

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ПОПУЛЯЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

И.А. Иванова, А.А. Труфанова, А.В. Филиппенко, Н.Д. Омельченко, А.К. Носков, О.С. Чемисова

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. SARS-CoV-2 может вызывать снижение количества лимфоцитов и их функциональной активности. У пациентов с COVID-19, особенно с тяжелым течением заболевания, регистрируют уменьшение количественного состава основных популяций лимфоцитов. Эти показатели не восстанавливаются длительное время после выздоровления. Однако до сих пор неизвестно, как долго продлятся количественные и качественные изменения в составе лимфоцитов, и влияет ли на этот процесс тяжесть перенесенной инфекции. Целью нашего исследования являлась оценка количественного и качественного состава основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у перенесших новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести. Было обследовано 65 переболевших новой коронавирусной инфекцией. Средний возраст обследуемых составил $47,3 \pm 14,5$ года. Волонтеров распределили на три группы по степени тяжести перенесенной инфекции: бессимптомно ($n = 21$); средней степени тяжести ($n = 32$); в тяжелой форме ($n = 12$). Определяли относительное и абсолютное число Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), натуральных киллеров ($CD3^-CD16^+CD56^+$), ТНК-лимфоцитов ($CD3^+CD16^-CD56^+$) и В-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+$). Для подсчета процентного содержания лимфоцитов цельную кровь лизировали раствором OPTILYSE C (Beckman Coulter, США) и окрашивали моноклональными антителами $CD3^+$ -FITC/ $CD8^+$ -ECD/ $CD4^+$ -PC5/ $CD16^+CD56^+$ PE и $CD45^+$ -Pacific Blue/ $CD19^+$ -PC5 (Beckman Coulter, США). Цитофлюорометрию осуществляли на проточном цитофлюориметре «Navios™» (Beckman Coulter, США). Результаты наших исследований показали, что у бессимптомно переболевших новой коронавирусной инфекцией статистически значимых изменений относительного и абсолютного количества иммунокомпетентных клеток, по сравнению с контрольной группой, зарегистрировано не было. При средней степени тяжести заболевания выявлено снижение относительного и абсолютного содержания $CD3^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов, эти показатели восстанавливались до контрольных значений через полгода после выздоровления. У пациентов с тяжелой формой перенесенной инфекции наблюдалось уменьшение относительного и абсолютного количества Т-клеток и цитотоксических лимфоцитов. Эти значения оставались значительно ниже нормы в течение полугода и нормализовались только через 7–8 месяцев после выздоровления. Также у волонтеров этой группы было обнаружено уменьшение числа натуральных киллеров и ТНК-клеток. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что патологические изменения, касающиеся

Адрес для переписки:

Иванова Инна Александровна
344002, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, 117/40,
ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (863) 240-91-22. Факс: 8 (863) 267-02-23.
E-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Contacts:

Inna A. Ivanova
344002, Russian Federation, Rostov-on-Don,
Maxim Gorky str., 117/40, Rostov-on-Don Anti-Plague
Institute of Rosпотребнадзор.
Phone: +7 (863) 240-91-22. Fax: +7 (863) 267-02-23.
E-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Для цитирования:

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. doi: 10.15789/2220-7619-
QAQ-1818

Citation:

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. doi: 10.15789/2220-7619-
QAQ-1818

относительного и абсолютного количества основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у переболевших COVID-19, зависят от тяжести перенесенного заболевания. У перенесших новую коронавирусную инфекцию в средней и тяжелой форме снижено число Т-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, то есть популяций клеток, играющих решающую роль в эффективной противовирусной защите. Эти сведения могут быть полезны для расширения методических подходов к диагностике, лечению новой коронавирусной инфекции, а также мер по реабилитации перенесших ее лиц.

Ключевые слова: COVID-19, популяции и субпопуляции лимфоцитов, Т-лимфоциты, цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры.

QUANTITATIVE AND QUALITATIVE COMPOSITION OF LYMPHOCYTE POPULATIONS AND SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH VARYING SEVERITY OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Ivanova I.A., Trufanova A.A., Filippenko A.V., Omelchenko N.D., Noskov A.K., Chemisova O.S.

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. SARS-CoV-2 can cause a decrease in the number of lymphocytes and their functional activity. In patients with COVID-19, especially with a severe course of the disease, a decrease in the quantitative composition of the main populations of lymphocytes is recorded. These indicators do not recover for a long time after recovery. However, it is still not known how long the quantitative and qualitative changes in the composition of lymphocytes will last and whether the severity of the infection affects this process. The aim of our study was to assess the quantitative and qualitative composition of the main populations and subpopulations of lymphocytes in patients with a new coronavirus infection of varying severity. 65 patients with a new coronavirus infection were examined. The average age of the subjects was 47.3 ± 14.5 years. The volunteers were divided into three groups according to the severity of the infection: asymptomatic ($n = 21$); moderate ($n = 32$); severe ($n = 12$). The relative and absolute number of T-lymphocytes ($CD3^+$), T-helper cells ($CD3^+CD4^+$), cytotoxic lymphocytes ($CD3^+CD8^+$), natural killers ($CD3^-CD16^+CD56^+$), TNK-lymphocytes ($CD3^+CD16^-CD56^+$) and B-lymphocytes ($CD45^+CD19^+$) were determined. To calculate the percentage of lymphocytes, whole blood was lysed with OPTILYSE C solution (Beckman Coulter, USA) and stained with monoclonal antibodies $CD3^+$ -FITC/ $CD8^+$ -ECD/ $CD4^+$ -PC5/ $CD16^+CD56^+$ PE and $CD45^+$ -Pacific Blue/ $CD19^+$ -PC5 (Beckman Coulter, USA). Cytofluorometry was performed on a flow cytofluorometer "Navios™" (Beckman Coulter, USA). The results of our studies showed that there were no statistically significant changes in the relative and absolute number of immunocompetent cells in asymptomatic patients with a new coronavirus infection, compared with the control group. With an average severity of the disease, a decrease in the relative and absolute content of $CD3^+$ and $CD8^+$ lymphocytes was revealed, these indicators were restored to control values six months after recovery. In patients with severe infection, there was a decrease in the relative and absolute number of T cells and cytotoxic lymphocytes. These values remained significantly below normal for six months and returned to normal only seven to eight months after recovery. Also, the volunteers of this group were found to have a decrease in the number of natural killers and TNK cells. Thus, the data obtained by us indicate that pathological changes concerning the relative and absolute number of the main populations and subpopulations of lymphocytes in patients with COVID-19 depend on the severity of the disease. The number of T-lymphocytes, cytotoxic lymphocytes, natural killer cells, that is, populations of cells that play a crucial role in effective antiviral protection, has been reduced in those who have undergone a new coronavirus infection in moderate and severe form. This information can be useful for expanding methodological approaches to the diagnosis, treatment of a new coronavirus infection, as well as measures for the rehabilitation of those who have suffered it.

Key words: COVID-19, populations and subpopulations of lymphocytes, T-lymphocytes, cytotoxic lymphocytes, natural killers.

Введение

Лимфоцитопения является типичным клиническим симптомом COVID-19 [11], причем снижение числа лимфоцитов предшествует развитию пневмонии с характерными изменениями в виде матового стекла в легких [7]. Данные клинического анализа крови более тысячи пациентов за первые два месяца эпидемии в Китае свидетельствуют о том, что при поступлении у 83,2% заболевших наблюдалась лимфоцитопения, у 36,2% обнаружена тромбоцитопения, а у 33,7% — лейкопения. Эти нарушения были более выраженными в случае тяжелого течения болезни по сравнению с инфекцией средней степени тяжести (96,1 и 80,4% — лим-

фоцитопения, 57,7 и 31,6% — тромбоцитопения, 61,1 и 8,1% — лейкопения соответственно) [5]. По другим источникам, лимфопения была выявлена у 63% [6] и 70,3% [16] пациентов, инфицированных новым коронавирусом в Ухане. Причем, наиболее выраженное снижение числа лимфоцитов наблюдалось у пациентов отделения интенсивной терапии [12].

Показано, что возбудитель COVID-19 действует главным образом на лимфоциты, и, в частности, на Т-клетки [14]. У многих пациентов, особенно с тяжелым течением заболевания, описано снижение количества Т-лимфоцитов [1], а также нарушение функции $CD4^+$, $CD8^+$ Т-клеток и натуральных киллеров (NK-клеток) [9]. SARS-CoV-2 может нарушать функцию Т-хелперов и регуля-

торных Т-лимфоцитов, вызывая раннюю гиперактивацию, за которой следует быстрое истощение цитотоксических Т-клеток [12, 18].

Перенесенная инфекция патологически влияет на лимфоциты и после клинического выздоровления и приводит к длительным дисфункциям, длящимся от 4 до 11 недель [17]. Число этих клеток после выздоровления постепенно повышается до нормального диапазона. Однако до сих пор неизвестно, как долго сохраняются количественные и качественные изменения в составе лимфоцитов и влияет ли на этот процесс тяжесть перенесенной инфекции.

Целью нашего исследования являлась оценка количественного и качественного состава основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у перенесших новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести.

Материалы и методы

Было обследовано 65 переболевших новой коронавирусной инфекцией. Средний возраст обследуемых составил $47,3 \pm 14,5$ года. Волонтеров распределили на три группы по степени тяжести перенесенной инфекции: бессимптомно — 21 человек (7 мужчин, 14 женщин); средней степени тяжести — 32 человека (9 мужчин, 23 женщины); в тяжелой форме — 12 человек (3 мужчины, 9 женщин). Бессимптомное течение заболевания подтверждалось положительным тестом ПЦР/наличием специфических антител при отсутствии клинических симптомов. У волонтеров со средней степенью тяжести инфекции при положительном тесте ПЦР присутствовали симптомы ОРВИ без поражения легких. В группу с тяжелым течением заболевания были включены пациенты с положительным тестом ПЦР и поражением 30 и более процентов легких. Группу контроля составили 8 здоровых человек (женщин) в возрасте $35,5 \pm 3,46$ лет (ПЦР-тест отрицательный, специфические антитела отсутствуют, признаков ОРВИ не отмечено).

От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Взятие крови осуществляли в утренние часы натощак путем пункции локтевой вены. Для иммунофенотипирования кровь забирали в пробирку VACUTAINER (BD), содержащую динатриевую соль ЭДТА.

Определяли относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), натуральных киллеров (НК) ($CD3^-CD16^+CD56^+$), ТНК-лимфоцитов ($CD3^+CD16^-CD56^+$) и В-лимфоцитов ($CD45^+CD19^+$) Для подсчета процентного содержания клеток цельную кровь лизировали раствором OPTILYSE C (Beckman Coulter, США) и окрашивали монокло-

нальными антителами $CD3^+$ -FITC/ $CD8^+$ -ECD/ $CD4^+$ -PC5/ $CD16^+CD56^+$ PE и $CD45^+$ -Pacific Blue/ $CD19^+$ -PC5 (Beckman Coulter, США). Цитофлюорометрию осуществляли на проточном цитофлюориметре «Navios™» (Beckman Coulter, США), оценивали не менее 10 тыс. событий.

Определяли общее число лейкоцитов (WBC) по формуле:

$$WBC = a \times 50 \times 10^6 / \text{л},$$

где a — число подсчитанных в камере Горяева лейкоцитов.

Расчет абсолютного количества лимфоцитов производили по формуле: $WBC \times (\%) / 100$.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Определяли среднее арифметическое значение \pm стандартное квадратичное отклонение. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни.

Результаты

Анализ результатов исследования относительного содержания основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у бессимптомно переболевших новой коронавирусной инфекцией свидетельствует об отсутствии статистически значимых изменений количества иммунокомпетентных клеток по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

У пациентов, перенесших инфекцию средней степени тяжести, через 3–4 месяца после заболевания выявлено снижение относительного количества $CD3^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов, остальные популяции находились в пределах нормы. Через полгода после выздоровления число Т-клеток и цитотоксических лимфоцитов у волонтеров этой группы восстановилось до контрольных показателей.

Достоверные отличия от контрольных значений были выявлены при обследовании людей, перенесших COVID-19 в тяжелой форме. Эти изменения, по сравнению с контролем, характеризовались снижением относительного количества Т-лимфоцитов, особенно через 3–4 месяца после заболевания. Одновременно у волонтеров регистрировалось уменьшение числа $CD8^+$ -лимфоцитов, НК-клеток, а также Т-натуральных киллеров (ТНК) по сравнению с нормальными значениями. Следует отметить, что через полгода после перенесенного заболевания у обследуемых этой группы сохранялось низкое, относительно контроля, количество Т-клеток и цитотоксических лимфоцитов. Только через 7–8 месяцев эти нарушенные показатели нормализовались, относительное количество иммунокомпетентных клеток соответствовало возрастным критериям обследуемых.

Таблица 1. Относительное содержание (%) основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови волонтеров, перенесших COVID-19
 Table 1. Relative content (%) of the main populations and subpopulations of lymphocytes in the blood of volunteers who have recovered from COVID-19

Популяции Populations	Контрольная группа Control group	Течение заболевания/Course of the disease											
		бессимптомное/asymptomatic (n = 21)				средней степени/moderate (n = 32)				тяжелое/severe (n = 12)			
		через 3-4 месяца after 3-4 months	через 5-6 месяцев after 5-6 months	через 7-8 месяцев after 7-8 months	через 3-4 месяца after 3-4 months	через 5-6 месяцев after 5-6 months	через 7-8 месяцев after 7-8 months	через 3-4 месяца after 3-4 months	через 5-6 месяцев after 5-6 months	через 7-8 месяцев after 7-8 months	через 3-4 месяца after 3-4 months	через 5-6 месяцев after 5-6 months	через 7-8 месяцев after 7-8 months
Т-лимфоциты (CD3⁺) T-lymphocytes (CD3 ⁺)	63,7±2,3	59,7±4,7	59,1±3,1	59,1±3,8	56,1±3,1*	58,8±4,2	58,9±3,8	50,3±3,4*	53,1±3,3*	57,8±3,1			
Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺) T-helper (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	42,6±2,2	41,7±2,2	42±2,1	40,9±2,0	36,4±2,0	37,1±3,7	38,5±3,7	35,2±3,1	36,1±3,3	41,8±2,3			
Т-цитотоксические (CD3⁺CD8⁺) Cytotoxic T cells (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	22,3±2,2	20,3±1,8	19,1±2,5	21,0±1,9	17,3±1,0*	20,7±2,8	21,4±2,0	15,4±2,0*	16,3±1,8*	18,9±2,5			
Натуральные киллеры (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) Natural killers (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	8,5±2,14	9,6±2,14	10,4±2,0	11,1±2,1	7,9±2,4	9,3±2,1	10,3±2,1	3,4±1,14**	4,6±1,4**	7,2±2,1			
Т-Натуральные киллеры (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) T-Natural killers (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	5,7±1,5	4,9±1,58	5,2±1,3	4,7±1,8	5,0±1,8	5,5±1,58	5,2±1,8	2,5±1,58**	4,5±1,58	5,5±1,2			
В-лимфоциты (CD19⁺) B-lymphocytes (CD19 ⁺)	9,0±1,5	8,5±2,5	7,5±1,5	8,0±2,1	7,8±2,0	7,7±1,2	7,1±1,5	6,9±3,5	8,0±1,5	7,5±1,9			

Примечание. * — достоверное отличие от нормы (p < 0,05); ** — достоверное отличие от показателя в эти сроки при заболевании средней тяжести (p < 0,05).
 Note. * — significant difference from the norm (p < 0,05); ** — significant difference compared to that of any timepoints in moderate disease (p < 0,05).

Таблица 2. Абсолютное содержание (x 10⁹/л) основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови пациентов, перенесших COVID-19
 Table 2. The absolute content (x 10⁹/l) of the main populations and subpopulations of lymphocytes in the blood of patients who have recovered from COVID-19

Популяции Populations	Контрольная группа Control group	Течение заболевания/Course of the disease											
		бессимптомное/asymptomatic (n = 21)				средней степени/moderate (n = 32)				тяжелое/severe (n = 12)			
		через 3-4 месяца after 3-4 months	через 5-6 месяцев after 5-6 months	через 7-8 месяцев after 7-8 months	через 3-4 месяца after 3-4 months	через 5-6 месяцев after 5-6 months	через 7-8 месяцев after 7-8 months	через 3-4 месяца after 3-4 months	через 5-6 месяцев after 5-6 months	через 7-8 месяцев after 7-8 months	через 3-4 месяца after 3-4 months	через 5-6 месяцев after 5-6 months	через 7-8 месяцев after 7-8 months
Т-лимфоциты (CD3⁺) T-lymphocytes (CD3 ⁺)	1,21±0,03	1,05±0,1	1,14±0,06	1,13±0,08	0,97±0,07*	1,1±0,05	1,12±0,08	0,77±0,04**	0,81±0,1**	1,14±0,06			
Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺) T-helper (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	1,0±0,04	0,91±0,06	1,0±0,06	1,1±0,03	0,92±0,08	1,02±0,06	1,0±0,06	0,89±0,05	0,86±0,07	1,0±0,08			
Т-цитотоксические (CD3⁺CD8⁺) Cytotoxic T cells (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	0,45±0,02	0,46±0,02	0,45±0,03	0,45±0,06	0,31±0,04*	0,39±0,03	0,40±0,06	0,30±0,04*	0,32±0,03*	0,41±0,06			
Натуральные киллеры (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) Natural killers (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	0,21±0,04	0,22±0,04	0,19±0,06	0,2±0,04	0,19±0,02	0,2±0,03	0,19±0,04	0,1±0,02**	0,2±0,07	0,19±0,08			
Т-Натуральные киллеры (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) T-Natural killers (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	0,09±0,03	0,08±0,03	0,09±0,02	0,09±0,03	0,07±0,02	0,08±0,02	0,09±0,04	0,06±0,02	0,07±0,02	0,09±0,02			
В-лимфоциты (CD19⁺) B-lymphocytes (CD19 ⁺)	0,21±0,03	0,19±0,02	0,21±0,05	0,20±0,02	0,18±0,06	0,19±0,05	0,19±0,03	0,2±0,06	0,18±0,07	0,18±0,03			

Примечание. * — достоверное отличие от нормы (p < 0,05); ** — достоверное отличие от показателя в эти сроки при заболевании средней тяжести (p < 0,05).
 Note. * — reliable difference from the norm (p < 0,05); ** — significant difference compared to that of any timepoints in moderate disease (p < 0,05).

Результаты оценки показателей у перенесших инфекцию в средней и тяжелой форме не выявили достоверных отличий по отношению к содержанию CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD19⁺-лимфоцитов. Достоверное, по сравнению с аналогичными показателями у волонтеров, перенесших заболевание в средней форме, уменьшение числа NK и TNK-клеток было зарегистрировано нами у тяжелопереболевших, особенно через 3–4 месяца после выздоровления.

Анализ абсолютного количества лимфоцитов продемонстрировал снижение, по сравнению с контрольной группой, CD3⁺- и CD8⁺-клеток у переболевших COVID-19 в средней форме (табл. 2). Эти показатели нормализовались только через полгода после выздоровления.

Наиболее выраженная Т-лимфоцитопения, сохраняющаяся до шести месяцев, наблюдалась у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Также в этой группе было снижено абсолютное число CD8⁺-лимфоцитов. Эти показатели достигли контрольных значений только через 7–8 месяцев после перенесенного заболевания. Также у волонтеров, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, регистрировалось уменьшение натуральных киллеров, нормальное количество которых восстанавливалось через 5–6 месяцев после выздоровления.

Таким образом, при оценке количественного и качественного состава основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у перенесших новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести выявлено, что SARS-CoV-2 снижает относительное и абсолютное количество Т-клеток, цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, то есть популяций клеток, играющих решающую роль в эффективной противовирусной защите.

Обсуждение

Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 нарушены многие лабораторные показатели, и некоторые из них могут являться значимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов. Таким фактором, наряду с увеличением количества лейкоцитов и нейтрофилов, является снижение числа лимфоцитов [8]. Лимфоцитопения описана как типичный клинический симптом у пациентов с COVID-19 многими исследователями, однако механизмы и причины ее возникновения еще остаются не до конца раскрытыми. Доказано, что подобно другим вирусам, SARS-CoV-2 мо-

жет вызывать снижение количества лимфоцитов и их функциональной активности несколькими способами: первый — нарушение лимфопоэза, второй — апоптоз и разрушение этих клеток, третий — снижение числа циркулирующих лимфоцитов за счет прикрепления их к сосудистому эндотелию [13]. У пациентов с COVID-19, особенно в тяжелых случаях, регистрируется снижение количества и нарушение функции Т-хелперов, а также цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров [4, 10], то есть популяций, имеющих решающее значение для контроля внутриклеточных инфекций. Эти показатели не восстанавливаются в течение нескольких месяцев, что свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 достаточно сильно поражает лимфоциты, вызывая дисфункции даже после клинического выздоровления [17], а степень этих изменений коррелирует с тяжестью инфекционного процесса [9, 15].

Результаты наших исследований показали, что у бессимптомно переболевших новой коронавирусной инфекцией статистически значимых изменений относительного и абсолютного количества иммунокомпетентных клеток, по сравнению с контрольной группой, зарегистрировано не было. При средней степени тяжести заболевания выявлено снижение относительного и абсолютного содержания CD3⁺- и CD8⁺-лимфоцитов. Эти показатели восстанавливались до контрольных значений через полгода после выздоровления. У пациентов с тяжелой формой перенесенной инфекции наблюдалось уменьшение относительного и абсолютного количества Т-клеток и цитотоксических лимфоцитов. Эти значения оставались значительно ниже нормы в течение полугодия и нормализовались только через 7–8 месяцев после выздоровления. Также у волонтеров этой группы было обнаружено уменьшение числа натуральных киллеров и TNK-клеток. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей, свидетельствующих о том, что количество лимфоцитов, особенно Т-клеток, у перенесших COVID-19 значительно снижено [2, 11, 14]. У пациентов, особенно в тяжелых случаях, регистрировалось также уменьшение CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов, NK-клеток, сопровождающееся функциональным нарушением [4, 9, 10, 17]. Полученные в ходе проведенных нами исследований сведения могут быть полезны для расширения методических подходов к диагностике, лечению новой коронавирусной инфекции, а также мер по реабилитации перенесших ее лиц.

Список литературы/References

1. Chen Z., Wherry E.J. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, pp. 529–536. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6
2. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.*, 2020, vol. 1, no. 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827

3. Fan B.E., Chong V.C., Chan S.S. W., Lim G., Lim K.G.E., Tan G.B., Mucheli S.S., Kuperan P., Ong K. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.*, 2020, vol. 95, no. 6, pp. E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774
4. Ganji A., Farahani I., Khansarinejad B., Ghazavi A., Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2020, vol. 83: 102437. doi: 10.1016/j.bcmd.2020.102437
5. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei C.-L., Hui D.S., Du B., Li L.-J., Zeng G., Yuen K. Y., Chen R.-C., Tang C.-L., Wang T., Chen P.-Y., Xiang J., Li S.-Y., Wang J.-L., Liang Z.-J., Peng Y.-X., Wei L., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J.-Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.-J., Qiu S.-Q., Luo J., Ye C.-J., Zhu S.-Y., Zhong N.-S. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microb. Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
8. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, vol. 25, no. 58 (7), pp. 1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
9. 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.2020.102763
10. Manickam C., Sugawara S., Reeves R.K. Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020. *PLoS Pathog.*, 2020, vol. 16, no. 8: e1008820. doi: 10.1371/journal.ppat.1008820
11. Peng J., Qi D., Yuan G., Deng X., Mei Y., Feng L., Wang D. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, cross-sectional study. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, vol. 34, no. 10: e23475. doi: 10.1002/jcla.23475
12. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.-S., 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 COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
13. Rokni M., Ghasemi V., Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS. *Rev. Med. Virol.*, 2020, vol. 30, no. 3: e2107. doi: 10.1002/rmv.2107
14. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 5: 277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6
15. 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
16. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 11: 1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585
17. 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
18. Zheng H.-Y., Zhang M., Yang C.-X., Zhang N., Wang X.-C., Yang X.-P., Dong X.-Q., Zheng Y.-T. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3

Авторы:

Иванова И.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник с врио зав. лабораторией иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Труфанова А.А., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Филиппенко А.В., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Омельченко Н.Д., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Носков А.К., директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Чемисова О.С., ио зав. лабораторией «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Authors:

Ivanova I.A., PhD (Biology), Leading Researcher with Acting Head of the Immunology Laboratory, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Trufanova A.A., Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Filippenko A.V., Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Omelchenko N.D., PhD (Medicine), Senior Researcher Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Noskov A.K., Director, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Chemisova O.S., Acting Head of the Laboratory “Collection of Pathogenic Microorganisms” Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Поступила в редакцию 09.11.2021
Отправлена на доработку 15.01.2022
Принята к печати 25.03.2022

Received 09.11.2021
Revision received 15.01.2022
Accepted 25.03.2022