



ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А.Э. Евдокимова¹, Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, И.С. Рагинов^{1,2}

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Казанский федеральный университет (Институт фундаментальной медицины), Казань, Россия

Immune dysregulation in coronavirus infection COVID-19

A.E. Evdokimova¹, Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, I.S. Raginov^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Kazan Federal University (Institute of Fundamental Medicine and Biology), Kazan, Russia

Резюме

Иммунная дисрегуляция является одной из ключевых причин развития тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19. Иммунный ответ при COVID-19 характеризуется активацией клеток врожденного иммунитета с ростом в крови провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов-1, -6, -8, нейтрофилов, С-реактивного белка и ферритина. С синдромом «цитокинового шторма» ассоциируется дисфункция различных органов у пациентов с COVID-19, в том числе развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

Другим клинически значимым проявлением дисрегуляции иммунного ответа при COVID-19 является лимфопения, один из ключевых предикторов развития тяжелых форм заболевания и неблагоприятного исхода. Одной из основных причин лимфопении у пациентов с COVID-19 является активация апоптоза лимфоцитов. Клиническое значение апоптоза лимфоцитов при тяжелых формах COVID-19 ассоциируется с риском формирования иммуносупрессии и развития вторичных инфекционных заболеваний. Развитие иммуносупрессии при тяжелых формах COVID-19 подтверждается результатами патоморфологических исследований, демонстрирующих снижение количества лимфоцитов в лимфоидной ткани. Еще одна значимая причина лимфопении — миграция лимфоцитов из крови в легкие. Постмортальные исследования легких пациентов, умерших от COVID-19, демонстрируют признаки лимфоцитарной инфильтрации. Еще одной причиной лимфопении может быть нарушение лимфопозза вследствие вирус-индуцированного поражения предшественников лимфоцитов в костном мозге и тимусе. У пациентов с COVID-19 наблюдается значительное снижение образования Т-клеток тимуса. Снижение функции тимуса может усугубить лимфопению у пациентов с COVID-19 в острой фазе и увеличить время, необходимое для восстановления количества циркулирующих Т-клеток.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, иммунная дисрегуляция, лимфопения.

Abstract

Immune dysregulation is one of the main causes of severe coronavirus infection COVID-19. The immune response in COVID-19 is characterized by the activation of innate immune cells and elevated levels of pro-inflammatory cytokines in the blood (tumor necrosis factor alpha, interleukins-1, -6, -8), neutrophils, C-reactive protein and ferritin. Organ dysfunction, including acute respiratory distress syndrome, is associated with cytokine storm. Another important sign of immune dysregulation is lymphopenia, one of the key predictor of the development of severe COVID-19 and poor outcome. One of the main causes of lymphopenia in patients with severe COVID-19 is apoptosis of lymphocytes. The increased proinflammatory cytokines play a critical role in the induction of lymphocytes apoptosis and lymphopenia. The clinical role of lymphocytes apoptosis in COVID-19 is associated with the immunosuppression and the opportunistic and secondary infectious diseases. The immunosuppression in severe COVID-19 is confirmed by the results of morphological studies demonstrating the depletion of lymphocytes in lymphoid tissue. Next important cause of lymphopenia is lymphocyte sequestration in the lungs. Postmortem studies of the lungs of patients died from COVID-19 show the lymphocytic infiltration. Additionally, lymphopenia may result from impaired lymphopoiesis due to virus-induced damage to lymphocyte precursors in the bone marrow and thymus. In COVID-19 patients, there is a significant reduction in the production of T-cells in the thymus. The decreased thymic function may exacerbate lymphopenia in patients during the acute phase of COVID-19 and prolong the time required for the recovery of circulating T-cell counts.

Key words: coronavirus infection COVID-19, immune dysregulation, lymphopenia.

Введение

Мы все были свидетелями и участниками той глобальной драмы, которая развернулась 5 лет назад. За годы пандемии COVID-19 в мире заболело более 6,5 млрд человек и более 6 млн погибло [1]. Как известно, основными причинами летальных исходов стали острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и тромбозы легочных сосудов [2]. Ключевыми факторами риска развития тяжелых форм и неблагоприятного исхода были: возраст старше 60 лет, тяжелые коморбидные процессы (сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания легких и почек), высокая вирусная нагрузка, дисрегуляция иммунного ответа [3]. С точки зрения инфекционного процесса, взаимодействие возбудителя и иммунной системы имеет решающее значение в формировании тяжести заболевания. Среди различных штаммов SARS-CoV-2 самыми вирулентными и наиболее часто индуцировавшими тяжелые формы заболевания за весь период пандемии COVID-19 были следующие варианты коронавируса: альфа (линия B.1.1.7), бета (линия B.1.351), гамма (линия P.1) и дельта (линия B.1.617.2) [4]. Показатель летальности варьировал при различных штаммах вируса: для альфа-варианта он составил 2,62%, для бета- — 4,19%, а для гамма-, дельта- и омикрон-вариантов: 3,6%, 2,01% и 0,7% соответственно [5].

Как известно, вирус SARS-CoV-2 тропен к клеткам, экспрессирующим на своей поверхности рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) [6]. При этом самая высокая экспрессия АПФ2 на поверхности клеток назального эпителия и бронхов [6]. В легких экспрессия рецептора представлена преимущественно на поверхности альвеолоцитов 2-го типа [6]. Как считается, по этой причине клиническая картина COVID-19 в период пандемии характеризовалась преобладанием легких и среднетяжелых форм заболевания [7]. Развитие тяжелых форм у взрослых ассоциировалось с наличием вышеуказанной коморбидной патологии [3]. Не исключено, что такая ситуация была связана в большей мере с характером иммунного ответа на возбудителя, чем с действием SARS-CoV-2.

Иммунный ответ при инфекционном заболевании, как известно, направлен на элиминацию возбудителя, локализацию инфекционного процесса с минимизацией повреждения органа [8]. Однако чрезмерная, избыточная воспалительная реакция может стать причиной значимого повреждения органов и их дисфункции [8].

Как уже было отмечено, тяжелые формы COVID-19, по мнению ряда авторов, сопровождаются дисрегуляцией иммунного ответа с развитием системной воспалительной реакции, проявля-

ющейся мощной активацией клеток врожденного иммунитета и ростом в крови провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина [9–11]. Согласно современным представлениям о патофизиологии COVID-19, так называемый «цитокиновый шторм» — ведущий механизм прогрессирования заболевания и неблагоприятного исхода [10]. В период пандемии COVID-19 определение в крови уровня СРБ и интерлейкина-6 (ИЛ-6) широко использовалось в клинической практике для оценки тяжести и прогноза заболевания [12]. Феномен «цитокинового шторма» лежит в основе дисфункции различных органов, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [10]. Блокирование «цитокинового шторма» стало одним из ключевых направлений терапии тяжелых форм COVID-19. Антицитокиновые препараты вошли в Национальные рекомендации России, Китая, Греции, Израиля, Ирландии, Испании, Италии, Турции, Швейцарии, Японии и других стран [7, 13]. Использование Тоцилизумаба (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1) в сочетании с системными кортикостероидами улучшило прогноз болезни [13].

Одним из часто регистрируемых гематологических изменений при COVID-19 был нейтрофилез. В исследовании Wang X. et al. показано, что повышенный уровень нейтрофилов прямо коррелирует с массивностью поражения легких, а потому он может служить надежным прогностическим показателем [14]. В исследовании Karawajczyk M. et al. было показано, что тяжелые формы COVID-19 сопровождаются активацией самих нейтрофилов, проявляющейся повышенной экспрессией на них мембрано-связанного рецептора CD64 [15]. Результатом такой реакции становится формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [16]. Роль НВЛ при инфекционных заболеваниях ассоциируется, прежде всего, с участием в элиминации внеклеточных микроорганизмов [17]. С другой стороны, НВЛ могут индуцировать повреждение эндотелия сосудов и процесс тромбообразования [18]. Было установлено, что повышенный уровень НВЛ у пациентов с COVID-19 отмечается как в периферической крови, так и в легочной ткани [19, 20]. Zuo Y. et al. было показано, что уровень свободной ДНК (одного из ключевых компонентов НВЛ) в крови у пациентов с COVID-19 коррелирует с абсолютным числом нейтрофилов периферической крови, СРБ, маркером тромбоза D-димером и маркером клеточной гибели лактатдегидрогеназой (ЛДГ) [16]. Циркуляция в крови НВЛ в боль-

ших количествах становится причиной окклюзии мелких сосудов легких, сердца и почек [21, 22]. Была установлена связь формирования НВЛ при COVID-19 с развитием ОРДС [23]. Таким образом, клиническое значение нейтрофилии и образования НВЛ при COVID-19 в отсутствие бактериальных осложнений состоит в участии нейтрофилов в инициации повреждении эндотелия сосудов и тромбообразовании в системе малого круга [23].

Другим клинически значимым признаком дисрегуляции иммунного ответа при COVID-19 является лимфопения. Лимфоциты, как известно, играют ключевую роль в формировании адаптивного иммунного ответа и элиминации зараженных вирусом клеток [24]. Лимфопения, как показала статистика, развивается в среднем у 63% пациентов с COVID-19 [25], в том числе в 44,6% случаях легкого варианта течения и в 72–82,1% тяжелых форм [26]. Самые низкие значения лимфоцитов в крови у больных с COVID-19 регистрируются на 7-е сутки заболевания [4]. В исследовании, проведенном Scalia G. et al., было показано, что лимфопения при COVID-19 имеет транзиторный характер: уже через неделю после госпитализации значения циркулирующих в крови лимфоцитов у пациентов как с легкими, так и с тяжелыми формами заболевания повышались до нормы [27]. Исключение составили только пациенты, у которых наступил летальный исход. Было установлено, что выраженность лимфопении прямо коррелировала с тяжестью и прогрессированием заболевания [28]. Известно, что лимфопения является одним из ключевых предикторов неблагоприятного исхода при тяжелых формах инфекционных заболеваний [29]. В исследовании Lee J. et al. было показано, что количество лимфоцитов в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ регистрировалось исключительно среди умерших пациентов с COVID-19, в то время как отсутствие лимфопении отмечалось у больных с легким и среднетяжелым течением заболевания [30]. «Цитокиновый шторм», полиорганная недостаточность и лимфопения — признаки, характерные для тяжелых форм COVID-19, ранее они уже были описаны при сепсисе [31]. У пациентов, умерших от сепсиса, снижение числа Т-лимфоцитов (в частности, субпопуляций CD4+ и CD8+ лимфоцитов) и В-клеток обнаруживается также в селезенке, лимфоузлах и тимусе [31]. Аналогичные сепсису нарушения в иммунной системе отмечаются и при COVID-19 [32].

Исследование субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов с COVID-19 выявило значительное снижение CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также В-клеток [33]. В мета-анализе, проведенном Yan V. et al. было показано, что уровни CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+ лимфоцитов в крови у пациентов с тяжелым течением

COVID-19 были значимо ниже, чем при легком течении заболевания [34]. В исследовании Diao B. et al. установлено, что значения Т-лимфоцитов периферической крови менее 800 клеток/мкл, CD4+ и CD8+ лимфоцитов менее 400 и 300 клеток/мкл соответственно ассоциировались с неблагоприятным прогнозом [35]. Следует отметить, что среди умерших снижение количества Т- и В-лимфоцитов регистрировали не только в крови, но и в лимфоидных органах — лимфатических узлах и в селезенке [36], что, по-видимому, отражает развивающийся феномен иммуносупрессии. Было установлено, что у пациентов, умерших от COVID-19, в лимфоузлах средостения и в селезенке отсутствовали герминативные центры, что прямо указывало на несостоятельность гуморального иммунного ответа [37]. Снижение количества лимфоцитов в крови и лимфоидных органах, как известно, ассоциируется с риском развития оппортунистических инфекций. Мета-анализ, проведенный итальянскими коллегами, показал, что наиболее частыми причинами вторичных инфекций при COVID-19 были вирус Эпштейна — Барр, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Hemophilus influenza* и *Aspergillus* spp. [38]. Таким образом, клиническое значение лимфопении при COVID-19, безусловно, очень большое.

Причины лимфопении при COVID-19

С чем же может быть связан этот феномен? Лимфопения может быть объяснена рядом причин: вирус-индуцированной гибелью лимфоцитов, избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, ингибированием лимфопоэза, миграцией лимфоцитов в органы дыхания, иммуносупрессией тяжелого стресса [39].

Предположение о вирус-индуцированной лимфопении при COVID-19 представляется наиболее вероятным, учитывая способность SARS-CoV-2 инфицировать самые разные клетки организма [6]. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, как известно, происходит в результате взаимодействия S-протеина вируса с АПФ-2 [6]. Респираторный тракт и легкие являются основными мишенями для возбудителя, при этом наиболее высокая степень экспрессии АПФ-2 отмечается в клетках назального эпителия и бронхов, тогда как в легких она ограничена альвеолярными клетками 2-го типа [6]. Высокая экспрессия АПФ-2 отмечается также в эпителиальных клетках тонкого и толстого кишечника, почках, сердечной мышце, яичках [6]. В исследовании Ren X. et al. было показано, что РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в клетках иммунной системы — нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах (Т-, В- и НК-клетки) [40]. При этом экспрессия АПФ2 на лимфоцитах очень низкая [41]. Следовательно, рецепторы АПФ2 не

могут играть значимой роли для SARS-CoV-2 в инфицировании лимфоцитов и должен существовать альтернативный механизм проникновения вируса в клетки. Ещё в начале пандемии COVID-19 был установлен АПФ2-независимый путь инфицирования лимфоцитов, реализующийся через гликопротеин CD147, экспрессированный на различных клетках, в том числе на Т-лимфоцитах [42]. В исследовании Shen X.-R. et al. было показано, что для инфицирования лимфоцитов входной молекулой для SARS-CoV-2 может быть белок LFA-1 (от англ. *leukocyte function-associated antigen-1*), находящийся на поверхности, в том числе лимфоцитов [41]. Однако, несмотря на способность SARS-CoV-2 проникать в лимфоциты, доказательств репликации в них вируса нет.

Апоптоз и пироптоз

Было установлено, что COVID-19 сопровождается активацией апоптоза лимфоцитов [43, 44]. Однако отсутствие репликации SARS-CoV-2 в лимфоците ставит под вопрос развитие феномена вирус-индуцированного апоптоза при коронавирусной инфекции. Тем не менее, апоптоз может быть индуцирован не только и не столько вирусом, сколько системной воспалительной реакцией организма при этом заболевании [8]. Системная воспалительная реакция, или синдром системной воспалительной реакции (ССВО) с его типичными клиническими проявлениями в виде лихорадки, тахикардии, тахипноэ с гипервентиляцией и повышением в крови СРБ в полной мере регистрируется при COVID-19 и, по мнению ряда авторов, может рассматриваться как один из механизмов лимфопении [8]. Ещё в 2002 г. в эксперименте *in vitro* было показано, что ФНО-α может индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов человека [45], а ИЛ-1β и ИЛ-6 могут способствовать активации проапоптотического Fas-рецептора [46]. Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. установлена обратная корреляционная связь концентрации ИЛ-6 с абсолютным числом лимфоцитов в крови у пациентов COVID-19 [47]. Эти факты позволяют рассматривать «цитокиновый шторм» как одну из ключевых причин апоптоза лимфоцитов, приводящего в конечном итоге к лимфопении. В исследовании André S. et al. было установлено, что выраженность апоптоза Т-лимфоцитов (видимо, различного происхождения) при COVID-19 коррелировала с тяжестью заболевания [48]. В ранее проведенном нами исследовании было показано, что апоптоз лимфоцитов более 55% у пациентов с COVID-19 ассоциировался с риском летального исхода, что указывает на высокую прогностическую ценность данного показателя [44]. Как известно, активация апоптоза клеток может происходить как по внешнему пути — через экспрессию

Fas-рецепторов плазматической мембраны, так и по внутреннему — в результате снижения мембранного потенциала митохондрий [49]. В исследовании Ren Y. et al. было показано, что апоптоз клеток при COVID-19, скорее всего, происходит по внешнему пути — в результате активации каспазы-8 белком ORF3a (от англ. *open reading frames*) SARS-CoV-2 [50].

Клиническое значение апоптоза лимфоцитов при COVID-19, с одной стороны, ассоциируется с элиминацией вируса (хотя и в меньшей степени), с другой — апоптоз-индуцированная лимфопения становится причиной формирования иммуносупрессии и прогрессирования заболевания [44]. Развитие иммуносупрессии при COVID-19 подтверждается результатами патоморфологических исследований, демонстрирующих истощение лимфоидной ткани [51].

В тканях умерших от COVID-19 пациентов выявляют не только биохимические признаки апоптоза клеток, но и пироптоза — формы клеточной гибели, сочетающей признаки апоптоза и воспаления [52]. Пироптоз — воспалительная форма запрограммированной гибели клеток, характеризующаяся газдермин-опосредованным образованием мембранных пор, отеком клеток, разрывом клеточной мембраны и высвобождением цитозольного содержимого во внеклеточное пространство [53]. Ключевыми биомаркерами пироптоза являются высокие уровни в крови газдермина D, ИЛ-1, ИЛ-8 и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [53].

Пироптозу при COVID-19 подвергаются различные типы клеток, включая лейкоциты (моноциты, Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой), адипоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки [54]. SARS-CoV-2 индуцирует пироптоз в клетках посредством активации инфламасомы NLRP3 (от англ. *nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor*) [53, 54]. Из иммунных клеток пироптозу, в основном, подвержены моноциты [53, 55]. В результате массивного пироптоза моноцитов развивается неконтролируемое воспаление [53, 55]. Несмотря на частое развитие лимфопении при тяжелых формах COVID-19, ни одна из субпопуляций лимфоцитов не продемонстрировала повышенного пироптоза [55]. Очевидно, что апоптоз лимфоцитов, а не пироптоз является основной причиной лимфопении у пациентов с COVID-19. Клиническое значение пироптоза моноцитов при COVID-19 состоит в том, что он препятствует образованию новых вирусных частиц и облегчает высвобождение провоспалительного содержимого, что способствует привлечению клеток иммунной системы [55]. С другой стороны, чрезмерный пироптоз моноцитов может индуцировать неконтролируемые иммунные реакции, сопровождающиеся повышенной секрецией провос-

палительных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6 [55], усиливая «цитокиновый шторм» [56] и приводя к развитию ОРДС и полиорганному поражению [53]. В исследовании Junqueira C. et al. было показано, что уровни ключевых биомаркеров пироптоза газдермина D, ИЛ-1, ИЛ-8 и ЛДГ в плазме крови коррелировали с тяжестью COVID-19 [55].

Миграция лимфоцитов. Лимфоцитарная инфильтрация ткани легких и почек

Другой значимой причиной лимфопении при COVID-19 является миграция лимфоцитов из крови в органы-мишени. Постмортальные исследования легких пациентов, умерших от COVID-19, демонстрируют признаки диффузного альвеолярного поражения и макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации [57]. В исследовании Poloni T.E. et al. было показано, что лимфоцитарные инфильтраты, в основном, выявляются в двух органах — легких и почках [57], причем в легких они были представлены преимущественно Т-лимфоцитами, в почках — Т- и В-лимфоцитами [57]. Миграция лейкоцитов в легкие обеспечивается хемокинами и цитокинами ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18 [58, 59]. Хемокины, как известно, играют ключевую роль в привлечении лейкоцитов в очаг воспаления. Хорошо известный хемокин CXCL8 (ИЛ-8) обеспечивает хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления при бактериальных инфекциях [58]. В миграции лимфоцитов в легкие при COVID-19 могут быть задействованы несколько хемокинов: CCL2-5, CXCL9-11 [59]. Хемокины могут продуцироваться различными типами клеток — моноцитами, макрофагами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, фибробластами и др. [58]. Кроме того, в зону воспаления лимфоциты могут привлекать С3а и С5а компоненты системы комплемента [59]. Роль ИЛ-1 и ИЛ-18 в привлечении лимфоцитов в легкие ассоциируется, вероятно, с процессом пироптоза макрофагов в легких, сопровождаемого выбросом этих цитокинов в результате гибели клеток [55].

Нарушение лимфопозза

С учетом развивающейся при тяжелом COVID-19 лимфопении и снижения числа лимфоцитов в периферических органах иммунной системы (лимфоузлах и селезенке) особый интерес представляет оценка функционального состояния ее центральных органов. Одним из маркеров созревания функционально активных Т- и В-клеток является определение содержания в периферической крови кольцевых молекул ДНК — Т-клеточных эксцизионных колец (TREC — T-cell receptor excision circles) и В-клеточных («каппа») эксцизионных колец (KREC — Kappa-deleting recombination excision circles) [60]. Рядом исследователей сообщается о снижении в крови у пациен-

тов различных возрастных групп с тяжелой формой COVID-19 уровня молекул TREC/KREC [60, 61]. В исследовании Хаджиевой М.Б. и др. было показано снижение показателей TREC/KREC у пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с COVID-19, осложненной ОРДС [60]. В исследовании Савченко А.А. и др. установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом в острой стадии заболевания отмечалось нулевое содержание в крови ДНК TREC [61]. Результаты этих исследований демонстрируют, что низкие значения молекул TREC/KREC в крови у пациентов с COVID-19 являются предикторами тяжести заболевания и неблагоприятного прогноза. Сниженные уровни молекул TREC/KREC в крови у пациентов с COVID-19 могут быть обусловлены нарушениями лимфопозза вследствие SARS-CoV-2-индуцированного поражения предшественников лимфоцитов в костном мозге или тимусе до инициации процессов антиген-независимой дифференцировки и формирования молекул TREC/KREC [60, 61]. В исследовании, опубликованном итальянскими авторами, было показано, что SARS-CoV-2 может инфицировать клетки тимуса и приводить к нарушению ее функции [62]. Было установлено, что у пациентов с COVID-19 наблюдается значительное снижение образования Т-клеток тимуса, а тяжесть заболевания коррелирует со снижением функции тимуса [62].

Нарушение функции тимуса у пациентов с COVID-19 потенциально может иметь клинически значимые последствия. Снижение функции тимуса и, как следствие, уменьшение экспорта Т-клеток может усугубить лимфопению у пациентов с COVID-19 в острой фазе и увеличить время, необходимое для восстановления количества и функций, циркулирующих Т-клеток после выздоровления [62]. Замедленное восстановление функции тимуса может способствовать развитию вторичных инфекций, которые могут усугубить тяжесть заболевания, повысить риск прогрессирования болезни.

Заключение

Дисрегуляция иммунного ответа играет ключевую роль в развитии тяжелых форм COVID-19 и характеризуется, с одной стороны, активацией клеток врожденного иммунитета — моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, с другой — угнетением адаптивного иммунитета, проявляющегося лимфопенией. Развивающиеся в результате нейтрофилеза и цитокинового шторма являются основными причинами развития органной дисфункции при COVID-19, прежде всего ОРДС, а с лимфопенией ассоциируется риск развития вторичных инфекционных заболеваний.

Литература

1. The Johns Hopkins coronavirus resource center. [Internet]. Ongoing Johns Hopkins resources [cited 2025 Feb 10]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu>.
2. Oboza P., Ogarek N., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P. The main causes of death in patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27: 2165-2172. URL: http://doi.org/10.26355/eurev_202303_31589.
3. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID 19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023;64:90-107. URL: <http://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>.
4. Полуэктова, В.Б. Возможность прогнозирования тяжести течения COVID-19 по клинико-лабораторным критериям с учётом штамма SARS-CoV-2: аналитический обзор / В.Б. Полуэктова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2024. — Т.29, №3. — С. 192–203. URL: <https://doi.org/10.17816/EID629244>.
5. Xia Q, Yang Y, Wang F, et al. Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents // *Int J Infect Dis*. 2024;141:106950. URL: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.01.017>.
6. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jan;23(1):3-20. URL: <http://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.
7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ, версия 18 (26.10.2023), 250 с.
8. Hu Ch AA, Murphy I, Klimaj S, et al. SARS-CoV-2, inflammatory apoptosis, and cytokine storm syndrome. *Open COVID Journal*. 2021;1:22-31. <http://doi.org/10.2174/2666958702101010022>
9. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine storm in COVID-19: When you come out of the storm, you won't be the same person who walked in. *Front Immunol*. 2020;11:2132. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02132>
10. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2255-2273. URL: <http://doi.org/10.1056/NEJMr2026131>.
11. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, et al. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620933508. URL: <http://doi.org/10.1177/1753466620933508>
12. Lavillegrand JR, Garnier M, Spaeth A, et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann. Intensive Care*. 2021;11:9. URL: <http://doi.org/10.1186/s13613-020-00798-x>.
13. Бобкова, С.С. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы / С.С. Бобкова [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. — 2021. — № 1. — С. 57–68. URL: <http://doi.org/10.1186/s12879-021-05839-9>.
14. Wang X, Che Q, Ji X, Meng X, et al. Correlation between lung infection severity and clinical laboratory indicators in patients with COVID-19: a cross-sectional study based on machine learning. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:192. URL: <http://doi.org/10.1186/s12879-021-05839-9>.
15. Karawajczyk M, Douhan Hakansson L, Lipcsey M, et al. High expression of neutrophil and monocyte CD64 with simultaneous lack of upregulation of adhesion receptors CD11b, CD162, CD15, CD65 on neutrophils in severe COVID-19. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021;8:1-13. URL: <http://doi.org/10.1177/20499361211034065>.
16. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. URL: <http://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.
17. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303(5663): 1532-5. URL: <http://doi.org/10.1126/science.1092385>.
18. Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front Immunol*. 2022;13:838011. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011>.
19. Janiuk K, Jabłońska E, Garley M. Significance of NETs formation in COVID-19. *Cells*. 2021;10(1):151. URL: <http://doi.org/10.3390/cells10010151>.
20. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima EA, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jan;90:107233. URL: <http://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107233>.
21. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Feb;45(1):86-93. URL: <http://doi.org/10.1055/s-0038-1677040>.
22. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014 May 1;123(18):2768-2776. URL: <http://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646>.
23. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Jun;5(11):e138999. URL: <http://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.
24. Rimmel T, Payen D, Cantaluppi V, et al. Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock*. 2016 Mar; 45(3):282-91. URL: <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000495>.
25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb; 395(10223): 497-506. URL: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30252-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30252-X).
26. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, et al. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with covid-19: possible mechanisms. *Scand J Immunol*. 2021;93:e12967. URL: <http://doi.org/10.1111/sji.12967>.
27. Scalia G, Raia M, Gelzo M, et al. Lymphocyte Population Changes at Two Time Points during the Acute Period of COVID-19 Infection. *J. Clin. Med*. 2022;11:4306. URL: <http://doi.org/10.3390/jcm11154306>.
28. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:131–135. URL: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
29. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, et al. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med*. 2018;15(11):e1002685. URL: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002685>.
30. Lee J, Park SS, Kim TY, et al. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):471. URL: <http://doi.org/10.3390/cancers13030471>.
31. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306(23):2594-605. URL: <http://doi.org/10.1001/jama.2011.1829>.
32. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. *Int J Biol Sci*. 2020;16(14):2479-2489. URL: <http://doi.org/10.7150/ijbs.48400>.
33. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-9. URL: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.

34. Yan V, Chen D, Bigambo FM, et al. Differences of blood cells, lymphocyte subsets and cytokines in COVID-19 patients with different clinical stages: a network meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:156. URL: <http://doi.org/10.1186/s12879-021-05847-9>.
35. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:827. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.
36. Xu X, Chang XN, Pan HX, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(6):576-582. URL: <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278>.
37. Duan YQ, Xia MH, Ren L, et al. Deficiency of Tfh Cells and Germinal Center in Deceased COVID-19 Patients. *Curr Med Sci*. 2020;40(4):618-624. URL: <http://doi.org/10.1007/s11596-020-2225-x>.
38. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, et al. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(3):e23687. URL: <http://doi.org/10.7759/cureus.23687>.
39. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, et al. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond. *Viruses*. 2021; 13: 1876. URL: <http://doi.org/10.3390/v13091876>.
40. Ren X, Wen W, Fan X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. *Cell*. 2021; 184(7):1895-1913. URL: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.053>.
41. Shen XR, Geng R, Li Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:83. URL: <http://doi.org/10.1038/s41392-022-00919-x>.
42. Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):283. URL: <http://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>.
43. Taghiloo S, Aliyali M, Abedi S, et al. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. *J Med Virol*. 2021;93(3):1589–1598. URL: <http://doi.org/10.1002/jmv.26505>.
44. Хаертынов, Х.С. Апоптоз лимфоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Х.С. Хаертынов [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2024. — Т. 105, № 6. — с. 926–935. URL: <https://doi.org/10.17816/KMJ633257>.
45. Gupta S. Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in T cells from aged humans: A role of TNFR-I and downstream signaling molecules. *Exp Gerontol*. 2002;37(2–3):293-299. [http://doi.org/10.1016/s0531-5565\(01\)00195-4](http://doi.org/10.1016/s0531-5565(01)00195-4).
46. Choi C, Park JY, Lee J, et al. Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL6, TNF- α , or IFN- γ . *J Immunol*. 1999;162:1889-1895.
47. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27:992-1000. URL: <http://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>.
48. André S, Picard M, Cezar R, et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. *Cell Death Differ*. 2022;29(8):1486-1499. URL: <http://doi.org/10.1038/s41418-022>.
49. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516. <http://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
50. Ren Y, Shu T, Wu D, et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:881–883. URL: <http://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9>.
51. Xiang Q, Feng Z, Diao B, et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. *Front. Immunol.* 2021;12:661052. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661052>.
52. Tong X, Ping H, Gong X, et al. Pyroptosis in the lung and spleen of patients died from COVID-19. *European Journal of Inflammation*. 2022;20:1-12. URL: <http://doi.org/10.1177/1721727X221140661>.
53. Wang M, Chang W, Zhang L. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2022;18(15):5827-5848. doi: 10.7150/ijbs.77561. URL: <http://doi.org/10.7150/ijbs.77561>.
54. Tang Y, Zhang P, Liu Q, et al. Pyroptotic Patterns in Blood Leukocytes Predict Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients. *Front. Immunol.* 2022;13:888661. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888661>.
55. Junqueira C, Crespo A, Ranjbar S, et al. Fc γ mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. *Nature*. 2022;606:576-84. URL: <http://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>.
56. Zhang J, Wu H, Yao X, et al. Pyroptotic macrophages stimulate the SARS-CoV-2-associated cytokine storm. *Cellular & molecular immunology*. 2021; 18: 1305-1307. URL: <http://doi.org/>
57. Poloni TE, Moretti M, Medici V, et al. COVID-19 Pathology in the Lung, Kidney, Heart and Brain: The Different Roles of T-Cells, Macrophages, and Microthrombosis. *Cells*. 2022;11(19):3124. <http://doi.org/10.3390/cells11193124>.
58. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya B. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313-326. URL: <http://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>.
59. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology. Current perspectives. *Pulmonology*. 2021; 27(5): 423-437. URL: <http://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008>.
60. Khadzhieva MB, Kalinina EV, Larin SS, et al. TREC/ KREC Levels in Young COVID-19 Patients. *Diagnostics*. 2021; 11: 1486. URL: <http://doi.org/10.3390/diagnostics11081486>.
61. Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryavtsev I, et al. TREC/ KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*. 2022; 14: 646. URL: <https://doi.org/10.3390/v14030646>.
62. Rosichini M, Bordoni V, Silvestris DF, et al. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151(4): 911-921. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.022>.

References

1. The Johns Hopkins coronavirus resource center. [Internet]. Ongoing Johns Hopkins resources [cited 2025 Feb 10]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu>.
2. Oboza P., Ogarek N., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P. The main causes of death in patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27: 2165-2172. URL: http://doi.org/10.26355/eurrev_202303_31589.
3. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID 19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023;64:90-107. URL: <http://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>.
4. Poluektova V. B. Possibility of predicting the severity of the course of COVID-19 by clinical and laboratory criteria taking into account the SARS-CoV-2 strain: an analytical review.

Epidemiology and Infectious Diseases. 2024; 29(3): 192–203 (in Russian). URL: <https://doi.org/10.17816/EID629244>.

5. Xia Q, Yang Y, Wang F, et al. Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents // *Int J Infect Dis*. 2024;141:106950. URL: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.01.017>.

6. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jan;23(1):3-20. URL: <http://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.

7. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 18 (26.10.2023), 250 p (in Russian).

8. Hu Ch AA, Murphy I, Klimaj S, et al. SARS-CoV-2, inflammatory apoptosis, and cytokine storm syndrome. *Open COVID Journal*. 2021;1:22-31. <http://doi.org/10.2174/2666958702101010022>

9. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine storm in COVID-19: When you come out of the storm, you won't be the same person who walked in. *Front Immunol*. 2020;11:2132. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02132>

10. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2255-2273. URL: <http://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.

11. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, et al. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620933508. URL: <http://doi.org/10.1177/1753466620933508>

12. Lavillegrand JR, Garnier M, Spaeth A, et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann. Intensive Care*. 2021;11:9. URL: <http://doi.org/10.1186/s13613-020-00798-x>.

13. Bobkova S. S. Critical analysis of the concept of 'cytokine storm' in patients with a new coronavirus infection COVID-19. Literature review. *Intensive Care Journal* named after A.I. Saltanov. 2021;1:57-68 (in Russian). URL: <http://doi.org/10.1186/s12879-021-05839-9>.

15. Karawajczyk M, Douhan Hakansson L, Lipcsey M, et al. High expression of neutrophil and monocyte CD64 with simultaneous lack of upregulation of adhesion receptors CD11b, CD162, CD15, CD65 on neutrophils in severe COVID-19. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021;8:1-13. URL: <http://doi.org/10.1177/20499361211034065>.

16. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. URL: <http://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.

17. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303(5663): 1532-5. URL: <http://doi.org/10.1126/science.1092385>.

18. Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front Immunol*. 2022;13:838011. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011>.

19. Janiuk K, Jabłońska E, Garley M. Significance of NETs formation in COVID-19. *Cells*. 2021;10(1):151. URL: <http://doi.org/10.3390/cells10010151>.

20. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima EA, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jan;90:107233. URL: <http://doi.org/>

21. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Feb;45(1):86-93. URL: <http://doi.org/10.1055/s-0038-1677040>.

22. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014 May 1;123(18):2768-2776. URL: <http://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646>.

23. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Jun;5(11):e138999. URL: <http://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.

24. Rimmel T, Payen D, Cantaluppi V, et al. Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock*. 2016 Mar; 45(3):282-91. URL: <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000495>.

25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb; 395(10223): 497-506. URL: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30252-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30252-X).

26. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, et al. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with covid-19: possible mechanisms. *Scand J Immunol*. 2021;93:e12967. URL: <http://doi.org/10.1111/sji.12967>.

27. Scalia G, Raia M, Gelzo M, et al. Lymphocyte Population Changes at Two Time Points during the Acute Period of COVID-19 Infection. *J. Clin. Med*. 2022;11:4306. URL: <http://doi.org/10.3390/jcm11154306>.

28. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:131–135. URL: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.

29. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, et al. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med*. 2018;15(11):e1002685. URL: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002685>.

30. Lee J, Park SS, Kim TY, et al. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):471. URL: <http://doi.org/10.3390/cancers13030471>.

31. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306(23):2594-605. URL: <http://doi.org/10.1001/jama.2011.1829>.

32. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. *Int J Biol Sci*. 2020;16(14):2479-2489. URL: <http://doi.org/10.7150/ijbs.48400>.

33. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-9. URL: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.

34. Yan V, Chen D, Bigambo FM, et al. Differences of blood cells, lymphocyte subsets and cytokines in COVID-19 patients with different clinical stages: a network meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:156. URL: <http://doi.org/10.1186/s12879-021-05847-9>.

35. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol*. 2020;11:827. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.

36. Xu X, Chang XN, Pan HX, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(6):576-582. URL: <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278>.

37. Duan YQ, Xia MH, Ren L, et al. Deficiency of Tfh Cells and Germinal Center in Deceased COVID-19 Patients. *Curr Med Sci*. 2020;40(4):618-624. URL: <http://doi.org/10.1007/s11596-020-2225-x>.

38. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, et al. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Anal-

ysis. *Cureus*. 2022;14(3):e23687. URL: <http://doi.org/10.7759/cureus.23687>.

39. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, et al. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond. *Viruses*. 2021; 13: 1876. URL: <http://doi.org/10.3390/v13091876>.

40. Ren X, Wen W, Fan X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. *Cell*. 2021; 184(7):1895-1913. URL: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.053>.

41. Shen XR, Geng R, Li Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:83. URL: <http://doi.org/10.1038/s41392-022-00919-x>.

42. Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):283. URL: <http://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>.

43. Taghiloo S, Aliyali M, Abedi S, et al. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. *J Med Virol*. 2021;93(3):1589–1598. URL: <http://doi.org/10.1002/jmv.26505>.

44. Khaertynov H.S. Apoptosis of lymphocytes in patients with coronavirus infection COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2024; 105(6):926–935 (in Russian). URL: <https://doi.org/10.17816/KMJ633257>.

45. Gupta S. Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in T cells from aged humans: A role of TNFR-I and downstream signaling molecules. *Exp Gerontol*. 2002;37(2–3):293-299. [http://doi.org/10.1016/s0531-5565\(01\)00195-4](http://doi.org/10.1016/s0531-5565(01)00195-4).

46. Choi C, Park JY, Lee J, et al. Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL6, TNF- α , or IFN- γ . *J Immunol*. 1999;162:1889-1895.

47. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27:992-1000. URL: <http://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>.

48. André S, Picard M, Cezar R, et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. *Cell Death Differ*. 2022;29(8):1486-1499. URL: <http://doi.org/10.1038/s41418-022>.

49. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516. <http://doi.org/10.1080/01926230701320337>.

50. Ren Y, Shu T, Wu D, et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:881–883. URL: <http://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9>.

51. Xiang Q, Feng Z, Diao B, et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. *Front. Immunol*. 2021;12:661052. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661052>.

52. Tong X, Ping H, Gong X, et al. Pyroptosis in the lung and spleen of patients died from COVID-19. *European Journal of Inflammation*. 2022;20:1-12. URL: <http://doi.org/10.1177/1721727X221140661>.

53. Wang M, Chang W, Zhang L. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2022;18(15):5827-5848. doi: 10.7150/ijbs.77561. URL: <http://doi.org/10.7150/ijbs.77561>.

54. Tang Y, Zhang P, Liu Q, et al. Pyroptotic Patterns in Blood Leukocytes Predict Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients. *Front. Immunol*. 2022;13:888661. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888661>.

55. Junqueira C, Crespo A, Ranjbar S, et al. Fc γ mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. *Nature*. 2022;606:576-84. URL: <http://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>.

56. Zhang J, Wu H, Yao X, et al. Pyroptotic macrophages stimulate the SARS-CoV-2-associated cytokine storm. *Cellular & molecular immunology*. 2021; 18: 1305-1307. URL: <http://doi.org/>

57. Poloni TE, Moretti M, Medici V, et al. COVID-19 Pathology in the Lung, Kidney, Heart and Brain: The Different Roles of T-Cells, Macrophages, and Microthrombosis. *Cells*. 2022;11(19):3124. <http://doi.org/10.3390/cells11193124>.

58. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya B. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313-326. URL: <http://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>.

59. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology. Current perspectives. *Pulmonology*. 2021; 27(5): 423-437. URL: <http://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008>.

60. Khadzhieva MB, Kalinina EV, Larin SS, et al. TREC/ KREC Levels in Young COVID-19 Patients. *Diagnostics*. 2021; 11: 1486. URL: <http://doi.org/10.3390/diagnostics11081486>.

61. Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryavtsev I, et al. TREC/ KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*. 2022; 14: 646. URL: <https://doi.org/10.3390/v14030646>

62. Rosichini M, Bordoni V, Silvestris DF, et al. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151(4): 911-921. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.022>.

Авторский коллектив:

Евдокимова Арина Эдуардовна — аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета; тел. + 7-987-275-79-39, e-mail: tilai.ar@yandex.ru

Хаертынов Халит Саубанович — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: + 7-903-342-96-27, e-mail: khalit65@yandex.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: + 7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

Рагинов Иван Сергеевич — доцент кафедры общей патологии Казанского государственного медицинского университета; профессор кафедры профилактической медицины Казанского федерального университета (Институт фундаментальной медицины и биологии), д.м.н.; тел.: + 7-904-769-74-76, e-mail: raginovi@mail.ru