

На правах рукописи

**Москалёва
Юлия Николаевна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) С ДИАРЕЙНЫМ
СИНДРОМОМ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Уфа - 2026

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Хаманова Юлия Борисовна доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Лиознов Дмитрий Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор;

Петров Владимир Александрович - доктор медицинских наук, профессор, Медицинский радиологический научный центр (МРНЦ) им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-образовательным отделом;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Защита состоится «___» _____ 2026 г. в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.004.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.bashgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Хасанова Гузэль Миргасимовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, привела к резкому росту заболеваемости и смертности во всём мире (Печкуров Д. В., 2023; Shafqat A., 2022). Особенностью этого заболевания стало развитие не только респираторных, но и системных проявлений, включая полиорганную дисфункцию, что определяет актуальность совершенствования диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий (Лиюзнов Д. А., 2022; Ojetti V., 2020).

Обнаружено, что коронавирус поражает клетки желудочно-кишечного тракта и способствует избыточному иммунологическому ответу с последующим синтезом цитокинов (IL6, TNF- α , INF- α), запускающих активацию лейкоцитов (Петров В. А., 2021; Vernia F., 2023). Последние, особенно нейтрофилы, вырабатывают кальпротектин (Giuffrè M., 2021; Mori A., 2021), который относят к более чувствительным (93,0%) и специфичным (96,0%) биомаркерам активности процесса при воспалительных заболеваниях кишечника (Ojetti V., 2020).

Кишечник и лёгкие – это взаимосвязанные органы, влияющие на гомеостаз друг друга. Нарушение целостности кишечного барьера вследствие изменения кишечной микробиоты может привести к транслокации вируса SARS-CoV-2 из лёгких в просвет кишечника через кровеносную и лимфатическую системы (Budden K. F., 2017).

В отечественной литературе имеются исследования о применении цитомукопротекторов при острых кишечных инфекциях (Хавкина Д. А., 2020). В ряде публикаций зарубежных учёных сообщается о применении пробиотиков при тяжелых формах COVID-19 инфекции (Chakraborty S., 2022).

Матриксным металлопротеиназам (ММП) принадлежит регулирующая роль практически во всех физиологических и патологических катаболических процессах соединительной ткани. Провоспалительные цитокины и факторы роста могут изменять экспрессию металлопротеиназ и способствовать нарушению клеточного матрикса (Невзорова В. А., 2011; Ueland T., 2020). Таким образом, особую значимость приобретает исследование взаимосвязи между иммунным ответом, воздействием вируса SARS-CoV-2 на клетки кишечника, изменением клеточной проницаемости и клеточного матрикса.

Степень разработанности темы исследования

На сегодня исследован ряд биомаркеров, определяющих прогноз и тяжесть новой коронавирусной инфекции: уровень лимфоцитов, соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, Д-димер, тромбин, иммунный спектр, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ЛДГ, КФК (Голота А. С., 2021; Ahlawat S. A., 2020; Ojetti V., 2020). Матриксные металлопротеиназы нарушают тканевой гомеостаз и активируют воспаление (Василькова Т. В., 2017; D`Avila-Mesquita C., 2021). Часть исследований при COVID-19 была посвящена точечным оценкам провоспалительных маркеров либо анализу множественных факторов, но в экспериментальных моделях (Ардатская М. Д., 2021; Chakraborty C., 2022). Исследования оси «лёгкие – кишечник» при COVID-19 находятся в стадии накопления знаний. Требуется дальнейшее изучение особенностей патогенеза COVID-19, в частности, роли ключевых хемокинов. Результаты исследования позволят оптимизировать терапевтические стратегии и повысить прогностическую точность.

Цель исследования

Выявить клинико-иммунологические особенности, оценить диагностическую значимость маркеров воспаления и эффективность цитомукопротективной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), протекающей с диарейным синдромом.

Задачи исследования

1. Установить клинико-лабораторные и иммунологические особенности COVID-19 инфекции, протекающей с диарейным синдромом.
2. Изучить динамику матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в острый период и период реконвалесценции COVID-19 с диарейным синдромом и выявить её связь с маркерами системного воспаления.
3. Выявить предикторы тяжёлого течения COVID-19 инфекции, протекающей с диарейным синдромом, и оценить их вклад в формирование прогностической модели риска.
4. Определить эффективность цитомукопротективной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), протекающей с диарейным синдромом

Научная новизна исследования

Впервые определено, что уровень фекального кальпротектина (ФКП) коррелирует с длительностью клинических проявлений и тяжестью НКВИ с диарейным синдромом.

Установлена роль матриксной металлопротеиназы-9 в качестве интегрального биомаркера, сопряжённого с риском длительного течения COVID-19. Доказана взаимосвязь уровня матриксной металлопротеиназы-9 с маркерами системного воспаления (С-реактивным белком ($r=0,5$; $p=0,027$), креатинфосфокиназой ($r=0,5$; $p=0,027$), лактатдегидрогеназой ($r=0,5$; $p=0,013$) и фагоцитарной активностью нейтрофилов ($r=-0,5$; $p=0,002$) в период реконвалесценции.

Впервые для когорты пациентов COVID-19 с диарейным синдромом выявлены независимые факторы риска: сочетание повышенного уровня ФКП ОШ 3,86 (95% ДИ 1,88, 7,93; $p=0,0003$) и артериальной гипертензии ОШ 15,24 (95% ДИ 1,83, 126,60; $p=0,0121$) формируют клиническую модель с высокой чувствительностью (88,3%) и специфичностью (70,4%) для прогнозирования среднетяжёлого/тяжёлого течения заболевания.

Доказано, что дополнительным негативным фактором риска COVID-19 с диарейным синдромом выступают фенотипические признаки дисфункции соединительной ткани, которые ассоциированы с большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов ($r=0,78$, $p<0,001$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные исследования расширяют концепции острого инфекционного процесса на примере НКВИ у пациентов с диарейным синдромом, при этом эффективно использован комплекс современных лабораторных подходов, включая метод определения матриксных металлопротеиназ и фекального кальпротектина.

Результаты диссертационной работы позволяют утверждать, что: фекальный кальпротектин и наличие артериальной гипертензии целесообразно использовать для способа прогноза высокого риска среднетяжелого/тяжелого течения НКВИ с диарейным синдромом; мониторинг иммунологических показателей (лимфоцитов, CD4⁺-, CD 8⁺-клеток, фагоцитарной активности нейтрофилов) и ММП-9 в период реконвалесценции помогает выявить пациентов с признаками персистирующего системного воспаления и повышенным риском затяжных симптомов; эффективность терапии с применением цитомукопротекторов при диарее у пациентов с COVID-19 приводит к уменьшению продолжительности диареи в 1,8 раза и снижению системного воспалительного ответа (в 1,7 раза, $p < 0,05$) при отсутствии побочных реакций.

Методология и методы исследования

Исследование основано на анализе литературы по COVID-19 с диарейным синдромом и включает две клинические части. Первая — анализ историй болезни пациентов с подтверждённым COVID-19 (код U07.1), где оценивали уровень фекального кальпротектина, иммунный статус и поражение лёгких с определением сывороточной матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Вторая — оценка эффективности цитомукопротективной терапии при диарейном синдроме.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), протекающая с диарейным синдромом, характеризуется высоким уровнем фекального кальпротектина, выраженными иммунными нарушениями (лимфопения, дефицит Т-лимфоцитов), большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов и более тяжёлым течением заболевания.

2. Матриксная металлопротеиназа-9 в фазу реконвалесценции отражает сохранение системного воспаления и иммунной дисрегуляции и может рассматриваться как маркер персистирующего воспалительного процесса.

3. Повышенный уровень фекального кальпротектина и артериальная гипертензия – независимые факторы риска для среднетяжёлого и тяжёлого течения COVID-19 в сочетании с диарейным синдромом. Фенотипические признаки дисфункции соединительной ткани ассоциированы с большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов.

4. Включение цитомукопротективной терапии в комплексное лечение пациентов с COVID-19 и диарейным синдромом обеспечивает более быстрое купирование диареи, сопровождается снижением выраженности системного воспалительного ответа и характеризуется благоприятным профилем переносимости.

Личное участие автора в исследовании

Автор самостоятельно изучил литературные данные о новой коронавирусной инфекции, разработал концепцию и дизайн исследования, определил цели и задачи работы, а также провел сбор и обработку клинического материала. Лично автором было организовано и проведено ведение первичной медицинской документации по исследованию, включая подписание добровольного информированного согласия, осмотр пациентов с новой коронавирусной инфекцией и лиц из контрольной группы.

Степень достоверности и апробация результатов работы

В диссертационной работе представлены научные выводы и

практические рекомендации, которые базируются на анализе обширного клинико-лабораторного материала. Результаты диссертационного исследования внедрены в инфекционные стационары Свердловской области и используются на кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России для обучения врачей и ординаторов. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням в 2020 г., (г. Санкт-Петербург); Конгрессе инфекционистов Уральского Федерального Округа в 2020 г. (г. Екатеринбург); VII Внеочередном онлайн-конгрессе Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» 19–21 мая 2021 г., (г. Санкт-Петербург); Международной научно-практической конференции «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии» 14.09-15.09.2022 г., (Республика Беларусь, г. Гомель); Международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций», 27-28 октября 2022 г., (г. Уфа); IX Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням 23-25 мая 2023 г., (г. Санкт-Петербург).

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации, в том числе 2 – в международной базе данных Scopus. Разработан «Способ прогнозирования риска среднетяжёлого течения COVID-19 инфекции у пациентов с диарейным синдромом», подана заявка на патент, получена приоритетная справка (ФИПС) № 2026101036 от 20.01.2026.

Объём и структура работы

Диссертация объемом 141 страница включает 26 таблиц и 19 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 99 отечественных и 80 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и материалы исследования

Исследование проведено на кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии (зав. кафедрой д. м. н., проф. А. У. Сабитов) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Отбор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга (главный врач – А. И. Прудков) в период с мая 2021-го по январь 2022 года.

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование, в котором участвовали 164 человека: пациенты с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции (НКВИ) (n=129), состоящие из основной группы (диарея+), n=90, и группы сравнения (диарея-), n=39; пациенты группы контроля (n=35). Контроль № 1 – здоровые доноры, n=25, и контроль № 2 – бактериальные пневмонии, n=10. Во всех группах пациенты отобраны случайным методом из смещённой выборки и были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей патологии (рисунок 1).

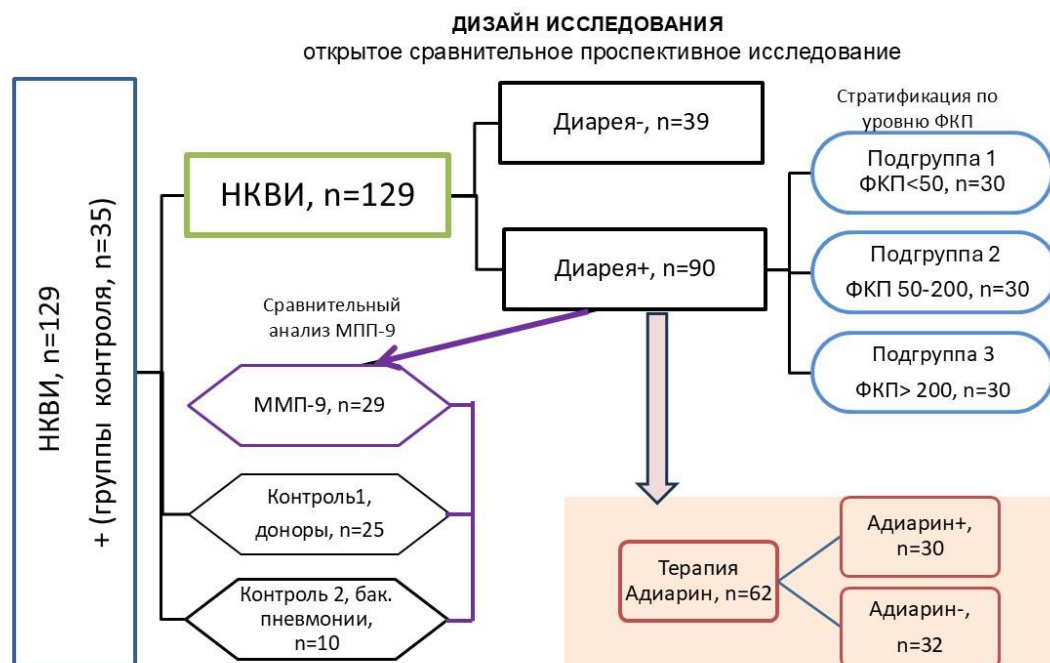


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Рандомизация пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сопровождающейся диарейным синдромом, проводилась на основании уровня фекального кальпротектина (ФКП) и выраженности диарейного синдрома:

1) основная группа (*диарея+*), n=90, имеющая положительный тест на фекальный кальпротектин и симптомы диареи; 2) группа сравнения (*диарея-*), пациенты с отрицательным тестом на фекальный кальпротектин и отсутствием диареи, n=39.

Основная группа была дополнительно стратифицирована по уровню ФКП: подгруппа 1 (n=30): уровень ФКП менее 50 мкг/г, подгруппа 2 (n=30): уровень ФКП 50–200 мкг/г, подгруппа 3 (n=30): уровень ФКП более 200 мкг/г.

Диарейный синдром определялся как ≥ 3 дефекаций/сутки в течение ≥ 2 дней с изменением консистенции стула по Бристольской шкале формы кала (типы 5–7: мягкие комки с неровными краями, кашицеобразный или полностью жидкий водянистый стул без твердых частиц) при отсутствии

патологических примесей (кровь, слизь, гной).

Факторы включения: мужчины и женщины старше 18 лет; подтвержденный лабораторно диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19»; наличие диарейного синдрома.

Факторы исключения: беременность; заболевания опорно-двигательного аппарата; хронические лимфопролиферативные заболевания; ВИЧ-инфекция; онкогематологические заболевания; хронические заболевания почек; аутоиммунные заболевания; острые кишечные инфекции; энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*; острый коронарный синдром; воспалительные заболевания кишечника; опухоли кишечника.

Критерий невключения: отказ от участия в исследовании.

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета МАУ «Городская клиническая больница № 40» (протокол № 2/2020 от 11.12.2020), г. Екатеринбург.

Проведение проспективной части исследования предполагало сравнительный анализ результатов применения двух схем лечения новой коронавирусной инфекции с симптомами диареи в двух группах, сопоставимых по полу, возрасту и значению индекса (Charlson Comorbidity index, CCI): группа «Адиарин+», n=30, участникам которой дополнительно назначался препарат Адиарин – новое противодиарейное средство с противовоспалительным и антибактериальным действием, и группа «Адиарин-», n=32, которая получала базисную терапию (рисунок 2). Препарат прошёл полный цикл экспериментальных и клинических исследований в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения РФ, разрешён к применению, регистрационное удостоверение РЗН – 2017/5412 от 19.07.2021. Адиарин применялся по схеме: по 500 мг за 30 минут до еды 4 раза в день в течение 5 дней.

У всех больных COVID-19 проводился сбор анамнеза заболевания и жизни, эпидемиологического анамнеза, выполнялся объективный осмотр, анализ клинических проявлений и данных лабораторно-инструментального обследования в динамике. Обследование и лечение новой коронавирусной инфекции проводилось согласно «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версии 11–14». Лабораторным подтверждением диагноза служили ПЦР-диагностика и рентгенологическая картина (КТ/РГ ОГК).

Диагностическая процедура фенотипических признаков дисплазии включала комплексный подход, охватывающий детальный анализ анамнеза пациента, тщательную оценку внешних проявлений, согласно «Клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов

(PHMOT) по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани» (Мартынов А.И., 2016). Исследование проводилось при поступлении пациента в инфекционный стационар. Фенотипические признаки синдрома дисплазии соединительной ткани оценивали с помощью модифицированной анкеты по балльной системе. Малые и большие стигмы учитывались по 1 баллу за каждую, висцеральные (как тяжёлые проявления) – по 2 балла.

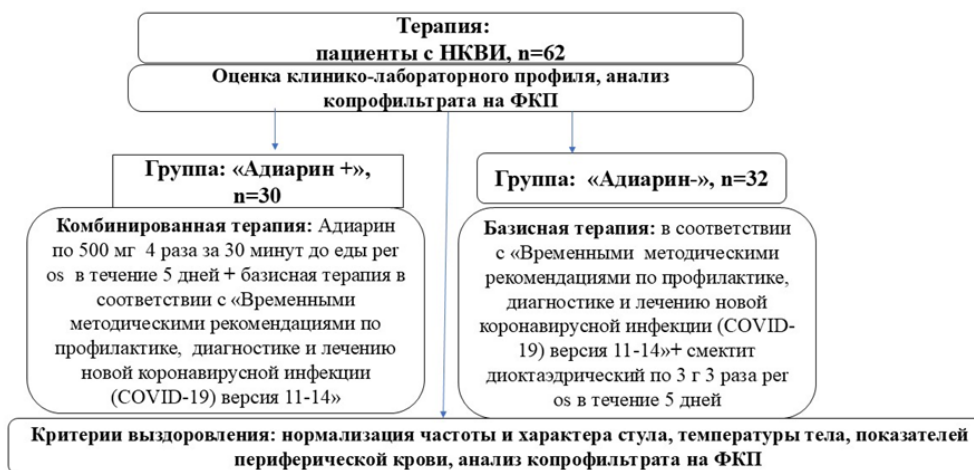


Рисунок 2 – Дизайн цитомукопротективной терапии у пациентов НКВИ с диарейным синдромом

Для количественной оценки выраженности сопутствующей патологии использовался индекс коморбидности Чарльсона (Charlson Comorbidity Index, CCI). Разработан на основе первоначальной шкалы, предложенной в 1987 году М. Чарльсоном и соавторами (Charlson M. E., et al., 1987).

Иммунологическое исследование проводилось на базе ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург (главный врач – д. м. н. Лагерев Ю. Г.). Иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺56) выполняли методом проточной цитофлюорометрии с использованием коммерческих панелей. Количество иммуноглобулинов классов М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965), уровень циркулирующих иммунных комплексов – методом преципитации в 4% ПЭГ-6000 по V. Naskova в модификации Ю.А. Гриневич. Функциональную активность фагоцитов, включая НАДФ-оксидазную систему нейтрофилов, оценивали по стандартным методикам клинической иммунологии.

Определение концентрации кальпротектина в кале было проведено с использованием метода иммунохроматографического анализа «РЭД кальпротектин 50+200», Россия. Исследование проводилось в микробиологической лаборатории ГАУЗ СО «ГКБ № 40». Результаты

оценивались в соответствии с референтными значениями данной тест-системы. В норме концентрация кальпротектина в фекалиях в возрасте старше 4 лет – меньше 50 мкг/г. В рамках комплексного исследования поражения лёгочного матрикса проведено исследование уровня матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Выделены следующие группы: пациенты с вирусной пневмонией на фоне НКВИ с диарейным синдромом (n=29), пациенты с бактериальной внебольничной пневмонией (контрольная № 2, n=10), здоровые доноры (контрольная № 1, n=25), показатели которых были взяты за нормативные значения, уровень ММП-9 составил (167–705 нг/мл), Me 184 (92–216) нг/мл. Количественное определение общей ММП-9 в образцах клеточных культур сыворотки матриксной металлопротеиназы-9 (общая ММП-9), в образцах супернатантов клеточных культур сыворотки бедной тромбоцитами плазмы (Quantikine™ ELISA Human MMP-9 (total) Immunoassay. ЗАО «БиоХимМак», производитель – Китай) проводилось методом иммуноферментного анализа в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ СО «Областной клинический медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», г. Екатеринбург (заведующий – к. м. н. Камаев Е. Ю.).

Методы статистической обработки результатов

Статистический анализ проводился по стандартам доказательной медицины. Использовались методы описательной статистики: для нормально распределённых данных — среднее и стандартная ошибка ($M \pm m$), для остальных — медиана и их процентиля Me (25%–75%). Критерии Стьюдента, Манна – Уитни и Kruskal – Wallis применялись для определения статистической значимости различий средних и медиан, для долей — χ^2 -квадрат Пирсона. Корреляции визуализировались с помощью тепловых карт (R), прогностическая значимость оценивалась ROC-анализом (Receiver Operator Characteristic), а влияние факторов на тяжесть НКВИ — бинарной логистической регрессией с расчётом ОШ и 95% ДИ. Данные обрабатывали с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Статистическая значимость различий оценивалась на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции у пациентов основной группы отличалась выраженным полиморфизмом проявлений. У подавляющего большинства пациентов (99%) была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, сопровождающаяся острой

дыхательной недостаточностью. Температурная реакция достигала $38,8^{\circ}\text{C}$, что свидетельствовало о высокой активности инфекционного процесса. Катаральные симптомы со стороны респираторного тракта сочетались с выраженными желудочно-кишечными расстройствами и явлениями инфекционного токсикоза. Клинический анализ пациентов основной группы выявил несколько особенностей. Наиболее часто встречающимися симптомами в этой группе были слабость (100%), дыхательная недостаточность (100%), лихорадка (97,8%) и кашель (96,7%). В ходе данного исследования было выявлено различие в медианах продолжительности лихорадочного, катарального, интоксикационного синдромов, острой дыхательной недостаточности между двумя группами ($p_{o-c}=0,0237$, $p_{o-c}=0,0023$, $p_{o-c}=0,0082$, $p_{o-c}=0,0051$ соответственно) (рисунок 3). Диарейный синдром в основной группе наблюдался у 100% пациентов, который характеризовался жидким, водянистым стулом без наличия патологических примесей в течение четырёх дней, с частотой от трёх до пяти дефекаций в сутки. Лабораторные показатели отражали системность воспалительного процесса. Выявлено снижение уровня моноцитов в 1,8 раза ($p < 0,05$) и нейтрофилов в 1,3 раза ($p < 0,05$) в основной группе по отношению к группе сравнения. Отмечено значительное повышение уровня СРБ как в острой фазе заболевания (в 2,4 раза), так и в период реконвалесценции (в 2,6 раза). Уровень ЛДГ увеличивался в 1,2 раза, а КФК – в 1,5 раза ($p < 0,05$).

В группе с диарейным синдромом у 56,7% пациентов отмечалась сатурация ниже 95%. В группе сравнения этот показатель регистрировался лишь у 5,2% пациентов, $\chi^2=18,318$, $p < 0,001$.

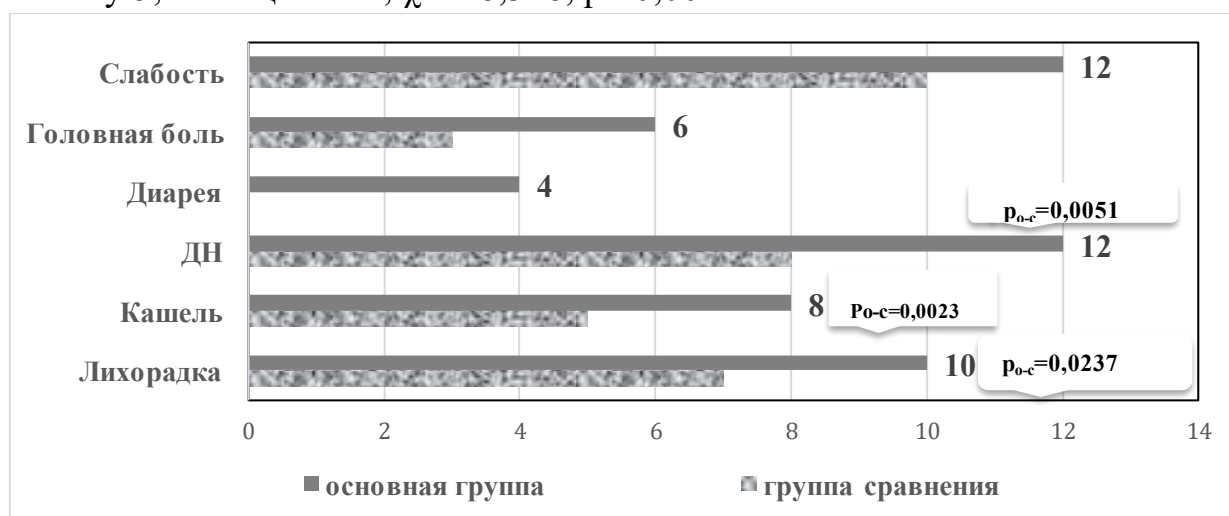


Рисунок 3 – Продолжительность симптомов НКВИ в двух группах, медианы

Разделение пациентов основной группы по уровню фекального кальпротектина позволило выявить следующие клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 с диарейным синдромом: у пациентов с

уровнем ФКП >200 мкг/г (подгруппа 3) зарегистрирована достоверно более высокая частота среднетяжелых форм заболевания (96,7% против 51,3% в группе сравнения, $p=0,0002$). Продолжительность основных симптомов в этой группе существенно превышала показатели сравнения: лихорадка сохранялась 14 (11–17) дней против 7 (6–11) дней ($p<0,0001$), диарейный синдром – 8,5 (7–10) дней против 3 (0–4) дней ($p<0,0001$), дыхательная недостаточность – 12,5 (11–15) дней против 8 (3–11) дней ($p=0,0001$) (рисунок 4).

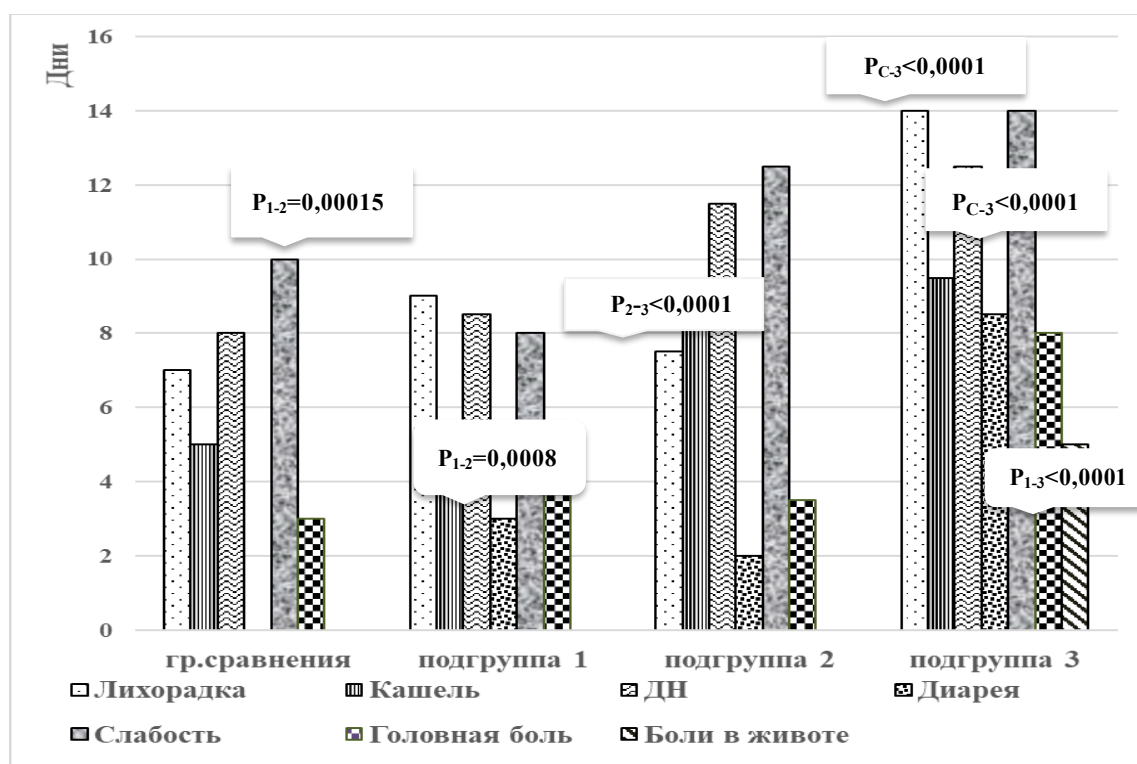


Рисунок 4 – Продолжительность симптомов при НКВИ и уровень ФКП, медианы

По данным лучевой диагностики, интерстициальные изменения лёгочной ткани, захватывающие 25–50% объёма, отмечались у 46,7% пациентов с диареей и высоким уровнем ФКП, тогда как в группе без кишечных проявлений – лишь у 5,1% ($p < 0,0001$). Факты свидетельствуют: кишечное воспаление не является изолированным процессом, а тесно связано с лёгочным поражением и характеризует системное течение COVID-19.

Обнаруженная ассоциация между интестинальным и респираторным воспалением позволяет выдвинуть гипотезу о вовлечении механизмов оси «кишечник – лёгкие» (gut-lung axis), которая реализуется через дисрегуляцию системного иммунного ответа (Budden K. F., 2017).

В рамках проверки гипотезы была проведена оценка динамики клеточного звена иммунитета у пациентов с различным уровнем фекального кальпротектина (ФКП). В подгруппе с высоким уровнем ФКП (>200 мкг/г) при

первичном обследовании выявлена наиболее выраженная лимфопения – 1,16 (0,85-1,53) $\times 10^9/\text{л}$, что ниже, чем в группе сравнения (1,45 (1,05-1,75) $\times 10^9/\text{л}$; $p=0,0432$). Несмотря на общую положительную динамику в ходе заболевания, прирост лимфоцитов в этой подгруппе оказался минимальным (1,20 (0,77-1,56) $\times 10^9/\text{л}$; $p=0,015$) по отношению к группе сравнения (1,56 (1,12-1,80) $\times 10^9/\text{л}$; $p<0,0001$) (рисунки 5, 6).

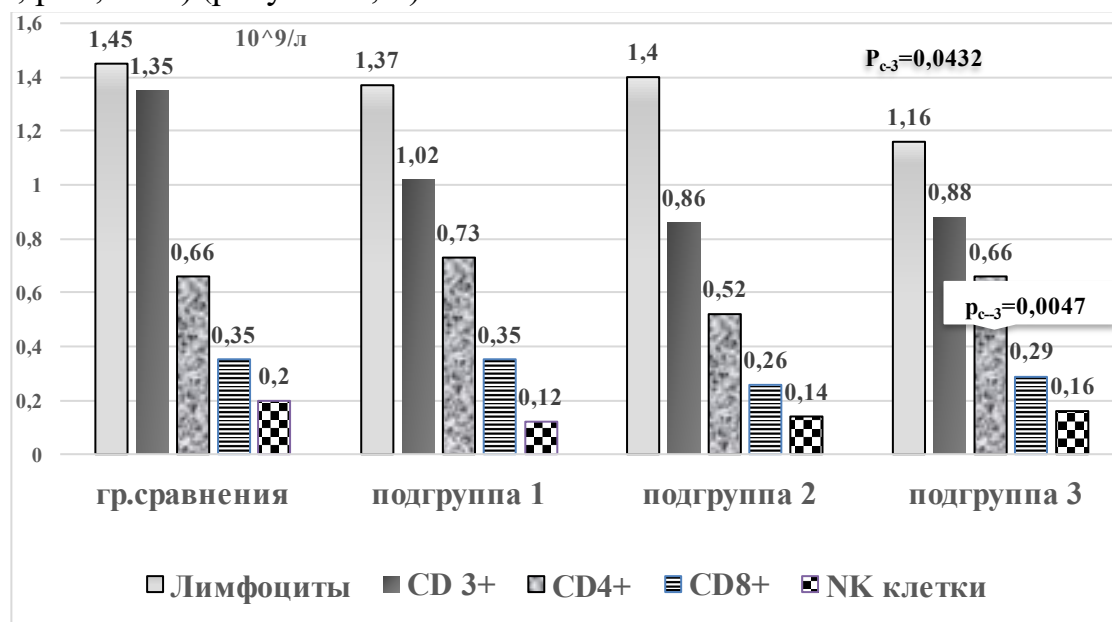


Рисунок 5 – Показатели клеточного иммунитета и ФКП, острый период, медианы

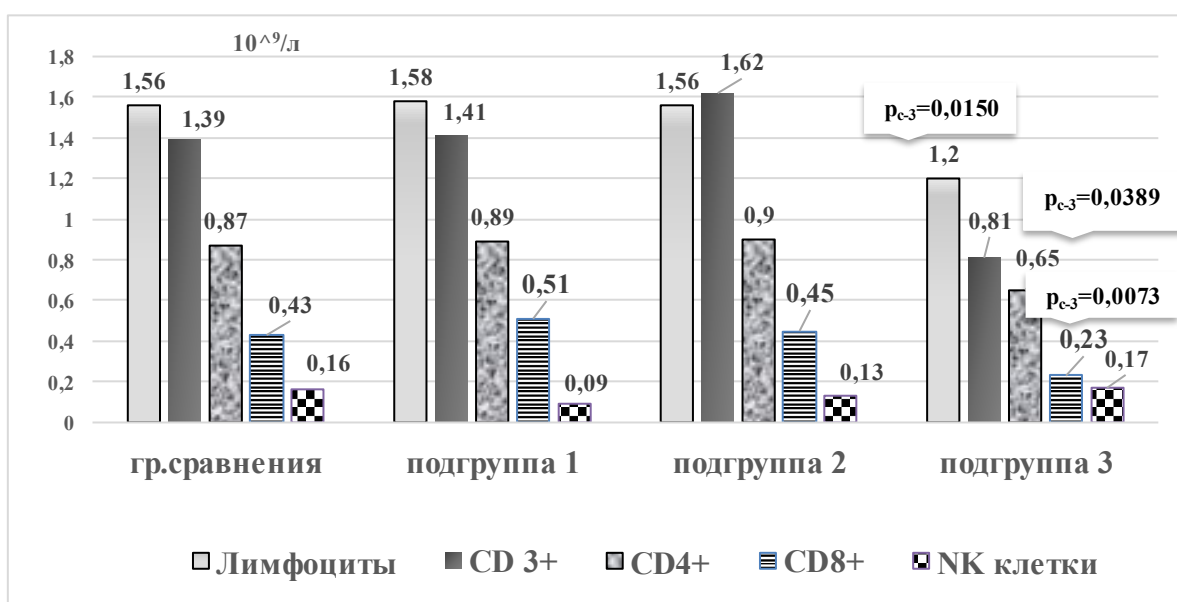


Рисунок 6 – Показатели клеточного иммунитета и ФКП, период реконвалесценции, медианы

Содержание CD3⁺-лимфоцитов при первом исследовании не различалось между группами ($p=0,1247$), однако к моменту реконвалесценции выявлены межгрупповые различия ($p=0,0389$): повышение CD3⁺ наблюдалось

при ФКП <50 мкг/г и 50-200 мкг/г (до $1,41 (0,92-1,79) \times 10^9/\text{л}$ и $1,62 (1,02-1,79) \times 10^9/\text{л}$ соответственно), тогда как при ФКП >200 мкг/г уровень оставался низким ($0,81 (0,59-1,40) \times 10^9/\text{л}$) (рисунок 6).

Аналогичные особенности отмечены для CD4⁺-лимфоцитов: в группе сравнения их содержание увеличилось с $0,66 (0,45-0,94)$ до $0,87 (0,61-1,27) \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,0001$), в то время как у пациентов с высоким уровнем ФКП изменений не наблюдалось ($0,66 (0,46-0,92) \rightarrow 0,65 (0,44-0,88) \times 10^9/\text{л}$; $p=0,0135$) (рисунки 5 и 6).

В динамике CD8⁺-лимфоцитов выявлены разнонаправленные сдвиги: в группе сравнения регистрировался прирост показателя ($0,35 (0,25-0,48) \rightarrow 0,43 (0,29-0,56) \times 10^9/\text{л}$; $p<0,0001$), тогда как при ФКП >200 мкг/г – снижение ($0,29 (0,18-0,44) \rightarrow 0,23 (0,16-0,47) \times 10^9/\text{л}$; $p<0,0001$). Межгрупповые различия во втором исследовании были статистически значимы ($p=0,0073$) (рисунок 6).

Уровень NK-клеток оставался сниженным во всех группах, достигая минимальных значений при ФКП <50 мкг/г ($0,09 (0,06-0,16) \times 10^9/\text{л}$). Различия были значимыми как при первом обследовании ($p=0,0047$), так и в динамике ($p=0,0017$) (рисунки 5 и 6).

Корреляционный анализ подтвердил связь между уровнем ФКП и показателями клеточного иммунитета: выявлены отрицательные корреляции с количеством CD3⁺- ($r = -0,42$; $p=0,0389$) и CD4⁺-лимфоцитов ($r = -0,39$; $p=0,0817$).

Таким образом, высокий уровень фекального кальпротектина ассоциировался с более выраженными нарушениями клеточного иммунитета у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и диарейным синдромом. У больных с ФКП >200 мкг/г сохранялись лимфопения, дефицит CD8⁺- клеток и отсутствие восстановления CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, что указывает на глубокое угнетение адаптивного иммунного ответа, вероятно, связанное с системным воспалением и поражением кишечного эпителия вирусом. Снижение числа NK-клеток во всех группах может отражать истощение эффекторного звена врождённого иммунитета при более тяжёлом течении COVID-19.

Уровень системного воспаления коррелировал с показателями ФКП ($r=+0,83$, $p <0,001$). В группе с выраженным кишечным воспалением частота повышенного СРБ (>50 мг/л) составляла 63,3% против 18% в сравнении ($p=0,0404$), отношение шансов для этой ассоциации достигло 7,77 (95% ДИ 3,45, 17,50; $p<0,0001$). В период реконвалесценции нормализация СРБ у данных пациентов не происходила ($p <0,05$).

Таким образом, высокий уровень ФКП ассоциирован с выраженными изменениями клеточного иммунитета, включая лимфопению и дефицит

основных субпопуляций Т-лимфоцитов. Показатели СРБ и ФКП демонстрируют параллельное нарастание по мере увеличения воспалительной активности, что подтверждает связь между кишечным и системным воспалением. Пациенты с ФКП > 200 мкг/г (подгруппа 3) характеризуются наиболее неблагоприятным клинико-лабораторным профилем.

Ассоциативная связь между уровнем субпопуляций CD4⁺-лимфоцитов и риском развития диареи у пациентов с НКВИ определялась с применением ROC-анализа. Значение «оптимального порога отсечения» уровня CD4⁺-лимфоцитов составило $0,85 \times 10^9$ /л. AUC (Area Under the ROC Curve, площадь под кривой) = 0,75 (95% ДИ 0,64, 0,85; $p < 0,001$). Установлено, что у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее $0,85 \times 10^9$ /л вероятность развития диареи в 6,44 раза выше, чем у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов более $0,85 \times 10^9$ /л.

По данным научных источников установлено, что патогенетической основой при новой коронавирусной инфекции является повреждение лёгочной ткани за счёт активной инфильтрации и пролиферации лейкоцитарных клеток, таких как нейтрофилы и лимфоциты, в альвеолярные структуры лёгких (Пугач В. А., 2019; Смирнов В. С., 2020; Голота А. С., 2021; Осипова О. А., 2023; Shafqat A., 2022). ММП-9, как наиболее индуцируемый фермент семейства металлопротеиназ, демонстрирует значительное повышение своей экспрессии под воздействием ряда факторов. Одним из ключевых механизмов такой активации является миграция лейкоцитов через эндотелиальный монослой в область базальной мембраны сосудов, что инициирует каскад иммуновоспалительных реакций. Активация Т-клеточного звена иммунной системы с последующей секрецией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины, выступает центральным звеном регуляции воспалительного ответа и определяет его локализацию преимущественно в лёгочной ткани (Ueland T., 2020; D'Avila-Mesquita C., 2021). Для оценки степени поражения лёгочного матрикса были проанализированы показатели 64 пациентов, которые были разделены на три группы: первая (n=29) – вирусные пневмонии на фоне НКВИ с диарейным синдромом, вторая (n=10) – бактериальные пневмонии и группа здоровых доноров (n=25). В остром периоде заболевания медиана ММП-9 у пациентов с вирусными пневмониями (группа 1, n=29) составила 377 (166–578) нг/мл. У больных внебольничными пневмониями (группа 2, n=10) уровень ММП-9 был сопоставимым – 416,5 (308,0–429,0) нг/мл. Существенных различий между группами не наблюдалось ($p=0,9743$), что указывает на аналогичный характер активации протеолитического компонента воспалительного процесса независимо от этиологии заболевания. При сопоставлении с нормативными данными здоровых доноров уровень

ММП-9 был значительно выше, как при вирусном, так и при бактериальном характере воспаления ($p=0,001$ и $p=0,004$ соответственно).

В период реконвалесценции наблюдалось снижение концентрации ММП-9 у пациентов как с вирусными, так и с внебольничными пневмониями. В первой группе медианные значения составили 266 (102–462) нг/мл, во второй – 311,5 (198,0–509,0) нг/мл. При этом межгрупповые различия оставались статистически незначимыми ($p=0,4401$). Для сопоставления был проанализирован уровень ММП-9 у здоровых доноров ($n=25$), медианное значение которого составило 184 (92–216) нг/мл. Отмечалась тенденция к снижению уровня ММП-9 в динамике заболевания, что, возможно, отражало постепенное восстановление баланса между протеазами и их ингибиторами после перенесённого воспалительного процесса. При вирусных и бактериальных пневмониях в период реконвалесценции уровень ММП-9 снижался, но не достиг показателя нормативных значений здоровых доноров. Корреляционный анализ показал, что у пациентов с НКВИ, протекающей с диарейным синдромом, наблюдалась Т-клеточная кооперация (лимфоциты и $CD4^+$ ($r = +0,7$; $p=0,0001$), $CD8^+$ ($r = +0,8$; $p=0,0001$) на фоне высокого уровня ММП-9 и угнетения фагоцитарного звена иммунитета (ММП-9 и ПАН ($r=-0,5$, $p=0,002$)). Возможно, это увеличивает прогрессирование заболевания (рисунок 7).

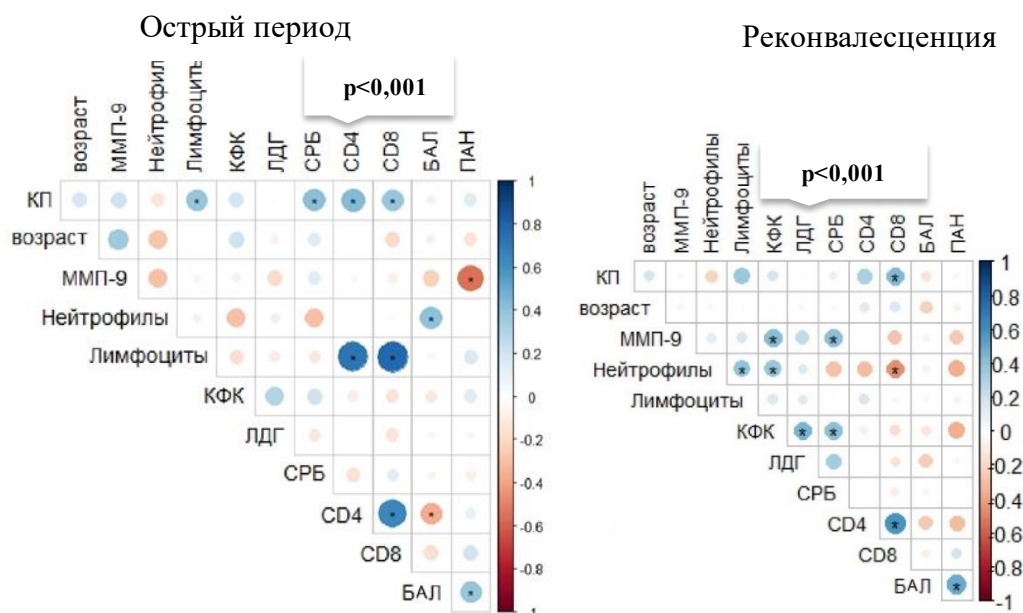


Рисунок 7 – Матрицы корреляций ММП-9

Примечание: $p < 0,05^*$, (на оси Y значения сверху вниз от положительной до отрицательной связи, звездочка в центре означает статистическую значимость)

Данный факт свидетельствует о том, что протеолитическая активность ММП-9 не только опосредует повреждение тканей, в частности, лёгочной, но и вносит вклад в иммуносупрессию врожденных механизмов защиты.

В ранний период реконвалесценции (рисунок 7) сохраняющийся

повышенный уровень ММП-9 коррелировал с уровнем С-реактивного белка и креатинфосфокиназы ($r=+0,5$ соответственно, $p=0,027$). Кроме того, обнаружены положительные корреляции между уровнями КФК и ЛДГ ($r=+0,5$, $p=0,013$), на фоне увеличения функциональной активности фагоцитов ($r=+0,5$, $p=0,006$). Не исключено, что уровень ММП-9 поддерживал резидуальное воспаление и повреждение тканей в периоде клинического выздоровления. Проведенное исследование показывает, что концентрация матриксной металлопротеиназы-9 остается повышенной, несмотря на нормализацию традиционных биомаркеров системного воспаления при НКВИ, а в период реконвалесценции сохраняет связь с маркерами тканевого повреждения (СРБ, КФК, ЛДГ). Это подтверждает значение ММП-9 как раннего диагностического и прогностического биомаркера. В течение двух лет катамнеза после перенесённого COVID-19 риск повторного развития пневмонии у данной группы пациентов был выше в 3,9 раза – ОШ 3,9 (95% ДИ 1,20,16,40; $p<0,001$).

Концепция мультиморбидности представляет собой комплексный подход, включающий анализ не только основного заболевания, но и сопутствующих фоновых состояний (Драпкина О. М., 2019). Был проведен анализ фоновой патологии, влияющей на течение COVID-19 инфекции. Важно отметить, что в условиях патологии соединительной ткани наблюдается нарушение структурно-функциональной целостности органов и тканей, что значительно снижает их резистентность к инфекционным агентам и затрудняет адаптационные процессы в организме (Глотов А. В., 2011; Ильина И. Ю., 2011; Конюшевская А. А., 2012). Среди больных НКВИ с диареей продолжительность острого периода заболевания была связана с количеством соединительнотканых диспластических проявлений ($r=0,78$; $p<0,001$). Пациенты с максимальным количеством соединительнотканых стигм (4–8) переносили заболевание дольше. Медиана длительности госпитализации подгруппы 3 с высоким уровнем ФКП соответствовала 11,0 (9,0–16,0) дням. В группе сравнения этот показатель был равен 7,0 (7,0–8,0) дням, $p<0,0001$.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа наибольшее значение отношения шансов – ОШ 27,04 (95% ДИ 3,47, 210,98; $p=0,0019$) было выявлено для артериальной гипертензии.

Для построения итоговой прогностической модели был применен метод многофакторного логистического регрессионного анализа, включающий различные комбинации переменных, продемонстрировавших статистическую значимость в однофакторном анализе (четыре двухфакторных и две трехфакторных) с оценкой качества классификации (Se, Sp) (таблица 1). Наибольшую клиническую значимость продемонстрировала модель 1,

включающая два независимых предиктора: уровень фекального кальпротектина (ФКП) и наличие артериальной гипертензии (АГ). Данная модель показала значимые ассоциации с исходом инфекции: повышение уровня ФКП на одну градацию было ассоциировано с увеличением вероятности среднетяжелого и тяжелого течения заболевания в 3,86 раза – ОШ 3,86 (95% ДИ 1,88, 7,93; $p=0,0003$), а наличие артериальной гипертензии увеличивало риск в 15,24 раза – ОШ 15,24 (95% ДИ 1,83, 126,60; $p=0,0121$). Наилучшее качество классификации (84,5%) показала модель 1 с включением двух предикторов: уровня ФКП и АГ. Остальные представленные модели также имеют хорошее общее качество (81,4–84,5%), но более низкую специфичность (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5	Модель 6
Предиктор 1	ФКП	ФКП	ФКП	ФКП	ФКП	признаки дисплазии (сумма)
ОШ, 95% ДИ	3,86 [1,88–7,93]	2,67 [0,70–10,16]	4 [2,05–7,80]	4,93 [2,27–10,72]	3,64 [1,76–7,54]	1,67 [1,27–2,20]
p-значение	0,0003*	0,1489	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
Предиктор 2	АГ	АГ	СРБ	КТ ОГК, %	АГ	АГ
ОШ, 95% ДИ	15,24 [1,83–126,60]	15,72 [1,89–131,15]	1,01 [0,99–1,04]	0,98	15,12 [1,82–125,75]	16,84 [2,06–137,87]
p-значение	0,0121*	0,0113*	0,2081	0,4222	0,0124*	0,0089*
Предиктор 3	–	признаки дисплазии (сумма)	–	–	СРБ	–
ОШ, 95% ДИ	–	1,18 [0,70–1,99]	–	–	1,02 [0,99–1,04]	–
p-значение	–	0,5362	–	–	0,2199	–
Se	88,24	88,24	92,16	92,16	91,18	86,27
Sp	70,37	66,67	48,15	40,74	59,26	66,67

Для оптимизации терапевтической тактики у пациентов с НКВИ, протекающей с диарейным синдромом, применялся курс цитомукопротективной терапии. Пациенты с НКВИ были разделены на 2

группы: «Адиарин+» (n=30), получавшие в комплексной терапии Адиарин, и «Адиарин-» (n=32), которой не назначался в комплексной терапии цитомукопротектор Адиарин. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу коморбидности, исходной частоте диарейного синдрома ($\chi^2=0,090$, $p=0,764$) и по уровню концентрации фекального кальпротектина в копрофильtrate – $150,2\pm 55$ мкг/г. Пациенты в двух группах получали идентичную базисную терапию: противовирусную, патогенетическую, симптоматическую в соответствии с «Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19», версии 11–14. Цитомукопротектор Адиарин (МНН – желатина таннат) назначался по схеме: внутрь по 500 мг за 30 минут до еды через каждые 6 часов в течение 5 дней. Терапия оказала положительное влияние на клинико-лабораторные показатели. В отличие от группы с базисной терапией выраженность диарейного и интоксикационного синдромов была ниже в 1,8 раза, воспалительного синдрома – в 1,7 раза, а показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) уменьшился в 1,2 раза ($p=0,0482$). Отмечалась тенденция к увеличению содержания CD8⁺-лимфоцитов в 1,4 раза ($p=0,0605$) без зарегистрированных побочных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости. После курса терапии препаратом Адиарин в группе «Адиарин+» у 67,5% был отрицательный результат на фекальный кальпротектин, у 28,7% – слабоположительный, у 3,8% – положительный. В группе «Адиарин-» – у 26,5% отрицательный, у 42,3% слабоположительный, у 31,2% положительный ($\chi^2=9,619$, $p=0,002$). Эти данные подтверждают эффективность применения Адиарина у пациентов с НКВИ с синдромом диареи.

ВЫВОДЫ

1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), протекающая с диарейным синдромом, характеризуется высоким уровнем фекального кальпротектина, выраженными иммунными нарушениями (лимфопения, дефицит Т-лимфоцитов), большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов и более тяжёлым течением заболевания.

2. В период реконвалесценции выявлена значимая положительная корреляция ММП-9 с С-реактивным белком ($r=0,5$; $p=0,027$), креатинфосфокиназой ($r=0,5$; $p=0,027$) и лактатдегидрогеназой ($r=0,5$; $p=0,013$), а также обратная корреляция с показателями фагоцитарной активности нейтрофилов ($r=-0,5$; $p=0,002$), что подтверждает роль ММП-9 как маркера персистирующего воспаления и иммунной дисфункции.

3. Независимыми предикторами среднетяжёлого/тяжёлого течения COVID-19 при наличии диарейного синдрома являются: повышение уровня

ФКП – ОШ 3,86 (95% ДИ 1,88, 7,93; $p=0,0003$) и артериальная гипертензия – ОШ 15,24 (95% ДИ 1,83, 126,60; $p=0,0121$), которые формируют клиническую модель с чувствительностью 88,3% и специфичностью 70,4%. Дополнительный фактор риска COVID-19 с диарейным синдромом – фенотипические признаки дисфункции соединительной ткани, которые ассоциированы с большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов ($r=0,78$, $p < 0,001$).

4. Цитомукопротективная терапия пациентов с диарейным синдромом при COVID-19 уменьшала выраженность диареи в 1,8 раза по сравнению с группой, получающей базисную терапию, а также снижала системный воспалительный ответ (в 1,7 раза, $p < 0,05$) при отсутствии побочных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Материалы, полученные в процессе выполнения данного исследования, позволят врачам первичного звена здравоохранения и врачам инфекционистам на амбулаторном этапе:

1) определить показания для госпитализации в стационар при верифицированном диагнозе новая коронавирусная инфекция (COVID-19), наличии артериальной гипертензии и симптомах диареи;

2) рекомендовать при среднетяжелом/тяжёлом течении для коррекции базисной терапии COVID-19 назначение препарата ®Адиарин в дозе 500 мг каждые 6 часов до полного регресса клинических симптомов (при наличии диарейного синдрома с длительностью более 3-5 дней и уровня ФКП >100 мкг/г. На уровне инфекционного стационара:

3) проводить мониторинг уровня лимфоцитов, $CD4^+$, $CD8^+$ субпопуляций, фагоцитарной активности нейтрофилов, ММП-9 для выявления пациентов с персистирующим системным воспалением в периоде реконвалесценции COVID-19 с диарейным синдромом для определения необходимости пролонгированного наблюдения.

Список работ по теме диссертации

1. Москалёва Ю. Н. Клинические особенности течения инфекционного процесса при вирусно-бактериальных диареях на фоне дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова // Журнал инфектологии. – 2020. – Т.12, №2 (Прил. 1). – С. 86.

2. Клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, П. Л. Кузнецов, Р. С. Галеев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т.20, №6. – С. 75–81.

3. Москалёва Ю. Н. Исследование особенностей иммунного ответа у пациентов с COVID-19 на фоне дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова // Сборник тезисов XI Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Внутренние болезни в 2021 году. Уроки пандемии». – Казань, 2021. – С. 26.

4. Москалёва Ю. Н. Воспаление кишечника у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на фоне дисплазии соединительной ткани. / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, А. У. Сабитов // Современная медицина: традиции и инновации: материалы конференции с международным участием. – Душанбе, 2022. – Т.2. – С. 163–165.

5. Москалёва Ю. Н. Поражение желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, А. У. Сабитов // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4 (Прил.1). – С. 71.

6. Поражение кишечника у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID–19) на фоне дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, А. В. Чащина, Л. А. Шмальц // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2022. – С. 2000–2006.

7. Маркеры местного и системного воспаления при диарейном синдроме при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А. У. Сабитов, Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2023. – Т. 31, № 10. – С. 62–70.

8. Москалёва Ю. Н. Оценка интестинального воспаления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Москалёва, А. У. Сабитов, Ю. Б. Хаманова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – LXXXIV Ежегодная итоговая научно-практическая конференция студентов и молодых учёных с международным участием 2023: сборник тезисов LXXXIV научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2023. – С. 80–81.

9. Москалёва Ю. Н. Эффект цитомукопротективной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, А. У. Сабитов // Материалы XV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – М., 2023. – С.152.

10. Опыт применения желатина танната в комплексной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, А. В. Чащина [и др.] // Лечащий врач. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 53-58.

11. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с COVID -19 / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, С. А. Нахратова, В. А. Прядеина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2023. – С. 1389-1394.

12. Динамика уровня матриксной металлопротеиназы-9 при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А. У. Сабитов, Ю. Б. Хаманова, Ю. Н. Москалёва [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2024. – Т.69, №7-8. – С. 30-36.

13. Москалёва Ю. Н. Опыт применения триазавирина в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова, М. Д. Медведева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург: УГМУ, 2024. – Т. 1. – С. 818–822.

14. Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / Ю. Б. Хаманова, Т. А. Фрайфельд, К. Р. Муллагалиева, Ю. Н. Москалёва [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 129–140.

15. Сравнительная оценка эффективности препаратов противовирусной терапии среднетяжелой формы COVID-19 при разных сроках назначения препаратов / А.У Сабитов, П. Л. Кузнецов, А.С. Кузнецова, Ю. Б. Хаманова, Ю.Н. Москалёва // Инфекционные болезни. – 2026. –Т 24, №1. – С. 29–36.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

КФК – креатинфосфокиназа

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ММП – металлопротеиназа

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

РГ – рентгенографическое исследование

СРБ – С-реактивный белок

ФКП – фекальный кальпротектин

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года

CD3+ – рецептор, определяющий Т-лимфоциты

CD4+ – рецептор, определяющий Т-хелперы

CD8+ – рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты

НК – натуральные киллеры

SARS-CoV-2 – коронавирус острого респираторного синдрома-2

Москалёва Юлия Николаевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)
С ДИАРЕЙНЫМ СИНДРОМОМ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук