На правах рукописи

ЕВДОКИМОВА

Арина Эдуардовна

ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИМФОПЕНИИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

3.1.22. Инфекционные болезни

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент Хаертынов Халит Саубанович

доктор медицинских наук, доцент Рагинов Иван Сергеевич

Официальные оппоненты:

Усенко Денис Валериевич – доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, ведущий научный сотрудник, доцент клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Решетникова Ирина Дмитриевна – доктор медицинских наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» декабря 2026 года на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте организации (https://kazangmu.ru).

Автореферат разослан «___»_____2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент Тафеева Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 сопровождалась высокой частотой развития тяжелого течения заболевания и значительной летальностью. За годы пандемии COVID-19 в мире заболело более 6,5 миллиарда человек и более 7 миллионов погибло (The Johns Hopkins coronavirus resource center, 2025).

Как показал опыт пандемии ключевую роль в формировании тяжести COVID-19 играла избыточная активация клеток врожденного иммунитета, характеризовавшаяся повышением в крови различных провоспалительных цитокинов (Moore J.B., 2020) и других маркеров воспаления – нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ), ферритина (Castelli V., 2020; Pelaia C., 2020). Частым гематологическим отклонением у пациентов с COVID-19 было снижение в крови числа лимфоцитов. Лимфопения развивалась, в среднем, у 63% пациентов с COVID-19 (Huang C., 2020), в т.ч. в 72-82,1% случаев при тяжелом течении заболевания (Jafarzadeh A., 2021). Продолжительная и выраженная лимфопения у пациентов с COVID-19 может увеличить вероятность неблагоприятного исхода заболевания (Lee J., 2021).

Различными авторами проведены исследования по изучению частоты и тяжести лимфопении при коронавирусной инфекции COVID-19 (Gao Y., 2020; Jafarzadeh A., 2021) в которых отмечается ассоциация между тяжестью заболевания и лимфопенией. Однако, нет работ по оценке влияния на выраженность лимфопении объема поражения легких при COVID-19. Были предположены несколько механизмов, способных привести к лимфопении у пациентов с COVID-19 – гибель лимфоцитов, вызванная репликацией SARS-CoV-2 (от англ. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), процессами апоптоза и пироптоза, перераспределение лимфоцитов вследствие их миграции в легочную ткань и угнетение лимфопоэза (Guo Z., 2021). Еще одной вероятной причиной снижения числа лимфоцитов в крови может быть малоизученный потенциальный механизм – потребление их в процессе тромбообразования. Публикаций, целенаправленно рассматривающих эту гипотезу, в специальной литературе не было обнаружено.

Одним из результатов развивающейся лимфопении у пациентов с COVID-19 может стать увеличение риска развития вторичных инфекций – мукормикоза (Pasero D., 2021), вирусных инфекций (Paolucci S., 2021; Kurra N., 2022), инфекций системы кровотока (Ripa M., 2021). В исследовании Ripa M. и коллег было показано, что риск развития вторичных бактериальных инфекций возрастает у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких и при снижении числа лимфоцитов в периферической крови

менее $0,7\times10^9$/л. Однако в опубликованных работах отсутствует стратификация частоты вторичных инфекций по степени выраженности лимфопении; не проведена оценка независимого прогностического вклада лимфопении в развитие бактериальных, грибковых и вирусных осложнений.

Цель исследования. Определить причины формирования лимфопении и обосновать её прогностическое значение при тяжёлых формах COVID-19.

З**адачи исследования:**

1. Установить частоту, выраженность и продолжительность лимфопении, а также её связь с развитием вторичных инфекций, для оценки прогностического значения лимфопении при COVID-19.
2. Изучить выраженность воспалительной реакции при COVID-19 и оценить её вклад в развитие лимфопении.
3. Оценить выраженность апоптоза лимфоцитов периферической крови у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени выраженности лимфопении.
4. Оценить возможную связь активности тромбообразования с числом лимфоцитов периферической крови.
5. Определить содержание субпопуляций лимфоцитов в тканях легких и селезенки у пациентов, умерших от COVID-19.
6. Разработать прогностическую модель неблагоприятного исхода COVID-19 на основе комплекса клинико-лабораторных показателей и оценить её диагностическую значимость.

Научная новизна. Впервые определена частота и выраженность лимфопении у пациентов с COVID-19 с различным объемом поражения легких в динамике заболевания. При госпитализации самая высокая частота лимфопении регистрировалась в группе пациентов, чей объем поражения легких при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) соответствовал КТ-3 (84%), самая низкая – в группе пациентов с КТ-1 (30%). В исходе заболевания частота лимфопении в группе пациентов со степенью поражения легких, соответствующей КТ-4, составила 100% и в 20 раз превышала показатель группы пациентов с КТ-1 (5%).

Впервые выявлено, что потребление лимфоцитов в процессе тромбообразования является одним из ключевых механизмов лимфопении при COVID-19. Медиана Д-димера у пациентов с тяжелым течением составила 5552 нг/мл, медиана числа лимфоцитов – $0,6\times10^9$/л.

Установлено, что причинами формирования лимфопении при тяжелых формах COVID-19 являются: активация апоптоза лимфоцитов венозной крови, перераспределение лимфоцитов из селезенки в легочную ткань, потребление в процессе тромбообразования.

Впервые обнаружено, что лимфопения сопровождается увеличением частоты развития бактериальных (в том числе оппортунистических) инфекций у пациентов с COVID-19. При количестве лимфоцитов в периферической крови менее $0,5\times10^9$/л вероятность развития бактериальной инфекции увеличивалась в 2,7 раза. Чувствительность и специфичность теста составили 81,1% и 61,1%, соответственно.

Впервые была разработана прогностическая модель для определения вероятности неблагоприятного исхода COVID-19. Было установлено, что у пациентов с уровнем лимфоцитов в крови менее $0,5\times10^9$/л вероятность летального исхода возрастает в 3,1 раза. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) полученной прогностической модели составили 84,9% и 82,7%, соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные свидетельствуют о том, что основными причинами лимфопении при COVID-19 являются активация апоптоза лимфоцитов и перераспределение их пула (уменьшение в селезёнке с накоплением в лёгочной ткани) и потребление лимфоцитов в процессе тромбообразования.

Показано, что выраженность лимфопении и воспалительной реакции напрямую сопряжена с объёмом поражения лёгочной ткани. Это позволяет рассматривать лимфопению не только как лабораторный феномен, но и как отражение глубины патологического процесса в лёгких, связывающее системный воспалительный ответ, иммунное истощение и локальное повреждение лёгочной ткани. Полученные данные развивают представление о лимфопении как о маркере, интегрирующем тяжесть воспаления и объём поражения, что углубляет понимание патогенетических взаимосвязей между системным воспалением, иммуносупрессией и органным повреждением при COVID-19.

Показано, что у пациентов с COVID-19 и лимфопенией увеличивается риск развития вторичных инфекций (бактериальных, грибковых и герпесвирусных). Группу риска представляют пациенты с уровнем лимфоцитов в крови менее $0,5\times10^9$/л.

Выявлено, что при оценке прогноза COVID-19 необходимо учитывать коморбидную патологию (ожирение, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ)), тяжесть COVID-19, уровень в крови ферритина, лимфоцитов.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование проводили с использованием общенаучных и отраслевых подходов в соответствии с поставленными целью и задачами. При выполнении работы применяли клинические, лабораторные методы исследования,

иммуноферментный, молекулярно-генетический, цитофлуориметрический и иммуногистохимический анализы.

Внедрение результатов работы. Основные результаты, полученные в ходе проведения исследования, и практические рекомендации применяются в работе ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» МЗ РТ, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани, включены в образовательный процесс кафедр общей патологии, детских инфекций и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Лимфопения — проявление COVID-19, выраженность и продолжительность которого определяют тяжесть и исход заболевания.

2. Развитие тяжёлых форм COVID-19 связано со снижением числа лимфоцитов, обусловленным активацией апоптоза, перераспределением лимфоцитов из селезёнки в ткань лёгкого и потреблением их в процессе иммунотромбообразования. Уменьшение площади белой пульпы селезёнки при тяжёлых формах является морфологической основой формирования иммуносупрессии.

3. Тяжелая лимфопения у пациентов с COVID-19 ассоциируется с развитием бактериальных суперинфекций и является неблагоприятным прогностическим фактором.

Степень достоверности и апробация результатов. Исследование выполнено на современном уровне, благодаря правильно спланированному дизайну, достаточной выборке пациентов, четко сформулированной цели и поставленным задачам.

Материалы исследования были доложены на XI конференции с международным участием "Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания" (Сочи, 2024 г.), IV ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2024 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Современные инфекции на поликлиническом и госпитальном этапе» (Казань, 2025 г.), V ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2025 г.), XII международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2025 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Современные инфекции на поликлиническом и госпитальном этапе» (Казань, 2026 г.), XIII международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2026 г.).

Личный вклад автора. В процессе выполнения диссертационного исследования автор непосредственно принимал участие на всех этапах работы: осуществление научно-информационного поиска, проведение осмотра и клинического обследования пациентов, ведение и систематизация первичной документации, выполнение лабораторных исследований, комплексная оценка клинических и лабораторных данных, проведение статистического анализа результатов.

Автор самостоятельно осуществил: систематизацию и научное обобщение полученных результатов, формулировку научной концепции, разработку основных положений исследования, формулировку выводов и практических рекомендаций, подготовку материалов для публикации научных работ. Доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 89%.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 162 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы, посвященной результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 35 рисунками. Список литературы включает 295 источников, из которых 37 – отечественных, 258 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе описаны клинико-лабораторные проявления тяжелого COVID-19, характер иммунного ответа, частота и возможные причины лимфопении, ее клиническое и прогностическое значение.

Во второй главе представлены материал и методы, дизайн исследования.

Диссертационная работа выполнена на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в период с ноября 2023 года по декабрь 2025 года.

Для оценки распространенности лимфопении при различных вариантах течения COVID-19 было отобрано 409 пациентов. Диагноз COVID-19 был подтвержден выделением рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 из носоглотки методом полимеразной цепной реакции. Объем поражения легких устанавливался по результатам проведенной КТ ОГК. Тяжесть течения заболевания устанавливалась в соответствии с критериями временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия №18 от 23.10.2023 г.

Оценка апоптоза лимфоцитов, уровня цитокинов крови, морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования выполнены на кафедре общей патологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Для проведения ИГХ применяли набор моноклональных антител к CD3, CD20, CD68 и CD31.

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 30.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), Microsoft Excel 2024, а также Stattech 4.10 (ООО «Статтех», Россия). Рассчитывали медиану (Me), межквартильный размах (МКР), критерии Манна-Уитни, χ^2 Пирсона, Фишера, Спирмена. Для анализа результатов морфологического и иммуногистохимического исследования рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Для построения прогностической модели развития вторичных бактериальных инфекций и прогноза COVID-19 было применен метод логистической регрессии. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Раздел исследования. Время проведения	**Дизайн исследования**	**Объект наблюдения**	**Количество наблюдений**
Анализ медицинских карт пациентов с COVID-19 (2023-2025 гг.)	Ретроспективное дескриптивное исследование	Все пациенты старше 18 лет с COVID-19	8852
Анализ клинико-лабораторных особенностей среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар (2023–2025 гг.)	Ретроспективное дескриптивное исследование	Пациенты с COVID-19 в возрасте от 18 до 90 лет	409
Оценка распространенности лимфопении у пациентов с COVID-19 (2023-2025гг.)	Обсервационное сравнительное аналитическое исследование	Пациенты с COVID-19	409
Оценка распространенности лимфопении у пациентов в зависимости от исхода COVID-19 (2023-2025 гг.)			279 (благоприятный исход) 130 (летальный исход)

Продолжение таблицы 1

Раздел исследования. Время проведения	**Дизайн исследования**	**Объект наблюдения**	**Количество наблюдений**
Изучение выраженности апоптоза лимфоцитов крови у пациентов с лимфопенией (2023 г.)	Одномоментное аналитическое исследование	Пациенты с COVID-19	75
Изучение влияния воспалительного процесса на выраженность лимфопении (2024 – 2025 гг.)	Поперечное обсервационное аналитическое исследование	Пациенты с COVID-19	409
Определение выраженности лимфоцитарной инфильтрации легких и селезенки пациентов, умерших от COVID-19	Одномоментное аналитическое исследование	Пациенты, умершие от COVID-19	17 (основная группа) 11 (группа сравнения)
Оценка предикторов летальности у пациентов с COVID-19 (2024–2025 гг.)	Поперечное обсервационное аналитическое исследование, многофакторный анализ	Пациенты с COVID-19	409
Изучение распространенности вторичных (бактериальных, грибковых, герпесвирусных) инфекций у пациентов с COVID-19 (2025 г.)	Обсервационное сравнительное аналитическое исследование	Пациенты с COVID-19	409

В третьей главе представлены результаты анализа клинико-лабораторных данных пациентов с COVID-19, в том числе объем поражения легких по данным КТ ОГК, частота и продолжительность лимфопении при различных вариантах течения заболевания. Снижение абсолютного числа лимфоцитов периферической крови менее $1{,}0\times10^9$/л при госпитализации в 1,5

раза чаще отмечалось при тяжелом течении COVID-19. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 лимфопения более 7 дней регистрировалась в 1,8 раза чаще, чем при среднетяжелом течении (p<0,001). В финале заболевания сниженный уровень числа лимфоцитов в крови менее $1,0\times10^9$/л наблюдался у 38% пациентов со среднетяжелым течением и у 66% больных с тяжелым течением заболевания, соответственно. При этом, медиана лимфоцитов при среднетяжелом течении COVID-19 в динамике заболевания увеличивалась в 1,8 раза, при тяжелом течении – отмечалось незначительное ее повышение, однако уровень лимфоцитов по-прежнему оставался ниже $1,0\times10^9$/л (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность и продолжительность лимфопении у пациентов с COVID-19

Параметры	**Среднетяжелое течение (n = 186)**	**Тяжелое/ крайне тяжелое течение (n = 223)**	***p*-значение**
Лимфоциты в общем анализе крови (ОАК), абс. (%): • < 1×10^9/л • 0,5-1×10^9/л • < $0,5\times10^9$/л	 100 (54) 90 (90) 10 (10)	 182 (82) 112 (61,5) 70 (38,5)	 χ^2= 18; p<0,001 χ^2= 25,7;p<0,001 χ^2= 25,7;p<0,001
Продолжительность лимфопении, абс. (%): • 1-7 дней; • > 7 дней	 70 (70) 30(30)	 82 (45) 100 (55)	 χ^2= 12,7; p<0,001 χ^2= 12,7; p<0,001
Лимфоциты при госпитализации, 10^9/л [Me]	0,96 [0,72 – 1,46]	0,89 [0,63 – 1,2]	p<0,0001
Лимфоциты в исходе заболевания, 10^9/л [Me]	1,76 [1,2 – 2,5]	0,93 [0,7 – 1,31]	p<0,0001

Выявлена статистическая разница между числом лимфоцитов периферической крови и объемом поражения легких, соответствующих критериям КТ-1 и КТ-3 (p=0,02). В финале заболевания наиболее выраженная лимфопения отмечалась у пациентов с КТ-3 и КТ-4 (таблица 3).

Таблица 3 – Лимфоциты периферической крови и объем поражения легких у пациентов с COVID-19

Объем поражения легких по данным КТ, абс. (%)	**Лимфоциты менее 1,0 × 10^9/л; абс. (%)**		**Лимфоциты, × 10^9/л (Me; МКР)**	
	При госпитализации	**В исходе заболевания**	**При госпитализации**	**В исходе заболевания**
< 25% (КТ-1), n=160	49 (30)	9 (5)	0,93 [0,63-1,41]	1,57 [0,83-2,29]
25-50% (КТ-2), n=119	68 (57)	28 (23,5)	0,86 [0,66-1,2]	1,31 [0,71-2,19]
50-75% (КТ-3), n=75	63 (84)	67 (84)	0,84 [0,55-1,08]	1,05 [0,58-1,73]
>75% (КТ-4), n=55	42 (76)	55 (100)	0,9 [0,65-1,2]	0,83 [0,4-1,3]
p-значение	p_{1-2} = 0,002 p_{1-3} < 0,0001 p_{1-4} < 0,0001 p_{2-3}= 0,008 p_{2-4}= 0,008	p_{1-2} = 0,005 p_{1-3} < 0,0001 p_{1-4} < 0,0001 p_{2-3} < 0,0001 p_{2-4} < 0,0001 p_{3-4} = 0,008	p_{1-3}= 0,02	p_{1-3} = 0,001 p_{1-4}= 0,0001 p_{2-4}= 0,0001

Примечание - указаны только статистически значимые различия; определение статистической значимости проводилось методом Манна-Уитни

У пациентов с летальным исходом объем поражения легких в 74% случаях превышал 50% и соответствовал критериям КТ-3 (36%) и КТ-4 (38%). Среди выживших пациентов в 88% случаях объем поражения легких был менее 50%.

В остром периоде COVID-19 в сыворотке крови определялся уровень цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкинов-2 и 6 (ИЛ-2, ИЛ-6) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели цитокинов у пациентов с COVID-19 (Me; МКР)

Показатели	**Пациенты с COVID-19 (n=15)**	**Группа сравнения (n=10)**	**p**
ФНО-α, пг/мл	17,9 [10,7–26,4]	2,8 [2,2–3,5]	0,00003
ИЛ-2, пг/мл	3,8 [2,9–9,5]	0,8 [0,6–1]	0,0001

Продолжение таблицы 4

Показатели	**Пациенты с COVID-19 (n=15)**	**Группа сравнения (n=10)**	**p**
ИЛ-6, пг/мл	377,8 [249,2–630,9]	3,1 [2,7–3,4]	0,00003
ГМ-КСФ, пг/мл	2,4 [1,2–6,6]	0,5 [0,4–0,7]	0,00006

Для изучения влияния воспаления на развитие лимфопении был проведен корреляционный анализ между показателями основных маркеров воспаления и абсолютным числом лимфоцитов крови. Выявлено наличие достоверной отрицательной связи между показателями всех воспалительных маркеров и уровнем лимфоцитов в крови ($p<0,05$). Сильную корреляционную связь с лимфопенией демонстрировали уровни Д-димера и индекса Н/Л ($r=-0,8$), умеренно выраженную – лактатдегидрогеназа (ЛДГ) ($r=-0,6$).

Было установлено, что острый период COVID-19 протекает на фоне усиления активности апоптоза лимфоцитов периферической крови. Медиана апотоза у пациентов с COVID-19 составила 30%, что в 2,3 раза превышало аналогичный показатель контрольной группы (13%) (рисунок 1).

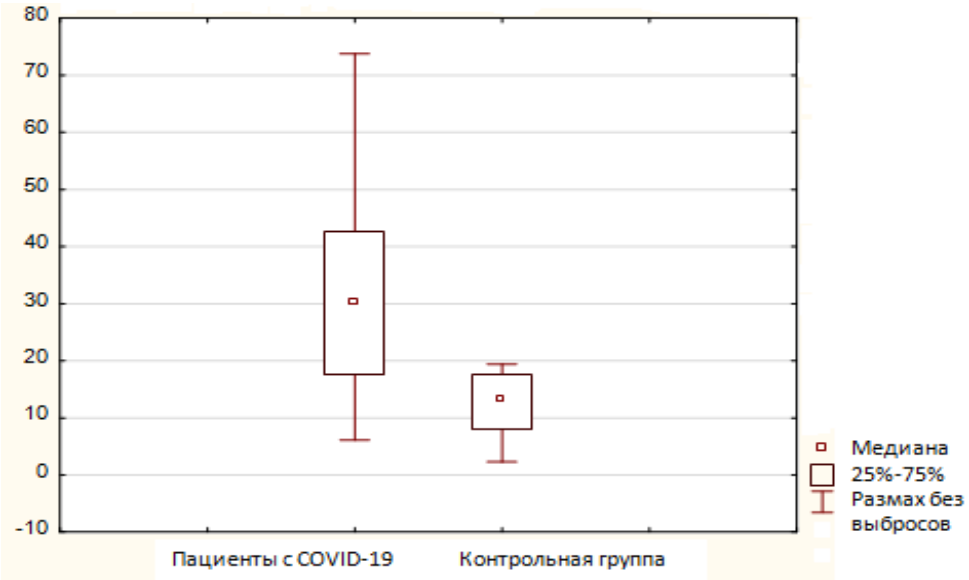


Рисунок 1 – Апоптоз лимфоцитов крови у пациентов с COVID-19 и группы сравнения

Оценка изучаемого показателя с учётом исхода заболевания показала, что активность апоптоза лимфоцитов в группе умерших пациентов была в 1,6 раза выше, чем в группе выживших ($p=0,009$).

Проведена оценка операционных характеристик диагностического теста «апоптоз лимфоцитов» в оценке риска летального исхода. Установлено, что апоптоз лимфоцитов выше 50% у пациентов с COVID-19 ассоциируется с риском летального исхода (Se – 82%; LR+ = 9,1; OR = 7,7; $p=0,01$).

Далее определялось число CD3+, CD20+ лимфоцитов и CD68+ макрофагов в легочной ткани и селезенке пациентов, умерших от COVID-19. Установлено увеличение CD3+ Т-лимфоцитов и CD68+ макрофагов в легочной ткани по сравнению с группой сравнения в 2,8 и 1,7 раза, соответственно (таблица 5).

Таблица 5 – Содержание иммунокомпетентных клеток в легочной ткани (в % от общего числа клеточных элементов, M±m).

Клеточный элемент	**Группа сравнения (n=11)**	**COVID-19 (n=17)**	**p**
CD3+ Т-лимфоциты	4,6±0,43	13,2±1,00	0,002
CD20+ В-лимфоциты	7,9±0,86	8,5±0,94	0,67
CD68+ макрофаги	11,3±0,94	19,1±1,26	0,03

В селезенке определялась атрофия белой пульпы. У пациентов с COVID-19 площадь Т- и В-зависимых зон была в 1,7 раз меньше, чем у пациентов группы сравнения ($p<0,05$) и составила 7,3±0,71% vs 12,2±1,10% (для Т-зависимой зоны) и 9,5±0,93% vs 16,7±1,17%, (для В-зависимой зоны). Выявлено уменьшение содержания CD3+ Т-лимфоцитов (рисунки 2 и 3) и CD20+ В-лимфоцитов в 2,7 и 1,4 раза, соответственно (таблица 6). Количество CD68+ макрофагов существенно не менялось и даже имело тенденцию к незначительному увеличению, это различие не было статистически значимым ($p>0,05$).

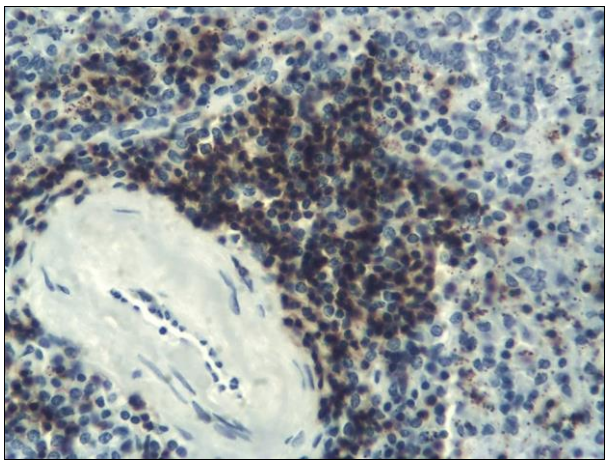


Рисунок 2 – CD3+ клетки в Т-зависимой периартериальной зоне селезенки у пациента без COVID-19. Увеличение × 400.

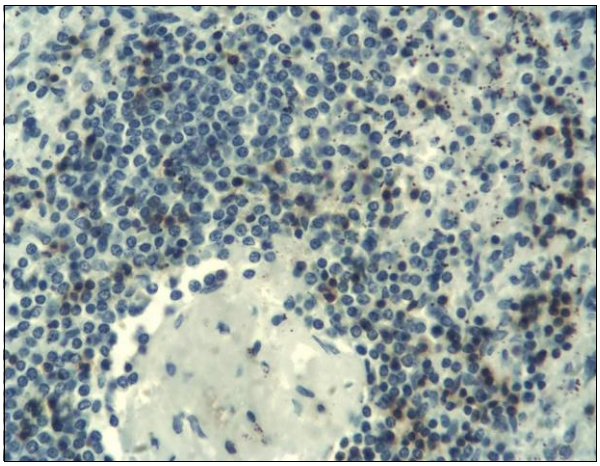


Рисунок 3 – CD3+ клетки в Т-зависимой периартериальной зоне селезенки у пациента с COVID-19. Увеличение × 400.

Таблица 6 – Содержание иммунокомпетентных клеток в селезенке (в % от общего числа клеточных элементов), M±m.

Клеточный элемент	**Группа сравнения (n=11)**	**COVID-19 (n=17)**	**p**
CD3+ Т-лимфоциты	14,6±1,36	5,3±0,38	0,001
CD20+ В-лимфоциты	11,3±0,99	7,9±0,82	0,032
CD68+ макрофаги	51,5±2,61	55,1±2,44	0,4

Определялась частота развития вторичных инфекций у пациентов с COVID-19. Бактериальные инфекции регистрировались у 145 из 409 пациентов (35,4%): у 71 (17,3%) диагностирована инфекция мочевыводящих путей (ИМВП), в 65 случаях (15,9%) развивалась пневмония, в 9 (2,2%) – сепсис. Грибковые инфекции регистрировались у 72 пациентов (17,6%), активная герпетическая инфекция отмечалась у 5 (1,2%).

Установлено, что бактериальные пневмонии, ИМВП и грибковые инфекции у пациентов с COVID-19 развивались чаще при лимфопении (таблица 7). Сепсис отмечался только у больных с лимфопенией.

Таблица 7 – Частота развития вторичных инфекций при COVID-19 (абс.,%)

Вторичные инфекции	Лимфоциты $<1,0 \times 10^9$/л (n = 282)	Лимфоциты $>1,0 \times 10^9$/л (n = 127)	p
Бактериальные пневмонии	57 (20)	8 (6)	χ^2= 19;p<0,001
Инфекции мочевыводящих путей	56 (20)	15 (12)	χ^2= 3,9;p=0,04
Грибковые инфекции	61 (22)	11 (9)	χ^2= 10;p=0,002
Герпесвирусные инфекции	4 (4)	1 (1,5)	χ^2= 0,02;p=0,89

Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности бактериальных инфекций (рисунок 4).

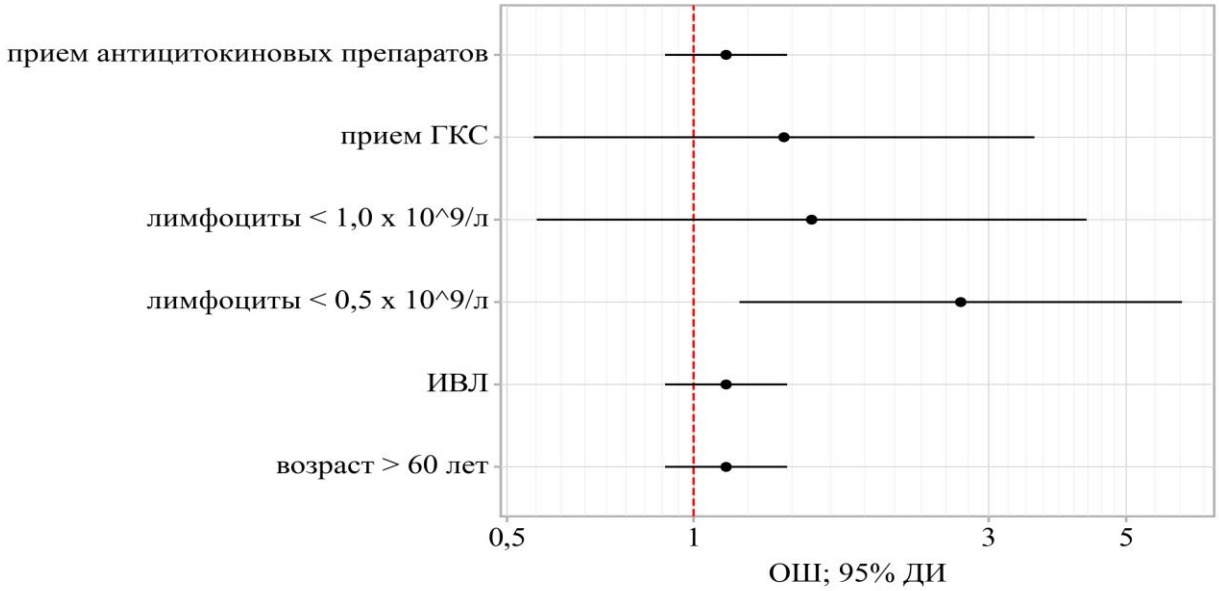


Рисунок 4 – Оценки отношения шансов (ОШ и 95% ДИ) для изучаемых предикторов бактериальных инфекций

При количестве лимфоцитов в периферической крови с порогом отсечения менее 0,5 × 10^9/л вероятность развития бактериальной инфекции увеличивалась в 2,7 раза (AOR – 2,703; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,188 – 6,147; p=0,01). Чувствительность и специфичность модели составили 81,1% и 61,1%, соответственно.

Проведено изучение предикторов летальности при COVID-19. Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности исхода заболевания в зависимости от пола, возраста пациентов, дня болезни при госпитализации, тяжести течения COVID-19, коморбидной патологии, абсолютного числа лимфоцитов в крови, уровня СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера, Н/Л и ЛДГ/Л (рисунок 5).

Клинически значимыми предикторами летального исхода были ферритин > 2200 нг/мл, Д-димер > 3000 нг/мл, Н/Л > 12 и лимфоциты < 0,5×10^9/л (при последнем вероятность исхода возрастала в 3,1 раза: AOR – 3,117; 95% ДИ 1,014 – 9,583; p=0,04). Чувствительность и специфичность модели составили 84,9% и 82,7%, соответственно.

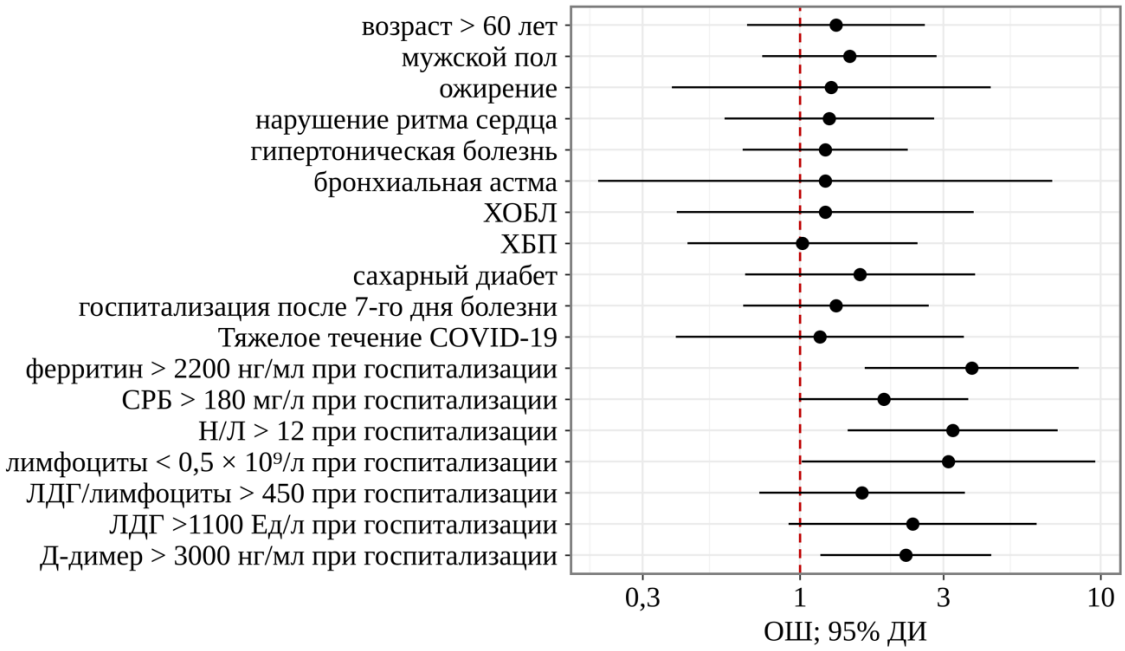


Рисунок 5 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов исхода заболевания

По результатам проведенных исследований установлены ключевые механизмы развития лимфопении у пациентов с COVID-19: активация апоптоза, обусловленная гипервоспалительным иммунным ответом, миграция лимфоцитов в легкие, уменьшение площади белой пульпы селезенки, потребление в процессе тромбообразования (рисунок 6).

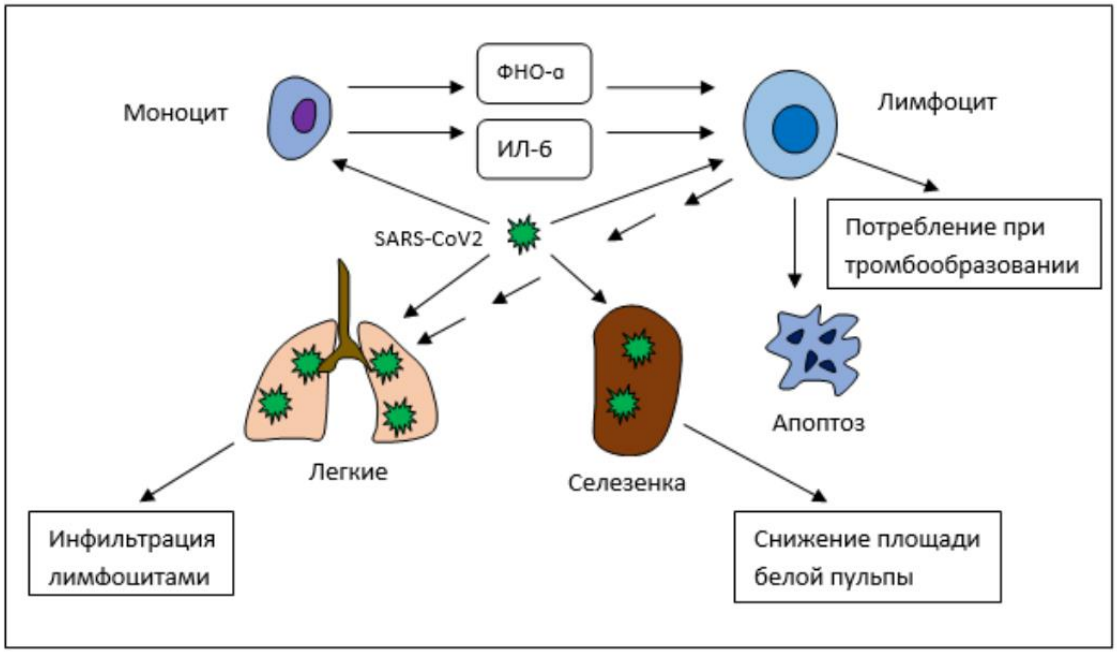


Рисунок 6 – Механизмы лимфопении при COVID-19

ВЫВОДЫ

1. Частота, выраженность и продолжительность лимфопении коррелируют с тяжестью COVID-19. Число лимфоцитов менее $1{,}0\times10^9$/л зарегистрировано у 69% пациентов; медиана числа лимфоцитов при тяжёлом течении была в 1,5 раза ниже, чем при среднетяжёлом. Лимфопения продолжительностью более 7 дней в 1,8 раза чаще отмечалась в группе с тяжёлым течением и неблагоприятным исходом.

2. Лимфопения является фактором риска бактериальных суперинфекций: при уровне лимфоцитов менее $0{,}5\times10^9$/л риск их развития возрастает в 2,7 раза (чувствительность 81,1%, специфичность 61,1%).

3. Острый период COVID-19 сопровождается повышением в крови концентрации провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-2 и ГМ-КСФ. Наиболее выраженный рост концентрации демонстрировал ИЛ-6, медиана которого превышала аналогичный показатель в группе контроля в 122 раза. Установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем провоспалительных маркеров и числом лимфоцитов венозной крови, что указывает на вклад воспалительного ответа в развитие лимфопении. Наиболее сильную связь с лимфопенией демонстрировали индекс нейтрофилы/лимфоциты ($r = –0{,}8$) и уровень ЛДГ ($r = –0{,}6$).

4. Период разгара COVID-19 характеризуется активацией процессов апоптоза лимфоцитов: медиана апоптоза лимфоцитов составила 30%, что в 2,3 раза превышало показатель группы сравнения (13%). Выраженность апоптоза коррелировала с тяжестью заболевания: медиана показателя у пациентов с тяжёлым COVID-19 была в 2 раза выше, чем при среднетяжелых формах, что может указывать на причинно-следственную связь этих явлений.

5. Установлена связь активности тромбообразования (уровень Д-димера) с числом лимфоцитов периферической крови ($r = –0{,}8$), что позволяет рассматривать потребление лимфоцитов в процессе тромбообразования как один из механизмов формирования лимфопении при COVID-19.

6. Тяжелое течение COVID-19 характеризуется перераспределением лимфоцитов в организме – накоплением их в легочной ткани и, соответственно, снижением в селезенке. Установлено, что инфильтрация ткани легкого при тяжелых формах COVID-19 происходит преимущественно за счет увеличения количества CD3+ Т-лимфоцитов, число которых возрастало в 2,8 раза. Площадь Т- и В-зависимых зон белой пульпы селезенки у пациентов, умерших от COVID-19, уменьшалась в 1,7 раза по сравнению с пациентами без COVID-19, что может объяснять дисрегуляцию иммунного ответа и формирование иммуносупрессии.

7. На основе анализа комплекса клинико-лабораторных показателей на ранних сроках COVID-19 разработана прогностическая модель неблагоприятного исхода заболевания. Клинически значимыми предикторами летального исхода являются: уровень ферритина в крови выше 2200 нг/мл, Д-димера более 3000 нг/мл, индекс Н/Л выше 12 и абсолютное количество лимфоцитов менее $0,5\times10^9$/л. У пациентов с уровнем лимфоцитов в крови ниже $0,5\times10^9$/л вероятность летального исхода возрастает в 3,1 раза. Чувствительность модели составила 84,9%, специфичность – 82,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки тяжести течения COVID-19 рекомендуется определение выраженности и продолжительности лимфопении, а также расчёт гематологических индексов. Значение индексов Н/Л > 12 и ЛДГ/Л > 450 повышают вероятность летального исхода.

2. Для прогнозирования риска развития оппортунистических инфекций у пациентов с COVID-19 при госпитализации и в динамике заболевания рекомендуется определение содержания в крови абсолютного количества лимфоцитов. При уровне лимфоцитов $<0,5\times10^9$/л риск увеличивается.

3. При оценке риска неблагоприятного исхода тяжёлого COVID-19 рекомендуется комплексная оценка: абсолютного количества лимфоцитов, уровней СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера, а также индексов Н/Л и ЛДГ/Л.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в продолжении изучения влияния выраженности воспалительных процессов и лимфопении на развитие оппортунистических инфекций у пациентов с COVID-19 и формирование органной дисфункции. Эту модель исследования планируется использовать и при другой актуальной острой респираторной вирусной инфекции – гриппе.

Планируется продолжение исследований, направленных на изучение причин иммуносупрессии при COVID-19 – изучение роли иммуносупрессорных клеток миелоидного происхождения. Аналогичное исследование планируется провести также при тяжелых и осложненных формах гриппа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Евдокимова, А. Э. Влияние ВИЧ-инфекции на тяжесть течения COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов, И. Г. Идрисов // Покровские чтения : сборник тезисов II Ежегодной конференции по инфекционным болезням. – Москва, 2022. – С. 16.
2. Евдокимова, А. Э. Оценка выраженности лимфопении у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, умерших в реанимации, в зависимости от сроков госпитализации, сопутствующей патологии и степени поражения легких на КТ / А. Э. Евдокимова // Покровские чтения : сборник тезисов III Ежегодной конференции по инфекционным болезням. – Москва, 2023. – С. 27–28.
3. Евдокимова, А. Э. Особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. Э. Евдокимова // Белые цветы : сборник тезисов X Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию С. С. Зимницкого. – Казань, 2023. – С. 1019.
4. Евдокимова, А. Э. Роль апоптоза лимфоцитов в развитии лимфопении у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов, С. В. Бойчук // Покровские чтения : сборник тезисов IV Ежегодной конференции по инфекционным болезням. – Москва, 2024. – С. 20–21.
5. Евдокимова, А. Э. Апоптоз лимфоцитов как причина развития лимфопении у пациентов с COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов, С. В. Бойчук // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы XI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. - Краснодар, 2024. – С. 72–73.
6. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин, А. Э. Евдокимова [и др.] // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 2. – С. 77–83.
7. Апоптоз лимфоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Х. С. Хаертынов, С. В. Бойчук, А. Э. Евдокимова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, № 6. – С. 926–935.
8. Евдокимова, А. Э. Результаты морфологических исследований легких и селезенки у пациентов с COVID-19 / А. Э. Евдокимова // Белые цветы : сборник тезисов XII Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 80-летию Победы в Великой Отечественной войне, Казань, 9–11 апреля 2025 г. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2025. – С. 1264–1265.
9. Иммунная дисрегуляция при коронавирусной инфекции COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2025. – Т. 17, № 3. – С. 24–32.

10. Предикторы летальности у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2025. – Т. 9, № 12. – С. 853–859.

11. Цитокиновый профиль у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов, С. В. Бойчук [и др.] // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23, № 6. – С. 39–44.

12. Евдокимова, А. Э. Оценка нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у пациентов с COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XVII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, Москва, 24–26 марта 2025 г. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2025. – С. 77.

13. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025624228 Российская Федерация. База данных "Клинико-лабораторные характеристики пациентов с COVID-19" : заявл. 29.09.2025 : опубл. 03.10.2025 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

14. Морфологические исследования легких и селезенки у пациентов с COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов, И. С. Рагинов // Покровские чтения : сборник тезисов V Ежегодной конференции по инфекционным болезням. – Москва, 2025. – С. 28.

15. Оценка влияния воспаления на выраженность лимфопении при COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XVIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, Москва, 30 марта – 1 апреля 2026 г. – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2026. – С. 54.

16. Евдокимова, А. Э. Влияние лимфопении на развитие вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 / А. Э. Евдокимова, Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин // Практическая медицина. – 2026. – Т. 24, № 4. – С. 159–164.

17. Причины лимфопении у пациентов, умерших от COVID-19 / А. Э. Евдокимова, И. С. Рагинов, Х. С. Хаертынов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2026. – Т. 25, № 4. – С. 35–48.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)
ИЛ – интерлейкин
ИМВП – инфекция мочевыводящих путей
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
ЛДГ/Л – индекс лактатдегидрогеназа/лимфоциты
Н/Л – индекс нейтрофилы/лимфоциты
ОАК – общий анализ крови
СРБ – С-реактивный белок
ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
AOR – скорректированное отношение шансов (adjusted odds ratio)
CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation)
SARS-CoV-2 –коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)
Se – чувствительность
Sp – специфичность