

**ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА В ПОСТКОВИДНОМ
ПЕРИОДЕ**

Жданова Е. В. ¹,

Рубцова Е. В. ²,

Костоломова Е. Г. ¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», г.
Тюмень, Россия.

² ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова». г. Курган, Россия.

Zhdanova E. V. ^a,

Rubtsova E. V. ^b,

Kostolomova E. G. ^a

^a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, , Russian Federation.

^b Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov", Kurgan, Russian Federation.

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

пулугодия 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.

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.

Keywords: SARS-CoV-2, post-covid period, post-covid syndrome, leukocytes, leukogram, lymphocytes, immunoglobulins.

1 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) [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. 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.

2 Материалы и методы

Исследование проведено на базе амбулаторного-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

30 после перенесенной COVID-19-инфекции. Поствоспалительная астения
31 проявлялась сохраняющейся выраженной общей слабостью на протяжении
32 длительного времени после купирования острого COVID-19. У 60% из
33 обследуемых диагностированы признаки поражения центральной нервной
34 системы в виде стойкой головной боли разлитого характера, когнитивных
35 нарушений и нарушений сна. Пациенты с ПКС не имели соматических
36 заболеваний, которые могли спровоцировать или усугубить общую
37 астенизацию. Другие 62 пациента в постковидном периоде не предъявляли
38 жалоб и прошли обследование в рамках периодического медицинского
39 обследования (табл. 1).

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

56 Содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу в общем анализе
57 крови определяли с помощью гематологического 3-х частного анализатора
58 Mindray BC-2800 (Hemalight 1270, США). Общее содержание IgA, IgM и IgG

59 в сыворотке крови определяли с использованием стандартного набора
60 реактивов ООО "Протеиновый контур" (Россия). Анализ проводили согласно
61 инструкции, прилагаемой к наборам фирмой изготовителем. Регистрацию
62 результатов проводили на фотометре Multiskan (Labsystems, Финляндия).
63 Определение суммарного иммуноглобулина класса E (общего IgE) в
64 сыворотке крови проведена с помощью ELISA-анализа с фиксацией
65 результата на ридере Multiskan SkyHigh (Thermo FS, Финляндия).

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

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

82 **Статистические методы**

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

88 Описательная статистика количественных признаков представлена в
89 виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Сравнение групп
90 проводили с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни. Во всех
91 процедурах статистического анализа различия считали статистически
92 значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

93 3 Результаты

94 У пациентов без ПКС в период 1-6 месяца после перенесенного COVID-
95 19 содержание лейкоцитов в периферической крови было достоверно ниже,
96 чем у здоровых доноров крови ($p = 0,001$). Уменьшение общего количества
97 лейкоцитов было связано с сокращением абсолютного нейтрофилов, а в
98 период 3-6 месяцев еще и моноцитов (табл. 2). Восстановление общего
99 количества лейкоцитов происходит спустя полгода, а нейтрофилов только
100 через год.

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

106 У пациентов с ПКС дополнительно оценены показатели иммунограммы
107 (табл. 4). В периферической крови у обследованных в период от 3 до 12
108 месяцев было более низкое абсолютное содержание CD3+ клеток. При этом в
109 течение всего года было сниженным количество CD4+ лимфоцитов, а в период
110 3-6 месяцев и CD8+ клеток. Абсолютные значения содержания CD19+
111 лимфоцитов были более низкими, чем у доноров крови, в течение всего
112 периода наблюдения, Концентрации IgM и IgG в периферической крови в
113 течение всего года превышали контрольные значения и нормализовались
114 только спустя 12-15 месяцев после инфекции. Повышение уровней IgM и IgG
115 не сопровождалось клиническими симптомами воспаления, а также
116 лейкоцитозами либо увеличением каких-либо острофазовых показателей в

117 биохимическом анализе крови. При этом в период от 3 до 15 месяцев титр IgA
118 у пациентов с ПКС был достоверно ниже, чем у доноров крови. Напротив,
119 содержание общего IgE в крови было достоверно выше и нарастало к концу
120 периода наблюдения.

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

131 В первые 3 месяца 8 из 15 пациентов с ПКС обращались по поводу
132 гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов (n=3), кожи (n=3) и глаз
133 (n=2).

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

142 В течение второй половины года после выздоровления от COVID-19
143 9 пациентов обращались за медицинской помощью по поводу диспепсии с
144 преобладанием жидкого или водянистого стула (IBS-D). Причинами
145 диспепсии были норовирус (n=2), аденовирус (n=2) и ротавирус (n=1), а также

146 дисбиоз кишечника (n=4). Дисбиоз кишечника характеризовался
147 преобладанием условно-патогенной микрофлоры: золотистого стафилококка
148 (*S. aureus*) от 10^3 до 10^6 КОЕ/мл, реже клебсиелл (*Klebsiella pneumoniae*),
149 эшерихий (*E. coli*), энтеробактера (*Enterobacter*), псевдомонад (*Pseudomonas*),
150 дрожжеподобных грибов (*Candida*) и других возбудителей на фоне резкого
151 снижения уровня лактобактерий ($<10^6$ КОЕ/мл) и бифидумбактерий ($<10^{10}$
152 КОЕ/мл).

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

163 У 3 пациентов были обильные гнойничковые высыпания на коже, а в
164 2 случаях фурункулы. В 4 случаях зафиксирована герпетической инфекции (от
165 простого герпеса губ до генитального и *Herpes zoster*). Причем герпес был
166 купирован лишь при помощи приема максимальных доз противовирусных
167 препаратов.

168 Если в первые 6 месяцев после выздоровления от COVID-19 случаи
169 аллергии были единичными, то спустя полгода они значительно участились. 5
170 пациентов предъявляли жалобы на кожный зуд, крапивницу (n=2), папулы
171 (n=1), петехии, а также изменения цвета кожи в виде пятен розового, красного
172 и фиолетового цвета,

173 В период 12-15 месяцев у 5 пациентов впервые проявился
174 бронхообструктивный синдром. При этом в 3 случаях диагностирована

175 атопическая бронхиальная астма с изменением спирограммы в виде снижения
176 ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, ОФВ1 <80% и положительной пробой с бронхолитиком
177 (прирост на фоне приема сальбутамола составил +12% -17%).

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

190 4 Обсуждение

191 В течение первых 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 в
192 периферической крови всех пациентов отмечено сокращение абсолютного
193 количества всех лейкоцитов в периферической крови. Более низкие значения
194 абсолютного содержания нейтрофилов сохраняются в течение года после
195 выздоровления. Отмечено, что в периферической крови у пациентов,
196 перенесших COVID-19 уменьшается не только количество лейкоцитов, но и
197 тромбоцитов [7]. С низким количеством тромбоцитов авторы связывают
198 нарушение обычного течения послеоперационного периода после
199 амбулаторных вмешательств [5]. При этом выявлена закономерность: чем
200 раньше в ПКП проведено вмешательство, тем больше сроки
201 нетрудоспособности вне зависимости от объема операции. Учитывая
202 динамику лейкограммы, можно утверждать, что не только недостаточный
203 уровень тромбоцитов неблагоприятно влияет на репаративные процессы в

204 области послеоперационной раны, но также и меньшее содержание микро- и
205 макрофагов. Если у пациентов без ПКС снижение резистентности проявляется
206 при каком-либо экстремальном воздействии, то при наличии ПКС оно уже
207 имеет клиническую симптоматику.

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

221 При ПКС наряду с уменьшением количества фагоцитов и различных
222 популяций лимфоцитов нами выявлено уменьшение титров IgA, что является
223 еще одним фактором снижения бактерицидных свойств слизистых оболочек и
224 кожи. Учитывая важную роль IgA в иммунном ответе против SARSCoV-2
225 [10,14], можно объяснить высокую частоту повторного инфицирования этим
226 вирусом у обследованных пациентов. Изменение микробиоты кишечника с
227 преобладанием условно патогенных микроорганизмов лежит в основе
228 формирования «синдрома раздраженного кишечника» и способствует
229 развитию кишечных инфекций.

230 Кроме количественных изменений в иммунной системе после
231 клинического выздоровления от COVID-19 также описаны нарушения
232 функции лимфоцитов [18], причем их степень коррелирует с тяжестью

233 инфекционного процесса [13,17]. Вероятно, именно дисфункция иммуноцитов
234 способствует формированию иммунопатологических процессов, которые
235 манифестируют спустя полгода после выздоровления от COVID-19. О
236 нарастающем изменении специфической реактивности свидетельствует
237 прогрессирующее нарастание содержания общего IgE в течение года у
238 пациентов с ПКС, что сопровождается учащением аллергических проявлений.
239 Высокий титр IgE способствует активации тучных клеток [6]. Высвобождение
240 из тучных клеток предсуществующих медиаторов и синтез новых, а также
241 цитокинов способствует формированию кожных проявлений аллергии,
242 диспепсии, артралгий. Формирование суставного синдрома и
243 прогрессирующее дегенеративных изменений суставов происходит на фоне
244 повышенных титров IgM и IgG без изменения острофазовых показателей, что,
245 вероятнее всего, является результатом IgE-независимого иммунного
246 повреждения.

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

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Возрастные и половые характеристики клинических групп, Me [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	
	n	Возраст, лет Age, years	n	Возраст, лет Age, years	n	Возраст, лет Age, years	n	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]	1 6	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.

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, Ме [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
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					
Лейкоциты, ·10⁹/л Leucocytes, ·10⁹/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
Нейтро-	2,6	3,02	3,3	3,83	3,5	0,000	0,000	0,005	0,164

Филы , $\cdot 10^9$ /л Neutrophils, $\cdot 10^9$ /л	[2,56; 5,70]	[1,52; 4,68]	[1,52; 4,95]	[2,33; 4,6]	[3,09; 4,6]				
Лимфоциты , $\cdot 10^9$ /л Lymphocytes, $\cdot 10^9$ /л	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	0,14 1
Моноциты , $\cdot 10^9$ /л Monocytosis, $\cdot 10^9$ /л	0,28 [0,12; 0,86]	0,3 [0,11;0,6 8]	0,3 [0,09; 0,77]	0,35 [0,15; 0,86]	0,33 [0,08; 0,72]	0,07	0,044	0,008	0,67 1

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 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., Ме [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
Лейкоциты, ·10⁹/л Leukocytes, ·10⁹/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
Нейтро-	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

Филы, •10 ⁹ /л Neutrophils, •10 ⁹ /л									
Лимфоциты, •10 ⁹ /л Lymphocytes, •10 ⁹ /л	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	0,17 1
Моноциты, •10 ⁹ /л Monocytosis, •10 ⁹ /л	0,25 [0,15; 0,81]	0,28 [0,11;0,6 8]	0,37 [0,09; 0,77]	0,35 [0,15; 0,86]	0,33 [0,08; 0,72]	0,001	0,006	0,094	0,66 2

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 пациентов с ПКС, Ме [25;75].

Table 1. 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+ , $\cdot 10^9$ /л $\cdot 10^9$ /л	1,55 [0,42; 3,64]	1,19 [0,6; 2,22]	1,39 [0,83; 2,3]	1,65[0,6 9; 2,75]	1,89 [0,55; 2,2]	0,11 7	0,00 1	0,02 9	0,42 0
CD4+ , $\cdot 10^9$ /л $\cdot 10^9$ /л	0,98[0,2 6; 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]	0,04 7	0,00 01	0,00 3	0,11 7
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]	0,27 5	0,00 7	0,10 5	0,88 3

·10 ⁹ /л									
CD3- CD19 +, ·10 ⁹ /л ·10 ⁹ /л	0,20 [0,09;0,4]	0,22 [0,06;0,3 7]	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 g/l	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 g/l	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]	0,00 8	0,00 1	0,04	0,01
IgG, г/л g/l	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]	0,00 8	0,04	0,07	0,05
Общ ий IgE, МЕ/м л Total IgE, IU/ml	66,66 [3,0;183, 0]	85,65 [5,0;172, 0]	98 [12,0;32 2,0]	87,7 [16,0;25 6,0]	36,12 [0,4;38,0]	0,00 1	0,00 2	0,00 7	0,00 3

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 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	15	17	16	14

Total subjects in the group				
-----------------------------	--	--	--	--

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Жданова Екатерина Васильевна – д.м.н, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России;

адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, кафедра патофизиологии;

телефон: 8(919)957-84-63;

ORCID: 0004-0002-7938-5470;

e-mail: zhdanova.e.v@bk.ru

Zhdanova Ekaterina V. – DM, professor, Head of Pathological Physiology Department, Tyumen State Medical University, Odesskaya Str., 54, Tyumen, 625023, Russian Federation;

telephone: 8(919)957-84-63;

ORCID: 0004-0002-7938-5470;

e-mail: zhdanova.e.v@bk.ru

Блок 2. Информация об авторах

Рубцова Е. В. – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Rubtsova Elena V. – graduate student of the Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation;

Костоломова Е. Г. – к.б.н., доцент кафедры микробиологии Тюменского ГМУ;

Kostolomova Elena G. – candidate of Biological Sciences, docent of the Microbiology Department, Tyumen State Medical University.

Блок 3. Метаданные статьи

ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

DYNAMICS OF THE BODY'S RESISTANCE IN THE POSTCOVID PERIOD

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ПОСТКОВИДЕ

POSTCOVID RESISTANCE

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

Keywords: SARS-CoV-2, postcovid period, postcovid syndrome, leukocytes, leukogram, lympho-cytes, immunoglobulins.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 9, количество таблиц – 5, количество рисунков – 0.

07.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Вельков В.В. Постковидный синдром — длинный КОВИД. Патофизиология, риски, биомаркеры, диагноз, прогноз. АО «ДИАКОН»: Пушкино. 2022. 22 с.	Velkov V.V. Postcovid syndrome — long COVID. Pathophysiology, risks, biomarkers, diagnosis, prognosis. JSC "DEACON" Pushchino. 2022. 22 p.	covid-long-velcov-review-10.pdf
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	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., Praskurnichy E.A. Postcovid syndrome of immunopathology. The characteristics of	https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707

	фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов // Медицинская иммунология. 2023.Т.25, №4. С.791-796.	phenotypic changes in the immune system in postcovid patients. Medical Immunology, 2023, vol. 25, no. 4, pp.791-796.	
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 populations and subpopulations of lymphocytes in patients with a new coronavirus infection of varying severity. Infection and immunity, 2022, vol.12, no. 3, pp.505–510.	doi: 10.15789/2220-7619-QAQ-1818
4	Коробова З.Р., Тотолян А.А. Снижение MDC/CCL22 при COVID-19 и в постковидном синдроме //Медицинская	Korobova Z.R., Totolyan A.A. Reduction of MDC/CCL22 in COVID-19 and postcovid syndrome. Medical	https://doi.org/10.15789/1563-0625-MCD-2804

	иммунология. 2023. Т. 25, №4. С.773-778.	immunology, 2023, vol.25, no. 4, pp.773-778.	
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. Medical science and education of the Urals, 2023, vol.24, no.2, pp.41-43.	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. Medical immunology, 2023, vol.25, no 6, pp.1289-1298.	doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2662
7	Низамов Ф.Х., Кусанов М.А., Эргемлидзе А.Т. Динамика содержания тромбоцитов в периферической крови в	Nizamov F.H., Kusanov M.A., Ergemlidze A.T. Dynamics of platelet content in peripheral blood at different	doi: 10.36361/18148999_2023_24_3_72

	разные сроки постковидного периода // Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, №3. С.72-74.	periods of the postcovid period. Medical science and education of the Urals, 2023, vol. 24, no. 3. pp.72-74.	
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, Medical immunology. 2022, vol.24, no.2. pp.337-350.	doi: 10.15789/1563-0625-FOH-2452
9	Свирщевская 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. Medical immunology, 2023, vol. 25, no.1. pp.155-166.	https://doi.org/10.15789/1563-0625-SCO-2552

10	<p>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, no1, p. 4198.</p>	-	doi: 10.1038/s41467-020-18058-8.
11	<p>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</p>	-	doi: 10.3390/v13101966.

	moderate and severe COVID-19. Viruses. 2021, vol. 13, no.10, p. 1966.		
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., Are-valo 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.abd71145 7
13	Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., L. Zhao,	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361250

	<p>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 May;55:102763.</p>		<p>doi: 10.1016/j.ebiom.2020.1027639</p>
14	<p>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.,</p>	-	<p>https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/2/20-4226_article</p>

	Tan L.V., Hung D.T. Long-term humoral immune response in persons with asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection, Vietnam. <i>Emerg. Infect. Dis.</i> , 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. <i>Nat. Immunol.</i> 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	-	doi: 10.1093/cid/ciaa248.

	2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis., 2020, vol.71, no.15, pp. 762–768.		
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, cyto-kines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. Br. J. Haematol., 2020; 189(3): 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-	-	doi: 10.1093/jmcb/mjab014

	19 recovered individuals. J. Mol. Cell Biol., 2021, vol.13, no.3, pp.197–209.		
--	---	--	--