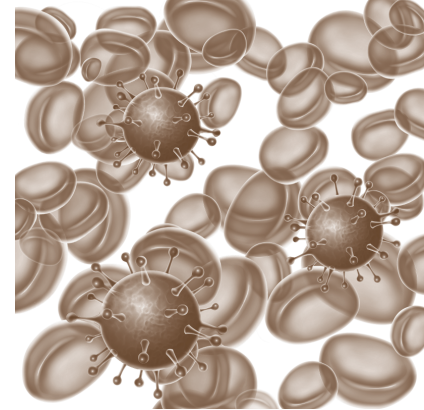


Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19



Тихонова Е.П.¹,
Савченко А.А.^{1, 2},
Елистратова Т.А.¹,
Калинина Ю.С.¹,
Кузьмина Т.Ю.¹,
Каспаров Э.В.²,
Беленюк В.Д.²,
Садовский И.С.²,
Борисов А.Г.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

Течение новой коронавирусной инфекции сопряжено с формированием иммунных нарушений в период острого процесса. Применение эффективных этиотропных средств способствует ранней элиминации вируса, минимизируются риски развития постковидных нарушений функции иммунной системы.

Цель исследования – изучение особенности формирования иммунного ответа на фоне этиотропной терапии у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы. Проведено обсервационное ретроспективное сравнительное исследование среди пациентов с COVID-19 через 3 мес после лечения этиотропными препаратами (риамиловир или умифеновир). В исследование включены 87 пациентов (52 женщины и 35 мужчин) с различной степенью тяжести течения COVID-19. В соответствии с дизайном исследования участники были разделены на 2 группы: 1-я группа – 41 больной (получали в острый период болезни риамиловир); 2-я группа – 46 больных (получали в острый период болезни умифеновир). Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Рассчитывали экстенсивные показатели, медиану (*Me*) и межквартильный размах $Q_{25}–Q_{75}$. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни и величине критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ клинических и лабораторных данных свидетельствовал о том, что после перенесенного COVID-19 не все показатели иммунной системы у пациентов восстанавливались до контрольных значений. Выявлено, что у больных, принимавших в качестве этиотропного препарата риамиловир, реже были диагностированы синдром хронического системного воспаления, дисрегуляция клеточного звена иммунитета в ранний постковидный период.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Тихонова Е.П., Савченко А.А.; сбор и обработка материала – Борисов А.Г., Калинина Ю.С., Елистратова Т.А., Садовский И.С.; статистическая обработка – Кузьмина Т.Ю., Беленюк В.Д.; написание текста – Тихонова Е.П., Савченко А.А.; редактирование – Борисов А.Г.

Для цитирования: Тихонова Е.П., Савченко А.А., Елистратова Т.А., Калинина Ю.С., Кузьмина Т.Ю., Каспаров Э.В., Беленюк В.Д., Садовский И.С., Борисов А.Г. Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-61-68>

Статья поступила в редакцию 25.05.2022. Принята в печать 15.08.2022.

Ключевые слова:
COVID-19;
иммунная система;
риамиловир;
умифеновир;
ранний
постковидный
период

The effect of etiotropic therapy on the formation of immune disorders in patients with COVID-19

Tikhonova E.P.^{1,2}, Savchenko A.A.^{1,2},
 Yelistratova T.A.¹, Kalinina Yu.S.¹,
 Kuzmina T.Yu.¹, Kasparov E.V.²,
 Belenyuk V.D.², Sadovsky I.S.²,
 Borisov A.G.^{1,2}

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", a separate division of the Research Institute of Medical Problems of the North, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

The course of a new coronavirus infection is associated with immune system disorders during the acute stage of the disease. Administration of effective etiotropic drugs contributes to early elimination of the virus. At the same time, risks of post-COVID immune system disorders are minimized.

The aim of the study was to investigate features of the immune response formation against the background of etiotropic therapy in patients who underwent COVID-19.

Material and methods. An observational retrospective comparative study was conducted. The study involved patients with COVID-19 3 months after treatment with etiotropic drugs (riamilovir or umifenovir). The study involved 87 patients (52 women and 35 men) with varying degrees of COVID-19 severity. In accordance with the study design, participants were divided into 2 groups: the first group – 41 patients (received riamilovir during the acute period of the disease); the second group – 46 patients (received umifenovir in the acute period of the disease). Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 8.0 software package. Extensive indicators, median (*Me*) and interquarter range Q25–Q75 were calculated. Statistical significance between the indicators of independent samples was assessed by Mann–Whitney nonparametric test and Chi-square test. *P*-values below 0.05 were considered statistically significant.

Results and discussion. Analysis of clinical and laboratory data showed that after suffering COVID-19, not all indicators of the immune system in patients who had had COVID-19 recovered to control values. However, it is noted that in patients of the main group, which using riamilovir, compared to the comparison group was less likely to be diagnosed with chronic systemic syndrome, inflammation, dysregulation of the cellular link of immunity in the early post-COVID period.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. The concept and design of the study – Tikhonova E.P., Savchenko A.A.; collection and processing of material – Borisov A.G., Kalinina Yu.S., Yelistratova T.A., Sadovsky I.S.; statistical processing – Kuzmina T.Yu., Belenyuk V.D.; writing the text – Tikhonova E.P., Savchenko A.A.; editing – Borisov A.G.

For citation: Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Yelistratova T.A., Kalinina Yu.S., Kuzmina T.Yu., Kasparov E.V., Belenyuk V.D., Sadovsky I.S., Borisov A.G. The effect of etiotropic therapy on the formation of immune disorders in patients with COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022; 11 (3): 61–68. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-61-68>

Received 25.05.2022. **Accepted** 15.08.2022.

Keywords: COVID-19; immune system; riamilovir; umifenovir; early post-COVID period

Восстановление иммунной системы является сложным процессом, и нередко формируются глубокие стойкие клеточные аномалии, коррелирующие с симптомами воспалительной реакции и метаболической перестройки. Если они сохраняются длительное время, то формируется «длительный COVID», который может привести к снижению активности и качества жизни, формированию хронических заболеваний с критическим течением и вероятностью летального исхода [1–5]. Степень выраженности таких аномалий, безусловно, зависит от проводимой в острый период болезни этиотропной терапии. Применение эффективных этиотропных средств приводит к ранней элиминации вируса со снижением концентрации аларминов, что способствует более быстрой нормализации гомеостаза и иммунной системы.

В процессе изменения взглядов на методы лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) подходы к этиотропной терапии кардинально менялись, в то же время ряд препаратов в силу разных причин пока не нашел широкого применения в лечении COVID-19. К таким препаратам относится и российский противовирусный препарат Триазавирин® (международное непатентованное наименование – риамиловир). Это нуклеозидный аналог, блокирующий репликацию РНК-вирусов, который показал свою эффективность и безопасность как при лечении острых респираторных инфекций различной этиологии, в том числе и COVID-19, так и при профилактическом применении врачами в «красных зонах» [6–9].

Учитывая вышесказанное, представляет интерес оценка эффективности проводимой терапии этиотропными

препаратами (риамиловир и умифеновир) в отдаленном периоде у пациентов с проявлениями постковидного синдрома.

Цель исследования – изучение особенности формирования иммунного ответа на фоне этиотропной терапии у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное сравнительное клиническое исследование среди пациентов, проходивших реабилитацию в ФГБУН ФИЦ КНЦ СО РАН спустя 3 мес после острой стадии COVID-19. В исследование включены 87 пациентов: 52 женщины [средний возраст 56,4 (43,0–67,0) года] и 35 мужчин [средний возраст 65,8 (49,0–72,0) года], перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

В соответствии с дизайном исследования участники были разделены на 2 группы:

■ 1-я (группа наблюдения) – 41 больной, который в острый период заболевания в качестве этиотропной терапии получал риамиловир в амбулаторных условиях по схеме: по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в сутки в течение 7 сут;

■ 2-я (группа сравнения) – 46 больных, получавших умифеновир по схеме: по 1 капсуле (200 мг) 4 раза в сутки в течение 7 сут.

В качестве контрольной группы для сопоставления иммунологических показателей – 78 здоровых добровольцев (45–60 лет).

Все пациенты, включенные в исследование, дали информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в Российской Федерации.

Клиническая и демографическая характеристики пациентов были описаны на основании выписных эпикризов

Таблица 1. Характеристика больных исследуемых групп в остром периоде COVID-19

Показатель	Пациенты		p
	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=46)	
Количество женщин, абс. (%)	25 (60,98)	27 (58,7)	0,829
Количество мужчин, абс. (%)	16 (39,02)	19 (41,3)	0,829
Средний возраст, годы, Me (Q25–Q75)	57,0 (43,0–67,0)	53,5 (40,0–67,0)	0,989
<i>Возрастная группа, абс. (%)</i>			
<45 лет	5 (12,2)	6 (13,04)	0,906
45–59 лет	21(51,22)	26 (56,52)	0,621
≥60 лет	15 (36,59)	14 (30,43)	0,544
<i>Симптомы</i>			
Лихорадка, абс. (%)	41 (100)	46 (100)	1,000
Длительность лихорадки, дни, Me (Q25–Q75)	5 (1–10)	6 (1–11)	0,967
Кашель, абс. (%)	34 (82,93)	42 (91,3)	0,241
Длительность кашля, дни, Me (Q25–Q75)	12 (6–13)	14 (8,5–19,5)	0,503
Аносмия, абс. (%)	23 (56,1)	32 (69,56)	0,194
Длительность аносмии, Me (Q25–Q75)	3 (1–6)	4 (1–6)	0,964
Диарея, абс. (%)	7 (17,07)	7 (15,21)	0,815
Сатурация при первичном осмотре, %, Me (Q25–Q75)	95 (91–98)	93 (89–96)	0,893
<i>Маркеры воспаления (системный воспалительный ответ), Me (Q25–Q75)</i>			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,3 (4,2–7,6)	6,1 (4,2–8,6)	0,308
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,83 (0,49–1,62)	0,79 (0,49–1,24)	0,791
C-реактивный белок, мг/л	50,8 (24,0–90,2)	100,1 (53,4–121,3)	0,007
D-димер, нг/мл FEU	623 (447,5–898,5)	631 (540–944)	0,469
ЛДГ, ед/л	557 (406–709)	780 (483–904)	0,034
<i>Оценка по Шкале клинического прогрессирования ВОЗ, баллы</i>			
1–3, абс. (%)	10 (24,39)	12 (26,09)	$\chi^2=0,118$ $p=0,943$
4–5, абс. (%)	19 (46,34)	27 (39,13)	
6–7, абс. (%)	12 (29,27)	17 (34,78)	
<i>Осложнения, абс. (%)</i>			
Пневмония	30 (73,17)	36 (78,26)	0,580
КТ-1	19 (46,34)	22 (47,83)	0,890
КТ-2	8 (19,51)	10 (21,74)	0,798
КТ-3	3 (7,32)	4 (8,70)	0,814
<i>Сопутствующие заболевания, абс. (%)</i>			
Гипертоническая болезнь	25 (60,98)	30 (65,22)	0,683
Сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, стенокардия и др.)	31 (75,61)	36 (78,26)	0,770

Показатель	Пациенты		p
	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=46)	
Цереброваскулярная недостаточность	6 (14,63)	7 (15,22)	0,940
Диабет	5 (12,2)	4 (8,7)	0,593
Ожирение	10 (24,39)	13 (28,26)	0,683
Прочие болезни	5 (12,25)	7 (15,22)	0,684
Оценка по Шкале функционального состояния после COVID-19, баллы			
0, абс. (%)	25 (60,98)	16 (43,48)	$\chi^2=9,021$ $p=0,030$
1, абс. (%)	13 (31,71)	17 (41,3)	
2, абс. (%)	3 (7,32)	10 (13,04)	
3, абс. (%)	0	3 (2,17)	

Примечание. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 , для сравнения количественных показателей применяли критерий Манна–Уитни (U-test).



Основные иммунопатологические синдромы у больных, перенесших COVID-19, %

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

и выписок из амбулаторных карт и представлены в табл. 1. Оценку по Шкале клинического прогрессирования ВОЗ и Шкале функционального состояния после COVID-19 выставляли с использованием общепринятых методик [10, 11].

Состояние иммунной системы определяли согласно выявлению иммунопатологических синдромов [12]. Показатели иммунного статуса оценивали методом проточной цитофлюориметрии через 3 мес после перенесенной острой стадии COVID-19. Используются панели для исследования фенотипа лимфоцитов CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5/HLA-DR-PC7; CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5; CD62L-FITC/CD127-PE/CD3-ECD/CD25-PC5/CD4-PC и исследования фенотипа моноцитов CD14-PE/CD45-ECD/HLA-DR-PC5/CD16-PC7.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Рассчитывали экстенсивные показатели, медиану (Me) и межквартильный размах Q25–Q75. Достовер-

ность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни и критерию χ^2 .

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что практически у всех наблюдаемых пациентов были выявлены нарушения функции иммунной системы (см. рисунок). Эти нарушения проявлялись функциональной недостаточностью Т-лимфоцитов и/или нарушением соотношения регуляторных и эффекторных субпопуляций Т-клеток. Помимо этого, у пациентов выявлены признаки системного воспалительного ответа. Известно, что комбинированные нарушения иммунного ответа связаны с провоспалительными (фебрильная температура, одышка, тахикардия, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево) и противовоспалительными (гипотермия, лейкопения и/или лимфопения) реакциями [8]. Гуморально-эффекторный иммунодефицит прежде всего определяется функциональной недостаточностью В-лимфоцитов, а также низким содержанием гуморальных факторов неспецифической резистентности (комplement, лизоцим, пропердин и пр.) и выявляется при наличии пневмоний различной этиологии. Необходимо отметить, что эти проявления статистически чаще отмечены в группе больных, получавших в острый период COVID-19 терапию противовирусным препаратом умифеновир.

Клинические данные подтверждены лабораторными исследованиями. У больных 1-й группы показатели практически не отличались от контрольной группы. Однако у больных, получавших в острый период болезни умифеновир, наблюдали увеличение количества лейкоцитов за счет популяции нейтрофилов и снижение лимфоцитов (табл. 2).

Наиболее наглядным является анализ качественных показателей абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов. Именно он позволяет дать предварительную оценку реакции иммунной системы на любом этапе патологического процесса (табл. 3).

О дисрегуляции иммунной системы и иммунодефиците свидетельствуют и другие показатели иммунитета. Если при изучении клинического анализа крови не выявлено разли-

Таблица 2. Показатели клинического анализа крови у переболевших пациентов, получавших противовирусную терапию в острый период, Ме (Q25–Q75)

Показатель	Контроль (n=78)	Переболевшие COVID-19		Уровень достоверности*
		1-я группа (получавшие риамилловир, n=41)	2-я группа (получавшие умифеновир, n=46)	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,60 (4,50–7,08)	5,29 (4,18–6,78)	6,64 (3,95–8,79)	$p_2 < 0,001$
Нейтрофилы, %	56,00 (49,00–63,00)	57,00 (36,00–67,00)	66,00 (49,00–73,00)	$p > 0,05$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,11 (2,51–3,90)	3,53 (1,60–5,70)	4,11 (3,59–5,21)	$p_1 = 0,037$
Базофилы, %	0,4 (0–1,00)	0,8 (0,1–1,0)	0,7 (0–1,00)	$p > 0,05$
Эозинофилы, %	2,00 (1,00–3,00)	3,00 (1,00–4,00)	1,00 (0,50–1,50)	$p > 0,05$
Моноциты, %	7,00 (5,00–9,00)	5,00 (3,00–8,00)	6,50 (5,50–7,50)	$p > 0,05$
Лимфоциты, %	35,00 (29,00–42,00)	35,47 (25,50–51,50)	21,25 (13,00–33,00)	$p_1 = 0,042; p_2 = 0,019$

Примечание. * – p – сравнение с контролем и между 1-й и 2-й группами; p_1 – сравнение с контролем; p_2 – сравнение показателей 1-й и 2-й групп.

чий в относительном количестве моноцитов, то при определении абсолютного числа наблюдается их снижение в группе больных, получавших в острый период болезни риамилловир (табл. 4).

Отличался и субпопуляционный состав моноцитов. У пациентов, принимавших в острый период риамилловир (1-я группа), по сравнению с контролем было повышено только количество $CD14^{hi}CD16^+$ -моноцитов. Во 2-й группе отмечалось повышение как $CD14^{hi}CD16^+$, так и $CD14^{dim}CD16^+$ -моноцитов. При этом фиксировались различия в этих субпопуляциях и между группами. Особого внимания заслуживает экспрессия HLA-DR на моноцитах, а именно у больных из 2-й группы по сравнению как с контролем, так и между группами этот показатель был снижен.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов крови позволило обнаружить, что у переболевших COVID-19 пациентов до проведения иммунореабилитации

относительно контрольных значений в крови повышалось относительное количество $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов за счет популяции $CD3^+CD4^+$, снижено общее количество NK-клеток. В 1-й группе выявлено и снижение $CD19^+CD3^+$ -клеток. Сравнивая группы пациентов, получавших различную этиотропную терапию в острый период болезни, можно констатировать, что в 1-й группе выявлено повышение субпопуляции Т-хелперов, NK-клеток при снижении В-лимфоцитов (табл. 5).

Подобные изменения свидетельствуют о более выраженной эффективности терапии риамилловиром по сравнению с умифеновиром у пациентов с COVID-19.

Многие пациенты, переболевшие COVID-19, длительное время имели синдромы, связанные с дисфункцией иммунной системы [13], а именно нарушение регенерации (длительно сохраняющийся фиброз легочной ткани по результатам обследований), недостаточность клеточно-эффекторного

Таблица 3. Анализ качественных показателей абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов крови у переболевших COVID-19 и получавших (1-я группа) и не получавших риамилловир (2-я группа) в острый период*

Группа	Лимфоциты	Лейкоциты		
		повышены	норма	понижены
1-я	Повышены	3 (7,32)	7 (17,1)	1 (2,44)
2-я		5 (10,9)	5 (10,9)	0 (0)
1-я	Норма	4 (9,76)	11 (26,8)	4 (9,76)
2-я		4 (8,7)	7 (15,2)	0 (0)
1-я	Понижены	3 (7,32)	3 (7,32)	5 (12,2)
2-я		2 (4,35)	11 (23,9)	12 (26,1)

* – количество пациентов представлено в виде абс. (%).

Таблица 4. Фенотипический состав моноцитов у переболевших COVID-19 в динамике проведения иммунореабилитации, Ме (Q25–Q75)

Показатель	Контроль (n=78)	Переболевшие COVID-19		Уровень достоверности*
		1-я группа (получавшие риамилловир, n=41)	2-я группа (получавшие умифеновир, n=46)	
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,41 (0,27–0,54)	0,31 (0,17–0,41)	0,4 (0,25–0,63)	$p = 0,037$
Моноциты $CD14^{hi}CD16^+$, %	84,21 (73,19–96,10)	86,35 (79,18–89,90)	81,90 (74,75–85,45)	$p < 0,05$
Моноциты $CD14^{hi}CD16^+$, %	4,60 (3,65–10,50)	6,35 (4,39–8,32)	13,25 (11,29–15,22)	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Моноциты $CD14^{dim}CD16^+$, %	2,75 (1,65–4,05)	2,80 (0,84–4,77)	6,81 (4,85–9,78)	$p_1 = 0,03; p_2 = 0,0167$
Моноциты HLA-DR ⁺ , %	85,80 (82,48–89,09)	88,60 (81,44–92,15)	73,65 (66,49–77,20)	$p_1 < 0,001; p_2 = 0,014$

Примечание. * – p – сравнение с контролем и между 1-й и 2-й группами; p_1 – сравнение с контролем; p_2 – сравнение показателей 1-й и 2-й групп.

Таблица 5. Фенотипический состав лимфоцитов у переболевших COVID-19 в динамике проведения иммунореабилитации, Me (Q25–Q75)

Показатель	Контроль (n=78)	Переболевшие COVID-19	
		1-я группа (получавшие риамиловир, n=41)	2-я группа (получавшие умифеновир, n=46)
Лимфоциты, абс., $\times 10^9/\text{л}$	2,02 (1,51–2,55)	2,01 (1,35–2,75) $p_2=0,004$	1,09 (0,64–1,57) $p_1<0,001$
T-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺), %	68,14 (60,26–74,00)	76,27 (69,47–80,27) $p_1<0,001$	71,37 (67,57–75,06) $p_2=0,042$
T-хелперы, (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	42,86 (34,92–48,00)	47,24 (41,68–57,85) $p_1<0,001$	41,59 (36,78–46,66) $p_2=0,008$
Цитотоксичные T-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	26,42 (21,00–32,00)	27,43 (22,03–32,64) –	28,07 (23,31–33,64) –
CD4/CD8	1,62 (1,50–1,66)	1,84 (1,44–2,47) $p_1<0,001$	1,51 (1,03–1,97) –
B-клетки (CD3 ⁺ CD19 ⁺), %	12,9 (9,6–16,1)	8,06 (7,28–10,12) $p_1<0,001$	11,74 (9,87–16,04) $p_2=0,016$
NK (CD16/56 ⁺ CD3 ⁺), %	18,4 (16,3–24,9)	13,65 (8,15–17,33) $p_1<0,001$	9,37 (4,82–14,21) $p_1<0,001; p_2<0,001$
NKT (CD16/56 ⁺ CD3 ⁺), %	3,49 (1,96–6,86)	5,19 (2,86–9,24)	4,19 (2,61–6,91)

Примечание. p_1 – сравнение с контролем; p_2 – сравнение показателей 1-й и 2-й групп; NKT – естественные киллерные T-лимфоциты.

звена иммунитета (у пациентов зарегистрированы обострения хронических заболеваний, гуморально-эффекторный иммунодефицит). Подобные изменения иммунной системы выявили при проведении иммунологических исследований у пациентов через 3 мес после перенесенной острой инфекции. При этом у больных, которые не принимали в острый период риамиловир, эти проявления были выражены ярче, а именно в 1,5 раза чаще диагностировали синдром клеточно-гуморально-эффекторной недостаточности, гиперреактивные синдромы и проявления системного воспалительного ответа. Лабораторно выявленные клинические проявления подтверждены показателями развернутого анализа крови (у пациентов, не принимавших риамиловир в острый период, при сравнении с пациентами 2-й группы), выявлено повышение лейкоцитов ($p<0,001$) за счет нейтрофилов ($p=0,037$) при снижении лимфоцитов и в постковидный период ($p=0,019$).

Заключение

Результаты исследования данных пациентов 1-й и 2-й групп, переболевших COVID-19 и получавших этиотропную

противовирусную терапию, выявили благоприятный эффект в отдаленном периоде, о чем свидетельствовали клинические и лабораторные показатели.

Однако установлены значимые отличия между пациентами, получавшими разную этиотропную терапию (риамиловиром или умифеновиром). В группе получавших риамиловир в острый период по сравнению группой пациентов, получавших умифеновир, значительно реже диагностировали синдром хронического системного воспаления ($p<0,05$), дисрегуляцию клеточного звена иммунитета ($p<0,001$) в ранний постковидный период. Вероятно, этот эффект связан с высокой эффективностью препарата риамиловир в острый период заболевания; как следствие, предотвращается разрушение клеток, о чем свидетельствует нормализация количества лейкоцитов в анализе периферической крови с последующей нормализацией показателей иммунной системы, в том числе выявлено повышение субпопуляции T-хелперов, NK-клеток при снижении B-лимфоцитов.

Таким образом, применение лекарственных средств с противовирусным действием на ранних этапах болезни позволяет нормализовать работу иммунной системы и предотвратить постковидные осложнения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихонова Елена Петровна (Elena P. Tikhonova)* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация
E-mail: tikhonovaep@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6466-9609>

* Автор для корреспонденции.

Савченко Андрей Анатольевич (Andrei A. Savchenko) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: asavchenko@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5829-672x>

Елистратова Татьяна Анатольевна (Tatyana A. Yelistratova) – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: Anna040208@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1969-5482>

Калинина Юлия Сергеевна (Yuliya S. Kalinina) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: Kalininajuliya32111981@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6037-5857>

Кузьмина Татьяна Юрьевна (Tatyana Yu. Kuzmina) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: tkuzmina_24@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0105-6642>

Каспаров Эдуард Вильямович (Edward V. Kasparov) – доктор медицинских наук, профессор, директор обособленного подразделения «НИИ медицинских проблем Севера», заместитель директора ФИЦ КНЦ СО РАН по научной работе, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: impn@impn.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Беленюк Василий Дмитриевич (Vasiliy D. Belenyuk) – младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН, обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

E-mail: dyh.88@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>

Садовский Иван Сергеевич (Ivan S. Sadovsky) – клинический ординатор ФИЦ КНЦ СО РАН, обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

E-mail: immun@impn.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0338-4647>

Борисов Александр Геннадьевич (Aleksandr G. Borisov) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии; ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: 2410454@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>

ЛИТЕРАТУРА

1. Fukushima T., Tsuji T., Watanabe N., Sakurai T. et al. The current status of inpatient cancer rehabilitation provided by designated cancer hospitals in Japan // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 51, N 7. P. 1094–1099. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyab070>
2. Silver J.K., Baima J., Mayer R.S. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship // *CA Cancer J. Clin.* 2013. Vol. 63. P. 295–317. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21186>
3. Dong S.T., Butow P.N., Costa D.S., Lovell M.R., Agar M. Symptom clusters in patients with advanced cancer: a systematic review of observational studies // *J. Pain Symptom Manage.* 2014. Vol. 48. P. 411–450.
4. Neo J., Fettes L., Gao W., Higginson I.J., Maddocks M. Disability in activities of daily living among adults with cancer: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Treat Rev.* 2017. Vol. 61. P. 94–106.
5. Omran S., Mcmillan S. Symptom severity, anxiety, depression, self-efficacy and quality of life in patients with cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018. Vol. 19. P. 365–374.
6. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И. и др. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19 // *Терапевтический архив.* 2021. Т. 93, № 3. С. 290–294. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200719>
7. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Терапевтический архив.* 2021. Т. 93, № 4. С. 435–439. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200751>
8. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 // *Антибиотики и химиотерапия.* 2021. Т. 66, № 1–2. С. 33–37. DOI: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>
9. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, N 8. P. e192–e197. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7). Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020. Vol. 20, N 10. P. e250. PMID: 32539990; PMCID: PMC7292605.
10. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M. et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 56, N 1. P. 2001494. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>; PMID: 32398306; PMCID: PMC7236834.
11. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г. и др. Клиническая иммунология. Красноярск : Поликор, 2020. 345 с. DOI: <https://doi.org/10.17513/pr.438>
12. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа // *Медицинская иммунология.* 2015. Т. 17, № 1. С. 19–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-19-26>
13. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T. et al. Coronavirus infections and immune responses // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, N 4. P. 424–432. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>

REFERENCES

1. Fukushima T., Tsuji T., Watanabe N., Sakurai T., et al. The current status of inpatient cancer rehabilitation provided by designated cancer hospitals in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2021; 51 (7): 1094–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/jco/hyab070>
2. Silver J.K., Baima J., Mayer R.S. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63: 295–317. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21186>
3. Dong S.T., Butow P.N., Costa D.S., Lovell M.R., Agar M. Symptom clusters in patients with advanced cancer: a systematic review of observational studies. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 48: 411–50.
4. Neo J., Fettes L., Gao W., Higginson I.J., Maddocks M. Disability in activities of daily living among adults with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017; 61: 94–106.
5. Omran S., Mcmillan S. Symptom severity, anxiety, depression, self-efficacy and quality of life in patients with cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19: 365–74.
6. Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V., Lapikov I.I. et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv [Therapeutic Archive].* 2021; 93 (3): 290–294. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200719> (in Russian)
7. Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Yu. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19). *Terapevticheskii Arkhiv [Therapeutic Archive].* 2021; 93 (4): 435–9. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200751> (in Russian)
8. Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Yu. The efficacy and safety of Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19. *Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy].* 2021; 66: 1–2: 33–37. DOI: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37> (in Russian)
9. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (8): e192–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7). Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (10): e250. PMID: 32539990; PMCID: PMC7292605.
10. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M., et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 56 (1): 2001494. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>; PMID: 32398306; PMCID: PMC7236834.
11. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., et al. Clinical Immunology. Krasnoyarsk: Polikor, 2020: 345 p. DOI: <https://doi.org/10.17513/np.438> (in Russian)
12. Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Meditinskaya Immunologiya [Medical Immunology].* 2015; 17 (1): 19–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-19-26> (in Russian)
13. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92 (4): 424–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>