Lipson K.E., Wong C., Teng Y., et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl 1):S24. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S24.
105. Liu G, Jiang X, Zeng X, et al. Analysis of lymphocyte subpopulations and cytokines in COVID-19-associated pneumonia and community-acquired pneumonia. *J Immunol Res*. 2021;2021:6657894. doi: 10.1155/2021/6657894

106. Liu W.D., Chang S.-Y., Wang J.-T. et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81(2): 318–56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063>.
107. Liu Y., Yan L.-M., Wan L. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(6): 656–57. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
108. Luo H., Jia T., Chen J., Zeng S., Qiu Z., Wu S., Li X., Lei Y., Wang X., Wu W., Zhang R., Zou X., Feng T., Ding R., Zhang Y., Chen Y.-Q., Sun C., Wang T., Fang S., Shu Y. The characterization of disease severity associated IgG subclasses response in COVID-19 patients. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 632814. doi: 10.3389/fimmu.2021.632814
109. Mayadas T., Cullere X., Lowell C. The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 181-218. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023.
110. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.*, 2022, Vol. 23, no. 2, pp. 194-202
111. Meng Y., Wu P., Lu W., Liu K., Ma K., Huang L., Cai J., Zhang H., Qin Y., Sun H., Ding W., Gui L., Wu P. Sexspecific clinical characteristics and prognosis of Coronavirus Disease-19 infection in Wuhan, China: a retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog* 2020; 16(4): e1008520, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>,
112. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health* 2021;6:e005427. doi:10.1136/bmjgh-2021-005427
113. Mohn K.G., Br edholt G., Zhou F. et al. Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. *PloS ONE*, 2022;17(2):e0261979. doi: 10.1371/journal.pone.0261979

114. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
115. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. Madhavan M. V. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med.* 2021; 27 (4): 601-615.
116. Nekaeva E.S., Bolshakova A.E., Malysheva E.S., Galova E.A., Makarova E.V., Nekrasova T.A., Polyakova I.V., Bedretdinova Z.S., Belikina D.V., Lavrenyuk A.A., Fomin I.V. Gender characteristics of the novel coronavirus infection (COVID-19) in middle-aged adults. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(4): 16–26, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.02>,
117. Ni L., Ye F., Cheng M.-L., Feng Y., Deng Y.-Q., Zhao H., Wei P., Ge J., Gou M., Li X., Sun L., Cao T., Wang P., Zhou C., Zhang R., Liang P., Guo H., Wang X., Qin C.-F., Chen F., Dong C. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent. *Individuals Immunity*, 2020, vol. 52, no. 6, pp. 971–977. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2020.04.023
118. Noth I., Zhang Y., Ma S.F., Flores C., Barber M., Huang Y., Broderick S.M., Wade M.S., Hysi P., Scurba J., Richards T.J., Juan-Guardela B.M., Vij R., Han M.K., Martinez F.J., Kossen K., Seiwert S.D., Christie J.D., Nicolae D., Kaminski N., Garcia J.G. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(4): 309–317.
119. Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C., Miha A., Pieretti G., Alfano R., Peluso L., Trotta M.C., D'Amico M., Hermenean A. Cellular and Molecular Mechanism of Pulmonary Fibrosis Post-COVID-19: Focus on Ga lectin-1, -3, -8, -9. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8210. DOI: 10.3390/ijms23158210.
120. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020; 2020: 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964.
121. Organ L. A., et al. Biomarkers of collagen synthesis predict progression in the PROFILE idiopathic pulmonary fibrosis cohort // *Respir Res.* 2019; 20: 148.

122. Poisson J, El-Sissy C, Serret-Larmande A, Smith N, Lebraud M, Augy JL, Conti C, Gonnin C, Planquette B, Arlet JB, Hermann B, Charbit B, Pastre J, Devaux F, Ladavière C, Lim L, Ober P, Cannovas J, Biard L, Gulczynski MC, Blumenthal N, Péré H, Knosp C, Gey A, Benhamouda N, Murriss J, Veyer D, Tartour E, Diehl JL, Duffy D, Paillaud E, Granier C. Increased levels of GM-CSF and CXCL10 and low CD8⁺ memory stem T Cell count are markers of immunosenescence and severe COVID-19 in older people. *Immun Ageing*. 2024 May 7;21(1):28. doi: 10.1186/s12979-024-00430-7. PMID: 38715114; PMCID: PMC11075216.
123. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. (2020) Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis* 71: 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
124. Ramirez S.I., Rydyznski-Moderbacher C., Dan J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-Cov-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
125. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1157-1172. 20. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021 Sep;51(9):1107-1120.
126. Raman B, Cassar MP, Tunncliffe EM, et al. Mediumterm effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *E Clinical Medicine*. 2021; 31: 100683. DOI: 10.1016 / j.eclinm.2020.100683.
127. Rank A, Tzortzini A, Kling E, Schmid C, Claus R, Loll E, et al. One year after mild COVID-19: The majority of patients maintain specific immunity, but one in four still suffer from long-term symptoms. *J Clin Med* (2021) 10(15). doi: 10.3390/jcm10153305

128. Rao V.U.S., Arakeri G., Subash A., et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity? *Med Hypotheses*. 2020. N144: P.109861.
129. Ramírez-Martínez G., Jiménez-Álvarez L.A., Cruz-Lagunas A., Ignacio-Cortés S., Gómez-García I.A., Rodríguez-Reyna T.S., Choreño-Parra J.A., Zúñiga J. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *J Interferon Cytokine Res*. 2022; 42 (8): 352–368. DOI: 10.1089/jir.2021.0222.
130. Richeldi L., Fernández Pérez E.R., Costabel U., et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):25–33. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30262-0.
131. Robbiani D.F., Gaebler C., Muecksch F., Lorenzi J.C.C., Wang Z., Cho A., Agudelo M., Barnes C.O., Gazumyan A., Finkin S., Hägglöf T., Oliveira T.Y., Viant C., Hurley A., Hoffmann H.H., Millard K.G., Kost R.G., Cipolla M., Gordon K., Bianchini F., Chen S.T., Ramos V., Patel R., Dizon J., Shimeliovich I., Mendoza P., Hartweg H., Nogueira L., Pack M., Horowitz J., Schmidt F., Weisblum Y., Michailidis E., Ashbrook A.W., Waltari E., Pak J.E., Huey-Tubman K.E., Koranda N., Hoffman P.R., West A.P. Jr., Rice C.M., Hatzioannou T., Bjorkman P.J., Bieniasz P.D., Caskey M., Nussenzweig M.C. Convergent antibody responses to SARSCoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, 2020, vol. 584, no. 7821, pp. 437–442. doi: 10.1038/s41586-020-2456-9
132. Round T., L'Esperance V., Bayly J., Brain K., Dallas L., Edwards J. G., Haswell T., Hiley C., Lovell N., McAdam J., McCutchan G., Nair A., Newsom-Davis T., Sage E. K., Navani N. COVID-19 and the multidisciplinary care of patients with lung cancer: an evidence-based review and commentary. *British journal of cancer*. 2021. vol. 125. no. 5. P. 629-640.
133. Rumende C.M. Pulmonary Fibrosis Caused by Severe COVID-19 Infection: Discharge May Not Be The End of Treatment. *Acta Med Indones*. 2021; 53 (2): 141–142.

134. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol.* 2021; 223: 108652. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108652
135. Sacks B. COVID Long-Haulers Are Organizing and Demanding Better Care – and They Just Got A Meeting with the WHO. *BuzzFeed News.* 2020. Available at: <https://www.buzzfeednews.com/article/briannasacks/covid-long-haulers-who-coronavirus>. Accessed: 23.08.2020
136. Schiffner J, Backhaus I, Rimmele J, Schulz S, Mohlenkamp T, Klemens JM, et al. Long-term course of humoral and cellular immune responses in outpatients after SARS-CoV-2 infection. *Front Public Health* (2021) 9:732787. doi: 10.3389/fpubh.2021.732787
137. Shimbo A., Kajiyama H., Tamauchi S., et al. Expression of connective tissue growth factor as a prognostic indicator and its possible involvement in the aggressive properties of epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Rep.* 2019;42(6):2323-2332. doi: 10.3892/or.2019.7352.
138. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4): 303-310. DOI: 10.1016 / j.dsx.2020.04.004.
139. Soehnlein O., Kenne E., Rotzius P., Eriksson E. E., Lindbom L. Neutrophil secretion products regulate anti-bacterial activity in monocytes and macrophages. *Clinical and experimental immunology.* 2008; 1 (151): 139-145. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03532.
140. Song Z.M., Liu F., Chen Y-M., et al. CTGF-mediated ERK signaling pathway influences the inflammatory factors and intestinal flora in ulcerative colitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;111:1429–37. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.063.
141. Song J.W., Zhang C., Fan X., et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2.

142. Sommerstein R., Grani C. Rapid response: Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *Br. Med. J.* 2020; 368: m810. DOI: 10.1136/bmj.m810
143. Spagnolo P., Tzouvelekis A., Maher T.M. Personalized medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: facts and promises. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(5): 470–478.
144. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13: 20406223221076890. Published 2022 Feb 17. DOI: 10.1177/ 20406223221076890
145. Stock C.J., Sato H., Fonseca C., Banya W.A., Molyneaux P.L., Adamali H., Russell A.M., Denton C.P., Abraham D.J., Hansell D.M., Nicholson A.G., Maher T.M., Wells A.U., Lindahl G.E., Renzoni E.A. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax* 2013; 68(5): 436–441. 20. Kropski J.A., Blackwell T.S., Loyd J.E. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45(6): 1717–1727.
146. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-631.
147. Suwanwongse K, Shabarek N. Can Coinfection With Influenza Worsen COVID-19 Outcomes? *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan-Dec;8:2324709620953282. PMID: 32862704; PMCID: PMC7457678. DOI: 10.1177/2324709620953282.
148. Tan A.T., Linster M., Tan C.W., Bert N.L., Chia W.N., Kunasegaran K., Zhuang Y., Tham C.Y.L., Chia A., Smith G.J.D., Young B., Kali muddin S., Low J.G.H., Lye D., Wang L.-F., Bertoletti A. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep.*, 2021, vol. 34, no. 6: 108728 doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728

149. Tan L., Wang Q., Zhang D., et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020; 5 (1): 33-35. doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4
150. Thieme C.J., Anft M., Paniskaki K., Blazquez-Navarro A., Doevelaar A., Seibert F., Hoelzer B., Konik M.J., Brenner T., Tempfer C., Watzl C., Dolff S., Dittmer U., Westhoff T.H., Witzke O., Stervbo U., Roch T., Babel N. The SARS-CoV-2 T-cell immunity is directed against the spike, membrane, and nucleocapsid protein and associated with COVID-19 severity. medRxiv, 2020.05.13.20100636, Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.05.13.20100636
151. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captoprilin sensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (43): 33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200.
152. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012. vol. 5. no. 11. P. 1-24.
153. Tomita N., Hattori T., Itoh S., et al. Cartilage-specific over-expression of CCN family member 2/connective tissue growth factor (CCN2/ CTGF) stimulates insulin-like growth factor expression and bone growth. *PLoS One.* 2013;8(3):e59226. doi: 10.1371/journal.pone.0059226
154. Tran S., Ksajikian A., Overbey J., Li P., Li Y. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. *Cells.* 2022; 11 (16): 2489. DOI: 10.3390/cells11162489.
155. Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017;550(7675):244 <https://doi.org/10.1038/nature24265>.
156. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V., Collete M., da Silva F.P.G., Orçil A.G.G., Barbosa G.S., da Silva G.V.C., Wiedmer D.B., da Silva Dezedério F., Noronha L. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168

157. Wang X., Cui H., Wu S. CTGF: A potential therapeutic target for Bronchopulmonary dysplasia. *European Journal of Pharmacology*.2019;860:172588. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172588.
158. Wang F., Nie J., Wang H., et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 Pneumonia.*J Infect Dis*. 2020; 221 (11): 1762-1769. doi: 10.1093/infdis/j1aal50
159. Wells J.E., Howlett M., Cole C.H., et al. Deregulated expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) is linked to poor outcome in human cancer. *International Journal of Cancer*. Wiley-Liss Inc. 2015;137(3):504–11. doi: 10.1002/ijc.28972.
160. Wiest M., Upchurch K., Yin W., Ellis J., Xue Y., Lanier B., Millard M., Joo H.M., Oh S.K. Clinical implications of CD4+T cell subsets in adult atopic asthma patients. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 14, Article no. 7. doi: 10.1186/s13223-018-0231-3.
161. Xie Y., Wang Y., Liu K., et al. Correlation analysis between mechanical power, transforming growth factor-b1, and connective tissue growth factor levels in acute respiratory distress syndrome patients and their clinical significance in pulmonary structural remodeling. *Medicine*. 2019;98(29):e16531. doi: 10.1097/MD.00000000000016531.
162. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
163. Yin C., Wu C., Du X., Fang Y., Pu J., Wu J., Tang L., Zhao W., Weng Y., Guo X., Chen G., Wang Z. PRL2 Controls Phagocyte Bactericidal Activity by Sensing and Regulating ROS. *Front Immunol*. 2018; 9: 2609. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02609.
164. Yim J., Lim H.H., Kwon Y. COVID-19 and pulmonary fibrosis: therapeutics in clinical trials, repurposing, and potential development. *Arch Pharm Res*. 2021; 44 (5): 499–513. DOI: 10.1007/s12272-021- 01331-9.

165. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct; 53 (10):737-754. 12. Taquet M, Dercon Q, Luciano S et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773
166. Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020, 25, 100463
167. Zheng S., Fan J., Yu F. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1443. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1443>
168. Zheng H.-Y., Zhang M., Yang C.-X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol. Immunol*. 2020; 17 (5): 541-543. doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3.
169. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev* 2021;37(2):e3377. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3377>