



УДК [616.98:578.834.1]-07-036

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM634378>

© This work is licensed under CC BY 4.0

© Authors, 2024

Клинико-иммунологическая характеристика COVID-19 у пациентов в динамике заболевания

Я.А. Сафронова, М.А. Чаркина, А.С. Паньков

Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучить клинико-иммунологические показатели реконвалесцентов COVID-19 через один и три месяца после перенесенного заболевания с определением предикторов развития изменений в легких.

Материал и методы. Объектом исследования были 35 пациентов в возрасте от 22 до 75 лет в динамике заболевания COVID-19, разделенные на две группы в соответствии с выявленными клинико-иммунологическими нарушениями. У всех обследованных были определены маркеры клеточного (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19) и гуморального иммунитета, цитокины (IL-6,8, TGF- β , TNF- α), ЦИК. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием компьютерной программы Statistica 10.0.

Результаты. Было установлено, что у всех обследуемых сохраняются клинико-иммунологические изменения в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о продолжающемся заболевании. При этом выявлены существенные отличия выраженности изменений у лиц с учетом возраста и наличия хронической соматической патологии, выражающиеся в первую очередь в нарушении параметров Т-системы иммунитета.

У пациентов с развитием постковидных изменений в легких выявлены характерные иммунологические особенности с учетом возраста.

Выводы. Нарушение выявленных показателей иммунной системы может свидетельствовать о персистенции вируса, а значит, о пролонгации специфического воспалительного ответа с риском обширного повреждения ткани. В течение трех месяцев после выздоровления в обеих группах сохранялась тенденция к формированию гуморального иммунитета. Гуморальный иммунитет сформировался к концу первого месяца после перенесенного заболевания в обеих группах и сохранился в течение всего периода наблюдения. В группе риска развития пневмофиброза в исходе новой коронавирусной инфекции наиболее оптимальным является сочетание IL-8 и TGF- β , несмотря на достоверное уменьшение их в динамике по сравнению с острым периодом.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, реконвалесценты COVID-19, катамнез.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Сафронова Я.А., Чаркина М.А., Паньков А.С. Клинико-иммунологическая характеристика COVID-19 у пациентов в динамике заболевания. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(4):272-277.

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM634378>

Сведения об авторах

Сафронова Я.А. – аспирант кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3949-6851>

E-mail: charkina.ya@yandex.ru

Чаркина М.А. – студентка лечебного факультета.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2889-5582>

E-mail: charkina.marya@gmail.com

Паньков А.С. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней, директор НИЦ.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4994-6633>

E-mail: aspan751@mail.ru

Список сокращений

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФП – фагоцитарный показатель;

КТ – компьютерная томография; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание;

СД – сахарный диабет.

Автор для переписки

Сафронова Яна Александровна

Адрес: Оренбургский государственный медицинский университет,

ул. Советская, 6, г. Оренбург, Россия, 460014.

E-mail: charkina.ya@yandex.ru

Получено: 16.07.2024

Одобрено: 09.09.2024

Опубликовано: 27.10.2024

Clinical and immunological characteristics of COVID-19 in patients with disease dynamics

Yana A. Safronova, Mariya A. Charkina, Aleksandr S. Pankov

Orenburg State Medical University (Orenburg, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the clinical and immunological indicators of COVID-19 convalescents 1 and 3 months after the disease in dynamics with the determination of predictors of the development of changes in the lungs.

Material and methods. The object of the study was 35 patients aged 22 to 75 years in the dynamics of COVID-19 disease, divided into two groups according to the identified clinical and immunological disorders. Markers of cellular (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19) and humoral immunity, cytokines (IL-6,8, TGF- β , TNF- α), CEC were determined in all examined patients. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Statistica 10.0 software suite.

Results. It was found that all the subjects retained clinical and immunological changes during the entire follow-up period, which indicates an ongoing disease. At the same time, significant differences in the severity of changes in individuals were revealed, taking into account age and the presence of chronic somatic pathology, expressed primarily in violation of the parameters of the T-system of immunity. In patients with the development of post-Covid

changes in the lungs, characteristic immunological features were revealed, taking into account age.

Conclusions. A violation of the identified indicators of the immune system may indicate the persistence of the virus, which means a prolongation of a specific inflammatory response with the risk of extensive tissue damage. The tendency towards the formation of humoral immunity persists in both groups within three months after recovery. Humoral immunity was formed by the end of 1 month after the disease in both groups and continued to persist throughout the entire follow-up period. In the risk group for the development of pneumofibrosis in the outcome of a new coronavirus infection, the combination of IL-8 and TGF- β is the most optimal, despite their significant decrease in dynamics compared with the acute period.

Keywords: cellular immunity, humoral immunity, convalescents of COVID-19, catamnesis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Safronova YaA, Charkina MA, Pankov AS. **Clinical and immunological characteristics of COVID-19 in patients with disease dynamics.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(4):272-277.
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM634378>

Information about authors

Yana A. Safronova – a postgraduate student of the Epidemiology and Infectious Diseases Department.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3949-6851>
E-mail: charkina.ya@yandex.ru

Mariya A. Charkina – a student of the Faculty of Medicine.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2889-5582>
E-mail: charkina.marya@gmail.com

Aleksandr S. Pankov – PhD, Associate professor, Head of the Epidemiology and Infectious Diseases Department, Director of the Research Center.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4994-6633>
E-mail: aspan751@mail.ru

Corresponding Author

Yana A. Safronova

Address: Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya st., Orenburg, Russia, 460014.
E-mail: charkina.ya@yandex.ru

Received: 16.07.2024

Accepted: 09.09.2024

Published: 27.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что в мае 2023 года ВОЗ объявила об окончании пандемии COVID-19, данные о сохранении у реконвалесцентов симптомов, значительно снижающих качество жизни, продолжают появляться. Основные жалобы предъявляются на усталость, одышку, мышечную слабость, нарушение концентрации внимания, нарушение обоняния, отсутствие сна [1]. Высокая распространенность дыхательной недостаточности в исходе новой коронавирусной инфекции, необходимость искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелым течением заболевания способствуют развитию отдаленных легочных осложнений, в первую очередь легочного фиброза [2]. В основе патогенеза COVID-19 лежат патоиммунологические механизмы с повреждающим действием на органы и ткани.

Разнообразие клинических проявлений течения инфекции в анамнезе обуславливает интерес к изучению клинико-иммунологических изменений в динамике у реконвалесцентов COVID-19 разных возрастов. Патогенез полиорганных поражений при COVID-19 многообразен и связан, во-первых, с прямым цитопатическим действием вируса на тропные клетки, во-вторых, с повреждающим действием цитокинов, в-третьих, с нарушением системы гемостаза из-за повреждения эндотелия с развитием тромбозов.

Вопрос развития отдаленных изменений перенесенной инфекции, а также провоспалительных механизмов пролонгации изменений легких интересует ученых давно. Наиболее хорошо аспекты формирования фиброза легких в исходе вирусных инфекций изучены на примерах гриппа, MERS-CoV, SARS-CoV [3, 4, 2, 5–7]. Так, при гриппе, вызванном вирусом H1N1, развитие фиброза имеет мультифакторную природу: агрессивная фибробластическая активность, возникающая в ответ на массивное поражение легочной ткани и гипоксию, высокий уровень TNF- α , коррелирующий с длительностью гипоксии, независимая от других факторов роль TGF- β в стимулировании пролиферации фибробластов с последующим ростом соединительной ткани [3, 8, 9].

Отечественные ученые на основании данных ретроспективного анализа зарубежных коллег определили патогенетические механизмы индуцированного SARS-CoV-2 легочного фиброза [1–3]. Важная роль отведена фактору некроза опухоли- α , трансформирующему фактору β , интерлейкину-6, что подтверждается повышением данных маркеров в сыворотке у пациентов с COVID-19. В литературе описаны случаи обнаружения биомаркеров фиброгенеза в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) через 24 часа после развития ОРДС [1, 2]. Данные оценки биомаркеров

в сыворотке крови в сравнении с рентгенологическими данными в динамике у реконвалесцентов не приводятся.

Актуальность и клиническая значимость иммунологических аспектов развития прижизненных осложнений заболевания в виде фиброза изучается многие годы [2, 3]. Понимание механизмов, участвующих в развитии долгосрочных последствий инфекции SARS-CoV-2, обуславливает необходимость мониторинга пациентов после острой стадии инфекции SARS-CoV-2.

ЦЕЛЬ

Изучить клинико-иммунологические показатели реконвалесцентов COVID-19 через один и три месяца после перенесенного заболевания с определением предикторов развития изменений в легких.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе научно-исследовательского центра ОрГМУ. *Критерии включения* в исследование: наличие положительного результата ПЦР из носоглотки на наличие SARS-CoV-2, двусторонняя вирусная пневмония по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки. Все пациенты при госпитализации подписали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Были обследованы 35 реконвалесцентов в возрасте от 22 до 75 лет в динамике заболевания (1, 3 месяца после выздоровления) COVID-19. В ходе обследования пациенты были разделены на две группы в соответствии с выявленными клинико-иммунологическими нарушениями. Первая группа – лица молодого и среднего возраста (n=20). Вторая группа – лица пожилого и старческого возраста (n=15). В качестве контроля были использованы нормативные значения иммунологических показателей, разработанные в проблемной лаборатории по изучению механизмов естественного иммунитета ОрГМУ.

У всех обследованных определены маркеры клеточного иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19) методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител фирмы «Сорбент» (Москва); фагоцитарный показатель и фагоцитарный индекс по отношению к *St. aureus*, метаболическая активность сегментоядерных нейтрофилов в спонтанной и индуцированной реакции с нитросинимтетразолием (НСТ-тест); уровень иммуноглобулинов классов А, М, G в реакции иммунодиффузии, а также содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в реакции преципитации с полиэтиленгликолем, цитокины IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α методом ИФА на тест-системах фирмы «Вектор Бест». Для выявления возможной связи между качественными признаками определили коэффициент Пирсона,

Показатель	Общая выборка	Молодой и средний возраст (n=20)	Пожилой и старческий возраст (n=15)
Возраст	52,4±17,6	53,7±13,5	76,2±13,8
Пол	мужской	23 (65,7%)	13 (65%)
	женский	12 (34,3%)	5 (33%)
ССЗ	5 (14%)	4 (20%)	1 (6,7%)
ДС	3 (8,5%)	1 (2%)	2 (13,3%)
Сахарный диабет	4 (11,4%)	2 (10%)	2 (13,3%)
Ожирение	4 (11,4%)	2 (10%)	2 (13,3%)
Рассеянный склероз	2 (5,7%)	2 (10%)	0
Смешанная нозология	10 (28,5%)	2 (10%)	8 (53%)
Тяжелая степень COVID-19	12 (34,3%)	5 (25%)	7 (46,7%)
Длительность заболевания до госпитализации, М±SD	6,3±1,7	7,8±2,2	8,5±2,15
Длительность госпитализации, М±SD	13,56±3,44	12,47±4,03	23,71±11,2

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов

Table 1. General characteristics of the studied groups of patients

Показатели иммунного статуса у реконвалесцентов	Через 1 месяц Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		Через 3 месяца Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	
	1 группа (n=25)	2 группа (n=19)	1 группа (n=25)	2 группа (n=19)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,1	7,9	7,1	5,6
Лимфоциты	%	25,6 [24,25; 27,25]	10,4 [9,1; 14,3]	35,4 [27; 41]
	10 ⁹ /л	1,09 [1,25; 1,37] ↓	0,81 [0,61; 1,45]	2,4 [1,96; 3,034]
CD-3	%	52 [46,25; 57,25] ↓	44 [39; 54]	56 [50; 60]
	10 ⁹ /л	0,46 [0,62; 0,72] ↓	0,511 [0,166; 0,751]	1,344 [0,98; 1,608]
CD-4	%	36 [35; 37,5]	30 [26; 41] ↓	48 [42; 53]
	10 ⁹ /л	0,37 [0,19; 0,49]	0,23 [0,16; 0,41] ↓	1,152 [0,769; 1,305]
CD-8	%	25 [18; 30]	32 [25; 34]	30 [23; 31]
	10 ⁹ /л	0,297 [0,18; 0,67]	0,29 [0,19; 0,47]	0,72 [0,52; 0,758] ↑
CD-19	%	14 [10; 17]	15 [12; 21]	16 [12; 23]
	10 ⁹ /л	0,129 [0,13; 0,19]	0,15 [0,11; 0,21]	0,379 [0,359; 0,48]
ФП, %	49,5 [33,5; 66,75]	33 [28,7; 42,9]	39 [33; 50]	38,2 [35; 41]
ФИ, усл. ед.	5,65 [4,525; 6,4]	3,8 [3,5; 3,9]	3,9 [3,7; 4,2]	4,34 [3,9; 4,4]
НСТ спонтанный, %	3,62 [3; 4,35] ↓	1,2 [0,7; 2,3]	1,0 [0,7; 1,3]	2,72 [1; 4,3] ↓
НСТ стимулированный, %	27,8 [15; 46,28] ↓	44,2 [37,8; 45,4]	35,7 [34,7; 43,7]	35,14 [25,7; 47,3]
ЦИК, ЕД ОП	144 [154; 169,5] ↑	178 [67; 393]	113 [96; 227]	233,2 [175; 193] ↑
IgA, г/л	2,4 [2,13; 3,125]	2,53 [2,15; 3,03]	2,84 [2,23; 4,46]	3,51 [2,57; 4,22]
IgM, г/л	0,8 [0,6; 1,05] ↓	1,31 [1,13; 1,31]	1,31 [1,31; 1,76]	0,84 [0,6; 1,2] ↓
IgG, г/л	10,2 [6,8; 13,34]	10,56 [8,94; 10,68]	11,52 [6,91; 13,81]	10 [6,79; 13,81]
IgM, спец. к вирусу SARS-CoV-2	0,95 [1; 1,3]	4,71 [3,15; 10,73]	3,86 [1,77; 4,42]	1,64 [1,2; 1,97]
IgG, спец. к вирусу SARS-CoV-2	18,9 [15,6; 20]	16,9 [14,92; 18,67]	15,90 [11,92; 20,17]	16,65 [15; 17]

Примечания. Жирным шрифтом выделены показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормативных значений.

Таблица 2. Показатели иммунного статуса у реконвалесцентов COVID-19 в катамнезе

Table 2. Indicators of immune status in COVID-19 convalescents in the catamnesis

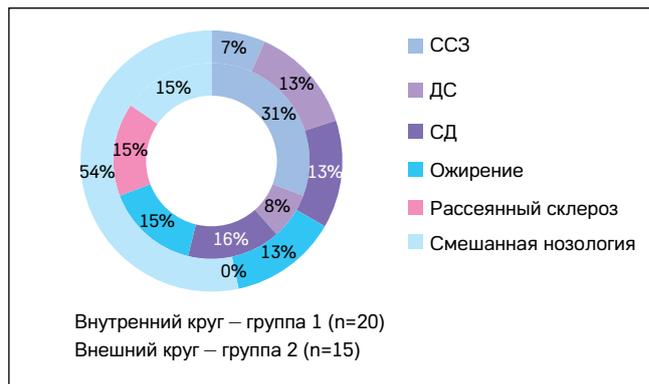


Рисунок 1. Характеристика выборки с учетом коморбидного фона.

Figure 1. Characteristics of the sample, taking into account the comorbid background.

между количественными и качественными признаками использовали методы группового и однофакторного дисперсионного анализа с определением F-критерия, критерий Краскела – Уоллиса. Были использованы методы многомерной статистики, а именно дескриптивная (описательная) статистика. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в **таблицах 1–3**. Средний возраст пациентов первой группы составил 53,7±13,5 года с преобладанием лиц мужского пола – 60% (15 пациентов). Во второй группе средний возраст – 76,2±13,8 года также с преобладанием лиц мужского пола – 63,2% (12 пациентов). Преобладание лиц мужского пола в исследуемой группе связано с гендерными особенностями эпидемиологии острых вирусных инфекций [10–12].

При анализе коморбидного фона выявили, что у пациентов молодого и среднего возраста по частоте встречаемости преобладали сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (**рисунок 1**). У лиц пожилого и старческого возраста преобладали заболевания смешанной нозологии (сахарный диабет, ожирение, ССЗ, заболевания дыхательной системы (ДС)). Наиболее статистически значимыми ($p < 0,05$) были ССЗ в обеих возрастных группах, а также сахарный диабет у пациентов пожилого и старческого возраста.

Среди пациентов с тяжелыми формами заболевания лица пожилого и старческого возраста составили 58% (7 пациентов) от числа исследуемых (**рисунок 2**). Коморбидный фон, а также длительность заболевания до госпитализации имели статистическую значимость на развитие тяжести заболевания, что совпадает с литературными данными [10, 11, 13].

	Через 1 месяц		Через 3 месяца		Нормы
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	
IL-6	8,6	53,16	3,3	33,72	Не > 10 пг/мл
IL-8	7,3	8,34	13,4	11,49	Не > 10 пг/мл
TNF-α	5,1	4,36	3,7	6,1	Не > 6 пг/мл
TGF-β	6,43	18,72	22,3	11,88	Не > 38 нг/мл

Таблица 3. Оценка цитокинов в крови у реконвалесцентов COVID-19 в динамике

Table 3. Assessment of cytokines in the blood of COVID-19 convalescents in dynamics

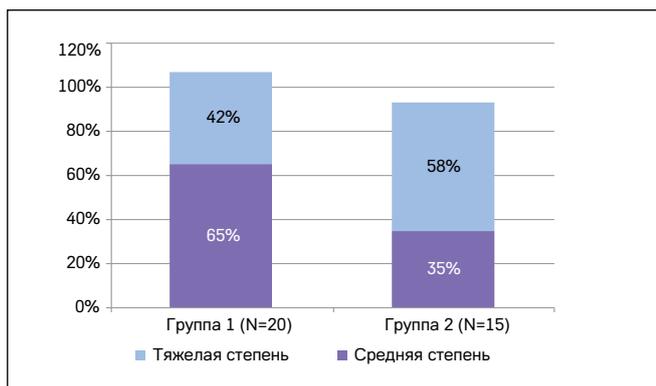


Рисунок 2. Характеристика выборки с учетом степеней тяжести.

Figure 2. Characteristics of the sample, taking into account the degrees of severity.

Жирным шрифтом выделены показатели, достоверно отличающиеся от нормативных значений ($p < 0,05$). К таким относятся показатели Т-клеточного иммунитета CD-3, CD-4, цитотоксические лимфоциты CD-8, фагоцитарный показатель, фагоцитарный индекс, IgA, содержание ЦИК, тест восстановления нитросинего тетразолия.

В обеих группах установили абсолютную и относительную лимфопению (CD-3, CD-4) через месяц после выздоровления. У пациентов второй группы сохранялись изменения в течение последующих трех месяцев со стороны CD-3 и CD-4.

Незначительные различия в обеих группах выявлены при оценке уровня CD-8 через месяц после выздоровления. Через три месяца отмечалась тенденция к снижению уровня CD-8 в сравнении с контрольными значениями у пациентов пожилого возраста.

У пациентов обеих групп уровень IgA через месяц имел пограничные значения при нормальном распределении IgM и IgG. У пациентов пожилого возраста через три месяца выявили повышение уровня IgA при нормальных значениях IgM и G. Содержание специфических IgM и IgG к SARS-CoV-2 в обеих группах в достаточном объеме сохранялись в течение всего периода наблюдения.

Содержание ЦИК было увеличено в обеих группах через месяц после выздоровления и в динамике.

Незначительные различия были выявлены в обеих группах при оценке ФП. Отмечалось его снижение при неизменном фагоцитарном индексе, снижение спонтанного НСТ-теста через месяц после выписки. Через три месяца изменения сохранялись у второй группы пациентов.

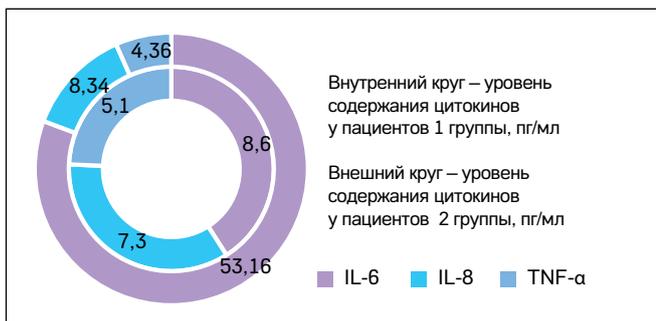


Рисунок 3. Изменение цитокинов через 1 месяц у реконвалесцентов.

Figure 3. Cytokine changes after 1 month in convalescents.

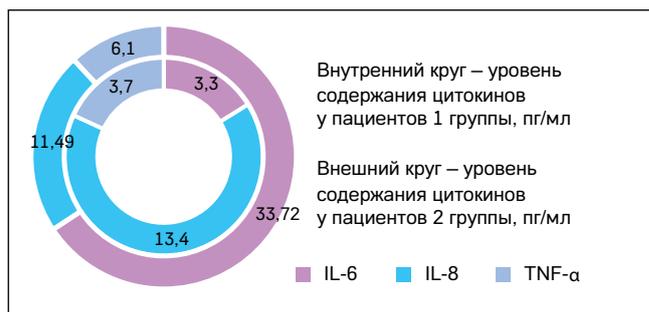


Рисунок 4. Изменение цитокинов через 3 месяца у реконвалесцентов.

Figure 4. Cytokine changes after 3 months in convalescents.

При оценке цитокинов были выявлены разнонаправленные изменения (рисунки 3, 4). У первой группы изменения появились лишь через три месяца в виде повышения IL-8. У пациентов второй группы повышение IL-6 наблюдалось через месяц после перенесенной инфекции, несмотря на применение таргетной терапии. Через три месяца появился прирост IL-8, TGF-β (рисунк 5).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании было установлено, что у всех обследуемых сохраняются клиничко-иммунологические изменения в течение всего периода наблюдения. Это свидетельствовало о продолжающемся заболевании. Выявленные существенные отличия степени изменений клиничко-иммунологических показателей у лиц с учетом возраста и наличия хронической соматической патологии выражаются в первую очередь в нарушении параметров Т-системы иммунитета. Выявленные обстоятельства отличаются новизной и нуждаются в обсуждении [14, 15]. Актуальной проблемой является оценка рисков развития тяжелого течения, а также влияние различных факторов и развитие неблагоприятных исходов [16, 2, 17]. Сохранение у реконвалесцентов COVID-19 симптомов свыше 21 дня подтверждает важность изучения изменений параметров иммунитета после перенесенного заболевания [12, 16, 18, 19].

В соответствии с данными литературы ведущая роль в формировании иммунитета отведена CD4+ Т-клеткам за счет нейтрализации антител и эмиграции лимфоцитов в легочную ткань [20, 4]. Также функциональное снижение уровня цитотоксических лимфоцитов CD8+ коррелирует с прогрессированием заболевания, и наоборот [5, 7]. Нарушение в нескольких компонентах иммунной системы

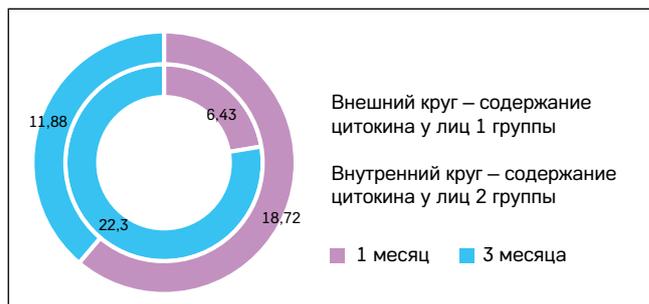


Рисунок 5. Изменение цитокина TGF-β через 1, 3 месяца у реконвалесцентов, нг/мл.

Figure 5. Change in cytokine TGF-β after 1, 3 months in convalescents, ng/ml.

может свидетельствовать о персистирующем характере вируса, а следовательно, о сохранении специфического воспалительного ответа и обширного повреждения ткани.

Так и в нашем исследовании нарушение количества CD-3, CD-4 клеток у пациентов связано с развитием тяжелых форм, несмотря на исходное среднетяжелое течение. На длительность восстановления нормальных значений иммунитета оказывает влияние возраст. В дополнение появление количественных изменений цитотоксических лимфоцитов CD-8 у пациентов второй группы в течение трех месяцев после перенесенного заболевания создает условия для обострения хронических инфекций, риска развития других острых инфекций, но еще недостаточно для развития аутоиммунных реакций. Необходимо дальнейшее изучение иммунных параметров в анамнезе для понимания механизмов отсроченных изменений в организме реконвалесцентов [12, 16, 19].

Как правило, у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, должен сформироваться гуморальный и клеточный иммунитет, однако ответ антител и специфических CD8+ Т-лимфоцитов развивается независимо друг от друга и обусловлен генетическими факторами [21, 19]. У обследованных групп в течение трех месяцев после перенесенного заболевания сохраняется способность к специфическому гуморальному ответу с учетом нормального содержания цитотоксических лимфоцитов [14, 5].

Увеличение содержания ЦИК в обеих группах в динамике заболевания может быть связано с обострением хронических заболеваний, а также способствует высокому риску развития аутоаллергических реакций [11, 20, 4].

Актуальным прижизненным исходом COVID-19, влияющим на качество жизни пациента, является развитие пневмофиброза [13, 17, 22]. В литературе отслеживается как минимум два механизма развития фиброза легких при новой коронавирусной инфекции. Во-первых, способность SARS-CoV-2 индуцировать снижение клиренса АПФ-2 в легких, что приводит к нарушению регуляции TGF- β и CTGF [3, 5, 15]. Во-вторых, прямое цитопатическое действие TNF- α на эндотелий капилляров альвеолярной стенки, при этом провоспалительное действие обеспечивается за счет IL-6, IL-8, IL-18 [3, 10]. Повреждение базальных

мембран, которое наблюдается при новой коронавирусной инфекции, способствует прогрессирующему росту фибробластической ткани. Прогностическое значение данных факторов остается малоизученным и актуальным для понимания рисков развития отдаленных последствий перенесенного заболевания.

Выявленные изменения цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β) у реконвалесцентов COVID-19 рассматривались в аспекте развития постковидных изменений в легких с помощью метода компьютерной томографии легких [10, 5]. Повышение IL-8 и TGF- β в сопоставлении с рентгенологической картиной пневмофиброза у реконвалесцента подтверждает корреляцию показателей. Отсутствие пневмофиброза на КТ может свидетельствовать об имеющейся высокой предрасположенности к развитию пневмофиброза с характерными изменениями крови при наличии любого триггера (вирус гриппа, SARS-CoV-2 и др. ОРЗ) [3, 13, 17]. В схожем исследовании характеристика иммунитета у пациентов с коинфекцией гриппа и COVID-19 в остром периоде заболевания при оценке цитокинов обнаружено нормальное значение показателей IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α , что указывает на низкий риск развития фиброза легких [12].

■ ВЫВОДЫ

1. Сохранение клинко-иммунологических изменений в организме реконвалесцентов свидетельствует о персистенции вируса SARS-CoV-2, а повышение уровня ЦИК – о пролонгации повреждающего действия вируса на организм выздоровевшего.

2. Выраженные нарушения затронули изменение количества CD-3, CD-4, а именно их снижение. Статистически значимые изменения выявлены в группе пожилых пациентов за счет сохранения абсолютной и относительной лимфопении в течение всего срока наблюдения.

3. В группе риска развития пневмофиброза в исходе новой коронавирусной инфекции наиболее оптимальным является сочетание повышения уровней IL-8 и TGF- β . Отсутствие пневмофиброза на КТ при наличии иммунологической картины крови может свидетельствовать об имеющейся высокой предрасположенности к развитию пневмофиброза у данной группы пациентов. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
<p>Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.</p>	<p>Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.</p>
<p>Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.</p>	<p>Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.</p>
<p>Участие авторов. Я.А. Сафронова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. М.А. Чаркина – сбор и обработка материала, написание текста. А.С. Паньков – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.</p> <p>Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.</p>	<p>Contribution of individual authors. Ya.A. Safronova – research concept and design, material collection and processing, statistical data processing, text writing, editing. M.A. Charkina – material collection and processing, text writing. A.S. Pankov – editing, approval of the final version of the article.</p> <p>All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.</p>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lechowicz K, Drozdal S, et al. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(1917):1-20.
2. Frolova EV, Filippova LV. Immunological features of patients with COVID-19 depending on the severity of the disease. *Problems of medical mycology*. 2021;23(1):3-13. [Фролова Е.В., Филиппова Л.В. Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(1):3-13].
DOI: <https://doi.org/10.242112/1999-6780-2021-1-3-13>
3. Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):17-23. (In Russ.). [Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):17-23].
DOI: https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.3.17-23
4. Safronova YaA, Pankov AS. The characteristics of peripheral blood and immune status in patients with influenza and COVID-19 co-infection. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2024;24(1):4-8. [Сафронова Я.А., Паньков А.С. Характеристика показателей периферической крови и иммунного статуса у пациентов с коинфекцией грипп и COVID-19. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):4-8].
DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP602350>
5. Cohen KW, Linderman SL, Moodie, et al. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *Cell Rep Med*. 2021;2(7):100354.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100354>
6. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*. 2021;6:e005427.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005427>
7. Rydzynski-Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-Cov-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020;183(4):996-1012.e19.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
8. Topolyanskaya SV. Connective Tissue Growth Factor in Normal and Pathological Processes. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(4):254-261. [Тополянская С.В. Фактор роста соединительной ткани в норме и патологии. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(4):254-261].
DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-26>
9. Usenko DV, Tkhakushinova NK, Shaturina TT, et al. Acute respiratory infections and flu during the COVID-19 pandemic. What to expect in 2021–2022. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(11):721-727. [Усенко Д.В., Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т., и др. Острые респираторные инфекции и грипп в период пандемии COVID-19 – к чему готовиться в сезоне 2021–2022 гг. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(11):721-727].
DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727>
10. Arsentieva NA, Liubimova NE, Batsunov OK, et al. Plasma cytokines in patients with COVID-19 during acute phase of the disease and following complete recovery. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(2):311-326. [Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Батунов О.К., и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления. *Медицинская иммунология*. 2021;23(2):311-326].
DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2312>
11. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. Ed. Vorob'ev P.A. *Problems of standardization in healthcare*. 2021;7-8:3-96. (In Russ.). [Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;7-8:3-96].
DOI: <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
12. Pankov AS, Nosyreva SYu, Karimov IF, et al. Assessing of Humoral Immunity to SARS-COV-2 in Residents of Orenburg During the Epidemic Period. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(2):17-22. [Паньков А.С., Носырева С.Ю., Каримов И.Ф., Корнеев А.Г., Борисов С.Д. Оценка гуморального иммунитета к SARS-COV-2 у жителей Оренбурга в эпидемический период. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(2):17-22].
DOI: <https://doi.org/10.31631/20733046-2022-21-2-17-22>
13. Chuchalin AG. Pulmonary fibrosis in patients who have undergone COVID-19. *Therapeutic Archive*. 2022;94(11):1333-1339. [Чучалин А.Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(11):1333-1339].
DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.11.201943>
14. Ansari A, Arya R, et al. Immune Memory in Mild COVID-19 Patients and Unexposed Donors Reveals Persistent T Cell Responses After SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol*. 2021;12:636768.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636768>
15. Nalbandian A, Sehgal K, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4): 601-615.
16. Frolova EV, Filippova LV. Monitoring of immunological parameters in COVID-19 convalescents. *Problems of medical mycology*. 2022;24(1):3-10. (In Russ.). [Фролова Е.В., Филиппова Л.В. Мониторинг иммунологических показателей у реконвалесцентов COVID-19. *Проблемы медицинской микологии*. 2022;24(1):3-10].
DOI: <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2022-1-3-10>
17. Sheng G, Chen P, et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: A meta-analysis. *Chest*. 2020;157(5):1175-1187.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.032>
18. Wong AW, Fidler L, et al. Practical considerations for the diagnosis and treatment of fibrotic interstitial lung disease during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest*. 2020;158(3):1069-1078.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.019>
19. Zhang J, Lin H, et al. One-Year Sustained Cellular and Humoral Immunities in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Convalescents. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):1072-1081.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab884>
20. Ivanova IA, Omelchenko ND, Filippenko AV, et al. Role of the cellular immunity in the formation of the immune response in coronavirus infections. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(6):1229-1238. [Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Филиппенко А.В., и др. Роль клеточного звена иммунитета в формировании иммунного ответа при коронавирусных инфекциях. *Медицинская иммунология*. 2021;23(6):1229-1238].
DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROT-2302>
21. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541-543.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>
22. Bobik TV, Kostin NN, et al. COVID-19 in Russia: clinical and immunological features of the first-wave patients. *Acta Naturae*. 2021;13(1):102-115.
DOI: <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11374>