10.15789/1563-0625-IOT-3236

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» Министерства обороны РФ, Москва, Россия.
[2] ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (ФГБУФНКЦФМБА России), Москва, Россия.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IOT-3236

INVESTIGATION OF THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD LEUKOCYTES IN ASSESSING THE SEVERITY OF COVID-19 AND IN CONDITIONS OF A CYTOKINE STORM

Putkov S.B. [a],
Davydova N.V. [a],
Kazakov S. P. [a, b]

[a] Federal State Budgetary Institution "Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia.
[b] Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency" of Russia (FSBI FSKTSFMBA of Russia), Moscow, Russia.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

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 лет. После исследования общего анализа крови в 65 образцах выполнен цитометрический анализ с использованием системы проточной цитофлюориметрии 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 нейтрофилеза, 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+ – 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.

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

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

Abstract

Today, the clinical manifestations of COVID-19 patients range from mild to severe, especially in groups of patients susceptible to chronic diseases. The selection of the most informative indicators that provide a prognosis of the possible outcome or severe course of the disease in patients with COVID-19 is necessary at an early stage to determine effective treatment tactics. The earliest predictors of deterioration in patients with COVID-19 are elevated levels of interleukin-6, interleukin-10, C-reactive protein, procalcitonin, and other indicators of the innate immune system. One of the objectives of this study was to determine the most informative indicators of general clinical blood analysis and the main subpopulations of lymphocytes in patients with COVID-19, which can help in interpreting the severity of the disease and the 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, of whom 57 were men and 8 were women, the age of the patients ranged from 32 to 82 years, the average age was 48.6 years. After examining the total blood count in 65 samples, cytometric analysis was performed using the Cytomics™ FC 500 series flow cytofluorometry system from Beckman Coulter (USA), 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 patients with COVID-19 examined by us, absolute lymphopenia is noted against the background of neutrophilosis at the initial medical treatment, which is expressed in an increase in the values of the neutrophil-leukocyte and leukocyte-T-lymphocyte indices. These indexes are quite informative and can be used in predicting disease risks. The determination of the most reliable indicators of cellular immunity, such as CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+ lymphocytes, in addition to a clinical blood test, can assess the features of the body's immune response to SARS–CoV-2 infection, help predict the severity of the disease, and make a decision to change treatment tactics if necessary.

Keywords: lymphopenia, lymphocyte subpopulations, indicators of cellular immunity, cytokine storm, prognosis, COVID-19 disease.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

1 **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 варьируютот легкого до тяжелого течения, особенно в группах пациентов, подверженных хроническим заболеваниям. В связи с этим,есть необходимость изучения и поиске 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 ухудшениясостояния больных при COVID-19 являются повышенные 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: дипептидилпептидазной-4 (CD 26), индуктором металлопротеиназы внеклеточного матрикса (CD 147), циклофиллинами А и В, скевенджером рецептора типа В 1 (CD36) [11, 35],в частности, инфицированием Т-клеток и индукцией внутриклеточных механизмов апоптоза, которое коррелирует 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+), T-NK-клеток(CD3+CD16/56+), так и адаптивной иммунной системы – общего количества Т-лимфоцитов CD3+, CD3+CD4+Т-хелперов, CD3+CD8+Т-цитотоксическихклеток (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

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

другими клетками врожденного иммунитета, на ихмиграцию 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 тяжёлых пациентов по сравнению с пациентами с лёгкой и средней степенью тяжести заболевания[15, 19, 25, 26].

Одним из тяжелых проявлений COVID-19 является поражение лёгких, в ходе которого развивается диффузное альвеолярное повреждение с одновременным тяжёлым 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 ЦЩ), 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 ЦЩ 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 ЦЩ.

2 **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 лет (группа «заболевшие»). 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 2021года. 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 полимеразной цепной реакции, возраст

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

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 «заболевшие» (З) распределена на 3 группы по степенитяжести 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 лет, 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 лет, с уровнем IL-6 менее 100 пг/мл. Данное деление основывалось на опытных исследованиях [1–3], 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 (К) в количестве 17 человек, из которых было 11 мужчин и 6 женщин со средним возрастом 31,6 лет, была отобрана из условно здоровых добровольцев без клинических признаков острых респираторных вирусных инфекций. Исследования биоматериала контрольной группы 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 крови65 образцов были подготовлены к цитометрическому анализу с использованием проточной цитофлюориметрии на анализаторе серии Cytomics™ FC 500 компании «BeckmanCoulter» (США) по стандартизованной стратегии гейтирования. Использовались для многопараметрического анализамоноклональныеантителаCD45-ECD, CD3-FITC, CD4-PC7, CD8-PE, CD19-PC-5, CD16+56-PEкомпании «BeckmanCoulter» (США). Биологические образцы инкубировали с раствором Optilyse C 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

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

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).

3 **Результаты**

Изученоисходное состояние иммунной системы при поступлении в стационар у больных COVID-19 в сравнении с контрольной группой 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 контрольной группы, за исключением некоторых. Так, общее количество лейкоцитов со средним значением и стандартным отклонением, равным $7{,}2\pm4{,}7\times10^9$/л, в группе заболевших достоверно не отличалось (p=0,093) от контрольной группы с показателем $7{,}16\pm1{,}32\times10^9$/л. В показателях абсолютного числа нейтрофилов также не обнаружено достоверных отличий (p=0,904) между группой заболевших и контрольной группой, средние значения составили$5{,}06\pm3{,}58\times10^9$/л и $3{,}94\pm1{,}0\times10^9$/л соответственно.

Напротив, абсолютное количество лимфоцитов периферической крови у группы З (среднее значение $1{,}52\pm0{,}7\times10^9$/л)было снижено почти в 2 разапо сравнению с лимфоцитами К группы, где среднее значение равнялось $2{,}79\pm0{,}59\times10^9$/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±5,4 в группе З было увеличено в 2 раза в сравнении с К группой, где среднее значение НЛИ составляло 1,47±0,53 (p<0,0001).

При сравнении $CD3^-CD16/56+$ истинных натуральных киллеров (NK-клетки) в группе З отмечалось достоверное снижение среднего значения показателя до $0{,}119\pm0{,}155\ \times10^9$/л, тогда как в группе К данный показатель равнялся $0{,}286\pm0{,}135\ \times10^9$/л (p<0,0001).Дефицит NK-клеток в группе З возможно указывает на более высокую тропность вируса SARS-CoV-2 к этой группе клеток на ранних этапах инфицирования.

В отличие от NK-клеток, при сравнении средних значений T-NK-клеток в группе З и в группе К, достоверных отличий не обнаружено, p=0,977.

С достоверностью p<0,0001 общее количество CD3+в группе З (среднее значение $1{,}07\pm0{,}524\times10^9$/л) снижено вдвое по сравнению с показателемК группы (среднее значение $2{,}06\pm0{,}42\times10^9$/л.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

Также в группе заболевших отмечалось достоверное снижение (p<0,0001) показателя CD3+CD4+ Т-лимфоцитов (хелперы/индукторы), среднее значение которого составило 0,625±0,351×10^9/л, тогда как в К показатель равнялся 1,281±0,351 ×10^9/л.

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

Исследование наивных В-лимфоцитов, экспрессируемых молекулу CD19+, показало снижение среднего значения до 0,181±0,133×10^9/л в группе З по сравнению с К, где показатель был равен 0,261±0,116×10^9/л (p=0,006).

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

Подводя итог, можно отметить, что в группе заболевших пациентов 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 контрольной группы. Такие показатели, как НЛИ и ЛТИ, имели выраженные сдвиги в сторону повышения, что свидетельствует в одном случае о специфическом ответе иммунной системы на появлениеSARS-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 К группой представлены в таблице 2.

При сравнении общего количества лейкоцитов К группы и группы пациентов Iс легкой степенью течения заболевания, где средние значения составляли 7,16±1,32×10^9/л и 6,44±1,32×10^9/л соответственно отмечалось достоверное снижение показателя в группе (I) (p=0,013). Также достовернобыл снижен (p<0,0001) показатель абсолютного числа лимфоцитов в группе I, среднее значение которого равнялось 1,88±0,68×10^9/л, по сравнению с данным показателем в группе контроля, где среднее значение было 2,79±0,59×10^9/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 –NK-клеток и T-NK-клеток, отмечена тенденция к их увеличению в группе I, однако достоверных отличий получено не было (p=0,882, p=0,105соответственно). В группе I отмечалось достоверное (p<0,0001) снижение абсолютного количества общих Т-лимфоцитов с результатами 1,29±0,47×10^9/л в сравнении с К группой, где

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

среднее значение составляло 2,06±0,42×10^9/л. ЛТИ в группе I был достоверно (p=0,0007) выше, чем в группе К и составлял 5,61±3,65 ×10^9/л и 3,55±0,74 соответственно. При сравнении средних значений Т-хелперов с фенотипом CD3+CD4+отмечалось достоверное (p<0,0001)значительное снижение этого показателя в группе I0,743±0,291×10^9/л в сравнении с группой К, где количество Т-хелперов составляло 1,281±0,393×10^9/л. Также в опытной группе I отмечалось достоверное (p=0,01)снижение количества Т-ЦТЛ с фенотипом CD3+CD8+ до показателя 0,478±0,233 ×10^9/л, тогда как в К группе абсолютное количество Т-ЦТЛ было равным 0,698±0,22 ×10^9/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 субпопуляционого 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±3×10^9/л. Абсолютное количество лимфоцитов в группе больных II имело дальнейшую тенденцию к снижению в сравнении с этим показателем в I группе до уровня 1,54±0,69 ×10^9/л. Как следствие, выявлена дальнейшая тенденция к повышениюНЛИ до уровня 3,98±4,93 во II группе пациентов в сравнении с I группой, по всей видимости засчет более выраженного падения количества лимфоцитов и относительно невысокого повышения количества нейтрофилов. Анализ клеток врожденной иммунной системы показывает достоверное (p=0,014) снижение NK-лимфоцитов до уровня 0,181±0,113 ×10^9/л в группе со средней тяжестью заболевания, против 0,317±0,215 в группе Iи 0,280±0,135 ×10^9/л вК группе пациентов. Была отмечена тенденция к выраженному снижению T-NK-клеток 051±0,031 ×10^9/л в группе II, в сравнении с этим показателем 0,105±0,122 ×10^9/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±0,52×10^9/л в группе IIв сравнении с группой I–1,29±0,47 ×10^9/л без достоверности (p=0,241). Схожая тенденция в динамике в группе IIбыла отмечена по уровню ЛТИ, который продолжал увеличиваться до уровня 7,88±7,41 (p=0,345), в сравнении с группой I, характеризуя 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 IIв сравнении с группой I до уровней 0,654±0,368 ×10^9/ли0,743±0,291×10^9/л соответственно (p=0,385 и p=0,257). ИРИ со значением в группе II1,87±1,03 в сравнении с группой I–1,77±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

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

данный показатель снизился до уровня 0,213±0,177×10^9/л, а в группе II– до 0,179±0,143×10^9/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±6,51×10^9/л и 6,67±3,19×10^9/л соответственно, p=0,032), абсолютное количество нейтрофилов (средние значения 9,12±6,28×10^9/л в группе III и 4,5±3,0×10^9/л в группе II (p=0,002), ЛТИ (19,61±13,48 в группе III и 7,88±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 дозначения10,62±6,7, в сравнении с этим показателем в группе II 3,98±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±0,333 ×10^9/л и 1,54±0,69×10^9/л соответственно, (p<0,0001). Отмечается достоверное снижение лимфоцитов врожденной иммунной системы: NK-клеток до уровня 0,088±0,071 ×10^9/л в группе III в сравнении с группойII 0,181±0,113 ×10^9/л (p=0,006), T-NK-клеток до уровня 0,039±0,049×10^9/л в группе пациентов с тяжелым течением заболевания в сравнении с этим показателем в группеII0,051±0,031 ×10^9/л (p=0,034). Изменения клеточного звена адаптивной иммунной системы в виде выраженного снижения общего количества Т-лимфоцитов до уровня 0,584±0,2493 ×10^9/л было достоверно (p=0,003)в группе III, в сравнении с группой II, где этот показатель составил 1,1±0,52 ×10^9/л. Аналогичная тенденция с достоверным (p=0,007) значением характеризовала субпопуляцию Т-лимфоцитов хелперов с фенотипом CD3+CD4+ в группе III, где показатель этой субпопуляции составил всего лишь 0,33±0,187 ×10^9/л, что в 2 раза меньше, чем в группе II, где его значение было равным 0,654±0,368 ×10^9/л. Достоверные отличия (p=0,025) были выявлены при исследовании Т-ЦТЛ фенотипом CD3+CD8+, количество которых в группе III составляло всего 0,235±0,123 ×10^9/л, что значительно меньше нижнего референсного значения. Так, в сравнении с этим показателем в группе II0,408±0,235 ×10^9/л со значением 0,408±0,235×10^9/л. ИРИ в группе III, равный1,97±1,10, в сравнении с группой II– 1,87±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.

Количество лейкоцитов в группе пациентов с ЦШ было достоверно (p=0,001) выше, чем в группе пациентов без ЦЩ, и составило 11,58±3,28 ×10^9/л и 6,76±3,9×10^9/л соответственно. Было отмечено значительное

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

достоверное (p<0,0001) увеличение абсолютного количества нейтрофилов в группе пациентов с ЦШ до уровня10,09±3,2×10^9/л, против 4,55±3,79×10^9/л в группе больных COVID-19, но без ЦШ. Абсолютное значение лимфоцитов имело достоверное (p=0,03) снижение этого показателя до уровня 0,953±0,427 ×10^9/л, что меньше нижнего референсного уровня в группе больных с ЦШ, в сравнении с этим же показателем1,57±0,7×10^9/л в группе пациентов без ЦШ. Отмечается трехкратное достоверное (p=0,001) увеличение НЛИ до уровня 13,08±8,64 у больных с ЦШ, в сравнении с этим индексом у пациентов без ЦШ, где среднее значение этого показателя составляло всего 3,8±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±0,554 ×10^9/л, в сравнении с количеством NK-лимфоциты в группе пациентов без ЦШ со значением 0,21±0,156×10^9/л. Аналогичную достоверную (p=0,001) динамику показала субпопуляция абсолютного количества T-NK-клеток, где у пациентов с ЦШ уровень этих клеток упал до 0,017±0,007×10^9/л, против 0,066±0,071×10^9/л в группе пациентов без ЦШ.

Исследование клеточного звена адаптивной иммунной системы показало достоверное (p=0,03) снижение общего количества Т-лимфоцитов до уровня 0,647±0,304×10^9/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±0,524×10^9/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±13,33 против 7,83±7,523 у пациентов без ЦШ. Анализ Т-хелперной популяции с фенотипом CD3+CD4+ в группе пациентов с ЦШ выявил достоверное (p=0,048) снижение количества этого типа лимфоцитов до уровня 0,365±0,24 ×10^9/л,против 0,651±0,351 ×10^9/лу пациентов без ЦШ. Также была выявлена тенденция к значительному снижению Т-ЦТЛ у пациентов с ЦШ до уровня 0,262±0,146 ×10^9/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±0,234 ×10^9/л. Снижение лимфоцитов в Т-хелперном звене было более выраженным, чем у субпопуляции лифоцитов, представленных Т-ЦТЛ. Значение ИРИ в группе с ЦЩ имел тенденцию к снижению до 1,63±0,77 в сравнении с группой без ЦЩ 1,83±0,94, но достоверностью не отличался (p=0,974).

При анализе В-клеточного звена лимфоцитов выявлена тенденция к снижению количества этой субпопуляции у пациентов с ЦШ до0,158±0,114×10^9/л в сравнении с группой больных COVID-19 без ЦЩ, где этот показатель был равен 0,184±0,135×10^9/л, но статистической достоверности не получено (p=0,851).

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

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

4 **Обсуждение**

В нашем исследовании в группе З 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 группахбез ЦЩ и с ЦЩ (p=0,001).

Аналогичная картина наблюдается в отношении количества нейтрофилов. В группе З и К группе 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 З/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 З 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 ЦЩ и с ЦЩ p=0,03.

Среди субпопуляций лимфоцитов в периферической крови отмечается достоверное снижение среднего значения абсолютного содержания Т-клеток CD3+ у З 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 ЦЩ и с ЦЩ p=0,03. Среди Т-клеток, экспрессирующих CD3+, представлены Т-лимфоциты CD3+CD4+, CD3+CD8+, 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 CD3+CD4+, CD3+CD8+ определялось не только в группе З по сравнению с группой К (p<0,0001), но и при сравнении показателя CD3+CD4+ при переходе от группы

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

К к группе I (p<0,0001) и от группы II к группе III (p=0,007): CD3+CD8+ соответственно (p=0,01 и p=0,025). В группе сравнения пациентов без ЦЩ и с ЦЩ достоверная разница получена только для показателя CD3+CD4+ (p=0,048). Многие авторы характерным признаком COVID-19 считают снижение именно абсолютного содержания CD3+CD4+ 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 лёгкие[23, 32], где во время острой фазы они потенциально могут способствовать усилению повреждения лёгочной 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 контроля (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 контрольной группой, но показатель не выходил пределы референсного интервала и составил0,181±0,133×10^9/л. Дальнейших достоверных отличий при прогрессировании тяжестиклиническихпроявлений не выявлено. Возможно, причиной этого является значительная вариабельность показателей абсолютного содержания В-лимфоцитов у пациентов с COVID-19.

5 **Заключение**

Изменения количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета при инфицировании SARS-CoV-2 определяются исходным типом индивидуального реагирования иммунной системы. Уобследованных 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 достаточновысокой информативностью могутиспользоваться припрогнозировании рисков заболевания. Определение наиболее достоверных показателей клеточного звена иммунитета, таких как CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+,CD3-CD16+CD56+ – лимфоцитов, дополнительно к клиническому анализу кровиможет дать оценку особенностям иммунного реагирования организма на инфицирование SARS-CoV-2, помочь спрогнозировать тяжесть течения

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

заболевания, а также принять решение для изменения тактики лечения при необходимости.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Показатели субпопуляционного состава лейкоцитов крови у пациентов COVID-19 и контрольной группы.

Table 1. Indicators of the subpopulation composition of blood leukocytes in COVID-19 and control group patients.

№ п/п № n/a	**Показатель, референсные значения** **Indicator, reference values**	**Среднее значение, стандартное отклонение (SD), минимум–максимум** **The average value, standard deviation (SD), minimum-maximum**		**Достоверность, p** **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, $\times 10^9$/л (4-9) White blood cell count, $\times 10^9$/л (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, $\times 10^9$/л (1,8-7,7) The number of neutrophils, $\times 10^9$/л (1,8-7,7)	3,94±1,0 (2,18-5,83)	5,06±3,58 (0,87-24,31)	p=0,904
3.	Кол-во лимфоцитов, $\times 10^9$/л (1,2-4) The number of lymphocytes, $\times 10^9$/л (1,2-4)	2,79±0,59 (1,19-3,46)	1,52±0,7 (0,43-3,28)	**p<0,0001**

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

4.	НЛИ (1,76-3,92) Neutrophilic leukocyte index (NLI) (1,76-3,92)	1,47±0,53 (0,65-3,15)	4,66±5,4 (0,46-29,44)	**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/л (0,123-0,369)	0,280±0,135 (0,079-0,539)	0,19±0,155 (0,024-0,783)	**p=0,015**
6.	$CD3^+CD16/56^+$(T-киллеры) – T-NK-клетки, ×10^9/л (0,07-0,165) $CD3^+CD16/56^+$(T-killers) – T-NK-cells, ×10^9/л (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/л (0,946-2,079)	2,06±0,42 (0,905-2,541)	1,07±0,524 (0,284-2,487)	**p<0,0001**
8.	ЛТИ (4-7) Leukocyte-t-lymphocyte index (LTI)	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/л (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-	0,698±0,221	0,397±0,231	**p<0,0001**

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

	ЦТЛ)×10^9/л (0,372-0,974) $CD3^+CD8^+$ – T-lymphocytes (T-CTL)×10^9/л (0,372-0,974)	(0,312-1,359)	(0,058-0,965)	
11	ИРИ $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ (1,5-2,1) The immunoregulatory index (IRI) $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ (1,5-2,1)	1,92±0,58 (0,62-2,81)	1,87±0,92 (0,2-4,84)	p=0,236
12	$CD19^+$– В-лимфоциты, ×10^9/л (0,111-0,376) $CD19^+$– B-lymphocytes, ×10^9/л (0,111-0,376)	0,261±0,116 (0,131-0,491)	0,181±0,133 (0,002-0,829)	**p=0,006**

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

Таблица 2. Показатели субпопуляционного состава лейкоцитов крови у пациентов 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 № n/a	**Показатель, референсные значения Indicator, reference values**	**Контрольная группа(К) n=17 Control group (C) n=17**	**Легкая степень(I), n=15 Mild degree(I) n=15**	**Средняя степень(II), n=40 Moderate degree(II) n=40**	**Тяжелая степень(III), n=10 Severe degree(III) n=10**	**Достоверность, p Reliability, p**
		Среднее значение, стандартное отклонение (SD), минимум–максимум The average value, standard deviation (SD), minimum-maximum				
1.	Кол-во лейкоцитов, $\times 10^9$/л (4-9) White blood cell count, $\times 10^9$/л (4-9)	7,16±1,32 (5,1-9,3)	6,44±14,3 (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, $\times 10^9$/л (1,8-7,7) The number of neutrophils, $\times 10^9$/л (1,8-7,7)	3,94±1,0 (2,18-5,83)	3,87±3,08 (1,34-14,38)	4,5±3 (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, $\times 10^9$/л (1,2-4)	2,79±0,59 (1,19-3,46)	1,88±0,68 (0,58-2,9)	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 ****

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

	The number of lymphocytes, $\times 10^9$/л (1,2-4)					
4.	НЛИ (1,76-3,92) Neutrophilic leukocyte index (NLI) (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±6,7 (4,63-27,76)	p=0,076 p=0,174 * **p<0,0001****
5.	$CD3^-CD16/56^+$ – истинные натуральные киллеры (NK-клетки),$\times 10^9$/л (0,123-0,369) $CD3^-CD16/56^+$ – true natural killers (NK-cells),$\times 10^9$/л (0,123-0,369)	0,280±0,135 (0,079-0,539)	0,317±0,215 (0,035-0,783)	0,181±0,113 (0,031-0,59)	0,088±0,071 (0,024-0,242)	p=0,882 **p=0,014 *** **p=0,006 ****
6.	$CD3^+CD16/56^+$(Т-киллеры) – Т-NK-клетки, $\times 10^9$/л (0,07-0,165) $CD3^+CD16/56^+$(T-killers) – T-NK-cells, $\times 10^9$/л (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 (0,01-0,178)	p=0,105 p=0,07* **p=0,034 ****
7.	$CD3^+$ – Т-лимфоциты, $\times 10^9$/л (0,946-2,079) $CD3^+$ – T-lymphocytes, $\times 10^9$/л (0,946-2,079)	2,06±0,42 (0,905-2,541)	1,29±0,47 (0,458-1,914)	1,1±0,52 (0,284-2,487)	0,584±0,249 (0,324-1,065)	**p<0,0001** p=0,241 * **p=0,003 ****

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

8.	ЛТИ (4-7) Leukocyte-t-lymphocyte index (LTI)	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)	**p=0,0007** p=0,345 * **p<0,0001****
9.	$CD3^+CD4^+$– Т-лимфоциты (хелперы/индукторы), $\times10^9$/л (0,576-1,336) $CD3^+CD4^+$– T-lymphocytes (helpers/inductors), $\times10^9$/л (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)	0,33±0,187 (0,095-0,642)	**p<0,0001** p=0,385 * **p=0,007 ** **
10	$CD3^+CD8^+$ –Т-лимфоциты (Т-ЦТЛ)$\times10^9$/л (0,372-0,974) $CD3^+CD8^+$ – T-lymphocytes (T-CTL)$\times10^9$/л (0,372-0,974)	0,698±0,221 (0,312-1,359)	0,478±0,233 (0,099-0,9)	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) The immunoregulatory index (IRI) $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ (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, $\times10^9$/л (0,111-0,376) $CD19^+$– B-lymphocytes,	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 **

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

	$\times 10^9$/л (0,111-0,376)					

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

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

Таблица 3. Показатели субпопуляционного состава лейкоцитов крови у пациентов 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 **№ n/a**	**Показатель, референсные значения** **Indicator, reference values**	**Среднее значение, стандартное отклонение (SD), минимум–максимум** **The average value, standard deviation (SD), minimum-maximum**		**Достоверность, p** **Reliability, p**
		Больные без ЦШ (n=55) Patients without CS (n=55)	Больные с ЦШ (n=10) Patients with CS (n=10)	
1.	Кол-во лейкоцитов, $\times 10^9$/л (4-9) White blood cell count, $\times 10^9$/л (4-9)	6,76±3,9 (2,1-25,8)	11,58±3,28 (8-15,7)	**p=0,001**
2.	Кол-во нейтрофилов, $\times 10^9$/л (1,8-7,7) The number of neutrophils, $\times 10^9$/л (1,8-7,7)	4,55±3,79 (0,87-24,31)	10,09±3,2 (6,61-14,03)	**p<0,0001**
3.	Кол-во лимфоцитов, $\times 10^9$/л (1,2-4) The number of lymphocytes, $\times 10^9$/л (1,2-4)	1,57±0,7 (0,49-3,28)	0,953±0,427 (0,43-1,52)	**p=0,03**
4.	НЛИ (1,76-3,92)	3,8±4,2	13,08±8,64	**p=0,001**

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

	Neutrophilic leukocyte index (NLI) (1,76-3,92)	(0,46-27,76)	(6,61-14,03)	
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/л (0,123-0,369)	0,21±0,156 (0,024-0,783)	0,076±0,554 (0,034-0,178)	**p=0,008**
6.	$CD3^+CD16/56^+$(Т-киллеры) – Т-NK-клетки, ×10^9/л (0,07-0,165) $CD3^+CD16/56^+$(T-killers) – T-NK-cells, ×10^9/л (0,07-0,165)	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/л (0,946-2,079)	1,11±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 (LTI)	7,83±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/л (0,576-1,336)	0,651±0,351 (0,073-1,638)	0,365±0,24 (0,095-0,642)	**p=0,048**
10	$CD3^+CD8^+$ –Т-лимфоциты (Т-ЦТЛ)×10^9/л (0,372-0,974)	0,411±0,234 (0,058-0,965)	0,262±0,146 (0,094-0,485)	p=0,128

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

	$CD3^+CD8^+$ – T-lymphocytes (T-CTL)×10^9/л (0,372-0,974)			
11	ИРИ $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ (1,5-2,1) The immunoregulatory index (IRI) $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ (1,5-2,1)	1,83±0,94 (0,26-4,84)	1,63±0,77 (0,2-2,36)	p=0,974
12	$CD19^+$– В-лимфоциты, ×10^9/л (0,111-0,376) $CD19^+$– B-lymphocytes, ×10^9/л (0,111-0,376)	0,184±0,135 (0,026-0,829)	0,158±0,114 (0,002-0,319)	p=0,851

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку
Казаков Сергей Петрович – 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 (ФГБУФНКЦФМБА России);
адрес: ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» 105094, Россия, Москва, Госпитальная площадь, 3;
телефон: 8 (499) 263-01-73;
e-mail: gvkg.ckld@mail.ru
Kazakov S.P. - Professor, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation;
address: Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Russian Defense Ministry 3 Gospitalnaya Square Moscow 105094 Russian Federation
address: 8 (499) 263-01-73;
e-mail: gvkg.ckld@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах
Путков Станислав Борисович – заведующий-врач клинической лабораторной диагностики отделением клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия
Putkov S.B. - Head-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

Давыдова Наталия Вячеславовна– 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;
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;

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IOT-3236

Блок 3. Метаданные статьи

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

INVESTIGATION OF THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD LEUKOCYTES IN ASSESSING THE SEVERITY OF COVID-19 AND IN CONDITIONS OF A CYTOKINE STORM

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ЛЕЙКОЦИТЫ КРОВИ ПРИ COVID-19
BLOOD LEUKOCYTES IN COVID-19

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

Keywords: lymphopenia, lymphocyte subpopulations, indicators of cellular immunity, cytokine storm, prognosis, COVID-19 disease.

Оригинальные статьи.
Количество страниц текста – 11,
Количество таблиц – 3,
Количество рисунков – 0.
31.05.2025

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IOT-3236

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском языке	Полный интернет-адрес (URL), цитируемой статьи или ее doi
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.** *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 379-394.*	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	**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**	https://elibrary.ru/item.asp?edn=YLFVVZ

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	транспортировки) с биоматериалом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – М.: Эко-Пресс, 2016. – 220 с. ISBN 975-5-906519-48-1	**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 Russian Defense Ministry.** *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).** *Russian Military Medical Journal, 2022, Vol. 343, no. 8, pp. 20-27.*	10.52424/00269050_2022_343_8_20
4	Путков С.Б., Давыдова Н.В., Троян В.Н., Казаков С.П. Исследование	**Putkov S.B., Davydova N.V., Troyan V.N., Kazakov S.P.**	10.53652/2782-1730-2024-5-2-22-31

10.15789/1563-0625-IOT-3236

	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.	**Investigation of the relationship of inflammatory markers with CT sings of pathological lung changes in patients with COVID-19.** *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Vol. 5, no. 2, pp. 22-31.*	
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.** *Medical Alphabet, no. 23, pp. 11-17.*	10.33667/2078-5631-2023-23-11-27
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, p. 118167.	–	10.1016/j.lfs.2020.118167

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

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.	–	10.1016/j.arcmed.2020.05.011
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.	–	10.1128/JVI.01281-09
9	Chen Z, Wherry EJ. T cell responses in patients with COVID-19. Nat. Rev. Immunol., 2020, Vol. 20, no. 9, pp. 529-536.	–	10.1038/s41577-020-0402-6
10	COVID-19 epidemiological update – 6 November 2024.	–	http//www.who.int.COVID-19 epidemiological update-6 November 2024
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.,	–	10.1016/S1473-3099(13)70154-3

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

	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, p. 1441.	–	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	–	10.1016/j.chom.2020.04.009

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	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, p. 1966.	–	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. 415-24.	–	10.1084/jem.20050828
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	–	10.1172/JCI146408

	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, p. e146408.		
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.	–	10.1038/S41579-020-00459-7
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, p. e0241955.	–	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.	–	10.1164/rccm.200407-857OC

10.15789/1563-0625-IOT-3236

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.	–	10.1038/s41591-020-0901-9
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, p. 102763.	–	10.1016/j.ebiom.2020.102763
22	National Research Project for SARS, Beijing Group. The involvement of natural killer cells in the pathogenesis	–	10.1309/WPK7-Y2XKNF4C-BF3R

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	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.	–	10.1016/s1286-4579(02)00038-2
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, p. 102561.	–	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. Clinica Chimica Acta, 2024, Vol. 558, p. 119179.	–	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 DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis., 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 762-768.	–	10.1093/cid/ciaa248

10.15789/1563-0625-IOT-3236

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.	–	10.1111/all.14429
28	Shimizu M. Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. Adv. Exp. Med. Biol., 2024, Vol. 1448, pp. 33-42.	–	10.1007/978-3-031-59815-9_4
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.	–	10.1038/s41577-020-0311-8
30	Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R., Malle L., Moreira A.,	–	10.1016/j.immuni.2020.05.002

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	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., Mehandru 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.	–	10.1016/j.ijid.2020.04.061
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, p. e137799.	–	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	–	10.1016/S2213-2600(20)30079-5

 10.15789/1563-0625-IOT-3236

	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.	–	10.1016/j.ijid.2020.01.050
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.	–	10.1038/s41423-020-0401-3

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IOT-3236

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.	–	10.1038/s41423-020-0402-2

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)