

ИССЛЕДОВАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 И В УСЛОВИЯХ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

Путков С.Б.¹, Давыдова Н.В.¹, Казаков С.П.^{1,2}

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

Резюме. Сегодня клинические проявления у больных COVID-19 варьируют от легкого до тяжелого течения, особенно в группах пациентов, подверженных хроническим заболеваниям. Выбор наиболее информативных показателей, обеспечивающих прогноз возможного исхода или тяжелого течения заболевания у пациентов с COVID-19, необходим уже на раннем этапе для определения эффективной тактики лечения. Наиболее ранними предикторами ухудшения состояния больных при COVID-19 являются повышенные значения интерлейкина-6, интерлейкина-10, С-реактивного белка, прокальцитонина и других показателей врожденной иммунной системы. Одной из задач настоящего исследования было определение наиболее информативных показателей общеклинического анализа крови и основных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с COVID-19, позволяющих помочь в интерпретации степеней тяжести заболевания и развития цитокинового шторма наряду с клиническими проявлениями и функциональными методами диагностики. Нами проведено ретроспективное когортное исследование периферической крови у 65 больных, из которых было 57 мужчин и 8 женщин, возраст пациентов варьировал от 32 до 82 лет, средний возраст составил 48,6 года. После исследования общего анализа крови в 65 образцах выполнен цитометрический анализ с использованием системы проточной цитофлуориметрии серии Cytomics™ FC 500 фирмы Beckman Coulter (США), моноклональных антител CD45-ECD, CD3-FITC, CD4-PC7, CD8-PE, CD19-PC-5, CD16⁺56-PE фирмы Beckman Coulter (США). Статистическая обработка результатов исследования проведена в программе IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). У обследованных нами пациентов с COVID-19 при первичном обращении за медицинской помощью отмечается абсолютная лимфопения на фоне нейтрофилия, что выражается в повышении значений нейтрофильно-лейкоцитарного и лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индексов. Данные индексы с достаточно высокой информативностью могут использоваться при прогнозировании рисков заболевания. Определение наиболее достоверных показателей клеточного звена иммунитета, таких как CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺

Адрес для переписки:

Казаков Сергей Петрович
ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь
имени академика Н.Н. Бурденко»
105094, Россия, Москва, Госпитальная площадь, 3.
Тел.: 8 (499) 263-01-73.
E-mail: gvkg.ckld@mail.ru

Address for correspondence:

Sergey P. Kazakov
Main Military N. Burdenko Clinical Hospital,
Russian Defense Ministry
3 Gospitalnaya Square
Moscow
105094 Russian Federation
Phone: +7 (499) 263-01-73.
E-mail: gvkg.ckld@mail.ru

Образец цитирования:

С.Б. Путков, Н.В. Давыдова, С.П. Казаков
«Исследование субпопуляционного состава лейкоцитов
крови при оценке тяжести течения COVID-19
и в условиях цитокинового шторма» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 5. С. 1063-1076.
doi: 10.15789/1563-0625-SPO-3236

© Путков С.Б. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.B. Putkov, N.V. Davydova, S.P. Kazakov "Subpopulation
profile of blood leukocytes in assessing severity of COVID-19
and in conditions associated with cytokine storm", Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025,
Vol. 27, no. 5, pp. 1063-1076.
doi: 10.15789/1563-0625-SPO-3236

© Putkov S.B. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-SPO-3236

лимфоциты, дополнительно к клиническому анализу крови, может дать оценку особенностям иммунного реагирования организма на инфицирование SARS-CoV-2, помочь спрогнозировать тяжесть течения заболевания, а также принять решение для изменения тактики лечения при необходимости.

Ключевые слова: лимфопения, субпопуляции лимфоцитов, показатели клеточного звена иммунитета, цитокиновый шторм, прогноз, заболевание COVID-19

SUBPOPULATION PROFILE OF BLOOD LEUKOCYTES IN ASSESSING SEVERITY OF COVID-19 AND IN CONDITIONS ASSOCIATED WITH CYTOKINE STORM

Putkov S.B.^a, Davydova N.V.^a, Kazakov S.P.^{a, b}

^a Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

^b Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, the clinical manifestations of COVID-19 patients are classified from mild to severe, especially in groups of patients susceptible to chronic diseases. Selection of the most informative prognostic indices of possible outcome or severe course of the disease in COVID-19 patients is required at early stage in order to determine effective treatment strategy. The earliest predictors of clinical deterioration in COVID-19 are elevated levels of interleukin-6, interleukin-10, C-reactive protein, procalcitonin, and other indices of innate immune system. The objectives of this study included a search for the most informative parameters of general clinical blood analysis and the main lymphocyte subpopulations in patients with COVID-19, which may be helpful in interpreting the severity of the disease and development of a cytokine storm, along with clinical manifestations and functional diagnostic methods. We conducted a retrospective cohort study of peripheral blood in 65 patients including 57 males and 8 females. The age of the patients ranged from 32 to 82 years (an average of 48.6 years old). After examining the total blood counts in 65 samples, cytometric analysis was performed using the Cytomics™ FC 500 series flow cytometry system (Beckman Coulter, USA), with CD45-ECD, CD3-FITC, CD4-PC7, CD8-PE, CD19-PC-5, CD16⁺56-PE monoclonal antibodies from Beckman Coulter (USA). Statistical processing of the research results was carried out in the IBM SPSS Statistics 26.0 program (IBM, USA). In the group of patients with COVID-19, absolute lymphopenia is noted along with neutrophilia at the initial medical treatment, resulting into increased values of the neutrophil-leukocyte and leukocyte-T-lymphocyte indices. These indexes are quite informative and can be used in predicting disease risks. Determination of the most reliable indices of cellular immunity, such as CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3-CD16⁺CD56⁺ lymphocytes, in addition to a clinical blood test, may assess the features of the patients' immune response to SARS-CoV-2 infection, helping to predict the disease severity, and make a decision to change the treatment strategy if required.

Keywords: lymphopenia, lymphocyte subpopulations, cellular immunity, cytokine storm, prognostic indexes, COVID-19 disease

Введение

С момента окончания пандемии COVID-19 и до настоящего времени по всему миру проводится регулярный мониторинг случаев госпитализации и поступления в отделения интенсивной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) [6]. Сегодня клинические проявления у больных COVID-19 варьируют от легкого до тяжелого течения, особенно в группах пациентов, подверженных хроническим заболеваниям.

В связи с этим, есть необходимость изучения и поиска надежных прогностических показателей тяжести течения заболевания [7].

Выбор наиболее информативных показателей, обеспечивающих прогноз возможного исхода или тяжелого течения заболевания у пациентов с COVID-19, необходим уже на раннем этапе для определения эффективной тактики лечения [8]. Наиболее ранними предикторами ухудшения состояния больных при COVID-19 являются повы-

шенные значения интерлейкина-6 (IL-6), IL-10, С-реактивного белка, прокальцитонина и других показателей врожденной иммунной системы [9, 10, 34].

Также значимыми прогностическими факторами тяжелой формы COVID-19, определяющими ответ иммунной системы и ход развития заболевания, являются лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения, увеличение показателя нейтрофильно-лейкоцитарного индекса (НЛИ) [14, 18].

Лимфопению некоторые исследователи связывают с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на все субпопуляции клеток врожденной и адаптивной иммунной системы посредством взаимодействия со специфическими белками и рецепторами: дипептидилпептидазой-4 (CD26), индуктором металлопротеиназы внеклеточного матрикса (CD147), циклофилинами А и В, сквенджером рецептора типа В1 (CD36) [11, 35], в частности инфицированием Т-клеток и индукцией внутриклеточных механизмов апоптоза, которые коррелируют с тяжестью заболевания [12, 13]. Среди клеточных субпопуляций в периферической крови отмечается значительное снижение количества клеток как врожденной иммунной системы — макрофагов, дендритных клеток, лимфоидных клеток, нейтрофилов, естественных натуральных киллеров NK-клеток (CD3⁺CD16/56⁺), Т-NK-клеток (CD3⁺CD16/56⁺), так и адаптивной иммунной системы — общего количества Т-лимфоцитов CD3⁺, CD3⁺CD4⁺Т-хелперов, CD3⁺CD8⁺Т-цитотоксических клеток (Т-ЦТК), NK-клеток, В-лимфоцитов [15, 16, 19, 20], что может быть обусловлено их гиперактивацией с последующей клеточной гибелью или ингибированием функции и временным нарушением их дифференцировки в костном мозге [24].

NK-клетки, являясь важным звеном ответных реакций, направленных на ликвидацию пораженных вирусом клеток, обладают множеством различных механизмов их уничтожения. Пациенты с выявленным дефицитом NK-клеток предрасположены к особенно тяжелым рецидивирующим вирусным инфекциям [17]. Инфекция SARS-CoV-2 влияет на противовирусные эффекторные функции NK-клеток, на взаимодействие между NK-клетками и другими клетками врожденного иммунитета, на их миграцию из периферической крови в очаги воспаления [22, 23, 33]. Было высказано предположение, что высокие концентрации IL-6 в периферической крови могут способствовать нарушению эффекторных функций циркулирующих NK-клеток [21].

У пациентов с COVID-19 отмечается снижение содержания CD19⁺В-лимфоцитов в периферической крови. Это снижение было особенно

заметно у тяжелых пациентов по сравнению с пациентами с легкой и средней степенью тяжести заболевания [15, 19, 25, 26].

Одним из тяжелых проявлений COVID-19 является поражение легких, в ходе которого развивается диффузное альвеолярное повреждение с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла, приводящее к нарастанию провоспалительных цитокинов с развитием цитокинового шторма (ЦШ), что в свою очередь часто приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности с летальным исходом [20, 27, 28]. Отличительной чертой синдрома ЦШ является неконтролируемый иммунный ответ, включающий постоянную активацию клеточного звена иммунитета в условиях ограниченного количества эффекторных типов клеток иммунной системы в начале заболевания. В ряде исследований были определены наиболее важные показатели прогноза тяжести течения (с развитием ЦШ), такие как общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, субпопуляции лимфоцитов — CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, NK-клеток в периферической крови [15, 29].

Одной из задач настоящего исследования было определение наиболее информативных показателей общеклинического анализа крови и основных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с COVID-19, позволяющих помочь в интерпретации степеней тяжести заболевания и развития ЦШ наряду с клиническими проявлениями и функциональными методами диагностики.

Цель — выявить у больных COVID-19 на ранних этапах заболевания наиболее значимые показатели клеточного звена иммунитета, которые могут использоваться в качестве дополнительных критериев в оценке тяжести течения, прогнозе развития заболевания и возникновения ЦШ.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное когортное исследование периферической крови у 65 больных, из которых было 57 мужчин и 8 женщин, возраст пациентов варьировал от 32 до 82 лет, средний возраст составил 48,6 года (группа «заболевшие», далее — группа 3). Выполнен одномоментный анализ иммунологических исследований у больных с различной степенью тяжести течения COVID-19, поступавших на лечение в инфекционный стационар ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (далее — госпиталь) с марта 2020 года по февраль 2021 года. Общими критериями включения больных в исследование являлись: наличие у пациента диагноза «COVID-19», подтвержденного положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимераз-

ной цепной реакции, возраст старше 18 лет, добровольное информированное согласие больного. Диагноз и тяжесть заболевания устанавливали в соответствии с клиническими показателями и критериями временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6-9».

В соответствии с клиническими проявлениями группа 3 распределена на 3 группы по степени тяжести течения заболевания: легкая степень (I) — 15 пациентов, средняя степень (II) — 40 пациентов и тяжелая степень (III) — 10 пациентов.

Нами также были сформированы 2 группы пациентов по следующим критериям: первая группа (больные с ЦШ) включала в себя 10 мужчин, средний возраст 45,1 года, с наличием клинических проявлений, характерных для этого осложнения и пороговым значением интерлейкина-6 (IL-6) более 100 пг/мл; вторая группа (больные без ЦШ) состояла из 55 человек, из которых было 47 мужчин и 8 женщин, средний возраст 49,6 года, с уровнем IL-6 менее 100 пг/мл. Данное деление основывалось на опытных исследованиях [1, 2, 3], что ЦШ является крайним проявлением клинического течения COVID-19 с дальнейшим развитием такого осложнения, как ОРДС [4, 5], при пороговом значении показателя IL-6 равного 100 пг/мл и ранее проведенных нами исследованиях по тяжести течения заболевания и исходу у этих пациентов.

Контрольная группа (далее — группа К) в количестве 17 человек, из которых было 11 мужчин и 6 женщин со средним возрастом 31,6 года, была отобрана из условно здоровых добровольцев без клинических признаков острых респираторных вирусных инфекций. Исследования биоматериала группы К проводились в период с октября по ноябрь 2018 года.

Сбор биоматериала осуществлялся в соответствии с разработанной нами инструкцией по проведению преаналитического этапа [36]. Всем пациентам проводилось исследование венозной крови, отобранной в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К2, с определением уровня лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе XN 1000 компании Sysmex (Япония). Нами в работу были взяты следующие показатели: общее количество лейкоцитов, абсолютные значения нейтрофилов и лимфоцитов, рассчитывался НЛИ.

После проведения клинического анализа крови 65 образцов были подготовлены к цитометрическому анализу с использованием проточной цитофлюориметрии на анализаторе серии Cytomics™ FC 500 компании Beckman Coulter (США) по стандартизированной стратегии гей-

тирования. Использовались для многопараметрического анализа моноклональные антитела CD45-ECD, CD3-FITC, CD4-PC7, CD8-PE, CD19-PC-5, CD16⁺56-PE компании Beckman Coulter (США). Биологические образцы инкубировали с раствором Optilyse С для проведения лизиса эритроцитов и фиксации состояния лейкоцитов в соответствии с инструкцией той же компании. Рассчитывали лейкоцитарный-Т-лимфоцитарный индекс (ЛТИ), определяли по отношению абсолютного количества лейкоцитов к CD3⁺Т-лимфоцитам, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по соотношению клеток с фенотипом CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺.

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов анализа. Сравнительный анализ между группами выполняли с использованием рангового непараметрического метода U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $< 0,05$. Все полученные результаты лабораторных исследований внесены в электронные таблицы в программе Microsoft Excel для последующего экспорта данных и их статистической обработки в программе IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

Результаты

Изучено исходное состояние иммунной системы при поступлении в стационар у больных COVID-19 в сравнении с группой К пациентов, результаты представлены в таблице 1.

Исследование клеточного звена иммунитета у пациентов с COVID-19 выявило ряд показателей, достоверно отличающихся по U-критерию Манна–Уитни от пациентов группы К, за исключением некоторых. Так, общее количество лейкоцитов со средним значением и стандартным отклонением, равным $7,2 \pm 4,7 \times 10^9/\text{л}$, в группе 3 достоверно не отличалось ($p = 0,093$) от группы К с показателем $7,16 \pm 1,32 \times 10^9/\text{л}$. В показателях абсолютного числа нейтрофилов также не обнаружено достоверных отличий ($p = 0,904$) между группами 3 и К, средние значения составили $5,06 \pm 3,58 \times 10^9/\text{л}$ и $3,94 \pm 1,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Напротив, абсолютное количество лимфоцитов периферической крови у группы 3 (среднее значение $1,52 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$) было снижено почти в 2 раза по сравнению с лимфоцитами группы К, где среднее значение равнялось $2,79 \pm 0,59 \times 10^9/\text{л}$, с достоверностью $p < 0,0001$. Однако показатель абсолютного количества лимфоцитов находился в референсном интервале, несмотря на тенденцию к уменьшению.

НЛИ со средним значением $4,66 \pm 5,4$ в группе 3 было увеличено в 2 раза в сравнении с груп-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 1. INDICATORS OF THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD LEUKOCYTES IN COVID-19 AND CONTROL GROUP PATIENTS

№ п/п No. n/a	Показатель, референсные значения Indicator, reference values	Среднее значение, стандартное отклонение (SD), минимум– максимум Average value, standard deviation (SD), minimum-maximum		Достоверность, р Reliability, p
		Контрольная группа (n = 17) The control group (n = 17)	Больные COVID-19 (n = 65) COVID-19 patients (n = 65)	
1	Кол-во лейкоцитов, × 10 ⁹ /л (4-9) White blood cell count, × 10 ⁹ /L (4-9)	7,16±1,32 (5,1-9,3)	7,2±4,7 (2,1-25,8)	p = 0,093
2	Кол-во нейтрофилов, × 10 ⁹ /л (1,8-7,7) Number of neutrophils, × 10 ⁹ /L (1.8-7.7)	3,94±1,00 (2,18-5,83)	5,06±3,58 (0,87-24,31)	p = 0,904
3	Кол-во лимфоцитов, × 10 ⁹ /л (1,2-4,0) Number of lymphocytes, × 10 ⁹ /L (1.2-4.0)	2,79±0,59 (1,19-3,46)	1,52±0,70 (0,43-3,28)	p < 0,0001
4	НЛИ (1,76-3,92) Neutrophilic leukocyte index (1.76-3.92)	1,47±0,53 (0,65-3,15)	4,66±5,40 (0,46-29,44)	p < 0,0001
5	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ – истинные натуральные киллеры (НК-клетки), × 10 ⁹ /л (0,123-0,369) CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ – true natural killers (NK cells), × 10 ⁹ /L (0.123-0.369)	0,280±0,135 (0,079-0,539)	0,190±0,155 (0,024-0,783)	p = 0,015
6	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ (Т-киллеры) – Т-НК- клетки, × 10 ⁹ /л (0,07-0,165) CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ (T killers) – T-NK-cells, × 10 ⁹ /L (0.07-0.165)	0,053±0,034 (0,013-0,121)	0,062±0,069 (0,006-0,507)	p = 0,977
7	CD3 ⁺ – Т-лимфоциты, × 10 ⁹ /л (0,946-2,079) CD3 ⁺ – T lymphocytes, × 10 ⁹ /L (0.946-2.079)	2,06±0,42 (0,905-2,541)	1,070±0,524 (0,284-2,487)	p < 0,0001
8	ЛТИ (4-7) Leukocyte-T lymphocyte index (4-7)	3,55±0,74 (2,5-5,7)	9,16±9,11 (2,16-53,97)	p < 0,0001
9	CD3 ⁺ CD4 ⁺ – Т-лимфоциты (хелперы/индукторы), × 10 ⁹ /л (0,576-1,336) CD3 ⁺ CD4 ⁺ – T lymphocytes (helpers/ inductors), × 10 ⁹ /L (0.576-1.336)	1,281±0,393 (0,530-1,976)	0,625±0,351 (0,073-1,638)	p < 0,0001
10	CD3 ⁺ CD8 ⁺ – Т-лимфоциты (Т-ЦТЛ) × 10 ⁹ /л (0,372-0,974) CD3 ⁺ CD8 ⁺ – T lymphocytes (T-CTL) × 10 ⁹ /L (0.372-0.974)	0,698±0,221 (0,312-1,359)	0,397±0,231 (0,058-0,965)	p < 0,0001
11	ИРИ CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (1,5-2,1) Immunoregulatory index CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (1.5-2.1)	1,92±0,58 (0,62-2,81)	1,87±0,92 (0,20-4,84)	p = 0,236
12	CD19 ⁺ – В-лимфоциты, × 10 ⁹ /л (0,111-0,376) CD19 ⁺ – B lymphocytes, × 10 ⁹ /L (0.111-0.376)	0,261±0,116 (0,131-0,491)	0,181±0,133 (0,002-0,829)	p = 0,006

пой К, где среднее значение НЛИ составляло $1,47 \pm 0,53$ ($p < 0,0001$).

При сравнении $CD3^+CD16/56^+$ истинных натуральных киллеров (НК-клетки) в группе 3 отмечалось достоверное снижение среднего значения показателя до $0,119 \pm 0,155 \times 10^9/\text{л}$, тогда как в группе К данный показатель равнялся $0,286 \pm 0,135 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$). Дефицит НК-клеток в группе 3, возможно, указывает на более высокую тропность вируса SARS-CoV-2 к этой группе клеток на ранних этапах инфицирования.

В отличие от НК-клеток, при сравнении средних значений Т-НК-клеток в группе 3 и в группе К достоверных отличий не обнаружено, $p = 0,977$.

С достоверностью $p < 0,0001$ общее количество $CD3^+$ в группе 3 (среднее значение $1,07 \pm 0,524 \times 10^9/\text{л}$) снижено вдвое по сравнению с показателем группы К (среднее значение $2,06 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$).

Также в группе 3 отмечалось достоверное снижение ($p < 0,0001$) показателя $CD3^+CD4^+$ Т-лимфоцитов (хелперы/индукторы), среднее значение которого составило $0,625 \pm 0,351 \times 10^9/\text{л}$, тогда как в К показатель равнялся $1,281 \pm 0,351 \times 10^9/\text{л}$.

Кроме того, с достоверностью $p < 0,0001$ снижен показатель $CD3^+CD8^+$ Т-ЦТЛ в группе 3 по сравнению с К, средние значения составили $0,397 \pm 0,231 \times 10^9/\text{л}$ и $0,698 \pm 0,221 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Расчет ИРИ при сравнении К и 3 равного $1,92 \pm 0,58$ и $1,87 \pm 0,92$ оказался недостоверным ($p = 0,236$).

Исследование наивных В-лимфоцитов, экспрессируемых молекулой $CD19^+$, показало снижение среднего значения до $0,181 \pm 0,133 \times 10^9/\text{л}$ в группе 3 по сравнению с К, где показатель был равен $0,261 \pm 0,116 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,006$).

ЛТИ со средним значением $9,16 \pm 9,11$ у заболевших COVID-19 был достоверно выше в сравнении с группой К, где он равнялся $3,55 \pm 0,74$ ($p < 0,0001$). Повышение данного показателя может указывать на активацию иммунной системы у группы 3.

Подводя итог, можно отметить, что в группе 3 абсолютные показатели клеточного звена иммунитета не имели сильных сдвигов, но отмечалась тенденция к их снижению в рамках референсного интервала, и данные показатели достоверно отличались от группы К. Такие показатели, как НЛИ и ЛТИ, имели выраженные сдвиги в сторону повышения, что свидетельствует в одном случае о специфическом ответе иммунной системы на появление SARS-CoV-2, а во втором — о развитии системного вторичного иммунодефицитного состояния уже на начальном этапе взаимодействия SARS-CoV-2 с иммунной системой.

Анализ результатов показателей лейкоцитов крови, основных субпопуляций лимфоцитов у

пациентов COVID-19 с различными степенями тяжести течения заболевания в сравнении с группой К, представлен в таблице 2.

При сравнении общего количества лейкоцитов группы К и группы пациентов I с легкой степенью течения заболевания, где средние значения составляли $7,16 \pm 1,32 \times 10^9/\text{л}$ и $6,44 \pm 1,32 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, отмечалось достоверное снижение показателя в группе I ($p = 0,013$). Также достоверно был снижен ($p < 0,0001$) показатель абсолютного числа лимфоцитов в группе I, среднее значение которого равнялось $1,88 \pm 0,68 \times 10^9/\text{л}$, по сравнению с данным показателем в группе К, где среднее значение было $2,79 \pm 0,59 \times 10^9/\text{л}$. Достоверных отличий между средними значениями абсолютного количества нейтрофилов и НЛИ между группами К и I выявлено не было ($p = 0,089$ и $p = 0,076$). При сравнении показателей субпопуляций, отвечающих за врожденный клеточный иммунный ответ — НК-клеток и Т-НК-клеток, отмечена тенденция к их увеличению в группе I, однако достоверных отличий получено не было ($p = 0,882$, $p = 0,105$ соответственно). В группе I отмечалось достоверное ($p < 0,0001$) снижение абсолютного количества общих Т-лимфоцитов с результатами $1,29 \pm 0,47 \times 10^9/\text{л}$ в сравнении с группой К, где среднее значение составляло $2,06 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$. ЛТИ в группе I был достоверно ($p = 0,0007$) выше, чем в группе К, и составлял $5,61 \pm 3,65 \times 10^9/\text{л}$ и $3,55 \pm 0,74$ соответственно. При сравнении средних значений Т-хелперов с фенотипом $CD3^+CD4^+$ отмечалось достоверное ($p < 0,0001$) значительное снижение этого показателя в группе I $0,743 \pm 0,291 \times 10^9/\text{л}$ в сравнении с группой К, где количество Т-хелперов составляло $1,281 \pm 0,393 \times 10^9/\text{л}$. Также в опытной группе I отмечалось достоверное ($p = 0,01$) снижение количества Т-ЦТЛ с фенотипом $CD3^+CD8^+$ до показателя $0,478 \pm 0,233 \times 10^9/\text{л}$, тогда как в группе К абсолютное количество Т-ЦТЛ было равным $0,698 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$. У ИРИ в группах сравнения достоверность не определена ($p = 0,370$).

Анализ В-клеточного звена адаптивной иммунной системы выявил относительную тенденцию к снижению количества наивных В-лимфоцитов в опытной группе I в сравнении с К, но без достоверных отличий ($p = 0,246$).

При анализе данных субпопуляционного состава лейкоцитов крови было отмечено, что в группе пациентов I в сравнении с группой пациентов II была отмечена тенденция к незначительному увеличению количества нейтрофилов до уровня $4,5 \pm 3 \times 10^9/\text{л}$. Абсолютное количество лимфоцитов в группе больных II имело дальнейшую тенденцию к снижению в сравнении с этим показателем в группе I до уровня $1,54 \pm 0,69 \times 10^9/\text{л}$. Как следствие, выявлена дальнейшая тенденция

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 С РАЗЛИЧНЫМИ СТЕПЕНЯМИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ

TABLE 2. INDICATORS OF THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD LEUKOCYTES IN COVID-19 PATIENTS WITH VARYING DEGREES OF SEVERITY OF DISEASE COMPARED WITH THE CONTROL GROUP

№ п/п No. n/a	Показатель, референсные значения Indicator, reference values	Контрольная группа (К) Control group (C) n = 17	Легкая степень (I) Mild degree (I) n = 15	Средняя степень (II) Moderate degree (II) n = 40	Тяжелая степень (III) Severe degree (III) n = 10	Досто- верность, p Reliability, p
		Среднее значение, стандартное отклонение (SD), минимум–максимум The average value, standard deviation (SD), minimum-maximum				
1	Кол-во лейкоцитов, × 10 ⁹ /л (4-9) White blood cell count, × 10 ⁹ /L (4-9)	7,16±1,32 (5,1-9,3)	6,44±14,30 (3,9-17,7)	6,67±3,19 (2,1-16,8)	10,46±6,51 (4,8-25,8)	p = 0,013 p = 0,712* p = 0,032**
2	Кол-во нейтрофилов, × 10 ⁹ /л (1,8-7,7) Number of neutrophils, × 10 ⁹ /L (1.8-7.7)	3,94±1,00 (2,18-5,83)	3,87±3,08 (1,34-14,38)	4,5±3,0 (0,87-14,68)	9,12±6,28 (3,88-24,31)	p = 0,089 p = 0,473* p = 0,002**
3	Кол-во лимфоцитов, × 10 ⁹ /л (1,2-4,0) Number of lymphocytes, × 10 ⁹ /L (1.2-4.0)	2,79±0,59 (1,19-3,46)	1,88±0,68 (0,58-2,90)	1,54±0,69 (0,43-3,28)	0,883±0,333 (0,51-1,52)	p < 0,0001 p = 0,112* p = 0,004**
4	НЛИ (1,76-3,92) Neutrophilic leukocyte index (1.76-3.92)	1,47±0,53 (0,65-3,15)	2,49±2,24 (0,46-8,32)	3,98±4,93 (0,46-29,44)	10,62±6,70 (4,63-27,76)	p = 0,076 p = 0,174* p < 0,0001**
5	CD3-CD16/56 ⁺ – истинные натуральные киллеры (NK-клетки), × 10 ⁹ /л (0,123-0,369) CD3-CD16/56 ⁺ – true natural killers (NK cells), × 10 ⁹ /L (0.123-0.369)	0,280±0,135 (0,079-0,539)	0,317±0,215 (0,035-0,783)	0,181±0,113 (0,031-0,590)	0,088±0,071 (0,024-0,242)	p = 0,882 p = 0,014* p = 0,006**
6	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ (Т-киллеры) – Т-НК-клетки, × 10 ⁹ /л (0,07-0,165) CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ (T killers) – T-NK-cells, × 10 ⁹ /L (0.07-0.165)	0,053±0,034 (0,013-0,121)	0,105±0,122 (0,022-0,507)	0,051±0,031 (0,006-0,144)	0,039±0,049 (0,010-0,178)	p = 0,105 p = 0,07* p = 0,034**
7	CD3 ⁺ – Т-лимфоциты, × 10 ⁹ /л (0,946-2,079) CD3 ⁺ – T lymphocytes, × 10 ⁹ /L (0.946-2.079)	2,06±0,42 (0,905-2,541)	1,29±0,47 (0,458-1,914)	1,10±0,52 (0,284-2,487)	0,584±0,249 (0,324-1,065)	p < 0,0001 p = 0,241* p = 0,003**
8	ЛТИ (4-7) Leukocyte-T lymphocyte index (4-7)	3,55±0,74 (2,5-5,7)	5,61±3,65 (2,6-16,9)	7,88±7,41 (2,2-45,3)	19,61±13,48 (8,5-54,0)	p = 0,0007 p = 0,345* p < 0,0001**

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

№ п/п No. n/a	Показатель, референсные значения Indicator, reference values	Контрольная группа (К) Control group (C) n = 17	Легкая степень (I) Mild degree (I) n = 15	Средняя степень (II) Moderate degree (II) n = 40	Тяжелая степень (III) Severe degree (III) n = 10	Досто- верность, p Reliability, p
		Среднее значение, стандартное отклонение (SD), минимум–максимум The average value, standard deviation (SD), minimum-maximum				
9	CD3⁺CD4⁺ – Т-лимфоциты (хелперы/ индукторы), × 10⁹/л (0,576-1,336) CD3 ⁺ CD4 ⁺ – T lymphocytes (helpers/inductors), × 10 ⁹ /L (0.576-1.336)	1,281±0,393 (0,530-1,976)	0,743±0,291 (0,296-1,302)	0,654±0,368 (0,073-1,638)	0,330±0,187 (0,095-0,642)	p < 0,0001 p = 0,385* p = 0,007**
10	CD3⁺CD8⁺ –Т-лимфоциты (Т-ЦТЛ) × 10⁹/л (0,372-0,974) CD3 ⁺ CD8 ⁺ – T lymphocytes (T-CTL) × 10 ⁹ /L (0.372-0.974)	0,698±0,221 (0,312-1,359)	0,478±0,233 (0,099-0,900)	0,408±0,235 (0,058-0,965)	0,235±0,123 (0,094-0,485)	p = 0,01 p = 0,257* p = 0,025**
11	ИРИ CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ (1,5-2,1) Immunoregulatory index CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (1.5-2.1)	1,92±0,58 (0,62-2,81)	1,77±0,75 (0,92-3,00)	1,87±1,03 (0,26-4,84)	1,97±1,10 (0,2-4,7)	p = 0,370 p = 0,835* p = 0,971**
12	CD19⁺ – В-лимфоциты, × 10⁹/л (0,111-0,376) CD19 ⁺ – B lymphocytes, × 10 ⁹ /L (0.111-0.376)	0,261±0,116 (0,131-0,491)	0,213±0,117 (0,066-0,398)	0,179±0,143 (0,028-0,829)	0,144±0,113 (0,002-0,319)	p = 0,246 p = 0,219* p = 0,465**

Примечание. U-критерий Манна–Уитни для выявления достоверности показателей между контрольной группой и легкой степенью тяжести течения заболевания; * – U-критерий Манна–Уитни для выявления достоверности показателей между легкой и средней степенью тяжести течения заболевания; ** – U-критерий Манна–Уитни для выявления достоверности показателей между средней и тяжелой степенью тяжести течения заболевания.

Note. Mann–Whitney U test for identifying the reliability of indicators between the control group and the mild severity of the disease; *, Mann–Whitney U test for identifying the reliability of indicators between mild and moderate severity of the disease; **, Mann–Whitney U test for identifying the reliability of indicators between moderate and severe severity of the disease.

к повышению НЛИ до уровня $3,98 \pm 4,93$ в группе II в сравнении с группой I, по всей видимости, за счет более выраженного падения количества лимфоцитов и относительно невысокого повышения количества нейтрофилов. Анализ клеток врожденной иммунной системы показывает достоверное ($p = 0,014$) снижение НК-лимфоцитов до уровня $0,181 \pm 0,113 \times 10^9/\text{л}$ в группе со средней тяжестью заболевания, против $0,317 \pm 0,215$ в группе I и $0,280 \pm 0,135 \times 10^9/\text{л}$ в группе К. Была отмечена тенденция к выраженному снижению Т-НК-клеток $0,51 \pm 0,031 \times 10^9/\text{л}$ в группе II, в сравнении с этим показателем $0,105 \pm 0,122 \times 10^9/\text{л}$ в группе I. Сравнительный анализ основной субпопуляции лимфоцитов адаптивной иммунной

системы – общих Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺ показал продолжающуюся тенденцию к снижению количества этих клеток до уровня $1,1 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$ в группе II в сравнении с группой I – $1,29 \pm 0,47 \times 10^9/\text{л}$ без достоверности ($p = 0,241$). Схожая тенденция в динамике в группе II была отмечена по уровню ЛТИ, который продолжал увеличиваться до уровня $7,88 \pm 7,41$ ($p = 0,345$), в сравнении с группой I, характеризующая нарастание иммунодефицитного состояния у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Аналогично отмечается тенденция к снижению количества лимфоцитов адаптивной иммунной системы. Так, количество субпопуляций Т-хелперов и Т-ЦТЛ продолжило снижение

в группе II в сравнении с группой I до уровней $0,654 \pm 0,368 \times 10^9/\text{л}$ и $0,743 \pm 0,291 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p = 0,385$ и $p = 0,257$). ИРИ со значением в группе II $1,87 \pm 1,03$ в сравнении с группой I — $1,77 \pm 0,75$ также не имело достоверных отличий ($p = 0,835$).

По мере прогрессирования тяжести заболевания отмечается тенденция закономерного снижения количества наивных В-лимфоцитов. Так, в группе I данный показатель снизился до уровня $0,213 \pm 0,177 \times 10^9/\text{л}$, а в группе II — до $0,179 \pm 0,143 \times 10^9/\text{л}$. Однако достоверных отличий не получено ($p = 0,219$).

Достоверно высокими в группе пациентов III по сравнению с группой II были такие показатели, как общее количество лейкоцитов (средние значения $10,46 \pm 6,51 \times 10^9/\text{л}$ и $6,67 \pm 3,19 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p = 0,032$), абсолютное количество нейтрофилов (средние значения $9,12 \pm 6,28 \times 10^9/\text{л}$ в группе III и $4,5 \pm 3,0 \times 10^9/\text{л}$ в группе II ($p = 0,002$), ЛТИ ($19,61 \pm 13,48$ в группе III и $7,88 \pm 7,41$ в группе II ($p < 0,0001$), отражающие развитие воспалительного компонента, возможно, за счет присоединения вторичной инфекции и ответа иммунной системы в виде развития выраженного вторичного иммунодефицитного состояния. В группе с тяжелым течением отмечается дальнейшее достоверное ($p < 0,0001$) усугубление НЛИ до значения $10,62 \pm 6,7$, в сравнении с этим показателем в группе II — $3,98 \pm 4,93$ за счет повышения количества нейтрофилов и продолжающегося более выраженного снижения абсолютного количества лимфоцитов. Так, достоверно сниженным в группе III по сравнению с группой II было абсолютное количество лимфоцитов, где среднее значение этого показателя составляло $0,883 \pm 0,333 \times 10^9/\text{л}$ и $1,54 \pm 0,69 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p < 0,0001$). Отмечается достоверное снижение лимфоцитов врожденной иммунной системы: NK-клеток до уровня $0,088 \pm 0,071 \times 10^9/\text{л}$ в группе III в сравнении с группой II $0,181 \pm 0,113 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,006$), Т-NK-клеток до уровня $0,039 \pm 0,049 \times 10^9/\text{л}$ в группе пациентов с тяжелым течением заболевания в сравнении с этим показателем в группе II $0,051 \pm 0,031 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,034$). Изменения клеточного звена адаптивной иммунной системы в виде выраженного снижения общего количества Т-лимфоцитов до уровня $0,584 \pm 0,2493 \times 10^9/\text{л}$ было достоверно ($p = 0,003$) в группе III в сравнении с группой II, где этот показатель составил $1,1 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$. Аналогичная тенденция с достоверным ($p = 0,007$) значением характеризовала субпопуляцию Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ в группе III, где показатель этой субпопуляции составил всего лишь $0,33 \pm 0,187 \times 10^9/\text{л}$, что в 2 раза мень-

ше, чем в группе II, где его значение было равным $0,654 \pm 0,368 \times 10^9/\text{л}$. Достоверные отличия ($p = 0,025$) были выявлены при исследовании Т-ЦТЛ фенотипом $\text{CD}3^+\text{CD}8^+$, количество которых в группе III составляло всего $0,235 \pm 0,123 \times 10^9/\text{л}$, что значительно меньше нижнего референсного значения. Так, в сравнении с этим показателем в группе II $0,408 \pm 0,235 \times 10^9/\text{л}$ со значением $0,408 \pm 0,235 \times 10^9/\text{л}$. ИРИ в группе III, равный $1,97 \pm 1,10$, в сравнении с группой II — $1,87 \pm 1,03$, имел лишь тенденцию к незначительному росту в рамках референсного интервала ($p = 0,971$).

Исследование субпопуляционного состава лейкоцитов крови и клеточного звена иммунитета у пациентов COVID-19 без ЦШ и с ЦШ позволило проанализировать и разобраться в механизмах дезрегуляции в клеточном звене иммунной системы (табл. 3).

Количество лейкоцитов в группе пациентов с ЦШ было достоверно ($p = 0,001$) выше, чем в группе пациентов без ЦШ, и составило $11,58 \pm 3,28 \times 10^9/\text{л}$ и $6,76 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Было отмечено значительное достоверное ($p < 0,0001$) увеличение абсолютного количества нейтрофилов в группе пациентов с ЦШ до уровня $10,09 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$, против $4,55 \pm 3,79 \times 10^9/\text{л}$ в группе больных COVID-19, но без ЦШ. Абсолютное значение лимфоцитов имело достоверное ($p = 0,03$) снижение этого показателя до уровня $0,953 \pm 0,427 \times 10^9/\text{л}$, что меньше нижнего референсного уровня в группе больных с ЦШ, в сравнении с этим же показателем $1,57 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ в группе пациентов без ЦШ. Отмечается трехкратное достоверное ($p = 0,001$) увеличение НЛИ до уровня $13,08 \pm 8,64$ у больных с ЦШ в сравнении с этим индексом у пациентов без ЦШ, где среднее значение этого показателя составляло всего $3,8 \pm 4,2$, находясь в пределах референсного интервала.

Анализ субпопуляционного состава абсолютного количества лимфоцитов, представляющих клеточное звено врожденной иммунной системы — NK-лимфоциты, показал достоверное ($p = 0,008$) двукратное снижение количества этой субпопуляции от нижнего референсного уровня у пациентов с ЦШ и составил $0,076 \pm 0,554 \times 10^9/\text{л}$, в сравнении с количеством NK-лимфоциты в группе пациентов без ЦШ со значением $0,21 \pm 0,156 \times 10^9/\text{л}$. Аналогичную достоверную ($p = 0,001$) динамику показала субпопуляция абсолютного количества Т-NK-клеток, где у пациентов с ЦШ уровень этих клеток упал до $0,017 \pm 0,007 \times 10^9/\text{л}$, против $0,066 \pm 0,071 \times 10^9/\text{л}$ в группе пациентов без ЦШ.

Исследование клеточного звена адаптивной иммунной системы показало достовер-

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 БЕЗ И С ЦИТОКИНОВЫМ ШТОРМОМ

TABLE 3. INDICATORS OF THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD LEUKOCYTES IN COVID-19 PATIENTS WITHOUT AND WITH CYTOKINE STORM

№ п/п No. n/a	Показатель, референсные значения Indicator, reference values	Среднее значение, стандартное отклонение (SD), минимум–максимум Average value, standard deviation (SD), minimum-maximum		Достоверность, p Reliability, p
		Больные без ЦШ Patients without CS (n = 55)	Больные с ЦШ Patients with CS (n = 10)	
1	Кол-во лейкоцитов, × 10 ⁹ /л (4-9) White blood cell count, × 10 ⁹ /L (4-9)	6,76±3,90 (2,1-25,8)	11,58±3,28 (8,0-15,7)	p = 0,001
2	Кол-во нейтрофилов, × 10 ⁹ /л (1,8-7,7) Number of neutrophils, × 10 ⁹ /L (1.8-7.7)	4,55±3,79 (0,87-24,31)	10,09±3,20 (6,61-14,03)	p < 0,0001
3	Кол-во лимфоцитов, × 10 ⁹ /л (1,2-4,0) Number of lymphocytes, × 10 ⁹ /L (1.2-4.0)	1,57±0,70 (0,49-3,28)	0,953±0,427 (0,43-1,52)	p = 0,03
4	НЛИ (1,76-3,92) Neutrophilic leukocyte index (1.76-3.92)	3,8±4,2 (0,46-27,76)	13,08±8,64 (6,61-14,03)	p = 0,001
5	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ – истинные натуральные киллеры (НК-клетки), × 10 ⁹ /л (0,123-0,369) CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ – true natural killers (NK cells), × 10 ⁹ /L (0.123-0.369)	0,210±0,156 (0,024-0,783)	0,076±0,554 (0,034-0,178)	p = 0,008
6	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ (Т-киллеры) – Т-НК-клетки, × 10 ⁹ /л (0,070-0,165) CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ (T killers) – T-NK-cells, × 10 ⁹ /L (0.070-0.165)	0,066±0,071 (0,006-0,507)	0,017±0,007 (0,006-0,027)	p = 0,001
7	CD3 ⁺ – Т-лимфоциты, × 10 ⁹ /л (0,946-2,079) CD3 ⁺ – T lymphocytes, × 10 ⁹ /L (0.946-2.079)	1,110±0,524 (0,284-2,487)	0,647±0,304 (0,294-1,065)	p = 0,03
8	ЛТИ (4-7) Leukocyte-T lymphocyte index (4-7)	7,830±7,523 (2,16-53,97)	22,31±13,33 (8,45-45,29)	p < 0,0001
9	CD3 ⁺ CD4 ⁺ – Т-лимфоциты (хелперы/индукторы), × 10 ⁹ /л (0,576-1,336) CD3 ⁺ CD4 ⁺ – T lymphocytes (helpers/inductors), × 10 ⁹ /L (0.576-1.336)	0,651±0,351 (0,073-1,638)	0,365±0,240 (0,095-0,642)	p = 0,048
10	CD3 ⁺ CD8 ⁺ – Т-лимфоциты (Т-ЦТЛ) × 10 ⁹ /л (0,372-0,974) CD3 ⁺ CD8 ⁺ – T lymphocytes (T-CTL) × 10 ⁹ /L (0.372-0.974)	0,411±0,234 (0,058-0,965)	0,262±0,146 (0,094-0,485)	p = 0,128
11	ИРИ CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (1,5-2,1) Immunoregulatory index CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (1.5-2.1)	1,83±0,94 (0,26-4,84)	1,63±0,77 (0,20-2,36)	p = 0,974
12	CD19 ⁺ – В-лимфоциты, × 10 ⁹ /л (0,111-0,376) CD19 ⁺ – B lymphocytes, × 10 ⁹ /L (0.111-0.376)	0,184±0,135 (0,026-0,829)	0,158±0,114 (0,002-0,319)	p = 0,851

ное ($p = 0,03$) снижение общего количества Т-лимфоцитов до уровня $0,647 \pm 0,304 \times 10^9/\text{л}$ в группе пациентов с ЦШ, что было на 90% меньше этого показателя в группе больных без ЦШ, где количество Т-лимфоцитов составляло $1,11 \pm 0,524 \times 10^9/\text{л}$ и находилось на нижней границе референсного уровня. Оценка ЛТИ показала значительное достоверное ($p < 0,0001$) увеличение этого показателя в группе пациентов с ЦШ и составляла $22,31 \pm 13,33$ против $7,83 \pm 7,523$ у пациентов без ЦШ. Анализ Т-хелперной популяции с фенотипом $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ в группе пациентов с ЦШ выявил достоверное ($p = 0,048$) снижение количества этого типа лимфоцитов до уровня $0,365 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ против $0,651 \pm 0,351 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов без ЦШ. Также была выявлена тенденция к значительному снижению Т-ЦТЛ у пациентов с ЦШ до уровня $0,262 \pm 0,146 \times 10^9/\text{л}$, что было значительно ниже, чем в группе пациентов с COVID-19, но без ЦШ, где этот показатель был на нижнем референсном уровне и составлял $0,411 \pm 0,234 \times 10^9/\text{л}$. Снижение лимфоцитов в Т-хелперном звене было более выраженным, чем у субпопуляции лимфоцитов, представленных Т-ЦТЛ. Значение ИРИ в группе с ЦШ имело тенденцию к снижению до $1,63 \pm 0,77$ в сравнении с группой без ЦШ $1,83 \pm 0,94$, но достоверностью не отличалось ($p = 0,974$).

При анализе В-клеточного звена лимфоцитов выявлена тенденция к снижению количества этой субпопуляции у пациентов с ЦШ до $0,158 \pm 0,114 \times 10^9/\text{л}$ в сравнении с группой больных COVID-19 без ЦШ, где этот показатель был равен $0,184 \pm 0,135 \times 10^9/\text{л}$, но статистической достоверности не получено ($p = 0,851$).

Таким образом, изменения в клеточном звене врожденной и адаптивной иммунной системы в группе сравнения больных COVID-19 без ЦШ и с ЦШ были информативными и характеризовались выраженными изменениями в виде снижения абсолютного количества лимфоцитов, НК-клеток и Т-НК-клеток общих Т-лимфоцитов и их Т-хелперной популяции, а НЛИ и ЛТИ, напротив, повышением.

Обсуждение

В нашем исследовании в группе 3 в клиническом анализе крови обращает на себя внимание то, что среднее значение общего числа лейкоцитов не отличается от такового группы К и не выходит за рамки референсного интервала, однако с развитием клинически тяжелого течения заболевания достоверно проявляется лейкоцитозом в группе сравнения II и III ($p = 0,032$) и в группах без ЦШ и с ЦШ ($p = 0,001$).

Аналогичная картина наблюдается в отношении количества нейтрофилов. В группе 3 и

К данный показатель не имеет достоверных отличий, но отмечается достоверно выраженный нейтрофилез в группе III по сравнению с группой II ($p = 0,002$) и в группе без ЦШ по сравнению с группой с ЦШ ($p < 0,0001$).

В группах сравнения 3/К, II/III и без ЦШ/с ЦШ определяется достоверное повышение показателя НЛИ у пациентов с диагнозом «COVID-19», с тяжелым течением заболевания и у пациентов с ЦШ ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p = 0,001$ соответственно). Выявленные на ранних этапах госпитализации изменения в виде лейкоцитоза, нейтрофилеза, увеличения НЛИ могут определять ход развития болезни и являться дополнительными прогностическими факторами тяжелой формы COVID-19, что и отмечалось у ряда исследователей [14, 18].

Проведенное нами исследование показало, что регистрируемая абсолютная лимфопения была статистически значимой $p < 0,0001$ у группы 3 в сравнении с группой К, и абсолютное количество лимфоцитов достоверно снижалось в зависимости от степени тяжести заболевания в группах сравнения К и I $p < 0,0001$, II и III $p = 0,004$ и в группах без ЦШ и с ЦШ $p = 0,03$.

Среди субпопуляций лимфоцитов в периферической крови отмечается достоверное снижение среднего значения абсолютного содержания Т-клеток $\text{CD}3^+$ у 3 по сравнению с К ($p < 0,0001$), и далее по мере прогрессирования клинических проявлений заболевания: в группах I и II — $p < 0,0001$, II и III — $p = 0,003$ и в группе без ЦШ и с ЦШ — $p = 0,03$. Среди Т-клеток, экспрессирующих $\text{CD}3^+$, представлены Т-лимфоциты $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$, $\text{CD}3^+\text{CD}8^+$, снижение которых может быть определяющим в патогенезе заболевания и обусловлено как прямым действием вируса SARS-CoV-2 [11, 35] и индукцией внутриклеточного апоптоза [12, 13], так и нарушением дифференцировки Т-клеток [24] в зависимости от степени тяжести заболевания [15, 16, 19, 20], что подтверждается в нашем исследовании. Достоверное снижение $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$, $\text{CD}3^+\text{CD}8^+$ определялось не только в группе 3 по сравнению с группой К ($p < 0,0001$), но и при сравнении показателя $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ при переходе от группы К к группе I ($p < 0,0001$) и от группы II к группе III ($p = 0,007$): $\text{CD}3^+\text{CD}8^+$ соответственно ($p = 0,01$ и $p = 0,025$). В группе сравнения пациентов без ЦШ и с ЦШ достоверная разница получена только для показателя $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ ($p = 0,048$). Многие авторы характерным признаком COVID-19 считают снижение именно абсолютного содержания $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ Т-клеток, изменение их внутренней субпопуляционной структуры [30, 31], что также прослеживается у нашей группы исследуемых.

Была выдвинута гипотеза авторами статьи, что SARS-CoV-2 вызывает снижение количества циркулирующих NK-клеток за счет угнетения их эффекторных функций, инициирует перераспределение этих лимфоцитов из периферической крови в легкие [23, 32], где во время острой фазы они потенциально могут способствовать усилению повреждения легочной ткани и гибели эпителиальных клеток [33], усугубляя ход заболевания [15, 29].

В нашем исследовании выявлено достоверное снижение среднего значения абсолютного содержания NK-клеток у пациентов с COVID-19 относительно группы К ($p = 0,015$). В зависимости от стадии течения заболевания у нашей группы исследуемых продолжает снижаться абсолютное количество NK-клеток с сохранением достоверной разницы между группами I и II — $p = 0,014$, II и III — $p = 0,006$ и в группе без ЦЩ и с ЦЩ — $p = 0,008$. Снижение количества NK-клеток в циркулирующей крови может рассматриваться как значимый лабораторный параметр для определения течения и исхода заболевания.

В нашем исследовании определены статистически значимые ($p = 0,006$) изменения показателей среднего значения абсолютного содержания зрелых наивных В-лимфоцитов CD19⁺ у пациентов с COVID-19 при сравнении с группой К, но показатель не выходил за пределы референсного интервала и составил $0,181 \pm 0,133 \times 10^9/\text{л}$. Дальнейших достоверных отличий при прогрес-

сировании тяжести клинических проявлений не выявлено. Возможно, причиной этого является значительная вариабельность показателей абсолютного содержания В-лимфоцитов у пациентов с COVID-19.

Заключение

Изменения количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета при инфицировании SARS-CoV-2 определяются исходным типом индивидуального реагирования иммунной системы. У обследованных нами пациентов с COVID-19 при первичном обращении за медицинской помощью отмечается абсолютная лимфопения на фоне нейтрофилеза, что выражается в повышении значений НЛИ и ЛТИ. Данные индексы с достаточно высокой информативностью могут использоваться при прогнозировании рисков заболевания. Определение наиболее достоверных показателей клеточного звена иммунитета, таких как CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3-CD16⁺CD56⁺ — лимфоцитов, дополнительно к клиническому анализу крови может дать оценку особенностям иммунного реагирования организма на инфицирование SARS-CoV-2, помочь спрогнозировать тяжесть течения заболевания, а также принять решение для изменения тактики лечения при необходимости.

Список литературы / References

1. Давыдова Н.В., Путков С.Б., Решетняк Д.В., Казаков С.П. Исследование взаимосвязей и диагностической эффективности цитокинов в оценке степени тяжести больных COVID-19 // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2. С. 379-394. [Davydova N.V., Putkov S.B., Reshetnyak D.V., Kazakov S.P. Studying interconnections of cytokines and their diagnostic effectiveness when assessing severity grade in COVID-19 patients. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 379-394. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-SIO-3067.
2. Кудряшов С.К., Канищев Ю.Н., Путков С.Б., Эсауленко Н.Б., Карпов В.О., Овчаренко В.П., Изгородин А.С., Жукова Э.Э., Суслова Л.А., Паршакова Е.В. Инструкция по проведению преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматериалом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. М.: Эко-Пресс, 2016. 220 с. [Kudryashov S.K., Kanishchev Yu.N., Putkov S.B., Esaulenko N.B., Karpov V.O., Ovcharenko V.P., Izgorodin A.S., Zhukova E.E., Suslova L.A., Parshakova E.V. Instructions for conducting the preanalytical stage (procedure for taking, storing and transporting) biomaterial for laboratory research in the Center for Clinical Laboratory Diagnostics of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko]. Moscow: Eko-Press, 2016. 220 p.
3. Паценко М.Б., Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Кудряшов О.И., Давыдов Д.В., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Практические подходы к лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Военно-медицинский журнал, 2022. Т. 343, № 8. С. 20-27. [Patsenko M.B., Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Kudryashov O.I., Davydov D.V., Chernetsov V.A., Kryukov E.V. Practical approaches to the treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Voenno-meditsinskiy zhurnal = Russian Military Medical Journal*, 2022, Vol. 343, no. 8, pp. 20-27. (In Russ.)
4. Путков С.Б., Давыдова Н.В., Троян В.Н., Казаков С.П. Исследование взаимосвязи маркеров воспаления с КТ-признаками патологических изменений легких у пациентов с COVID-19 // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2024. Т. 5, № 2. С. 22-31. [Putkov S.B., Davydova N.V., Troyan V.N., Kazakov S.P. Investigation of the relationship of inflammatory markers with CT sings of pathological lung changes in patients

with COVID-19. *Meditinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko = Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*, Vol. 5, no. 2, pp. 22-31. (In Russ.)

5. Путков С.Б., Давыдова Н.В., Казаков С.П. Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID-19 // Медицинский алфавит, 2023. № 23. С. 11-17. [Putkov S.B., Davydova N.V., Kazakov S.P. Study of inflammatory markers and their diagnostic effectiveness in patients with COVID-19 patients. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*, no. 23, pp. 11-17. (In Russ.)

6. Akbari H., Tabrizi R., Lankarani K.B., Aria H., Vakili S., Asadian F., Noroozi S., Keshavarz P., Faramarz S. 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, Vol. 258, 118167. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118167

7. Assandri R., Buscarini E., Canetta C., Scartabellati A., Viganò G., Montanelli A. Laboratory biomarkers predicting COVID-19 severity in the emergency room. *Arch. Med. Res.*, 2020, Vol. 51, no. 6, pp. 598-599.

8. Chen J., Lau Y.F., Lamirande E.W., Paddock C.D., Bartlett J.H., Zaki S.R., Subbarao K. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4⁺ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J. Virol.*, 2010, Vol. 84, no. 3, pp. 1289-1301.

9. Chen Z., Wherry E.J. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 9, pp. 529-536.

10. COVID-19 epidemiological update – 6 November 2024. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-173>.

11. Drosten C., Seilmaier M., Corman V.M., Hartmann W., Scheible G., Sack S., Guggemos W., Kallies R., Muth D., Junglen S., Müller M.A., Haas W., Guberina H., Röhnisch T., Schmid-Wendtner M., Aldabbagh S., Dittmer U., Gold H., Graf P., Bonin F., Rambaut A., Wendtner C.M. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, Vol. 13, no. 9, pp. 745-751.

12. García L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441

13. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.E., Katsaounou P., Ntaganou M., Kyriakopoulou M., Dimopoulos G., Koutsodimitropoulos I., Velissaris D., Koufargyris P., Karageorgos A., Katrini K., Lekakis V., Lupse M., Kotsaki A., Renieris G., Theodoulou D., Panou V., Koukaki E., Koulouris N., Gogos C., Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, 2020, Vol. 27, no. 6, pp. 992-1000.e3.

14. Golovkin A., Kalinina O., Bezrukikh V., Aquino A., Zaikova E., Karonova T., Melnik O., Vasilieva E., Kudryavtsev I. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 10, 1966. doi: 10.3390/v13101966.

15. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 202, no. 3, pp. 415-424.

16. Hsieh W.C., Lai E.Y., Liu Y.T., Wang Y.F., Tzeng Y.S., Cui L., Lai Y.J., Huang H.C., Huang J.H., Ni H.C., Tsai D.Y., Liang J.J., Liao C.C., Lu Y.T., Jiang L., Liu M.T., Wang J.T., Chang S.Y., Chen C.Y., Tsai H.C., Chang Y.M., Wernig G., Li C.W., Lin K.I., Lin Y.L., Tsai H.K., Huang Y.T., Chen S.Y. NK cell receptor and ligand composition influences the clearance of SARS-CoV-2. *J. Clin. Invest.*, 2021, Vol. 131, no. 21, e146408. doi: 10.1172/JCI146408

17. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, Vol. 19, no. 3, pp. 141-154.

18. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., Marzio M.A.L., Agnoletti C., Bengolea A., Ceirano A., Espinosa F., Saavedra E., Sanguine V., Tassara A., Cid C., Catalano H.N., Agarwal A., Foroutan F., Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, 2020, Vol. 15, no. 11, e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.024195526.

19. Jiang Y., Xu J., Zhou C., Wu Z., Zhong S., Liu J., Luo W., Chen T., Qin Q., Deng P. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, Vol. 171, no. 8, pp. 850-857.

20. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J., Cheng L., Li J., Wang X., Wang F., Liu L., Amit I., Zhang S., Zhang Z. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients With COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 6, pp. 842-844.

21. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 2020, Vol. 55, 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.

22. National Research Project for SARS, Beijing Group. The involvement of natural killer cells in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2004, Vol. 121, no. 4, pp. 507-511.

23. Orange J.S. Human natural killer cell deficiencies and susceptibility to infection. *Microbes Infect.*, 2002, Vol. 4, no. 15, pp. 1545-1558.

24. Osman M.S., van Eeden C., Cohen Tervaert J.W. Fatal COVID-19 infections: Is NK cell dysfunction a link with autoimmune HLH? *Autoimmun. Rev.*, 2020, Vol. 19, no. 7, 102561. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102561.
25. Putkov S., Davydova N., Kazakov S. Laboratory indicators of inflammation in the development of cytokine storm in patients with COVID-19. *Clin. Chim. Acta*, 2024, Vol. 558, 119179. doi: 10.1016/j.cca.2024.119179.
26. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 762-768.
27. Radzikowska U., Ding M., Tan G., Zhakparov D., Peng Y., Wawrzyniak P., Wang M., Li S., Morita H., Altunbulakli C., Reiger M., Neumann A.U., Lunjani N., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K.C., O'Mahony L., Akdis C., Sokolowska M. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 11, pp. 2829-2845.
28. Shimizu M. Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2024, Vol. 1448, pp. 33-42.
29. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 6, pp. 363-374.
30. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R., Malle L., Moreira A., Park M.D., Pia L., Risson E., Saffern M., Salomé B., Esai Selvan M., Spindler M.P., Tan J., van der Heide V., Gregory J.K., Alexandropoulos K., Bhardwaj N., Brown B.D., Greenbaum B., Gümüş Z.H., Homann D., Horowitz A., Kamphorst A.O., Curotto de Lafaille M.A., Mehendru S., Merad M., Samstein R.M.; Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, 2020, Vol. 52, no. 6, pp. 910-941.
31. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 95, pp. 304-307.
32. Wang F., Hou H., Luo Y., Tang G., Wu S., Huang M., Liu W., Zhu Y., Lin Q., Mao L., Fang M., Zhang H., Sun Z. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*, 2020, Vol. 5, no. 10, e137799. doi: 10.1172/jci.insight.137799.
33. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, Vol. 8, no. 5, pp. 475-481.
34. Zhao S., Lin Q., Ran J., Musa S.S., Yang G., Wang W., Lou Y., Gao D., Yang L., He D., Wang M.H. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 92, pp. 214-217.
35. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., Zhang N., Wang X.C., Yang X.P., Dong X.Q., Zheng Y.T. 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, Vol. 17, no. 5, 541-543.
36. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 17, no. 5, pp. 533-535.

Авторы:

Путков С.Б. — врач клинической лабораторной диагностики, заведующий отделением клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Давыдова Н.В. — врач клинической лабораторной диагностики отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Казakov С.П. — д.м.н., доцент, врач клинической лабораторной диагностики, начальник Центра клинической лабораторной диагностики — главный лаборант ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»; профессор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

Authors:

Putkov S.B., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head, Department of Clinical Infectious and Immunological Research, Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Davydova N.V., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Clinical Infectious and Immunological Research, Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Kazakov S.P., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head, Clinical Laboratory Center, Main Military N. Burdenko Clinical Hospital; Professor, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Поступила 31.05.2025
Отправлена на доработку 19.06.2025
Принята к печати 25.06.2025

Received 31.05.2025
Revision received 19.06.2025
Accepted 25.06.2025