

ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Е.В. Жданова¹, Е.В. Рубцова², Е.Г. Костоломова¹

¹ ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова Минздрава России, г. Курган, Россия

Резюме. Несмотря на официальное окончание пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, вопрос о состоянии специфической и неспецифической резистентности в постковидном периоде и возможных последствий перенесенного COVID-19 остается не до конца изученным. Проведено клинико-лабораторное обследование 124 пациентов в различные сроки после перенесенной COVID-19-инфекции. 62 пациента полностью выздоровели и 62 имели признаки постковидного синдрома. У всех пациентов оценивали общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, а при наличии постковидного синдрома определяли общее содержание IgA, IgM, IgG и IgE в сыворотке крови, а также количество лимфоцитов CD3, CD4, CD8 и CD19. Результаты показали, что вне зависимости от наличия постковидного синдрома у всех пациентов в течение полугода после перенесенной COVID-19-инфекции содержание лейкоцитов в периферической крови ниже, чем у не болевших. При этом восстановление абсолютного количества нейтрофилов происходит только спустя 12 месяцев. При наличии постковидного синдрома абсолютное количество CD3⁺, CD4⁺ и CD19⁺ лимфоцитов было более низким, чем у здоровых. При этом в период от 3 до 15 месяцев титр IgA у пациентов с ПКС был достоверно ниже, а общее содержание IgM и IgG выше, что не сопровождалось какими-либо клиническими или лабораторными признаками воспаления. Содержание общего IgE в крови было достоверно выше и нарастало к концу периода наблюдения. Снижение активности неспецифической защиты, а также показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с постковидным синдромом сопровождается увеличением у них частоты вирусных и бактериальных инфекций различной локализации. Если в течение первого полугодия увеличение общего IgE в крови не сопровождается клиническими признаками атопии, то спустя 6 месяцев частота аллергических проявлений нарастает. В этот же период учащаются случаи суставного синдрома в виде артралгий или прогрессирующей деструкции суставов. Атопические проявления часто сочетаются с суставным синдромом. Таким образом, после перенесенной COVID-19-инфекции в организме длительное время сохраняется низкий уровень неспецифической защиты. У пациентов с постковидным синдромом низкая неспецифическая и специфическая резистентность организма проявляется вирусными и бактериальными инфекциями слизистых оболочек и кожи. Дисбаланс в иммунной системе способствует формированию аллергических и аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, постковидный период, постковидный синдром, лейкоциты, лейкоформула, лимфоциты, иммуноглобулины.

Адрес для переписки:

Жданова Екатерина Васильевна
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54,
ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский
университет МЗ РФ.
Тел.: 8 919 957-84-63.
E-mail: zhdanova.e.v@bk.ru

Contacts:

Ekaterina V. Zhdanova
625023, Russian Federation, Tyumen, Odesskaya str., 54,
Tyumen State Medical University.
Phone: +7 919 957-84-63.
E-mail: zhdanova.e.v@bk.ru

Для цитирования:

Жданова Е.В., Рубцова Е.В., Костоломова Е.Г. Динамика резистентности организма в постковидном периоде // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 4. С. 747–755. doi: 10.15789/2220-7619-HBR-17659

Citation:

Zhdanova E.V., Rubtsova E.V., Kostolomova E.G. Human body resistance dynamics in the post-COVID period // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 4, pp. 747–755. doi: 10.15789/2220-7619-HBR-17659

HUMAN BODY RESISTANCE DYNAMICS IN THE POST-COVID PERIOD

Zhdanova E.V.^a, Rubtsova E.V.^b, Kostolomova E.G.^a

^a Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

^b National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russian Federation

Abstract. The issue of the state of specific and nonspecific resistance in the post-COVID period and the possible consequences of COVID-19 remains poorly understood. A clinical and laboratory examination of 124 patients was conducted at various time points after COVID-19 infection. 62 patients recovered completely and 62 had post-COVID syndrome. The leukocyte count and leukogram were evaluated in all patients. Immunogram parameters were additionally evaluated in patients with post-COVID syndrome. The results showed that, regardless of post-COVID syndrome, leukocyte count is lower in all patients within six months after COVID-19 infection than in unaffected subjects. The absolute neutrophil count is restored only 12 months later. In the presence of post-COVID syndrome, the absolute number of CD3⁺, CD4⁺ and CD19⁺ lymphocytes was lower than in healthy people. At the same time, 3 to 15 months after that, IgA titer in patients with PCS was significantly lower and that of for total IgM and IgG was higher without any clinical or laboratory signs of inflammation. The total blood IgE level was significantly higher and increased by the end of the observation period. A decreased activity of nonspecific protection, as well as indicators of cellular and humoral immunity in patients with post-COVID syndrome is accompanied by higher rate of viral and bacterial infections of various localization. Whereas during the first period an increase in total blood ID is not accompanied by clinical signs of atopy, then 6 months later the frequency of allergy increases. During the same period, cases of a joint syndrome revealed as arthralgia or progressive joint destruction become more frequent. Atopic manifestations are often combined with joint syndrome. Thus, after a COVID-19 infection, a low long-term level of nonspecific protection remains in vivo. In patients with post-COVID syndrome, low nonspecific and specific body resistance is manifested by viral and bacterial infections of the mucous membranes and skin. An imbalance in the immune system contributes to developing allergic and autoimmune processes.

Key words: SARS-CoV-2, post-COVID period, post-COVID syndrome, leukocytes, leukogram, lymphocytes, immunoglobulins.

Введение

РНК-вирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию, довольно контагиозен, может вызывать тяжелые формы заболевания с неблагоприятным исходом. Кроме того, часть пациентов, перенесших инфекцию, длительное время не может вернуться к обычной жизнедеятельности в связи с развитием постковидного синдрома (ПКС) [1]. ПКС характеризуется прежде всего наличием астении (слабость, утомляемость, постнагрузочное недомогание, когнитивная дисфункция), на фоне которой часто формируются поражения различных органов и систем. При этом роль иммунной системы в формировании постковидных нарушений остается малоизученной. Имеющиеся публикации, посвященные состоянию иммунной системы в остром периоде COVID-19 однозначно свидетельствуют о ее гиперфункции [9, 11, 12, 16], однако сведения о динамике восстановления специфической и неспецифической защиты организма в постковидном периоде у выздоровевших и при наличии ПКС весьма ограничены и неоднозначны [4, 15]. Чаще они посвящены изучению динамики иммунного ответа против SARS-CoV-2 [3, 12]. При этом выявлено несколько фенотипов нарушений иммунной системы, которые характеризуются разной степенью повреждения врожденного или адаптивного иммунитета [2, 8].

Цель работы: оценить динамику изменений неспецифической и специфической резистентности организма у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе амбулаторно-поликлинического отделения одного из ЛПУ г. Тюмени с мая 2022 г. по декабрь 2023 г. В исследовании приняли участие 124 человека (38 мужчин, 86 женщин), перенесшие COVID-19-инфекцию. Пациенты не имели прививки от SARS-CoV-2 и перенесли заболевание естественным путем. Из числа обследованных 62 (19 мужчин и 43 женщины) имели признаки постковидного синдрома (ПКС) спустя 1–15 месяцев после перенесенной COVID-19-инфекции. Поствоспалительная астения проявлялась сохраняющейся выраженной общей слабостью на протяжении длительного времени после купирования острого COVID-19. У 60% из обследуемых диагностированы признаки поражения центральной нервной системы в виде стойкой головной боли разлитого характера, когнитивных нарушений и нарушений сна. Пациенты с ПКС не имели соматических заболеваний, которые могли спровоцировать или усугубить общую астенизацию. Другие 62 пациента в постковидном периоде не предъявляли жалоб и прошли обследование в рамках периодического медицинского обследования (табл. 1).

Таблица 1. Возрастные и половые характеристики клинических групп, Ме [Q₂₅; Q₇₅]Table 1. Age and sex characteristics in clinical groups, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Продолжительность, месяцы Duration, months	ПКС PCS				Без ПКС Without PCS			
	Мужчины Men		Женщины Women		Мужчины Men		Женщины Women	
	п	Возраст, лет Age, years	п	Возраст, лет Age, years	п	Возраст, лет Age, years	п	Возраст, лет Age, years
1–3	4	66,75 [46,0; 74,0]	11	44,81 [27,0; 54,0]	3	50,0 [38,0; 56,0]	9	53,88 [34,0; 70,0]
3–6	4	54,5 [39,0; 70,0]	13	46,38 [23,0; 63,0]	6	47,5 [47,0; 62,0]	16	46,75 [21,0; 73,0]
6–12	7	48,14 [37,0; 61,0]	9	40,88 [24,0; 58,0]	7	39,71 [27,0; 70,0]	9	50,44 [36,0; 72,0]
12–15	4	31 [24,0; 43,0]	10	40,2 [28,0; 64,0]	3	33,0 [29,0; 38,0]	9	37,0 [27,0; 56,0]

Примечание. ПКС/Без ПКС — с наличием постковидного синдрома/без постковидного синдрома.

Note. PCS/Without PCS — with/without post-COVID syndrome.

У всех обследованных был лабораторно подтвержденный факт перенесенной COVID-19-инфекции (положительный результат ПЦР РНК SARS-CoV-2 в анамнезе или положительный титр антител класса IgG к SARS-CoV-2 после купирования острого периода и при бессимптомном течении инфекции). Тяжесть перенесенной COVID-19 инфекции в остром периоде оценена согласно Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (Минздрав России. Версия 17 (09.12.2022)). Развитие ПКС не зависело от возраста, пола и тяжести перенесенного заболевания. Большинство пациентов с ПКС (66%) перенесли острый период COVID-19 в легкой или бессимптомной форме. У 25% пациентов острый период протекал в средней степени тяжести и только в 9% случаях тяжело, с развитием интерстициальной пневмонии. Все пациенты с ПКС продолжали свою трудовую деятельность, несмотря на имеющиеся признаки снижения адаптационной функции организма к полноценной жизнедеятельности после перенесенного острого COVID-19.

Содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу в общем анализе крови определяли с помощью гематологического 3-частного анализатора Mindray BC-2800 (Hemalight 1270, США). Общее содержание IgA, IgM и IgG в сыворотке крови определяли с использованием стандартного набора реактивов ООО «Протеиновый контур» (Россия). Анализ проводили согласно инструкции, прилагаемой к наборам фирмой изготовителем. Регистрацию результатов проводили на фотометре Multiskan (Labsystems, Финляндия). Определение суммарного иммуноглобулина класса E (общего IgE) в сыворотке крови проведена с помощью ELISA-анализа с фиксацией результата на ридере Multiskan SkyHigh (Thermo FS, Финляндия).

Имунофенотипирование клеток крови на экспрессию маркеров CD3, CD4, CD8 и CD19 проводили с помощью многоцветной проточной цитометрии с использованием проточного цитометра CytoFlex S (Beckman Coulter, Индианаполис, Индиана, США). Данные проточной цитометрии анализировали с использованием программного обеспечения Kaluza v2.1 (Beckman Coulter, Индианаполис, Индиана, США). Общий анализ крови и иммунологические показатели у пациентов определяли вне обострения воспалительных процессов. В качестве контрольных величин для иммунологических тестов использовали показатели, полученные при исследовании образцов крови здоровых не болевших COVID-19-инфекцией лиц (n = 25).

Клиническое исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистические методы. Статистическая обработка результатов осуществлена с помощью компьютерной программы Statistica 9 (StatSoft, США). Соответствие нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении признаков результаты представлены в виде средних значений (M) и стандартной ошибки среднего (m).

Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q₂₅; Q₇₅]. Сравнение групп проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Во всех процедурах статистического анализа различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей лейкограммы в постковидном периоде у пациентов без ПКС, Ме [25; 75]
 Table 2. Dynamics of leukogram indices in post-COVID period in PCS-free patients, Me [25; 75]

Показатель Indicator	Группа I Group I n = 15	Группа II Group II n = 17	Группа III Group III n = 16	Группа IV Group IV n = 14	Группа V Group V n = 25	P-level			
	1–3 месяца 1–3 months	3–6 месяцев 3–6 months	6–12 месяцев 6–12 months	12–15 месяцев 12–15 months	Контрольная группа Control group	Группы I–V Groups I–V	Группы II–V Groups II–V	Группы III–V Groups III–V	Группы IV–V Groups IV–V
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /l	5,02 [4,29; 8,83]	5,59 [3,17; 9,53]	5,95 [3,63; 9,7]	6,37 [4,5; 8,09]	5,911 [4,8; 7,8]	0,005	0,001	0,08	0,096
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л Neutrophils, × 10 ⁹ /l	2,6 [2,56; 5,70]	3,02 [1,52; 4,68]	3,3 [1,52; 4,95]	3,83 [2,33; 4,6]	3,5 [3,09; 4,6]	0,000	0,000	0,005	0,164
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л Lymphocytes, × 10 ⁹ /l	1,97 [1,61; 2,99]	2,04 [1,93; 3,99]	2,09 [1,04; 3,29]	1,97 [1,01; 3,98]	1,89 [0,98; 2,59]	0,3	0,233	0,303	0,141
Моноциты, × 10 ⁹ /л Monocytes, × 10 ⁹ /l	0,28 [0,12; 0,86]	0,3 [0,11; 0,68]	0,3 [0,09; 0,77]	0,35 [0,15; 0,86]	0,33 [0,08; 0,72]	0,07	0,044	0,008	0,671

Примечание. P — достоверность различий между показателями контрольной и исследуемыми группами по U-критерию Манна–Уитни.
 Note. P — significant differences between indicators in control and study groups assessed by Mann–Whitney U-criterion.

Результаты

У пациентов без ПКС в период 1–6 месяца после перенесенного COVID-19 содержание лейкоцитов в периферической крови было достоверно ниже, чем у здоровых доноров крови (p = 0,001). Уменьшение общего количества лейкоцитов было связано с сокращением абсолютного содержания нейтрофилов, а в период 3–6 месяцев еще и моноцитов (табл. 2). Восстановление общего количества лейкоцитов происходит спустя полгода, а нейтрофилов только через год.

У пациентов с ПКС абсолютные значения общего количества и различных видов лейкоцитов достоверно не отличались от таковых у пациентов без ПКС, однако нетяжелые лейкопении встречались гораздо чаще. Динамика восстановления лейкограммы также не зависела от наличия ПКС (табл. 3).

У пациентов с ПКС дополнительно оценены показатели иммунограммы (табл. 4). В периферической крови у обследованных в период от 3 до 12 месяцев было более низкое абсолютное содержание CD3⁺ клеток. При этом в течение всего года было сниженным количество CD4⁺ лимфоцитов, а в период 3–6 месяцев и CD8⁺ клеток. Абсолютные значения содержания CD19⁺ лимфоцитов были более низкими, чем у доноров крови, в течение всего периода наблюдения, Концентрации IgM и IgG в периферической крови в течение всего года превышали контрольные значения и нормализовались только спустя 12–15 месяцев после инфекции. Повышение уровней IgM и IgG не сопровождалось клиническими симптомами воспаления, а также лейкоцитозами либо увеличением каких-либо острофазовых показателей в биохимическом анализе крови. При этом в период от 3 до 15 месяцев титр IgA у пациентов с ПКС был достоверно ниже, чем у доноров крови. Напротив, содержание общего IgE в крови было достоверно выше и нарастало к концу периода наблюдения.

Динамика лейкограммы и иммунограммы сопровождается изменением клинической картины ПКС (табл. 5). Наряду с симптомами астенического синдрома — ведущего проявления ПКС — наблюдается снижение резистентности к инфекционным агентам. В 49% случаев острая инфекция COVID-19 фиксировалась более двух раз в течение последних 2-х лет, В течение года после перенесенной острой инфекции 52% (n = 32) пациентов с ПКС отмечали у себя повторные респираторные заболевания до 6–10 раз в год, что не было характерно для них в доковидном периоде. Однако эпизоды ОРВИ преимущественно переносились в легкой форме без обращения за помощью к врачу.

В первые 3 месяца 8 из 15 пациентов с ПКС обращались по поводу гнойно-воспалительных

заболеваний ЛОР-органов ($n = 3$), кожи ($n = 3$) и глаз ($n = 2$).

В период 3–6 месяцев у 4 пациентов, обратившихся с жалобами на нарушение зрения в виде снижения его остроты, появлении «тумана», «чувства песка», сухости глаз, диагностированы вирусно-бактериальный конъюнктивит ($n = 2$) и блефарит ($n = 2$), один из которых завершился развитием острого дакриоцистита. Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и кожи были выявлены у 8 пациентов, герпес у 3. У 4 пациентов присутствовал «синдром раздраженного кишечника». В этот же период зарегистрировано 5 случаев гнойного риносинусита.

В течение второй половины года после выздоровления от COVID-19 9 пациентов обращались за медицинской помощью по поводу диспепсии с преобладанием жидкого или водянистого стула (IBS-D). Причинами диспепсии были норовирус ($n = 2$), аденовирус ($n = 2$) и ротавирус ($n = 1$), а также дисбиоз кишечника ($n = 4$). Дисбиоз кишечника характеризовался преобладанием условно-патогенной микрофлоры: золотистого стафилококка (*S. aureus*) от 10^3 до 10^6 КОЕ/мл, реже клебсиелл (*Klebsiella pneumoniae*), эшерихий (*E. coli*), энтеробактера (*Enterobacter*), псевдомонад (*Pseudomonas*), дрожжеподобных грибов (*Candida*) и других возбудителей на фоне резкого снижения уровня лактобактерий ($< 10^6$ КОЕ/мл) и бифидумбактерий ($< 10^{10}$ КОЕ/мл).

У 7 пациентов зарегистрированы воспалительные заболевания слизистых носоглотки в виде обострений хронического тонзиллита, развития паратонзиллярного абсцесса, остро и длительно протекающего или часто рецидивирующего хронического фарингита, среднего отита и синусита. При посеве патологического материала на питательные среды с последующим выделением возбудителя во все случаях верифицирован *S. aureus* в концентрации 10^4 и выше КОЕ/мл. У 3 пациентов в материале также выделена *Klebsiella pneumoniae*. Воспалительные поражения придаточных пазух носа чаще носили гнойный характер, а при катаральных синуситах период реабилитации затягивался и составлял более 14 дней.

У 3 пациентов были обильные гнойничковые высыпания на коже, а в 2 случаях фурункулы. В 4 случаях зафиксирована герпетическая инфекция (от простого герпеса губ до генитального и Herpes zoster). Причем герпес был купирован лишь при помощи приема максимальных доз противовирусных препаратов.

Если в первые 6 месяцев после выздоровления от COVID-19 случаи аллергии были единичными, то спустя полгода они значительно участились. 5 пациентов предъявляли жалобы на кож-

Таблица 3. Динамика показателей лейкограммы в постковидном периоде у пациентов с ПКС, Ме [25; 75]
Table 3. Dynamics of leukogram parameters in the post-COVID period in PCS patients, Me [25; 75]

Показатель Indicator	Группа I Group I n = 15	Группа II Group II n = 17	Группа III Group III n = 16	Группа IV Group IV n = 14	Группа V Group V n = 25	P-level			
						Группы I–V Groups I–V	Группы II–V Groups II–V	Группы III–V Groups III–V	Группы IV–V Groups IV–V
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л Leukocytes, $\times 10^9$ /l	4,86 [2,76; 8,34]	5,01 [3,17; 9,53]	6,15 [3,63; 7,7]	5,92 [4,5; 8,09]	5,911 [4,8; 9,8]	0,002	0,011	0,504	0,092
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л Neutrophils, $\times 10^9$ /l	2,12 [2,33; 4,60]	2,12 [1,52; 4,68]	3,29 [1,52; 4,95]	3,06 [2,33; 4,6]	3,5 [3,09; 4,6]	0,001	0,003	0,009	0,280
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л Lymphocytes, $\times 10^9$ /l	2,32 [2,01; 2,98]	2,34 [1,93; 3,99]	2,17 [1,04; 3,29]	2,26 [1,01; 3,98]	1,89 [0,98; 2,59]	0,151	0,632	0,016	0,171
Моноциты, $\times 10^9$ /л Monocytes, $\times 10^9$ /l	0,25 [0,15; 0,81]	0,28 [0,11; 0,68]	0,37 [0,09; 0,77]	0,35 [0,15; 0,86]	0,33 [0,08; 0,72]	0,001	0,006	0,094	0,662

Примечание. P — достоверность различий между показателями контрольной и исследуемыми группами по U-критерию Манна–Уитни.
Note. P — significant differences between indicators in control and study groups assessed by Mann–Whitney U-criterion.

Таблица 4. Динамика показателей иммунограммы у пациентов с ПКС, Ме [25; 75]
 Table 4. Dynamics of immune indicators in PCS patients, Me [25; 75]

Показатель Indicator	Группа I Group I n = 15	Группа II Group II n = 17	Группа III Group III n = 16	Группа IV Group IV n = 14	Группа V Group V n = 25	P-level			
	1–3 месяца 1–3 months	3–6 месяцев 3–6 months	6–12 месяцев 6–12 months	12–15 месяцев 12–15 months	Контрольная группа Control group	Группы I–V Groups I–V	Группы II–V Groups II–V	Группы III–V Groups III–V	Группы IV–V Groups IV–V
CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /л	1,55 [0,42; 3,64]	1,19 [0,6; 2,22]	1,39 [0,83; 2,3]	1,65 [0,69; 2,75]	1,89 [0,55; 2,2]	0,117	0,001	0,029	0,420
CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,98 [0,26; 2,31]	0,74 [0,43; 1,38]	0,87 [0,5; 1,52]	1,03 [0,29; 1,83]	1,25 [0,25; 1,51]	0,047	0,0001	0,003	0,117
CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,49 [0,098; 1,27]	0,37 [0,13; 1,02]	0,42 [0,24; 0,66]	0,55 [0,28; 0,84]	0,58 [0,00; 0,07]	0,275	0,007	0,105	0,883
CD3-CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,20 [0,09; 0,4]	0,22 [0,06; 0,37]	0,23 [0,1; 0,3]	0,24 [0,01; 0,3]	0,26 [0,03; 0,4]	0,05	0,04	0,04	0,05
IgA, г/л	1,04 [0,5; 1,6]	0,625 [0,3; 1,2]	0,08 [0,2; 1,3]	1,13 [0,8; 1,7]	1,29 [0,9; 1,8]	0,13	0,01	0,04	0,02
IgM, г/л	2,27 [1,5; 3,4]	2,625 [1,9; 2,9]	2,6 [1,6; 3,4]	1,13 [0,9; 2,0]	1,39 [0,99; 1,5]	0,008	0,001	0,04	0,01
IgG, г/л	14,46 [11,5; 16,0]	12,27 [7,5; 22,9]	13,28 [11,7; 20]	12,44 [5,5; 12,5]	11,03 [10,2; 13,6]	0,008	0,04	0,07	0,05
Общий IgE, МЕ/мл Total IgE, IU/ml	66,66 [3,0; 183,0]	85,65 [5,0; 172,0]	98 [12,0; 322,0]	87,7 [16,0; 256,0]	36,12 [0,4; 38,0]	0,001	0,002	0,007	0,003

Примечание. P — достоверность различий между показателями контрольной и исследуемыми группами по U-критерию Манна–Уитни.
 Note. P — significant differences between indicators in control and study groups assessed by Mann–Whitney U-criterion.

ный зуд, крапивницу (n = 2), папулы (n = 1), петехии, а также изменения цвета кожи в виде пятен розового, красного и фиолетового цвета.

В период 12–15 месяцев у 5 пациентов впервые проявился бронхообструктивный синдром. При этом в 3 случаях диагностирована атопическая бронхиальная астма с изменением спирограммы в виде снижения ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%, ОФВ1 < 80% и положительной пробой с бронхолитиком (прирост на фоне приема сальбутамола составил 12–17%).

Спустя полгода значительно учащаются случаи суставного синдрома в виде синовита, артралгии и полиартралгии. У 7 пациентов изолированная артралгия или полиартралгия не сопровождалась поражением суставов по результатам их рентгенографии и УЗИ. В 8 случаях выявлены деформация хрящевой ткани, артрозо-артрит с присоединением признаков синовита. У двоих пациентов на фоне получаемого полного курса НПВС, хондропротекторов, внутрисуставного введения глюкокортикостероидов (ГКС) и физиотерапевтического лечения, разрушение хрящевой ткани коленных суставов прогрессировало, завершилось деструкцией хряща и развитием асептического некроза, что явилось показанием для проведения эндопротезирования. Довольно часто (n = 7) суставной синдром сочетался с атопическими проявлениями.

Обсуждение

В течение первых 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 в периферической крови всех пациентов отмечено сокращение абсолютного количества всех лейкоцитов в периферической крови. Более низкие значения абсолютного содержания нейтрофилов сохраняются в течение года после выздоровления. Отмечено, что в периферической крови у пациентов, перенесших COVID-19, уменьшается не только количество лейкоцитов, но и тромбоцитов [7]. С низким количеством тромбоцитов авторы связывают нарушение обычного течения послеоперационного периода после амбулаторных вмешательств [5]. При этом выявлена закономерность: чем раньше в ПКП проведено вмешательство, тем больше сроки нетрудоспособности вне зависимости от объема операции. Учитывая динамику лейкограммы, можно утверждать, что не только недостаточный уровень тромбоцитов неблагоприятно влияет на репаративные процессы в области послеоперационной раны, но также и меньшее содержание микро- и макрофагов. Если у пациентов без ПКС снижение резистентности проявляется при каком-либо экстремальном воздействии, то при наличии ПКС оно уже имеет клиническую симптоматику.

Таблица 5. Частота воспалительных, аллергических и аутоиммунных проявлений у пациентов с ПКС
 Table 5. Frequency of inflammatory, allergic and autoimmune manifestations in PCS patients

	1–3 месяцев 1–3 months	3–6 месяцев 3–6 months	6–12 месяцев 6–12 months	12–15 месяцев 12–15 months
Частые РВИ Frequent respiratory viral infections	2	9	12	9
Гнойно-воспалительные поражения кожи Purulent-inflammatory skin lesions	3	4	5	4
Гнойно-воспалительные заболевания глаз Purulent-inflammatory eye diseases	2	4	3	2
Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов Purulent-inflammatory diseases of the ETN organs	3	4	7	5
Кишечные инфекции и дисбиоз Intestinal infections and dysbiosis	0	4	9	4
Герпес Herpes	0	2	3	1
Аллергия Allergy	1	1	5	5
Суставной синдром Joint syndrome	0	2	10	5
Всего исследуемых в группе Total subjects in the group	15	17	16	14

В исследованиях Ивановой И.А. и соавт. установлено, что относительное и абсолютное количество основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у переболевших COVID-19, зависят от тяжести перенесенного заболевания [3]. При этом у переболевших в бессимптомной форме отличий лимфоцитарного профиля от контрольных величин выявлено не было, а восстановление популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов у переболевших в тяжелой форме происходит только через 7–8 месяцев. У обследованных нами пациентов с ПКС вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции более низкое абсолютное количество CD3⁺, CD4⁺ и CD3⁺-CD19⁺ сохранялось в течение 12 месяцев после выздоровления, а в период 3–6 месяцев было меньшее количество и CD8⁺. То есть при наличии ПКС недостаточность специфической защиты и дисбаланс в иммунной системе сохраняется более длительное время.

При ПКС наряду с уменьшением количества фагоцитов и различных популяций лимфоцитов нами выявлено уменьшение титров IgA, что является еще одним фактором снижения бактерицидных свойств слизистых оболочек и кожи. Учитывая важную роль IgA в иммунном ответе против SARS-CoV-2 [10, 14], можно объяснить высокую частоту повторного инфицирования этим вирусом у обследованных пациентов. Изменение микробиоты кишечника с преобладанием условно патогенных микроорганизмов лежит в основе формирования «синдрома раздраженного кишечника» и способствует развитию кишечных инфекций.

Кроме количественных изменений в иммунной системе после клинического выздоровления от COVID-19 также описаны нарушения функции лимфоцитов [18], причем их степень коррелирует с тяжестью инфекционного процесса [13, 17]. Вероятно, именно дисфункция иммуноцитов способствует формированию иммунопатологических процессов, которые манифестируют спустя полгода после выздоровления от COVID-19. О нарастающем изменении специфической реактивности свидетельствует прогрессирующее нарастание содержания общего IgE в течение года у пациентов с ПКС, что сопровождается учащением аллергических проявлений. Высокий титр IgE способствует активации тучных клеток [6]. Высвобождение из тучных клеток предсуществующих медиаторов и синтез новых, а также цитокинов способствует формированию кожных проявлений аллергии, диспепсии, артралгий. Формирование суставного синдрома и прогрессирование дегенеративных изменений суставов происходит на фоне повышенных титров IgM и IgG без изменения острофазовых показателей, что, вероятнее всего, является результатом IgE-независимого иммунного повреждения.

Таким образом, после перенесенной COVID-19-инфекции длительное время сохраняется низкий уровень неспецифической защиты. У пациентов с постковидным синдромом низкая неспецифическая и специфическая резистентность проявляется вирусными и бактериальными инфекциями слизистых оболочек и кожи. Дисбаланс в иммунной системе способствует формированию аллергических и аутоиммунных процессов.

Список литературы/References

1. Вельков В.В. Постковидный синдром — длинный COVID. Патофизиология, риски, биомаркеры, диагноз, прогноз. Пушино: АО «ДИАКОН», 2022. 22 с. [Velkov V.V. Postcovid syndrome — long COVID. Pathophysiology, risks, biomarkers, diagnosis, prognosis. *Pushchino: JSC "DEACON", 2022. 22 p. (In Russ.)*]
2. Добрынина М.А., Ибрагимов Р.В., Крицкий И.С., Верховская М.Д., Мосунов А.А., Сарапульцев Г.П., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Сарапульцев А.П., Комелькова М.В., Рябова Л.В., Праскурничий Е.А. Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 4. С. 791–796. [Dobrynina M.A., Ibragimov R.V., Kritsky I.S., Verkhovskaya M.D., Mosunov A.A., Sarapultsev G.P., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V., Ryabova L.V., Praskurnichiy E.A. Post-COVID immunopatology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2023, vol. 25, no. 4, pp. 791–796. (In Russ.)*] doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2707
3. Иванова И.А., Труфанова А.А., Филиппенко А.В., Омельченко Н.Д., Носков А.К., Чемисова О.С. Количественный и качественный состав популяций и субпопуляций лимфоцитов у перенесших новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 505–510. [Ivanova I.A., Trufanova A.A., Filippenko A.V., Omelchenko N.D., Noskov A.K., Chemisova O.S. Quantitative and qualitative composition of lymphocyte populations and subpopulations in patients with varying severity of a new coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 505–510. (In Russ.)*] doi: 10.15789/2220-7619-QAQ-1818
4. Коробова З.Р., Тотолян А.А. Снижение MDC/CCCL22 при COVID-19 и в постковидном синдроме // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 4. С. 773–778. [Korobova Z.R., Totolian A.A. Reduction of MDC/CCCL22 in COVID-19 and postcovid syndrome. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2023, vol. 25, no. 4, pp. 773–778. (In Russ.)*] doi: 10.15789/1563-0625-MCD-2804
5. Кусанов М.А., Эргемлидзе А.Т. Нетрудоспособность после амбулаторных операций у лиц, переболевших и не болевших коронавирусной инфекцией // Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 2. С. 41–43. [Kusanov M.A., Ergemlidze A.T. Disability after outpatient surgeries in people who have been ill and have not been ill with coronavirus infection. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals, 2023, vol. 24, no. 2, pp. 41–43. (In Russ.)*] doi: 10.36361/18148999_2023_24_2_41
6. Микрюкова Н.В., Калинина Н.М. Синдром активации тучных клеток: новое мировоззрение // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 6. С. 1289–1298. [Mikryukova N.V., Kalinina N.M. Mast cell activation syndrome: a new worldview. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2023, vol. 25, no. 6, pp. 1289–1298. (In Russ.)*] doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2662
7. Низамов Ф.Х., Кусанов М.А., Эргемлидзе А.Т. Динамика содержания тромбоцитов в периферической крови в разные сроки постковидного периода // Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 3. С. 72–74. [Nizamov F.H., Kusanov M.A., Ergemlidze A.T. Dynamics of platelet content in peripheral blood at different periods of the postcovid period. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals, 2023, vol. 24, no. 3, pp. 72–74. (In Russ.)*] doi: 10.36361/18148999_2023_24_3_72
8. Семенова Е.В., Павлюк В.В., Уварова М.А., Иванов А.В. Особенности гуморального иммунитета после перенесенного COVID-19 // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 2. С. 337–350. [Semenova E.V., Pavlyuk V.V., Uvarova M.A., Ivanov A.V. Features of humoral immunity after COVID-19. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2022, vol. 24, no. 2, pp. 337–350. (In Russ.)*] doi: 10.15789/1563-0625-FOH-2452
9. Свирищевская Е.В., Коновалова М.В., Садыков В.Ф., Пырегов А.В., Полтавцева Р.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при COVID-19 // Медицинская иммунология. 2023, Т. 25, № 1. С. 155–166. [Svirshchevskaya E.V., Konovalova M.V., Sadykov V.F., Pyregov A.V., Poltavtseva R.A. Subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in COVID-19. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2023, vol. 25, no. 1, pp. 155–166. (In Russ.)*] doi: 10.15789/1563-0625-SCO-2552
10. Ejemel M., Li Q., Hou S., Schiller Z.A., Tree J.A., Wallace A., Amcheslavsky A., Kurt Yilmaz N., Buttigieg K.R., Elmore M.J., Godwin K., Coombes N., Toomey J.R., Schneider R., Ramchetty A.S., Close B.J., Chen D.-Y., Conway H.L., Saeed M., Ganesa C., Carroll M.W., Cavacini L.A., Klempner M.S., Schiffer C.A., Wang Y. A cross-reactive human IgA monoclonal antibody blocks SARS-CoV-2 spike-ACE2 interaction. *Nat. Commun., 2020, vol. 11, no. 1: 4198. doi: 10.1038/s41467-020-18058-8.*
11. Golovkin A., Kalinina O., Bezrukikh V., Aquino A., Zaikova E., Karonova T., Melnik O., Vasilieva E., Kudryavtsev I. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses, 2021, vol. 13, no. 10: 1966. doi: 10.3390/v13101966.*
12. Kuri-Cervantes L., Pampena M., Meng W., Rosenfeld A., Ittner C., Weisman A., Agyekum R., Mathew D., Baxter A., Vella L., Kuthuru O., Apostolidis S., Bershaw L., Dougherty J., Greenplate A., Pattekar A., Kim J., Han N., Gouma S., Weirick M., Arevalo C., Bolton M., Goodwin E., Anderson E., Hensley S., Jones T., Mangalmurti N., Lun-Ing Prak E., Wherry E., Meyer N., Betts M. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci. Immunol., 2020, vol. 5, no. 49: eabd7114. doi: 10.1126/sciimmunol.abd711457*
13. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., L. Zhao, Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine, 2020, vol. 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.1027639*
14. Mai H.K., Trieu N.B., Long T.H., Thanh H.T., Luong N.D., Huy L.X., Nguyet L.A., Man D.N.H., Anderson D.E., Thanh T.T., Chau N.V.V., Thwaites G., Wang L.-F., Tan L.V., Hung D.T. Long-term humoral immune response in persons with asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection, Vietnam. *Emerg. Infect. Dis., 2021, vol. 27, no. 2, pp. 663–666.*

15. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., Howe A., Munier C.M.L., Patel S.K., Juno J.A., Burrell L.M., Kent S.J., Dore G.J., Kelleher A.D., Matthews G.V. Immunological dys-function persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.*, 2022, vol. 23, no. 2, pp. 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
16. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
17. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., Lang C., Xiao Q., Xiao K., Yi Z., Qiang M., Xiang J., Zhang B., Chen Y., Gao C. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 189, no. 3, pp. 428–437. doi: 10.1111/bjh.16659
18. Yang J., Zhong M., Zhang E., Hong K., Yang Q., Zhou D., Xia J., Chen Y.-Q., Sun M., Zhao B., Xiang J., Liu Y., Han Y., Zhou X., Huang C., Shang Y., Yan H. Broad phenotypic alterations and potential dysfunctions of lymphocytes in COVID-19 recovered individuals. *J. Mol. Cell Biol.*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 197–209. doi: 10.1093/jmcb/mjab014

Авторы:

Жданова Е.В., д.м.н, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия;
Рубцова Е.В., аспирант ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова Минздрава России, г. Курган, Россия;
Костоломова Е.Г., к.б.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия.

Authors:

Zhdanova E.V., DSc (Medicine), Professor, Head of Pathological Physiology Department, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation;
Rubtsova E.V., PhD Student, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russian Federation;
Kostolomova E.G., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

Поступила в редакцию 07.05.2024
Принята к печати 13.08.2024

Received 07.05.2024
Accepted 13.08.2024