

ЯЦКОВ ИГОРЬ АНАТОЛЬЕВИЧ

**РОЛЬ КАТЕПСИНА G И ДИСБАЛАНСА
ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ОСТРОГО ВИРУСНОГО SARS-COV-2-ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ**

3.1.29. Пульмонология
(14.01.25 – Пульмонология)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Жестков Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Малявин Андрей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 900.006.07 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051 г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института «Медицинская академии имени С. И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7) и на сайте <http://ma.cfuv.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 900.006.07

Т.М. Дусалеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В 2019 году мир столкнулся с новой коронавирусной инфекцией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Данный вирус явился причиной пандемической формы инфекции дыхательных путей, которая в настоящее время продолжается (Gao S.J. и соавт., 2022; Saxena S.K. и соавт., 2022). Несмотря на попытки ограничить распространение вируса SARS-CoV-2, ожидается, что инфекция будет оставаться в популяции в течение многих лет (O'Neill L. и соавт., 2020).

Несмотря на достигнутые за время пандемии успехи в разработке вакцин (Heyerdahl L. W. и соавт., 2022), препаратов этиотропной терапии (Taylor P. C. и соавт., 2021; Gupta A. и соавт., 2021; Joshi S. и соавт., 2021), выявлении ряда факторов риска неблагоприятных исходов (Клыпа Т. В. и соавт., 2020; Шишиморов И. Н. и соавт., 2021; Tabernero E. и соавт., 2022; Yang H. H. и соавт., 2022), течение заболевания все ещё трудно прогнозировать, а количество смертельных случаев находится на уровне первой волны пандемии (Iacobucci G., 2022). В связи с этим, поиск новых звеньев патогенеза SARS-CoV-2, изучение молекул-«агонистов» вируса и выявление потенциальных мишеней для разработки таргетной терапии, являются приоритетными направлениями для исследований в настоящее время (Salian V. S., и соавт., 2021; Cruz-Teran C., и соавт., 2021).

Учитывая избыточное накопление и активацию нейтрофилов при вирус-ассоциированном поражении лёгких при SARS-CoV-2 (Ye Q. и соавт., 2020; Tong M. и соавт., 2020) требуется поиск и изучение ключевых молекул и рецепторов нейтрофильной гиперактивации. Сериновая протеаза - катепсин G, выделяемая активированными нейтрофилами, может действовать одновременно на несколько основных звеньев патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома при SARS-CoV-2, стимулируя воспаление в слизистой оболочке респираторного тракта, способствуя деградации белка переноса фосфолипидов (PLTP) (Oram J.F. и соавт., 2008; Heinz A. и соавт., 2012; Rønnow S.R. и соавт., 2019). Кроме этого, практически не изучен вопрос экспрессии на нейтрофилах паттерн-распознающих рецепторов при вирусном поражении легких у больных Covid-19, среди которых особое место занимают толл-подобные рецепторы (TLR).

Исходя из литературных данных, одним из важнейших триггеров острых и хронических воспалительных реакций как локально (в лёгких), так и системно может являться дисбаланс систем, связывающих липополисахарид (ЛПС), а также развитие эндотоксинемии на фоне метаболических нарушений и повышенной проницаемости кишечника (Cani P. D. и соавт., 2007; Яковлев М. Ю., 2021). ЛПС потенциально может являться мощным ко-фактором

провоспалительных реакций наблюдаемых у больных новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, а именно: увеличивать генерацию активных форм кислорода и снижать биодоступность эндотелиального NO, тем самым приводить к эндотелиальной дисфункции и эндотелиальному поражению (Grylls A. и соавт., 2021); способствовать снижению поверхностного натяжения и раннему разрушению монослоя сурфактанта (Canadas O. и соавт., 2011); оказывать провоспалительное воздействие на эпителиальные и эндотелиальные клетки (Конев Ю.В., 2012; Lu Y.C. и соавт., 2008); через толл-подобные рецепторы 4-го типа (TLR4) запускать путь активации ядерного фактора-каппа В (NF-κB), что приводит к транскрипции ИЛ-6 и молекул адгезии (Grylls A. и соавт., 2021);

На данный момент отсутствуют данные литературы, отражающие роль катепсина G в остром периоде SARS-CoV-2-ассоциированного вирусного поражения лёгких. Исследования по изучению влияния дисбаланса гуморальных липополисахарид-связывающих систем на тяжесть течения острого периода SARS-CoV-2 представлены лишь единичными исследованиями. В связи с этим планируемое нами диссертационное исследование является крайне актуальным, и может стать важным шагом в разработке новых стратегий ведения пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированным вирусным поражением лёгких, и также пролить свет на новые патофизиологические механизмы изменений, происходящих в остром периоде инфекции Covid-19.

Степень разработанности темы исследования. основополагающие и клинические аспекты влияния эндотоксина на процессы воспаления в организме человека изучены М.Ю. Яковлевым (1988), И.А. Аниховской (2006), P.D. Cani (2007), R.G. Muller (2008).

Аспекты влияния липополисахарида на органы и системы органов при отдельных нозологических единицах и состоянии липополисахарид-связанного ответа иммунной системы изучали В.Г. Лиходед (1998), В.А. Белоглазов (2004), А.И. Гордиенко (2009), Ю.В. Сульская (2012), А.В. Климчук (2013), Г.Р. Хасанова (2015), Ю.О. Попенко (2018). Вопросами по изучению генетического полиморфизма рецепторов CD14 и TLR4 у больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой занимался Ю.А. Бисюк (2014).

На данный момент работы, посвященные изучению состояния липополисахарид-связывающих систем у больных новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 представлены единичными публикациями зарубежных исследователей, однако многие из них не в полной мере описывают компоненты данных систем. Среди них выделяются работы Н. Noel (2021), М. Zaninotto (2020) и А. Косуйигит (2021) описывающие уровни ЛСБ и пресепсина у отдельных категорий больных SARS-CoV-2, а также работы А. Choudhury (2020) по исследованию взаимодействия TLR4 и вируса COVID-19 in silico и К. М. Sohn (2020) по изучению экспрессии гена TLR4 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Данные об изучении активности протеолитических систем при новой коронавирусной инфекции отображены в работах E. Akgun (2020) и S. Seren (2021). В отечественной науке данный аспект влияния ЛПС и катепсина G на течение инфекции SARS-CoV-2 практически не исследован. Все вышеперечисленные факторы определяют актуальность и практическое значение выбранной темы.

Цель исследования:

Установить роль катепсина G, дисбаланса гуморальных и клеточных липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого SARS-CoV-2-поражения лёгких.

Задачи исследования:

1. Составить клинико-лабораторную характеристику пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких на госпитальном этапе лечения.
2. Изучить взаимосвязь уровня катепсина G, системного воспаления и степени тяжести вирусного поражения лёгких при SARS-CoV-2 инфекции при поступлении на госпитальный этап лечения.
3. Оценить состояние основных гуморальных эндотоксин-связывающих систем и уровень экспрессии Toll-like рецепторов 4 типа на гранулоцитах и клетках моноцитах периферической крови у пациентов при SARS-CoV-2 инфекции при поступлении на госпитальный этап лечения.
4. Оценить влияние антибиотикотерапии на амбулаторном этапе на состояние основных гуморальных эндотоксин-связывающих систем у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких при поступлении на госпитальный этап лечения.
5. Оценить влияние избыточной массы тела и ожирения на состояние основных эндотоксин-связывающих систем у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких при поступлении на госпитальный этап лечения.
6. Оценить взаимосвязь дисбаланса гуморальных липополисахарид-связывающих систем и ответа на инициальную противовоспалительную терапию системными глюкокортикостероидами у пациентов при SARS-CoV-2 инфекции в острый период.
7. Изучить корреляцию уровня катепсина G, основных липополисахарид-связывающих систем и показателей системного воспаления у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких в остром периоде.

Научная новизна работы. Получены новые данные о роли дисбаланса гуморальных липополисахарид-связывающих систем в формировании системного воспаления у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией в остром периоде, что дополняет существующие представления о патогенезе новой коронавирусной инфекции.

Впервые в мире изучен уровень катепсина G в плазме периферической крови у больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением SARS-CoV-2-поражением лёгких.

Впервые изучено влияние антибиотикотерапии на амбулаторном этапе лечения SARS-CoV-2 инфекции на формирование дисбаланса липополисахарид-связывающих систем и маркеров системного воспаления.

Впервые изучено влияние дисбаланса липополисахарид-связывающих систем на эффективность инициальной противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами у больных в острый период SARS-CoV-2 инфекции. Показано, что отрицательный ответ на противовоспалительную терапию ГКС ассоциирован с увеличением дисбаланса гуморальных липополисахарид-связывающих систем и маркеров персистирующего воспаления на системном уровне.

Впервые в Российской Федерации установлено, что избыточная масса тела и ожирение у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких характеризуется увеличением маркеров кишечной проницаемости для ЛПС и показателей системного воспаления, что отражает факт индукции вирусом SARS-CoV-2 «метаболической эндотоксинемии» у данной категории больных.

Впервые выявлено увеличение экспрессии Toll-like рецепторов 4 типа на гранулоцитах и моноцитах периферической крови у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких.

Впервые в мире изучена взаимосвязь между клинико-функциональными показателями, выраженностью системного воспаления, количеством нейтрофилов в периферической крови, дисбалансом гуморальных липополисахарид-связывающих систем, экспрессией TLR4 на поли- и мононуклеарных лейкоцитах и катепсином G у больных в острый период SARS-CoV-2 инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате выполненной работы было доказано, что при SARS-CoV-2-поражении лёгких создаются условия для чрезмерного воздействия ЛПС грамотрицательной флоры на механизмы врожденного иммунитета за счет повышенной проницаемости кишечного барьера к эндотоксину, повышения экспрессии TLR4 на поли- и мононуклеарных лейкоцитах крови и продукции катепсина G, что дополняет существующие представления о патогенезе системного воспаления у пациентов с инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения.

Показана диагностическая значимость изучения липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), пресепсина (sCD14-ST) как маркеров повышенной проницаемости кишечника к ЛПС, экспрессии TLR4 на моно- и полинуклеарных лейкоцитах периферической крови и катепсина G в комплексном обследовании больных SARS-CoV-2-поражением лёгких при поступлении на госпитальный этап лечения, что позволяет оптимизировать терапию и более точно определять тяжесть течения заболевания и риск неблагоприятного исхода.

Методология и методы исследования. Обследован 121 больной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и 20 человек контрольной группы (практически здоровые лица). Всем пациентам было проведено клиническое и лабораторное обследование, включавшее: интервьюирование, физикальное обследование, пульсоксиметрию, общий анализ крови с измерением показателя СОЭ, коагулограмму, определение уровней общего белка и альбумина, иммунологические исследования периферической крови (определение уровня катепсина G, ЛСБ, sCD14-ST, определение концентрации С-реактивного белка, уровня ферритина, Д-димера, прокальцитонина, а также определение уровня экспрессии толл-подобных рецепторов 4 типа на моноцитах и гранулоцитах). Для более детальной оценки лейкоцитарной формулы рассчитывались лейкоцитарные индексы (НЛК - нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент, ИСЛМ – отношение лимфоцитов и моноцитов, ИСНМ - индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, ЛИИ Рейса - лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Б. А. Рейса). Радиологическое исследование (компьютерная томография) выполнялась на аппарате КТР «Электрон» 64х. Все полученные результаты были обработаны с помощью современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Тяжесть течения заболевания и риск летального исхода у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких при поступлении на госпитальный этап ассоциировались с частотой встречаемости симптома миалгии, со степенью поражения легочной ткани, повышения абсолютного количества нейтрофилов, выраженностью лимфопении, гипопропротеинемии и гипоальбуминемии, повышением маркеров системного воспаления (СРБ, ферритин).
2. В остром периоде новой коронавирусной инфекции зарегистрировано повышение секреции нейтрофильными лейкоцитами катепсина G, наиболее выраженное у пациентов с летальным исходом.
3. Гиперактивация клеточных и гуморальных липополисахарид-связывающих систем выявлена у пациентов SARS-CoV-2-поражением лёгких при поступлении на госпитальный этап лечения. Самые высокие уровни ЛСБ, sCD14-ST и показателей экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа на гранулоцитах зарегистрированы у пациентов с летальным исходом.
4. У пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких нерациональная антибактериальная терапия на амбулаторном этапе приводит к повышению проницаемости кишечного барьера для липополисахарида, что сопровождается более высокими уровнями ЛСБ в плазме периферической крови.
5. Наличие избыточной массы тела и ожирения у больных SARS-CoV-2 связано с более высокими уровнями показателей гуморальных липополисахарид-связывающих систем и маркеров системного воспаления. Выявление высоких уровней ЛСБ и пресепсина плазмы у

пациентов с новой коронавирусной инфекцией ассоциировалось со снижением эффективности инициальной противовоспалительной терапии системными ГКС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Сформулированные в работе научные положения, описанные данные, рекомендации и выводы, базируются на исследовании 121 больного с диагнозом новой коронавирусной инфекции, находившихся на стационарном лечении. Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек, в целом соответствовавших больным новой коронавирусной инфекцией по возрастному и гендерному распределению. Дизайн исследования включал: сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы исследования, определяющие уровень катепсина G, липополисахарид-связывающего белка, пресепсина sCD14-ST, концентрацию С-реактивного белка (методом твердофазного иммуноферментного анализа), уровня ферритина, Д-димера, прокальцитонина, а также уровня экспрессии толл-подобных рецепторов 4 типа на моноцитах и гранулоцитах периферической крови. Иммунологические исследования были проведены в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» с 2021 по 2022 годы. Полученные данные статистически обработаны лицензионной программой «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Материалы научно-исследовательской работы одобрены и имеют положительное решение «Комитета по этике» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 4 от 15.04.2021). Апробация диссертации проведена 04 апреля 2022 года (протокол №3) на заседании проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология (п.1, п.2, п.3, п.4, п.5). Работа является частью плановой научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского" Иммуногенетические, молекулярные и биохимические аспекты стратификации прогноза течения, осложнений и эффективности лекарственной терапии пульмонологических, сердечно-сосудистых, ревматических и эндокринных заболеваний (АААА-А-118041190073-7).

Основные положения работы были представлены на региональных, Всероссийских и международных научно-практических конференциях, симпозиумах: «Школа респираторной медицины» (Симферополь, 2021), II Международном междисциплинарном форуме «Полипептидная терапия: новые возможности для России» (Москва, 2021), 2021 American College of Allergy, Asthma & Immunology Annual Scientific Meeting (New Orleans, 2021), 2022 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting (Phoenix, 2022), Lung Science Conference 2022 (Estoril, 2022), XXII Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и педиатров

Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» (Евпатория, 2022).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу инфекционного отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» и инфекционного отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) ГБУЗ РК «КРКГВВ» г. Симферополя, в учебный процесс кафедры внутренней медицины №1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Материалы диссертации изложены в 10 опубликованных работах, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 3 из которых включены в базу данных SCOPUS.

Личный вклад автора. Диссертантом самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, проанализирована отечественная и зарубежная научная литература, сформированы группы больных и группа контроля, проведено наблюдение и обследование больных, забор биоматериала, статистическая обработка и интерпретация полученных данных, определены цели, сформулированы выводы и рекомендации, написаны главы диссертации. Самостоятельно подготовлены публикации и выступления на конференциях по теме диссертации, оформлены диссертационная работа и автореферат.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 137 страницах компьютерного набора, состоит из введения, пяти глав и заключения. Список использованной литературы включает в себя 244 источника, из них 13 - кириллицей, 231 - латиницей. Работа иллюстрирована 2 рисунками и 18 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование был включен 121 больной с диагнозом новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) в возрасте от 45 до 70 лет, находившиеся на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУЗ РК «Республиканской клинической больницы имени Н. А. Семашко» г. Симферополь. В дальнейшем, в зависимости от тяжести течения SARS-CoV-2-поражения лёгких эти пациенты были разделены на группы. Степень тяжести пациента была классифицирована исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021, и версия 11.0 от 07 мая 2021). В 1-ю группу мы включили больных SARS-CoV-2 средней тяжести – 60 человек, из них было 23 (38,3 %) мужчин и

13 (61,7 %) женщин, возрастная медиана составила 48 [48; 66] лет. Во 2-ю группу вошли больные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией – 35 человек, из них 13 (37,1 %) мужчин и 22 (62,9 %) женщины, возрастная медиана составила 62 [50;67] года. В 3-ю группу было включено 26 больных с SARS-CoV-2 с летальным исходом, из них было 12 (46,2 %) мужчин и 14 (53,8 %) женщин, возрастная медиана составила 62 [49;66] года. Пациенты были госпитализированы в инфекционное отделение ГБУЗ РК "РКБ им. Н.А. Семашко" с 16 апреля по 15 июня 2021 г., в среднем на 7 ± 2 день заболевания.

Контрольную группу представляли 20 относительно здоровых человек, 8 мужчин и 12 женщин, возрастная медиана составила 58 [49;62] лет, в целом соответствовавших больным новой коронавирусной инфекцией по возрастному и гендерному распределению.

Для анализа влияния антибактериальной терапии на амбулаторном этапе на состояние эндотоксин-связывающих систем 60 пациентов 1-й группы основного исследования были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А (n = 26) – пациенты средней тяжести, не получавшие антибактериальные препараты на амбулаторном этапе, подгруппа В (n = 34) – пациенты средней тяжести, у которых применялась антибактериальная терапия.

Исследование влияния избыточной массы тела и ожирения на состояние липополисахарид-связывающих систем и системного воспаления проводилось у 55 пациентов 1-й группы основного исследования. Пациенты были разделены на 3 подгруппы: подгруппа С (n = 10) – пациенты с нормальным индексом массы тела (ИМТ), подгруппа D (n = 19) – пациенты с избыточной массой тела (ИМТ > 25 кг/м²), подгруппа Е (n = 26) – пациенты с ожирением 1-й степени (ИМТ > 30 кг/м²).

При исследовании влияния дисбаланса липополисахарид-связывающих систем на ответ на инициальную противовоспалительную терапию препаратами глюкокортикостероидов, было отобрано 104 пациента из общей выборки первоначального исследования. Пациенты были разделены на 2 подгруппы: подгруппа F (n = 51) – пациенты, у которых зарегистрирован положительный ответ на инициальную терапию ГКС, подгруппа G (n = 53) – пациенты, у которых ответ на инициальную терапию не наблюдался, или был сомнительным.

Критериями включения в исследуемые группы являлось наличие: подписанного добровольного информированного согласия; верифицированного диагноза новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 среднетяжелого и тяжелого течения (по клинико-лабораторным и инструментальным данным). Критериями исключения из исследования были: отказ пациента; верифицированный диагноз ХОБЛ, БА; тяжелые заболевания внутренних органов, обострение сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование; наличие онкологических заболеваний; операции, сопряженные с уменьшением объема легких в анамнезе; беременность; терапия цитостатиками, терапия внутривенными иммуноглобулинами,

иммуномодуляторами/иммуностимуляторами.

Помимо сбора анамнеза и физикальных методов обследования всем лицам, включенным в исследование, выполнялись рутинные исследования, обязательные для больных SARS-CoV-2, поступающих на госпитальный этап лечения, такие как регистрация ЭКГ, пульсоксиметрия, КТ-исследование органов грудной клетки и ряд лабораторных тестов, который в целях исследования был дополнен определением уровня катепсина G, ЛСБ, пресепсина, а также определение уровня экспрессии TLR4 на гранулоцитах и моноцитах периферической крови.

Для определения концентрации катепсина G, ЛСБ, пресепсина, ферритина и СРБ был использован метод иммуноферментного анализа: измерение производилось на фотометре Stat Fax 2100 (США) с применением тест-систем Cathepsin G Elisa Kit Cloud-Clone corp. (Wuhan, Hubei, PRC), LBP Elisa Kit Cloud-Clone corp. (Wuhan, Hubei, PRC), Presepsin (sCD14-ST) ELISA Kit Cloud-Clone corp. (Wuhan, Hubei, PRC), Ферритин CORMAY (Warsaw, Poland), СРБ CORMAY (Warsaw, Poland). Определение уровня экспрессии TLR4 на гранулоцитах и моноцитах периферической крови проводилось на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II с использованием моноклональных антител (МКА) PE Mouse Anti-Human TLR4 производства BD Biosciences (USA). Сбор данных и анализ результатов осуществляли в программном обеспечении BD FACSDiva software v6.0. Радиологическое исследование (компьютерная томография) выполнялась на аппарате КТР «Электрон» 64х.

Для статистического анализа использовали статистический пакет «Statistica 12» (StatSoft Inc., USA). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me [Q1; Q3]), где Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль. Для оценки достоверности различий между группами по количественным признакам использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот качественных параметров использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Нормальность распределения проверялась при помощи теста Шапиро-Уилка. Достоверными изменениями показателей считали такие, при которых вероятность нулевой гипотезы была $p < 0,05$. Для оценки корреляционных взаимосвязей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Достоверными корреляции считали при $p < 0,05$.

При оценке клинической картины у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких в 1 группе у 58 (96,7%) больных наблюдалась лихорадка, 59 (98,3%) пациентов предьявляли жалобы на одышку, 58 (96,7%) – на сухой кашель, 8 пациентов (13,33%) отметили изменения стула, головная боль беспокоила 12 (20%) пациентов. В группе с тяжелым течением 35 (100%) пациентов жаловались на выраженную одышку, лихорадку 32 (91,4%), на сухой кашель – 24 (68,6 %), на боли в мышцах – 9 (25,7%), головная боль отмечалась у 7 (20%) пациентов, симптомы со стороны органов желудочно-кишечного тракта у 5 (14,28%) пациентов. В группе с летальным исходом одышка наблюдалась у 26 (100%) пациентов, лихорадка – у 23 (88,5%), сухой

кашель – у 17 (65,4%), миалгии – у 4 (15,4%), нарушение стула – у 4 (15,38%) и головная боль – у 6 (23%) исследуемых пациентов. Степень выраженности сухого кашля ассоциировалась со степенью тяжести заболевания ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$), боли в мышцах наблюдались в основном в группах с тяжелым течением и летальным исходом ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$). У пациентов 1, 2 и 3 групп не было найдено достоверных различий в частоте встречаемости одышки, лихорадки и головной боли ($p>0,05$).

В 1 группе наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) (7; 12%) и её сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС) (6; 10%). Во 2 группе – АГ + ИБС (8; 14%), в 3 группе, исследуемых – АГ + ИБС (7; 27%) и сочетание АГ, ИБС и сахарного диабета 2-го типа (СД2) (5; 19%). При этом в группах с тяжелым течением и летальным исходом достоверно было больше пациентов с сочетанной патологией ($p<0,05$).

Как следует из данных таблицы 1, в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й гораздо чаще использовались антибактериальные препараты в качестве монотерапии, а также в комбинации с препаратами глюкокортикоидов. Комбинация антибактериальных препаратов, ГКС и антикоагулянтных препаратов чаще применялась у пациентов 3-й группы. Наибольшее количество пациентов, не получавших медикаментозную терапию на амбулаторном этапе зарегистрировано в 1-й группе исследуемых.

При анализе терапии, получаемой пациентами на госпитальном этапе следует, что комбинированную терапию ФВП+АБ+АК+ГКС+анти-ИЛ6 чаще получали пациенты 3-й группы ($p_{2-3}=0,001$; $p_{1-3}<0,001$). Комбинация АБ+АК+ГКС+анти-ИЛ6 в большей степени использовалась у пациентов с тяжелым течением и благоприятным исходом ($p_{1-2}=0,022$; $p_{2-3}=0,016$).

По результатам обследования в день поступления в инфекционное отделение, был выявлен более высокий уровень маркеров провоспалительного ответа у пациентов 2 и 3 групп. Показатель СРБ был выше в группах с тяжелым течением и летальным исходом ($p_{1-2}<0,03$; $p_{1-3}<0,05$), уровень ферритина был значительно повышен у пациентов с летальным исходом, по сравнению с 1-й и 2-й группами ($p_{1-3}<0,01$; $p_{2-3}<0,04$).

Уровень Д-димера был выше в группе с тяжелым течением ($p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}<0,002$), показатели в 1 и 3 группах значительно не отличались. Содержание фибриногена было значительно ниже во 2 и 3 группе ($p_{1-2}<0,008$; $p_{1-3}<0,05$).

Исследование общего анализа крови показало значительное повышение количества лейкоцитов за счёт сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в группах с тяжелым течением, а также в группе с летальным исходом ($p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,001$). Показатель количества лимфоцитов был ниже во 2 и 3 группах ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$). Показатели лейкоцитарных индексов (НЛК, ИСЛМ, ИСНМ, ЛИИ Рейса) значительно отличались в 1 и 2 группах, а также

1 и 3 группах, достоверных различий между 2 и 3 группами выявлено не было ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$). Количество тромбоцитов достоверно не отличалось в исследуемых клинических группах.

По данным КТ, в группах с тяжелым течением и летальным исходом процент поражения лёгочной ткани был значительно выше ($p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$).

Таблица 1 – Анализ терапии на амбулаторном этапе лечения

Группа препаратов	1 группа n=60	2 группа n=35	3 группа n=26
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)
	1	2	3
ГКС	3 (5)	0 (0)	0 (0)
АБ	12 (20) ▲	3 (8,57)	0 (0) *
ГКС+АБ	7 (11,67) #	0 (0) *	0 (0)
ГКС+АК	2 (3,33)	3 (8,57)	2 (7,69)
АБ+АК	2 (3,33) #	4 (11,43) *	0 (0)
ГКС+АБ+АК	13 (21,67)# ▲	20 (57,14) *	14 (53,85) *
Без терапии	21 (35) #	5 (14,29)* ▲	10 (38,46) #

Примечания

1 * - $p<0,05$ по отношению к 1 группе

2 # - $p<0,05$ по отношению к 2 группе

3 ▲ - $p<0,05$ по отношению к 3 группе

Установлена сильная прямая корреляционная связь между показателями фибриногена и ферритина ($r=0,818$, $p<0,01$). Также, выявлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и прокальцитонина во 2-й клинической группе ($r=0,539$, $p<0,01$). Зарегистрирована умеренная прямая корреляционная связь между уровнем фибриногена и абсолютным количеством нейтрофилов в группах тяжёлых пациентов ($r=0,676$, $p<0,01$) и пациентов с летальным исходом ($r=0,520$, $p<0,01$).

У больных SARS-CoV-2, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено достоверное ($p<0,001$) повышение концентрации катепсина G в плазме периферической крови, по сравнению с группой контроля, при этом наивысшие показатели зарегистрированы у пациентов с летальным исходом (1,190 [0,902; 1,238] нг/мл; $p<0,001$) (Таблица 2).

Установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями CatG и показателем нейтрофилов периферической крови в 3-й группе ($r=0,637$, $p<0,05$). Также в группе пациентов с летальным исходом была обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрациями CatG и показателем лимфоцитов периферической крови ($r=-0,746$, $p<0,05$).

Таблица 2 - Уровни катепсина G у пациентов с острым SARS-CoV-2-поражением лёгких различной степени тяжести

Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=35)	3 группа (n=26)	Контрольная группа (n=20)
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]
	1	2	3	4
CatG, нг/мл	0,880 [0,776; 0,976] *▲■	0,985 [0,880; 1,064] *#■	1,190 [0,902; 1,238] *#▲	0,475 [0,287; 0,540] #▲■

Примечания

1 * - p<0,05 по отношению к группе контроля

2 # - p<0,05 по отношению к 1 группе

3 ▲ - p<0,05 по отношению к 2 группе

4 ■ - p<0,05 по отношению к 3 группе

Исследование уровня основных липополисахарид-связывающих систем, что у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких, поступающих на госпитальный этап лечения, выявлено повышение уровня ЛСБ и пресепсина в плазме периферической крови (p<0,001)(Таблица 3). Самые высокие уровни ЛСБ (73,5 [36,6; 85,0] мкг/мл) и sCD14-ST (3670 [3305; 4113] пг/мл) обнаружены в группе пациентов с летальным исходом (p<0,001).

Таблица 3 – Уровни липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов острым SARS-CoV-2-поражением лёгких различной степени тяжести

Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=35)	3 группа (n=26)	Контрольная группа (n=20)
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]
	1	2	3	4
ЛСБ, мкг/мл	29,3 [23,2; 58,1] *▲■	41,1 [28,2; 60,1] *#■	73,5 [36,6; 85,0] *#▲	18,6 [15,5; 20,5] #▲■
sCD14-ST, пг/мл	2613 [1882; 2930] *▲■	3181 [2799; 3420] *#■	3670 [3305; 4113] *#▲	218 [80; 292] #▲■

Примечания

1 * - p<0,05 по отношению к группе контроля

2 # - p<0,05 по отношению к 1 группе

3 ▲ - p<0,05 по отношению к 2 группе

4 ■ - p<0,05 по отношению к 3 группе

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая корреляционная связь между концентрациями ЛСБ и ферритина во 2 группе (r=0,860, p<0,05). Также обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией sCD14-ST и ЛСБ во 2-й (r=0,523, p<0,05) и 3-й группе (r=0,855, p<0,05).

Исследование влияния антибактериальной терапии на догоспитальном этапе у пациентов с SARS-CoV-2 показало, что уровень ЛСБ в подгруппе пациентов, принимавших антибактериальные препараты на амбулаторном этапе лечения был значимо повышен (37,3 [13,8; 50,4] мкг/мл) по сравнению с показателями подгруппы А (26,6 [2,3; 33,0] мкг/мл; $p < 0,001$) и контрольной группы (18,6 [15,5; 20,5] мкг/мл; $p < 0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровни липополисахарид-связывающего белка у пациентов острым SARS-CoV-2-поражением лёгких на фоне применения антибактериальной терапии

Показатель	Подгруппа А (n=26)	Подгруппа В (n=34)	Контрольная группа (n=20)
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]
	1	2	3
ЛСБ, мкг/мл	26,6 [2,3; 33,0] *▲	37,3 [13,8; 50,4]*#	18,6 [15,5; 20,5] #▲

Примечания

1 * - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

2 # - $p < 0,05$ по отношению к подгруппе А

3 ▲ - $p < 0,05$ по отношению к подгруппе В

У пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких с избыточной массой тела и ожирением выявлены более высокие показатели ЛСБ, СРБ, пресепсина и ферритина, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($p < 0,001$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Уровни липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с острым SARS-CoV-2-поражением лёгких на фоне избыточной массы тела и ожирения

Показатель	Подгруппа С (n=10)	Подгруппа D (n=19)	Подгруппа Е (n=26)	Контрольная группа (n=20)
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]
	1	2	3	4
ЛСБ, мкг/мл	33,5 [8,3; 54,8]*▲■	48,3 [10,6; 60,0]*#■	52,5 [31,16; 75,0]*#▲	18,6 [15,5; 20,5]#▲■
sCD14-ST, пг/мл	1310 [720; 2325]*▲■	2400 [1200; 2900]*#	2100 [1290; 3140]*#	218 [80; 292]#▲■
СРБ, мг/мл	31,0 [9,3; 51,05]*■	31,8 [15,7; 57,3]*#■	40,5 [26,6; 60,0]*#▲	0,5 [0,3; 0,9]#▲■
Ферритин, мкг/л	204,0 [103,0; 292,0]*▲■	229,0 [127,0; 483,0]*#	220,0 [146,0; 382,0]*#	164,0 [111,0; 218,0]#▲■

Примечания

1 * - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

2 # - $p < 0,05$ по отношению к подгруппе С

3 ▲ - $p < 0,05$ по отношению к подгруппе D

4 ■ - $p < 0,05$ по отношению к подгруппе Е

Наивысшие показатели ЛСБ и пресепсина были зарегистрированы у пациентов, страдающих ожирением 1-й степени, по сравнению с пациентами с ИМТ<25 кг/м² (p<0,05).

Исследование зависимости уровней эндотоксин-связывающих систем и ответа на инициальную терапию системными ГКС показало, что в подгруппе пациентов, у которых не был зарегистрирован положительный ответ на противовоспалительную терапию уровень ЛСБ (60,1 [36,3; 73,5] мкг/мл) и пресепсина (3181 [2799; 3420] пг/мл) был достоверно выше (p<0,01), чем в подгруппе с положительным ответом на ГКС (Таблица 6).

Уровень экспрессии TLR4 на гранулоцитах у пациентов с летальным исходом был значительно выше (3,15 [2,48;3,37] MFI), чем в группах с тяжёлым (2,96 [2,43;3,12] MFI) и среднетяжёлым (2,81 [2,25;2,93] MFI) SARS-CoV-2-поражением лёгких (p<0,05).

Таблица 6 – Уровни липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с острым SARS-CoV-2-поражением лёгких на фоне избыточной массы тела и ожирения

Показатель	Подгруппа F (n=26)	Подгруппа G (n=34)	Контрольная группа (n=20)
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]
	1	2	3
ЛСБ, мкг/мл	41,1 [23,2; 58,0]* ▲	60,1 [36,3; 73,5]*	18,6 [15,5; 20,5]# ▲
sCD14-ST, пг/мл	2613 [1882; 2930]* ▲	3181 [2799; 3420]*#	218 [80; 292]# ▲

Примечания

1 * - p<0,05 по отношению к группе контроля

2 # - p<0,05 по отношению к подгруппе F

3 ▲ - p<0,05 по отношению к подгруппе G

Таким образом, было установлено, что у пациентов с SARS-CoV-2, поступающих на госпитальный этап лечения регистрируется повышение уровней катепсина G, гуморальных ЛПС-связывающих систем, таких как ЛСБ и sCD-14-ST, а также уровня экспрессии TLR4 на гранулоцитах и макрофагах периферической крови. При этом уровни данных маркеров значительно варьировались в зависимости от степени тяжести заболевания, а наивысшие показатели были зарегистрированы у пациентов с тяжелым течением и летальным исходом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Основными клинико-лабораторными особенностями, характеризующими больных SARS-CoV-2 с тяжелым течением и летальным исходом, по сравнению с пациентами со средней тяжестью течения на момент поступления на госпитальный этап лечения были: достоверно более частое наличие миалгии ($p < 0,05$), повышение количества лейкоцитов за счёт сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$) и снижение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови ($p < 0,05$). Наиболее значимыми показателями, с точки зрения определения дальнейшего прогноза тяжести течения заболевания и риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, явились показатели уровней ферритина, абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови.

2. Достоверное ($p < 0,001$) повышение концентрации катепсина G в плазме периферической крови зарегистрировано во всех клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения. Наивысшие показатели катепсина G зарегистрированы в 3-й группе, у пациентов с летальным исходом (1,190 [0,902; 1,238] нг/мл).

3. У пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких, поступающих на госпитальный этап лечения, выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня липополисахарид-связывающего белка и пресепсина в плазме периферической крови. Самые высокие уровни липополисахарид-связывающего белка (73,5 [36,6; 85,0] мкг/мл) и sCD14-ST (3670 [3305; 4113] пг/мл) обнаружены в группе пациентов с летальным исходом ($p < 0,001$).

4. При SARS-CoV-2-поражении лёгких выявлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа на моноцитах и гранулоцитах периферической крови при поступлении пациентов в стационар. Наивысшие показатели экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа на моноцитах периферической крови зарегистрированы у пациентов с тяжёлым течением (2,97 [2,56; 3,14] MFI) и летальным исходом (3,04 [2,54; 3,187] MFI) SARS-CoV-2-поражения лёгких ($p < 0,05$). Уровень экспрессии TLR4 на гранулоцитах у пациентов с летальным исходом был достоверно выше (3,15 [2,48; 3,37] MFI), чем в группах с тяжёлым (2,96 [2,43; 3,12] MFI) и среднетяжёлым (2,81 [2,25; 2,93] MFI) SARS-CoV-2-поражением лёгких ($p < 0,05$).

5. Применение антибактериальной терапии на догоспитальном этапе у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких ассоциировалось с достоверным ($p < 0,001$) повышением уровня липополисахарид-связывающего белка (37,3 [13,8; 50,4] мкг/мл), в сравнении с показателями

пациентов, не получавших антибактериальную терапию на догоспитальном этапе лечения (26,6 [2,3; 33,0] мкг/мл).

6. У пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких с избыточной массой тела и ожирением выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение показателей липополисахарид-связывающего белка, СРБ, пресепсина и ферритина, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Регистрация у пациентов с новой коронавирусной инфекцией уровней липополисахарид-связывающего белка и пресепсина, равных 60,1 [36,3; 73,5] мкг/мл и 3181 [2799; 3420] пг/мл, соответственно, сопровождалась снижением эффективности инициальной противовоспалительной терапии ГКС ($p < 0,01$).

7. При корреляционном анализе была обнаружена сильная прямая связь между концентрациями липополисахарид-связывающего белка и ферритина у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 ($r = 0,860$, $p < 0,05$). Установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями катепсина G и показателем нейтрофилов периферической крови в 3-й группе пациентов ($r = 0,637$, $p < 0,05$). Также выявлена умеренная прямая корреляционная связь между показателями катепсина G и липополисахарид-связывающего белка во 2-й клинической группе ($r = 0,655$, $p < 0,05$). В группе пациентов с летальным исходом была обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрациями катепсина G и показателем лимфоцитов периферической крови ($r = -0,746$, $p < 0,05$).

Рекомендации

1. У пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких целесообразно проведение исследования уровня катепсина G, ЛСБ, пресепсина и экспрессии TLR4 на моно- и полинуклеарных лейкоцитах периферической крови для оценки степени тяжести, прогноза течения заболевания и назначения персонализированной терапии.

2. Исключить нерациональную антибактериальную терапию на амбулаторном и госпитальном этапе у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

3. Для уменьшения числа нонреспондеров на инициальную противовоспалительную терапию ГКС у госпитализированных с SARS-CoV-2 больных рекомендуется дополнить диагностический протокол определением уровня ЛСБ и пресепсина, в связи с тем, что повышение уровня ЛСБ свыше 3 норм, а sCD14-ST свыше 10 норм ассоциировано с тяжелым течением и неблагоприятным исходом заболевания.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Учитывая полученные данные о дисбалансе гуморальных липополисахарид-связывающих систем у пациентов с острым SARS-CoV-2-поражением лёгких, целесообразным представляется дальнейшее изучение влияния генетических аспектов взаимодействия липополисахарида и клеток организма хозяина, а именно TLR4-опосредованного пути, в остром периоде инфекции SARS-CoV-2, а также в постковидном периоде.

Данные о повышенном уровне катепсина G в плазме периферической крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией дают предпосылки к изучению различных ингибиторов протеаз в лечении SARS-CoV-2-поражения лёгких, а также профилактики развития отдаленных последствий, а именно ремоделирования тканей лёгких.

Описанная в литературе возможность катепсина G и липополисахарида взаимодействовать с белками сурфактанта, нарушая его физико-химические свойства, приводя к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, даёт основание для изучения применения препаратов сурфактанта у данной категории больных на этапах стационарного лечения и реабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Клинико-лабораторная характеристика и предикторы летальности у пациентов с вирусным SARS-COV-2-поражением лёгких в Республике Крым / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, А. П. Николаева [и др.] // **Крымский терапевтический журнал**. – 2021. – № 3. – С. 56-63.
2. Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-COV-2-поражении легких / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, А. В. Климчук [и др.] // **Медицинский альянс**. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 54-61.
3. Катепсин G у пациентов с вирусным SARS-COV-2-поражением лёгких в республике Крым/ И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, А. П. Николаева [и др.] // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 49-57.
4. Зависимость ответа на противовоспалительную терапию от показателей эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-COV-2-поражении лёгких/ И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Н. А. Шадчнева [и др.] // **Таврический медико-биологический вестник**. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 40-49.
5. Липополисахарид и ОРДС, вызванный новой коронавирусной инфекцией: гипотезы и факты/ И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Э. И. Ряпова // **Медицинская иммунология**. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 7-18.
6. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия / В. А. Белоглазов, И. А. Яцков, Е. Д. Кумельский, В. В. Половинкина // **Ожирение и метаболизм**. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 320-326.
7. Влияние антибиотикотерапии на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении лёгких / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, А. В. Кубышкин [и др.] // **Acta biomedica scientifica**. – 2022. – Т. 7. – № 1. – С. 12-18.
8. SARS-COV-2 поражение легких и эндотоксин. Опыт применения полипептидного препарата у тяжелых больных / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, В. М. Андреев [и др.] // Полипептидная терапия: новые возможности для России : сборник материалов II Международного междисциплинарного форума, Москва, 07 декабря 2021 года. – Москва: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОНД РАЗВИТИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. В.П. ФИЛАТОВА, 2021. – С. 14-16.
9. Cathepsin G in Patients with SARS-Cov-2 Infection of Various Degrees of Severity [Text] / V. Beloglazov, I. Yatskov, A. Nikolaeva, E. Lavrenchuk and L. DuBuske // Abstract book In Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022 – Vol. 149, №2. – AB59.
10. P096 Lipopolysaccharide-binding systems in patients with SARS-COV-19 infection having

various degrees of severity [Text] / V. Beloglazov, I. Yatskov, A. Nikolaeva, E. Lavrenchuk and L. DuBuske // Abstract book In Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2021 – Vol. 127, №5. – S39.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ	– антибактериальные препараты
АГ	– артериальная гипертензия
АК	– антикоагулянты
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БА	– бронхиальная астма
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	– интерлейкин 6
ИМТ	– индекс массы тела
ИСЛМ	– отношение лимфоцитов и моноцитов
ИСНМ	– индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов
КТ	– компьютерная томография
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПС	– липополисахарид
ЛСБ	– липополисахарид-связывающий белок
НЛК	– нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент
ОРДС	– острый респираторный дистресс синдром
СД2	– сахарный диабет 2-го типа
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ФВП	– фавипиравир
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКГ	– электрокардиография
CatG	– катепсин G
MFI	– mean fluorescence intensity
NF-κB	– Транскрипционный фактор NF-κB
PLTP	– белок переноса фосфолипидов
sCD14-ST	– пресепсин
TLR4	– толл-подобные рецепторы 4-го типа