

На правах рукописи

Савушкина Инесса Алексеевна

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ХИМАЗЫ И ТРИПТАЗЫ ТУЧНЫХ КЛЕТОК
В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Овсянников Евгений Сергеевич

Официальные оппоненты:

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, профессор кафедры

Харитонов Михаил Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 1-я кафедра (терапии усовершенствования врачей), профессор кафедры

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» мая 2025 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 202 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Бавыкина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Актуальность темы

По данным Всемирной организации здравоохранения в мире зарегистрировано более 777 миллионов случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COronaVirus Disease 2019 (COVID-19), вызванной вирусом тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса-2 (SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) семейства Coronaviridae, из них более 7 миллионов с летальным исходом. Воздействие SARS-CoV-2 на организм ведет к развитию различных клинических вариантов от бессимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септического шока, полиорганной недостаточности и летального исхода, распространенность которого при тяжелом течении составляет от 26 до 41,6% [Grasselli G. et al., 2020; Tan E. et al., 2021].

Инфицирование коронавирусом организма человека на начальном этапе влечет активацию клеток врожденного иммунитета, в том числе тучных клеток (ТК), интерес к которым вырос в свете их участия в патогенезе НКИ [Kritas S.K. et al., 2020; Brock I. et al., 2021]. Активация и дегрануляция ТК вызывает выделение депонированных в них медиаторов и синтез *de novo* [Цибулькина В.Н. и соавт., 2017; Brock I. et al., 2021]. Общее число медиаторов превышает 1000 и включает гепарин, гистамин, серотонин, протеазы (химазу, триптазу и карбоксипептидазу А3 (СРА3)), интерлейкин 1 бета, интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 31, интерлейкин 33, фактор некроза опухоли альфа, простагландины D2 и E2, лейкотриены В4 и С4, многочисленные хемокины и др., которые играют роль в рекрутировании иммунных клеток, развитии сосудистых реакций и воспаления [Kempuraj D. et al., 2020; Lam H.Y. et al., 2021].

Избыток цитокинов лежит в основе развития цитокинового шторма, который является критической формой COVID-19, приводящей к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности с высоким риском летального исхода [Theoharides T.C., 2020; Потапнев М.П., 2021]. Активация ТК рассматривается как возможная причина гипервоспаления при COVID-19 [Afrin L.V. et al., 2020].

Важную роль в эффектах, оказываемых ТК, играют их протеазы: химаза и триптаза [Атякшин Д.А. и соавт., 2017; Атякшин Д.А. и соавт., 2018]. Данные протеазы ТК индуцируют секрецию ИЛ-6 и интерлейкина 8 – важных участников цитокинового шторма [Ramu S. et al., 2021]. Триптаза снижает экспрессию интерферонов I и III типов [Ramu S. et al., 2021]. Уровень химазы

повышен в крови пациентов с COVID-19 и коррелирует с тяжестью течения заболевания [Tan J. et al., 2021].

Среди многочисленных работ в поисках новых методов диагностики, лечения и прогнозирования течения и исхода НКИ, свое место заняли исследования прижизненных и посмертных материалов пациентов с COVID-19, которые выявили увеличение содержания ТК и их медиаторов в различных биологических средах организма [Gebremeskel S. et al., 2021; Motta Junior J.D.S. et al., 2020; Zhou Z. et al., 2020]. Вместе с тем для доказательства их участия в патогенезе COVID-19 необходимо установление связей ТК и их протеаз со значимыми для данного заболевания клинико-лабораторными показателями.

Степень разработанности темы

Участие ТК в патогенезе НКИ COVID-19 активно изучается с начала пандемии [Brock I. et al., 2021; Kritas S.K. et al., 2020; Theoharides T.C., 2020]. Было установлено повышенное представительство ТК в легких пациентов с COVID-19, а также в моделях COVID-19 на животных [Motta Junior J.D.S. et al., 2020; Tan J. et al., 2021]. Сообщалось о повышенной плотности дегранулирующих ТК в легких пациентов, умерших в результате COVID-19, а также об увеличении количества высвобождаемых ТК гранул, которое коррелирует с уровнем фактора Виллебранда в легких [Krysko O. et al., 2022]. Доказано увеличенное содержание протеаз ТК, в том числе химазы и триптазы, в крови больных с COVID-19 [Gebremeskel S. et al., 2021; Krysko O. et al., 2022; Soria-Castro R. et al., 2021; Tan J et al., 2021; Zhou Z. et al., 2020]. Установлены связи содержания протеаз ТК в крови с уровнями воспалительных маркеров, нейтрофилов, тяжестью заболевания и потребностью в госпитализации [Gebremeskel S. et al., 2021; Soria-Castro R. et al., 2021; Tan J. et al., 2021].

Однако до настоящего момента не были установлены взаимосвязи представительства триптаза-позитивных и химаза-позитивных ТК в легких с клиническими и лабораторными показателями больных COVID-19.

Цель исследования: определить прогностическое значение химазы и триптазы ТК в развитии поражения легких у пациентов с НКИ COVID-19.

Задачи:

1. Оценить количество химаза- и триптаза-позитивных ТК, показатели их дегрануляции в аутопсийном материале легких пациентов с установленным диагнозом НКИ COVID-19 в сравнении с контрольной группой.
2. Провести анализ взаимосвязей клинико-лабораторных показателей пациентов с COVID-19 и представительства триптаза- и химаза-позитивных ТК в легочной ткани.

3. Выявить связи между представительством триптаза- и химаза-позитивных ТК в легких пациентов с COVID-19 и наличием сопутствующих заболеваний.
4. Разработать математическую модель, позволяющую определить прогностическую роль химазы и триптазы ТК в развитии клинико-лабораторных проявлений НКИ COVID-19.

Научная новизна:

1. Выявлено повышенное представительство триптаза-позитивных ТК и их сниженная дегрануляционная активность, а также уменьшенное представительство химаза-позитивных ТК в легочной ткани пациентов с COVID-19 в сравнении с контрольной группой.
2. Установлены взаимосвязи между показателями, отражающими воспаление, функцию печени и почек, уровнями электролитов и содержанием и дегрануляционной активностью триптаза-позитивных ТК в легочной ткани пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19; а также между показателями коагуляционного гемостаза и представительством и дегрануляционной активностью химаза-позитивных ТК.
3. Доказана связь дегрануляционной активности ТК с развитием дыхательной недостаточности и респираторного ацидоза у больных с крайне тяжелым течением НКИ COVID-19.
4. Разработана математическая модель определения выраженности системного воспаления у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, включающая совокупность клинико-лабораторных показателей и представительств триптаза-позитивных ТК в легочной ткани.

Теоретическая и практическая значимость работы

В проведенном исследовании приводятся доказательства участия ТК и их протеаз (триптазы и химазы) в поражении легких у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19: описаны особенности представительства ТК в легких, обнаружены их взаимосвязи с клиническими и лабораторными показателями, построена математическая модель определения уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с НКИ в зависимости от клинико-лабораторных данных и количественных параметров триптаза-позитивных ТК в легочной ткани. Полученные результаты представляют собой новые знания о месте ТК в патогенезе COVID-19 и открывают перспективные мишени для лекарственной терапии, что позволит повысить эффективность лечения и улучшить исходы заболевания.

Методология и методы исследования

В исследование включены две группы пациентов. Основная группа представлена пациентами с подтвержденной методом полимеразной цепной

реакции (ПЦР) НКИ COVID-19, умершими в результате крайне тяжелого течения заболевания. Контрольная группа представлена лицами без COVID-19, умершими от внешних причин. Методы исследования, проводимые пациентам основной группы, включали: сбор жалоб и анамнеза (продолжительность заболевания и госпитализации, наличие сопутствующих заболеваний); объективный осмотр (определение частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), измерение температура тела, пульсоксиметрия); лабораторно-инструментальные методы (общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, СРБ, прокальцитонин, коагулограмма, кислотно-основное состояние (КОС)), компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Анализировались потребность в проведении кислородотерапии, неинвазивной (НИВЛ) или инвазивной искусственной вентиляции легких (иИВЛ). У лиц обеих групп посмертно проводился забор аутопсийного материала легочной ткани с изготовлением гистологических препаратов и применением иммуногистохимического метода исследования для идентификации химаза- и триптаза-позитивных ТК. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statgraphics Centurion XV.I, version 15.1.2 (Statgraphics Technologies, Inc., США).

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом собранного материала, соблюдением дизайна исследования, обоснованным выбором статистических методов обработки данных, формированием выводов на основе результатов статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В легких пациентов с COVID-19 содержание триптаза-позитивных ТК повышено, а химаза-позитивных ТК снижено; уменьшена дегрануляционная активность триптаза-позитивных ТК.
2. Имеются взаимосвязи между показателями, отражающими воспаление (палочкоядерные нейтрофилы, прокальцитонин), функцию печени и почек (свободный билирубин, АЛТ, общий белок, мочевины), уровнями электролитов (преимущественно кальция) и содержанием и дегрануляционной активностью триптаза-позитивных ТК в легких пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19; между параметрами коагуляционного гемостаза (фибриноген, ПТИ, МНО) и представительством и дегрануляционной активностью химаза-позитивных ТК; а также между показателями, отражающими развитие дыхательной недостаточности и нарушение КОС, и дегрануляционной активностью как триптаза-, так и химаза-позитивных ТК.

3. Наличие ожирения, ХБП(С1-2 стадии), ХСН до ПА стадии у пациентов с COVID-19 связано с содержанием и дегрануляционной активностью триптаза-позитивных ТК в легочной ткани; а ХИБС, ОНМК в анамнезе и ХСН до ПА стадии — с представительством и дегрануляционной активностью химаза-позитивных ТК.

4. Математическая модель системного воспаления на основе совокупности клинико-лабораторных показателей и представительства триптаза-позитивных ТК в легочной ткани позволяет уточнить вклад ТК и их ферментов в крайне тяжелое течение COVID-19.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в проведении литературного обзора по теме диссертационного исследования, построении дизайна исследования, сборе материала, подготовке первичной документации, статистической обработке данных, анализе полученных результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций, написании по результатам исследования публикаций и текста диссертационного исследования. В работах, выполненных в соавторстве, доля участия автора составляет 90%.

Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности

Направление и результаты исследования соответствуют пунктам 1 и 3 паспорта научной специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Апробация работы

Полученные результаты и выводы исследования были представлены на следующих конференциях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Июньские морфологические чтения» (г. Воронеж, 2022 г.); Российско-китайской конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний и пути их решения» (г. Воронеж, 2023 г.); Республиканской научно-практической интернет-конференции «Особенности течения и исхода коронавирусной инфекции у больных с хронической патологией органов дыхания» (г. Донецк, 2023 г.); Научно-практической конференции «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (г. Санкт-Петербург, 2024 г.); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2024 г.); XXXI Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (г. Москва, 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., заслуженный изобретатель Российской Федерации, профессор А.В. Будневский) и кафедры терапевтических дисциплин института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – к.м.н., доцент Л.В. Трибунцева), а также в БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» (главный врач – Ю.В. Лютиков).

Публикации

По теме исследования опубликовано 14 работ, из них 4 в изданиях, которые рекомендованы ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (в том числе 3 в базах данных Scopus), 1 – в базах данных Web of Science и Scopus (Q1).

Объем и структура диссертационной работы

Общий объем диссертационного исследования – 194 страницы печатного текста, в том числе 22 иллюстрации и 27 таблиц. Диссертационная работа имеет следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы результатов исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки исследования, список литературных источников, приложения. Список литературы состоит из 426 источников: 52 отечественных и 374 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., заслуженный изобретатель Российской Федерации, профессор А.В. Будневский) и в лаборатории молекулярной морфологии и иммунной гистохимии НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (директор – к.м.н., доцент В.В. Шишкина). Набор пациентов осуществлялся в БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» и БУЗ ВО «Воронежское областное бюро судебно-медицинской экспертизы».

Критериями включения в основную группу были: возраст от 18 до 75 лет и наличие НКИ COVID-19, подтвержденной методом ПЦР, крайне тяжелого течения, COVID-19-ассоциированного поражения легких.

Критерии невключения: другие (кроме COVID-19) подтвержденные

инфекционные заболевания легких (пневмонии другой этиологии, туберкулез и др.); хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, профессиональные заболевания легких и др.); тромбоэмболия легочной артерии; онкологические заболевания; ХСН выше IIА стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко; гидроторакс; ХБП выше С2 по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ); гепатит; цирроз печени; сахарный диабет 1 и 2 типов; курение в анамнезе.

В основную группу вошли 55 больных с летальным исходом в результате крайне тяжелого течения COVID-19 (29 мужчин (52,7%) и 26 женщин (47,3%), медиана возраста 67 [62;71] лет).

У пациентов основной группы выявлены следующие сопутствующие заболевания: ГБ – 45 пациентов (82%), ХИБС – 6 (11%), ОНМК, острый период – 6 (11%), ОНМК, перенесенное ранее – 4 (7%), ХСН – 15 (27%), из них I стадии – 6 (11%), IIА – 9 (16%), ожирение – 14 (25%), ХБП С1-2 стадии – 11 (20%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 8 (15%), хронический гломерулонефрит – 3 (5%). При поступлении в стационар степень поражения легких КТ-1 установлена у 1 пациента (1,8%) (у данного пациента в динамике КТ-3), КТ-2 – у 11 (20%), КТ-3 – у 36 (65,5%), КТ-4 – у 7 пациентов (12,7%).

Контрольная группа отобрана на базе БУЗ ВО "Воронежское областное бюро судебно-медицинской экспертизы" и представлена 30 лицами без COVID-19, умершими от внешних причин: 16 мужского пола (53%) и 14 женского (47%), медиана возраста 64,5 [58;70] лет. Основная и контрольная группы значимо не различались по полу ($p=0,957$), возрасту ($p=0,117$) и наличию сопутствующих заболеваний.

Методы обследования пациентов

Проводились сбор жалоб (наличие одышки, кашля, боли в грудной клетке, кровохарканья) и анамнеза (определение продолжительности заболевания, наличие сопутствующих заболеваний), объективный осмотр (ЧДД, ЧСС, АД, температура тела, пульсоксиметрия), КТ ОГК и лабораторные методы исследования: ОАК с развернутой лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, коагулограмма, КОС, маркеры воспаления (СРБ и прокальцитонин). Учитывались результаты анализов, выполненных при поступлении (№1), и последних прижизненных анализов (№2).

Оценивались потребность в проведении кислородотерапии, НИВЛ и иИВЛ, уровень сатурации крови (SpO_2) при дыхании воздухом, на фоне кислородотерапии и на фоне проведения НИВЛ/иИВЛ: при поступлении в стационар (№1) и в день накануне летального исхода (№2).

Посмертно в течение 24 часов у лиц обеих групп производился забор

репрезентативного участка легочной паренхимы с изготовлением гистологических препаратов. Проводилось окрашивание гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое окрашивание с выявлением триптазы и химазы с помощью первичных мышинных антител Anti-Mast Cell Tryptase antibody (клон AA1, #ab2378, разведение 1:4000) и Anti-Mast Cell Chymase antibody (#ab233103, разведение 1:1000). В качестве вторичных антител применялись козьи и антикроличьи антитела #AS-R1-HRP, которые визуализировались ImmPACT™ DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105). Анализ микропрепаратов на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России включал осмотр не менее 50 полей зрения под объективом микроскопа $\times 40$ с подсчетом абсолютного (на мм^2) и относительного (в %) содержания триптаза- и химаза-позитивных ТК с учетом дегрануляционного статуса.

Математическая и статистическая обработка данных

Статистическая и математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statgraphics Centurion XV.I, version 15.1.2 (Statgraphics Technologies, Inc., США). Нормальность распределения данных оценивалась с помощью коэффициентов эксцесса и асимметрии и критерия Шапиро-Уилка. С учетом ненормального распределения данные представлены в виде $Me [V_{0,25}; V_{0,75}]$, где Me – медиана, $V_{0,25}$ и $V_{0,75}$ – верхний и нижний квартили. Сравнение групп по количественным признакам проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, по качественным – критерия Пирсона χ^2 . Динамика показателей оценивалась по тесту Вилкоксона.

Корреляционный анализ проводился с использованием теста корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока. Корреляционная связь интерпретировалась как сильная при значении модуля r (коэффициента корреляции) больше 0,7, средней силы – от 0,5 до 0,7, слабой – от 0,3 до 0,5 и очень слабой – от 0,1 до 0,3. В соответствии с таблицей критических значений r , на основании размеров выборки за статистически значимый принят r больше или равный 0,266 и меньше или равный -0,266. Статистически значимыми считали различия и связи при $p < 0,05$. Для построения математической модели определения уровня СРБ у пациентов с COVID-19 использован многофакторный регрессионный анализ.

Результаты исследования

1. Результаты обследования пациентов, включенных в исследование

Проведен анализ клинических показателей пациентов с COVID-19. При поступлении в стационар пациенты предъявляли следующие жалобы: 48 человек (87%) беспокоила одышка, 22 (40%) – боль в грудной клетке, 2 (4%) – кровохарканье, 48 (87%) – кашель, из них 13 (27%) – продуктивный кашель.

По данным объективного осмотра ЧДД при поступлении в стационар составила 24 [22; 24]/мин, накануне летального исхода 20 [18; 24]/мин; ЧСС – 84 [78; 92] уд./мин и 80 [76; 88] уд./мин, соответственно, температура тела – 37,4 [36,8; 37,8] °С и 36,7 [36,6; 36,9] °С, систолическое АД – 130 [110; 140] мм рт.ст. и 120 [110; 130] мм рт.ст., диастолическое АД – 80 [70; 90] мм рт.ст. и 75 [70; 80] мм рт.ст..

На момент госпитализации у всех пациентов определена сатурация при дыхании воздухом, которая составила 90 [86; 94] %, и на фоне проведения кислородотерапии – 94 [92; 97] %. У пациентов, получавших только кислородотерапию, (n=10) SpO₂ при поступлении составила 98 [95; 98] %, а накануне летального исхода 92 [90; 94] %, что свидетельствует о статистически значимом снижении SpO₂ в динамике (p=0,015). Сатурация крови на фоне проведения НИВЛ/иИВЛ в первый день респираторной поддержки составила 93 [90; 94] %, накануне летального исхода 92 [89; 94] %.

НИВЛ проводилась 15 пациентам (27%) основной группы, иИВЛ – 30 пациентам (55%) (из них 17 пациентам НИВЛ с последующим переводом на иИВЛ), только кислородотерапия – 10 пациентам (18%). Продолжительность заболевания составила 15 [12; 22,5] дней, а госпитализации 9 [5; 14,5] дней. Длительность НИВЛ составила 6 [3; 9] дней, иИВЛ – 1 [1; 4] дней.

При оценке динамики показателей ОАК отмечено увеличение содержания лейкоцитов на 34,5%, палочкоядерных нейтрофилов на 66,7%, снижение содержания лимфоцитов на 54,5% (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей ОАК у пациентов основной группы

Показатель	При поступлении в стационар	Последнее прижизненное исследование	p
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,4 [5,1; 10,9]	11,3 [7,7; 17,9]	0,001*
Гранулоциты,% :	83 [73; 86]	90 [83; 92]	< 0,001*
Палочкоядерные нейтрофилы,%	6 [4; 7]	10 [6; 12]	< 0,001*
Сегментоядерные нейтрофилы,%	75 [70; 81]	79 [73; 85]	0,107
Базофилы,%	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,777
Эозинофилы,%	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,824
Лимфоциты,%	11 [5; 20]	5 [4; 10]	< 0,001*
Моноциты,%	6 [4; 8]	4 [3; 6]	0,055
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	177 [154; 211]	184 [151; 242]	0,055
Эритроциты,*10 ¹² /л	4,4 [3,8; 4,9]	4,2 [3,5;4,7]	0,003*
Гемоглобин, г/л	134 [109; 147]	128 [102; 144]	0,028*
СОЭ, мм/ч	25 [15; 44]	18 [12; 35]	0,026*

Примечание: здесь (и далее по тексту) данные представлены в виде Me [V_{0,25}; V_{0,75}], где Me – медиана, V_{0,25} и V_{0,75} – верхний и нижний квартили. *p≤0,05

Результаты анализа динамики биохимических показателей и маркеров воспаления представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика биохимических показателей и маркеров воспаления у пациентов основной группы

Показатель	При поступлении в стационар	Последнее прижизненное исследование	p
Общий белок, г/л	65 [59; 69]	58 [55; 66]	<0,001*
Билирубин общий, мкмоль/л	9 [7; 13,3]	9,5 [8; 12,3]	0,239
Билирубин свободный, мкмоль/л	8 [5; 12]	8 [7; 11]	0,647
Билирубин связанный, мкмоль/л	2 [1; 2,5]	1 [1; 5]	0,275
АСТ, Ед/л	44 [35; 54]	38 [27; 49]	0,053
АЛТ, Ед/л	38 [24; 55]	39 [24; 60]	0,904
Креатинин, мкмоль/л	111 [98; 140]	142 [104; 223]	0,003*
Мочевина, ммоль/л	7,7 [5,8; 11,2]	14,4 [8,9; 22,8]	<0,001*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	48 [40; 62]	41 [26; 55]	0,015*
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [5,5; 7,8]	6,9 [5,8; 8,8]	0,022*
Альфа-амилаза, Ед/л	73 [47; 156]	128 [79; 234]	0,015*
ЛДГ, Ед/л	841 [471; 1548]	897 [531; 1523]	0,258
СРБ, мг/л	82,5 [31,5; 154,0]	89,5 [17,5; 165,0]	0,893
Прокальцитонин, нг/мл	0,5 [0; 2]	6 [0,5; 10]	0,092

*p≤0,05

Выявлены снижение СКФ на 14,6%, повышение креатинина на 27,9% и мочевины на 87%, снижение уровня общего белка в динамике на 10,8% (таблица 2). Гипопротеинемия накануне летального исхода отмечалась у 70,2%.

Обнаружено статистически значимое повышение в динамике уровня калия (с 3,8 [3,5; 4,1] до 4,3 [3,9; 4,8] ммоль/л, n=36, p<0,001) и натрия (с 136 [134; 142] до 140 [136; 144] ммоль/л, n=34, p=0,022) крови. Уровень кальция в крови при поступлении в стационар и накануне летального исхода составил 1,04 [1,00; 1,10] и 1,07 [1,00; 1,16] ммоль/л. По результатам последнего прижизненного анализа гипокалиемия отмечалась у 5,4% обследованных, гиперкалиемия – у 13,5%, гипонатриемия – у 25%, а гипернатриемия – у 22,2%, снижение уровня кальция – у 62,1%, а повышение – у 3,4%.

Анализ динамики показателей коагулограммы выявил увеличение АЧТВ на 26,3% (38 [32; 43] и 48 [35; 64] сек, p<0,001), снижение ПТИ на 13% (92 [88; 92] и 80 [74; 85] %, p<0,001) и фибриногена на 15,6% (4,5 [4,1; 5,0] и 3,8 [2,8; 4,9], p=0,031). При поступлении в стационар гипофибриногенемия отмечалась у 4,9% обследованных, гиперфибриногенемия – у 73,2%. К летальному исходу гиперфибриногенемия наблюдались у 44,1%, а гипофибриногенемия у 8,8% обследованных.

У пациентов основной группы отмечены признаки развития респираторного ацидоза по данным последнего прижизненного исследования КОС. Показатели рН при поступлении и в динамике без статистически значимых различий составили 7,30 [7,29; 7,34] и 7,31 [7,14; 7,34]; PaCO₂ 45 [38; 52] и 52 [51; 75] мм рт.ст; PaO₂ 42 [29; 44] и 41 [29; 44] мм рт.ст.; HCO₃⁻ 22,5 [22,0; 23,8] и 22,0 [20,5; 23,5] ммоль/л; избыток оснований 1,40 [1,37; 4,10] и 1,85 [1,20; 3,50] ммоль/л; лактат 2,4 [2,0; 2,7] и 1,4 [1,2; 3,0] ммоль/л.

2. Особенности представительства и дегрануляционной активности триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в легких пациентов с COVID-19 в сравнении с контрольной группой

В легочной ткани пациентов основной группы установлено статистически значимо большее, чем в контрольной группе, общее содержание триптаза-позитивных ТК на мм² легочной ткани (p=0,033), содержание одиночных (p=0,005), в том числе недегранулирующих (p<0,001) и совместно прилежащих недегранулирующих триптаза-позитивных ТК (p<0,001) (рисунок 1).

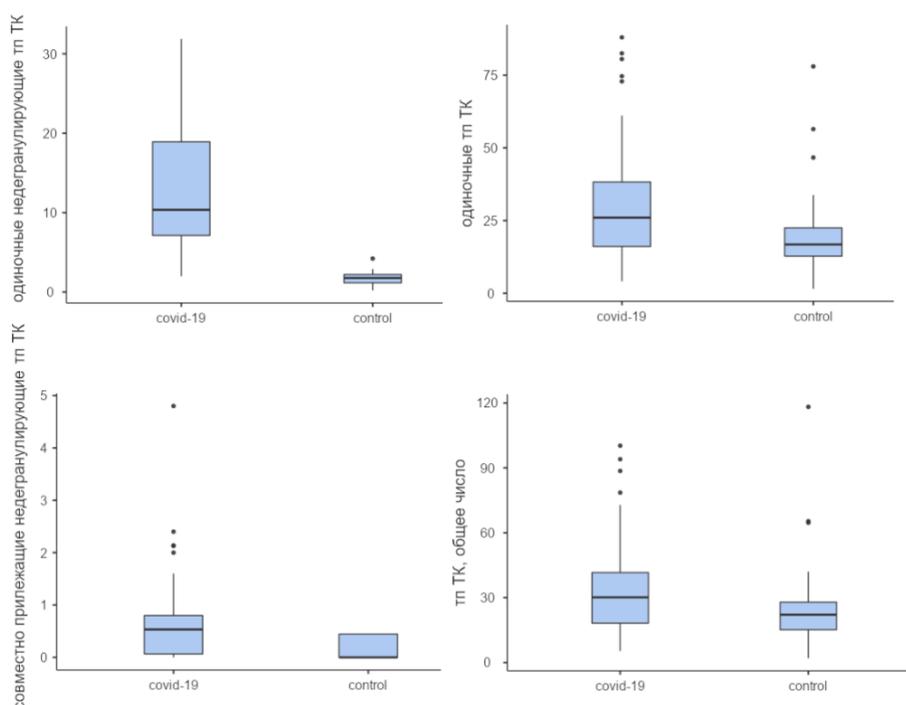


Рисунок 1 – Содержание триптаза-позитивных ТК на мм² легочной ткани пациентов с COVID-19 и в контрольной группе

У пациентов основной группы в сравнении с контрольной обнаружено статистически значимо меньшее относительное содержание совместно прилежащих дегранулирующих, а также фрагментов триптаза-позитивных ТК. Уровень значимости различий указан в таблице 3.

Таблица 3 – Содержание триптаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких пациентов основной и контрольной групп

Показатели ТК	Основная группа, ТК/мм ²	Контрольная группа, ТК/мм ²	Основная группа, % ТК	Контрольная группа, % ТК
Одиночные без дегрануляции	10,4 [7,13;18,9]	1,78 [1,17;2,22]	46,43 [35,31;50,32]	7,97 [6,44;11,1]
	p<0,001*		p<0,001*	
Одиночные с дегрануляцией	12,0 [6,61;20,12]	14,78 [10,41;19,91]	43,02 [39,51;51,11]	72,13 [65,21;77,21]
	p=0,408		p<0,001*	
Одиночные всего	26,0 [16,1;38,3]	16,78 [12,82;22,5]	89,84 [86,91;93,92]	81,94 [73,1;86,72]
	p=0,005*		p<0,001*	
Совместно прилежащие без дегрануляции	0,53 [0,07;0,8]	0 [0;0,44]	2,02 [0,23;3,81]	0 [0;0,61]
	p<0,001*		p<0,001*	
Совместно прилежащие с дегрануляцией	0,53 [0,27;0,8]	0,56 [0,44;1,33]	2,13 [1,02;3,45]	3,77 [2,74;5,23]
	p=0,061		p<0,001*	
Совместно прилежащие всего	1,07 [0,53;1,71]	0,89 [0,44;1,50]	4,04 [2,71;6,64]	4,6 [3,71;5,48]
	p=0,391		p=0,858	
Фрагменты	1,33 [0,67;2,13]	2,56 [1,39;5,72]	5,36 [3,17;6,87]	11,7 [9,84;22,02]
	p<0,001*		p<0,001*	
Общее количество	30,1 [18,2;41,6]	22,1 [15,2;27,9]	-	-
	p=0,033*			

* статистически значимые различия

В основной группе в сравнении с контрольной установлено статистически значимо меньшее общее количество химаза-позитивных ТК, содержание одиночных форм (недегранулирующих и дегранулирующих), а также их фрагментов. Уровень значимости различий указан в таблице 4.

Таблица 4 – Содержание химаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких пациентов основной и контрольной групп

Показатели ТК	Основная группа, ТК/мм ²	Контрольная группа, ТК/мм ²	Основная группа, % ТК	Контрольная группа, % ТК
Одиночные без дегрануляции	0 [0;0,36]	0,44 [0,13;0,89]	0 [0;33,33]	23,9 [16,81;33,33]
	p<0,001*		p=0,030*	
Одиночные с дегрануляцией	0,73 [0,36;1,45]	1,2 [0,47;2,76]	75 [25;100]	65,1 [55,33;71,51]
	p=0,048*		p=0,123	
Одиночные всего	1,07 [0,36;1,82]	1,8 [0,7;3,43]	100 [100;100]	92,31 [81,81;100]
	p=0,034*		p<0,001*	
Совместно прилежащие без дегрануляции	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
	p=0,184		p=0,184	

Продолжение таблицы 4

Показатели ТК	Основная группа, ТК/мм ²	Контрольная группа, ТК/мм ²	Основная группа, % ТК	Контрольная группа, % ТК
Совместно прилежащие с дегрануляцией	0 [0;0]	0 [0;0,08]	0 [0;0]	0 [0;1,5]
	p=0,011*		p=0,013*	
Совместно прилежащие всего	0 [0;0]	0 [0;0,08]	0 [0;0]	0 [0;1,5]
	p=0,011*		p=0,013*	
Фрагменты	0 [0;0]	0,13 [0;0,67]	0 [0;0]	7,69 [0;12,9]
	p<0,001*		p<0,001*	
Общее количество	1,07 [0,54;2]	1,87 [0,8;4,57]	-	-
	p=0,013*			

* статистически значимые различия

3. Взаимосвязи клинических показателей и представительства тучных клеток в легких у пациентов с COVID-19

Корреляционный анализ жалоб пациентов с представительством ТК в легких выявил статистически значимые связи между наличием кашля и содержанием совместно прилежащих дегранулирующих триптаза-позитивных ТК (на мм²) ($r=-0,346$, $p=0,010$), а также болью в грудной клетке и долей совместно прилежащих недегранулирующих форм ($r=-0,277$, $p=0,025$).

Установлены связи показателей объективного осмотра с содержанием ТК в легких. ЧДД накануне летального исхода коррелирует с содержанием одиночных дегранулирующих и общим числом триптаза-позитивных ТК ($r=0,379$, $p=0,004$ и $r=0,295$, $p=0,029$, соответственно), одиночных дегранулирующих и общим числом химаза-позитивных ТК ($r=0,336$, $p=0,012$ и $r=0,300$, $p=0,026$, соответственно).

Значение SpO₂ накануне смерти на фоне респираторной поддержки коррелирует с содержанием одиночных химаза-позитивных ТК (в %) ($r=0,399$, $p=0,006$), а SpO₂ при дыхании кислородом – с содержанием одиночных недегранулирующих и дегранулирующих химаза-позитивных ТК (в %) ($r=0,701$, $p=0,024$ и $r=-0,695$, $p=0,026$, соответственно).

Установлены связи между потребностью в проведении ИВЛ и содержанием одиночных ($r=-0,360$; $p=0,007$), одиночных дегранулирующих ($r=-0,309$; $p=0,022$) и фрагментов ($r=0,327$; $p=0,015$) триптаза-позитивных ТК, а также продолжительностью ИВЛ и содержанием одиночных триптаза-позитивных ТК (%) ($r=-0,371$, $p=0,005$) и их фрагментов ($r=0,270$, $p=0,046$).

Полученные связи продолжительности заболевания и госпитализации с представительством триптаза-позитивных ТК указывают на уменьшение доли одиночных триптаза-позитивных ТК и увеличение доли их фрагментов (рисунок 2).

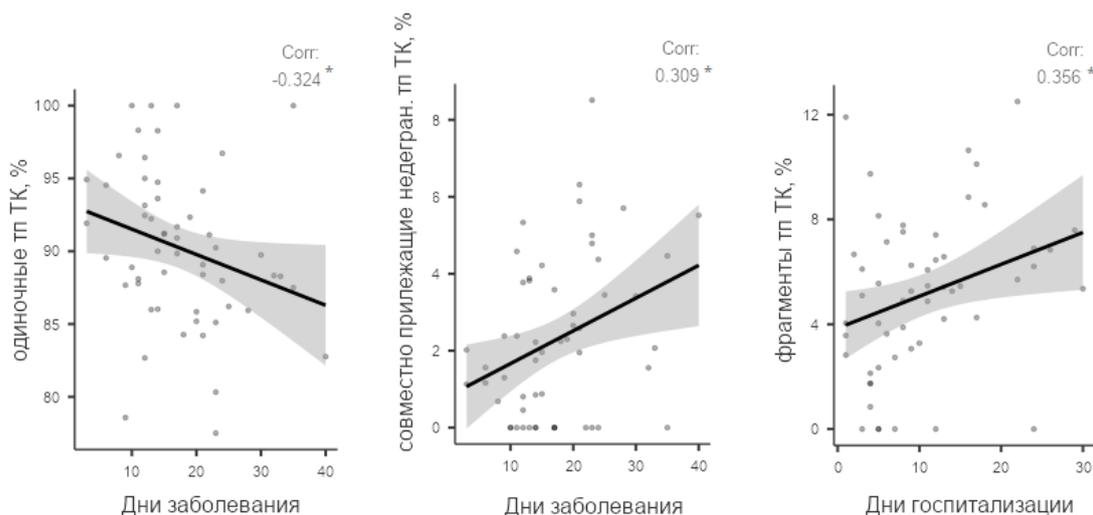


Рисунок 2 – Корреляционные связи продолжительности заболевания и госпитализации и показателей триптаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких пациентов с COVID-19

* $p \leq 0,05$

Анализ содержания ТК в легких пациентов с сопутствующими заболеваниями и без таковых ($n=48$ и $n=7$) выявил у первых большую долю дегранулирующих (44 [40;52] и 39 [38;40] %, $p=0,010$) триптаза-позитивных ТК.

Установлены статистически значимые связи наличия ХСН (I-IIА стадий), ожирения и ХБП С1-2 стадии (независимо друг от друга) с содержанием в легких одиночных дегранулирующих и общим числом триптаза-позитивных ТК. Коэффициенты корреляции и уровень значимости представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа наличия сопутствующих заболеваний и показателей триптаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких на мм^2

Показатели	Одиночные			Совместно прилежащие			Фрагменты	Общее количество
	без дегрануляции	с дегрануляцией	всего	без дегрануляции	с дегрануляцией	всего		
ХСН	0,197	0,336	0,341	-0,077	0,023	-0,035	0,041	0,318
I-IIА стадии	0,150	0,012*	0,011*	0,574	0,866	0,802	0,765	0,018*
Ожирение	0,367	0,287	0,365	0,159	-0,027	0,076	0,250	0,363
	0,006*	0,034*	0,006*	0,245	0,846	0,583	0,065	0,006*
ХБП С1-2	0,149	0,452	0,416	-0,012	0,164	0,084	0,202	0,408
	0,278	<0,001*	0,002*	0,931	0,232	0,542	0,139	0,002*

Примечание – Здесь (и далее по тексту) в верхней строке указаны коэффициенты корреляции, в нижней указан уровень значимости; * статистически значимые различия

Статистически значимые связи между наличием ГБ, ХИБС, ОНМК, хронического тубулоинтерстициального нефрита, хронического

гломерулонефрита и показателями триптаза-позитивных ТК не установлены.

Обнаружены зависимости между наличием ХИБС и содержанием одиночных дегранулирующих и общим числом химаза-позитивных ТК (на мм²) ($r=0,346$, $p=0,010$ и $r=0,339$, $p=0,011$, соответственно). С аналогичным рядом показателей ТК коррелирует наличие ХСН I-IIА стадии ($r=0,395$, $p=0,003$ и $r=0,415$, $p=0,002$, соответственно). Наличие перенесенного ОНМК связано с содержанием совместно прилежащих дегранулирующих химаза-позитивных ТК ($r=0,486$, $p<0,001$).

4. Корреляционный анализ лабораторных показателей крови с представительством триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в легких у пациентов с COVID-19

В результате корреляционного анализа показателей ОАК и представительства ТК выявлены зависимости, среди которых наиболее значимыми являются связи содержания палочкоядерных нейтрофилов в крови с количеством одиночных дегранулирующих ($r=0,540$, $p=0,005$) и общим числом триптаза-позитивных ТК (на мм² легочной ткани) ($r=0,515$, $p=0,008$).

Анализ зависимостей между биохимическими показателями крови и представительством ТК в легких выявил статистически значимые связи уровней свободного билирубина, АЛТ, общего белка и мочевины крови при госпитализации с содержанием дегранулирующих форм триптаза-позитивных ТК. Коэффициенты корреляции и уровень значимости указаны в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты корреляционного анализа показателей биохимического анализа крови, выполненного при поступлении в стационар, и представительства триптаза-позитивных ТК на мм² легких пациентов основной группы

Показатели	Одиночные			Совместно прилежащие			Фрагменты	Общее количество
	без дегрануляции	с дегрануляцией	всего	без дегрануляции	с дегрануляцией	всего		
Общий белок	0,131	0,274	0,267	0,025	0,049	0,043	-0,014	0,250
	0,343	0,045*	0,049*	0,853	0,724	0,753	0,919	0,068
Билирубин свободный	0,219	0,369	0,340	-0,233	-0,268	-0,296	-0,161	0,299
	0,199	0,027*	0,043*	0,171	0,114	0,080	0,348	0,076
АЛТ	0,101	0,307	0,282	-0,007	0,062	0,030	-0,041	0,262
	0,464	0,023*	0,037*	0,961	0,657	0,829	0,768	0,048*
Мочевина	0,020	0,281	0,232	-0,052	0,260	0,116	0,090	0,230
	0,886	0,038*	0,089	0,706	0,049*	0,399	0,514	0,092

* статистически значимые различия

Примечание: Статистически значимых связей между содержанием триптаза-позитивных ТК (мм²) и уровнями общего и связанного билирубина, АСТ, креатинина, СКФ, альфа-амилазы, ЛДГ, СРБ, прокальцитонина при поступлении в стационар не выявлено.

По результатам последних прижизненных анализов уровень свободного билирубина связан с содержанием одиночных дегранулирующих триптаза-позитивных ТК и их фрагментов ($r=0,447$, $p=0,009$ и $r=-0,379$, $p=0,023$, соответственно), а уровень мочевины – с общим числом триптаза-позитивных ТК и содержанием их одиночных дегранулирующих форм ($r=0,334$, $p=0,021$ и $r=0,414$, $p=0,003$, соответственно).

Уровень общего белка по данным последних прижизненных анализов коррелирует с содержанием одиночных ($r=0,344$, $p=0,018$), в том числе дегранулирующих ($r=0,416$, $p=0,004$), и общим числом ($r=0,331$, $p=0,023$) триптаза-позитивных ТК на мм^2 легочной ткани.

Обнаружена статистически значимая связь между уровнем прокальцитонина по данным последних прижизненных анализов и относительным содержанием совместно прилежащих недегранулирующих триптаза-позитивных ТК ($r=-0,585$, $p=0,026$).

Установлены связи уровня кальция в крови по результатам последних прижизненных анализов с содержанием и дегрануляционной активностью триптаза-позитивных ТК (рисунок 3).

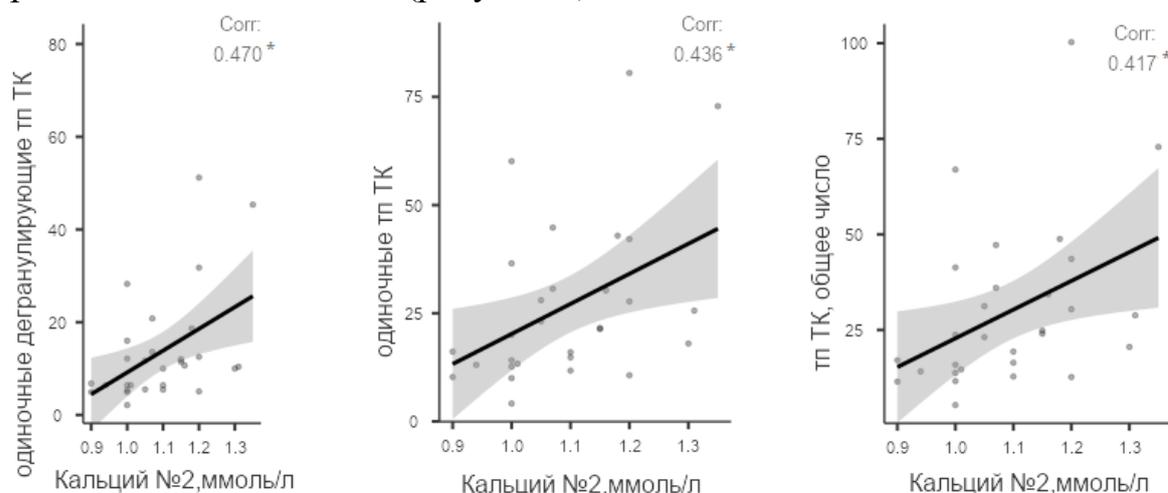


Рисунок 3 – Корреляционные связи уровня кальция с представительством триптаза-позитивных ТК на мм^2 легочной ткани пациентов основной группы $*p \leq 0,05$

Уровень калия крови при поступлении в стационар связан с содержанием одиночных недегранулирующих триптаза-позитивных ТК (в %) ($r=-0,352$, $p=0,014$), а натрия – с содержанием одиночных ($r=-0,366$, $p=0,013$) и фрагментов триптаза-позитивных ТК ($r=0,446$, $p=0,002$).

Выявлены взаимосвязи показателей коагулограммы и ТК. Уровень фибриногена при поступлении в стационар связан с представительством и дегрануляционной активностью химаза-позитивных ТК (рисунок 4).

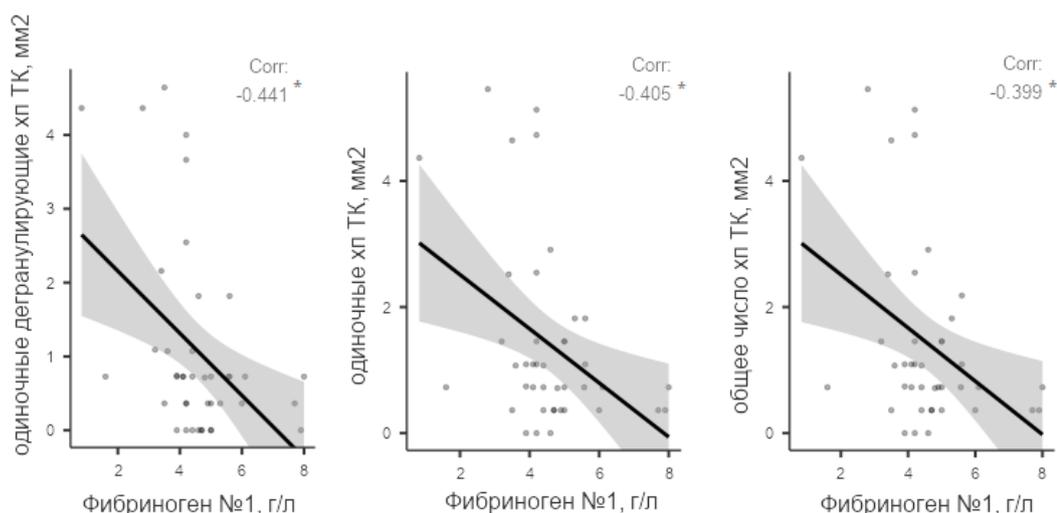


Рисунок 4 – Корреляционные связи уровня фибриногена крови с представительством химаза-позитивных ТК в легочной ткани пациентов основной группы

* $p \leq 0,05$

Обнаружены сильные корреляционные связи уровня МНО в последнем прижизненном анализе с содержанием одиночных и общим числом химаза-позитивных ТК ($r=0,728$, $p=0,026$ и $r=0,728$, $p=0,026$, соответственно). Значение ПТИ коррелирует с содержанием одиночных дегранулирующих химаза-позитивных ТК ($r=-0,278$, $p=0,049$).

Корреляционный анализ показателей КОС с представительством ТК выявил связи уровня рН крови по результатам последнего прижизненного анализа с содержанием (%) одиночных, в том числе дегранулирующих, и фрагментов триптаза-позитивных ТК ($r=0,564$, $p=0,015$; $r=0,545$, $p=0,019$ и $r=-0,605$, $p=0,008$, соответственно). P_aCO_2 связано с содержанием на $мм^2$ одиночных недегранулирующих триптаза-позитивных ТК ($r=-0,571$, $p=0,041$), а HCO_3^- в крови при поступлении в стационар – с долями дегранулирующих и недегранулирующих одиночных триптаза-позитивных ТК ($r=-0,728$, $p=0,008$ и $r=0,648$, $p=0,023$, соответственно).

Кроме того, выявлены статистически значимые связи уровня HCO_3^- с содержанием одиночных дегранулирующих химаза-позитивных ТК ($r=0,642$, $p=0,024$), P_aO_2 и лактата с содержанием дегранулирующих совместно прилежащих химаза-позитивных ТК ($r=0,580$, $p=0,015$ и $r=0,736$, $p=0,006$, соответственно).

5. Математическая модель выраженности системного воспаления у пациентов с COVID-19

На основании совокупности клиничко-лабораторных показателей и представительства ТК в легочной ткани построена математическая модель определения уровня СРБ у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19.

В качестве зависимой переменной для уравнения множественной регрессии выбран уровень СРБ по данным последнего прижизненного исследования. В качестве независимых переменных были выбраны: наличие у пациента ГБ, ХБП, одышки, боли в грудной клетке, кашля, показатели при поступлении в стационар: ЧСС, ЧДД, температура тела, систолическое АД, содержание моноцитов в крови, содержание тромбоцитов в крови, уровень АЛТ, СКФ, уровень общего белка, а также содержание одиночных триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции в легочной ткани, общее содержание одиночных триптаза-позитивных ТК в легочной ткани. С использованием метода наименьших квадратов получены коэффициенты уравнения множественной регрессии. Скорректированный коэффициент детерминации (скорректированный R^2) для данной модели составляет 80,89, $p < 0,00001$.

Уравнение множественной регрессии для определения уровня СРБ (мг/л) у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 получило вид:
 $CRP = -969,024 - 118,265 * AN + 25,9694 * CRF - 126,08 * DYSP - 75,7493 * PAIN + 46,2339 * COUGH + 3,2314 * HR + 10,2467 * RR + 26,584 * T - 1,33353 * SBP - 6,53741 * MON + 0,261174 * TROMB + 1,30308 * ALT - 1,4435 * GFR - 4,50707 * PROT - 1,47864 * TRYPDEGRANMCs + 3,14403 * TRYPTOTALMCs$,
 где CRP – СРБ, AN – наличие у пациента ГБ, CRF – наличие ХБП (С1-2 стадии), DYSP – наличие одышки, PAIN – наличие боли в грудной клетке, COUGH – наличие кашля, HR – ЧСС при госпитализации (ударов в 1 минуту), RR – ЧДД при госпитализации (дыхательных движений в 1 минуту), T – температура тела при госпитализации (°С), SBP – систолическое АД госпитализации (мм рт. ст.), MON – содержание моноцитов в крови при поступлении в стационар (%), TROMB – содержание тромбоцитов в крови при поступлении в стационар ($*10^9/л$), ALT – уровень АЛТ в крови при госпитализации (Ед/л), GFR – СКФ при госпитализации (мл/мин/1,73м²), PROT – уровень общего белка при госпитализации (г/л), TRYPDEGRANMCs – содержание одиночных недегранулирующих триптаза-позитивных ТК в легочной ткани (%), TRYPTOTALMCs – общее содержание одиночных триптаза-позитивных ТК в легочной ткани (%).

Таким образом, нами показаны особенности представительства триптаза- и химаза-позитивных ТК в легких пациентов с COVID-19 и взаимосвязи их дегрануляционной активности с клиническими и лабораторными показателями, что свидетельствует о значении ТК в патогенезе крайне тяжелого течения COVID-19 и роли их протеаз как перспективных прогностически значимых показателей и терапевтических мишеней.

ВЫВОДЫ

1. В легких пациентов, умерших от COVID-19, в сравнении с контрольной группой выявлено повышенное содержание триптаза-позитивных ТК при сниженной дегрануляционной активности, которая связана с продолжительностью заболевания, а также уменьшенное представительство химаза-позитивных ТК.
2. Уровни палочкоядерных нейтрофилов, общего белка, свободного билирубина, АЛТ, мочевины и кальция прямо коррелируют с содержанием и дегрануляционной активностью триптаза-позитивных ТК в легких пациентов с COVID-19; уровень прокальцитонина обратно связан с содержанием совместно прилежащих недегранулирующих триптаза-позитивных ТК; МНО прямо, а уровни фибриногена и ПТИ обратно коррелируют с содержанием и дегрануляционной активностью химаза-позитивных ТК.
3. Совокупность установленных зависимостей между показателями триптаза- и химаза-позитивных ТК и ЧДД, уровнем сатурации, показателями КОС (рН, РаСО₂, НСО₃⁻, лактат), потребностью в проведении и продолжительностью респираторной поддержки свидетельствует о наличии связи дегрануляционной активности ТК с развитием дыхательной недостаточности и респираторного ацидоза.
4. У пациентов с COVID-19 наличие ожирения, ХБП (С1-2 стадии) и ХСН до ПА стадии (независимо друг от друга) ассоциировано с увеличением содержания и дегрануляционной активности триптаза-позитивных ТК в легочной ткани, а наличие ХИБС, ОНМК в анамнезе и ХСН до ПА стадии — химаза-позитивных ТК.
5. Построена математическая модель определения выраженности системного воспаления по уровню СРБ, включающая показатели триптаза-позитивных ТК в качестве переменных, что отражает их участие в патогенезе COVID-19 и свидетельствует об их прогностической роли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные сведения об особенностях представительства триптаза- и химаза-позитивных ТК в легочной ткани пациентов с COVID-19 и связях клиничко-лабораторных данных с показателями ТК являются новыми знаниями о патогенезе НКИ, которые рекомендуется учитывать при проведении исследований с целью поиска дополнительных диагностических тестов, таких как определение уровней протеаз ТК в крови, а также с целью применения уже имеющихся и разработки новых препаратов, влияющих на данное звено патогенеза, что позволит повысить эффективность лечения, уменьшить сроки госпитализации и нетрудоспособности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение представительства триптаза- и химаза-позитивных ТК и их дегрануляционной активности у пациентов с различной тяжестью течения COVID-19, а также на разных сроках заболевания. Потенциальным прогностическим значением обладает определение в крови уровней триптазы и химазы и их связей с клинико-лабораторными показателями пациентов с COVID-19. Необходим анализ связи содержания и дегрануляционного статуса триптаза- и химаза-позитивных ТК в легочной ткани, а также содержания протеаз ТК в крови с уровнями провоспалительных цитокинов, а также более широкий анализ протеазного профиля ТК, включая определение СРАЗ и других медиаторов, в том числе, трансформирующего фактора роста бета. Необходимо проведение анализа содержания и статуса триптаза- и химаза-позитивных ТК на фоне приема препаратов, воздействующих на активность и эффекты ТК, с оценкой влияния их применения на течение и исход заболевания. Картину участия ТК в патогенезе COVID-19 может расширить определение особенностей представительства ТК в других органах, поражение которых наблюдается при COVID-19.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Анализ дегрануляционной активности и протеазного профиля тучных клеток у пациентов с COVID-19 / А. В. Будневский, С. Н. Авдеев, Е. С. Овсянников, О. Н. Чопоров, И. А. Савушкина, В. В. Шишкина, А. В. Перцев, И. М. Первеева, Н. Г. Алексеева // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – № 4. – С. 73-78.**
2. **Анализ представительства тучных клеток в легких пациентов с COVID-19 на фоне респираторной поддержки и нарушения кислотно-основного состояния / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, И. А. Савушкина, В. В. Шишкина, Н. Г. Алексеева, И. М. Первеева, К. В. Вострикова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2024. – Том 25, № 3 (97). – С. 73-79.**
3. **К вопросу о роли тучных клеток и их протеаз в тяжелом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, И. А. Савушкина, О. Н. Чопоров, В. В. Шишкина, А. В. Перцев, И. М. Первеева, Н. Г. Алексеева, С. Н. Авдеев // Архивь внутренней медицины. – 2024. – Том 14, № 3 (77). – С. 181-189.**
4. **Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19 / А. В. Будневский, С. Н. Авдеев, Е. С. Овсянников, В. В. Шишкина, Д. И. Есауленко, А. А. Филин, И. А. Савушкина, И. М. Первеева, Н. Г. Алексеева // Пульмонология. – 2023. – Том 33, № 1. – С. 17-26.**

5. Савушкина И. А. COVID-19: участие тучных клеток в патогенезе поражения легких / И. А. Савушкина, Е. С. Овсянников, Н. Г. Алексеева // Журнал инфектологии. – 2024. – Том 16, № 2 : Научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (16-17.04.2024 ; Санкт-Петербург). – С. 282-283.
6. Савушкина И. А. Значение тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19 / И. А. Савушкина, Е. С. Овсянников // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Том 23, № 6S : XXXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : сборник тезисов (15-18.04.2024 ; Москва). – С. 169.
7. Савушкина И. А. К вопросу о роли тучных клеток в патогенезе COVID-19: взаимосвязь с общим анализом крови / И. А. Савушкина, Е. С. Овсянников, Н. Г. Алексеева // Журнал инфектологии. – 2024. – Том 16, № 2 : Научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (16-17.04.2024 ; Санкт-Петербург). – С. 283.
8. Савушкина И. А. Лабораторные признаки участия тучных клеток в патогенезе COVID-19: взаимосвязь с общим анализом крови / И. А. Савушкина, Е. С. Овсянников, Н. Г. Алексеева // Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием (18-19.04.2024 ; Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2024. – С. 198-199.
9. Савушкина И. А. Место тучных клеток в патогенезе COVID-19: клинкоморфологические аспекты / И. А. Савушкина, Е. С. Овсянников, Н. Г. Алексеева // Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием (18-19.04.2024 ; Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2024. – С. 196-197.
10. Савушкина И. А. Оценка представительства тучных клеток в легких коморбидных пациентов с COVID-19 / И. А. Савушкина, Е. С. Овсянников, Н. Г. Алексеева // Журнал инфектологии. – 2024. – Том 16, № 2 : Научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (16-17.04.2024 ; Санкт-Петербург). – С. 283-284.
11. Савушкина И. А. Роль тучных клеток в поражении легких у пациентов с COVID-19: вопросы коморбидности / И. А. Савушкина, Е. С. Овсянников, Н. Г. Алексеева // Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием (18-19.04.2024 ; Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2024. – С. 197-198.
12. Савушкина И. А. Тучные клетки в патогенезе поражения легких у коморбидных пациентов с COVID-19 / И. А. Савушкина, Е. С. Овсянников // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Том 23, № 6S : XXXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : сборник тезисов (15-18.04.2024). – С. 171.

13. **Involvement of Mast Cells in the Pathology of COVID-19: Clinical and Laboratory Parallels / A. V. Budnevsky, S. N. Avdeev, D. Kosanovic, E. S. Ovsyannikov, I. A. Savushkina, N. G. Alekseeva, S. N. Feigelman, V. V. Shishkina, A. A. Filin, D. I. Esaulenko, I. M. Perveeva. – Text : electronic // Cells. – 2024. – № 13 (8). – P. 711. – URL: <https://doi.org/10.3390/cells13080711>**

14. The Role of Mast Cells in the Pathogenesis of Covid-19 / A. V. Budnevsky, E. S. Ovsyannikov, R. E. Tokmachev, I. A. Savushkina, N. G. Alekseeva // Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. – 2022. – Volume 16, № 6. – P. 422-424.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
АЛТ – аланинаминотрансфераза	СРБ – С-реактивный белок
АСТ – аспаргатаминотрансфераза	ТК – тучные клетки
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	ХБП – хроническая болезнь почек
ГБ – гипертоническая болезнь	ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца
иИВЛ – инвазивная искусственная вентиляция легких	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ИЛ-6 – интерлейкин 6	ЧДД – частота дыхательных движений
КОС – кислотно-основное состояние	ЧСС – частота сердечных сокращений
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки	COVID-19 – COronaVirus Disease 2019
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	СРАЗ – карбоксипептидаза (Carboxypeptidase) A3
МНО – международное нормализованное отношение	НСО ₃ ⁻ – бикарбонат плазмы
НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких	РаСО ₂ – парциальное давление углекислого газа крови
НКИ – новая коронавирусная инфекция	РаО ₂ – парциальное давление кислорода крови
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	SARS-CoV-2 – вирус тяжелого острого респираторного синдрома
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром	коронавируса-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2)
ПТИ – протромбиновый индекс	SpO ₂ – уровень насыщения крови кислородом (сатурация)
ПЦР – полимеразная цепная реакция	