

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ СИНДРОМОМ ИММУНОПАТОЛОГИИ

Добрынина М.А.^{1,2,3}, Зурочка А.В.^{1,3}, Зурочка В.А.^{1,3}

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³ ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной заболеваемости и высокой смертности во всем мире. На сегодняшний день известно, что, несмотря на выздоровление от COVID-19, подтвержденное как лабораторными, так и инструментальными методами диагностики, многие пациенты, вне зависимости от тяжести перенесенного заболевания, страдают от значительного ухудшения самочувствия и участвующих обострений хронических заболеваний. В ходе осмотров лечащими врачами они отмечают усталость, учащение случаев заболеваний ОРВИ за год, учащение рецидивов таких кожных заболеваний, как фурункулез, пиодермии, обострение легочной патологии, патологии мочевыводящих путей воспалительного генеза, а также хронических инфекционных заболеваний, таких как герпесвирусная и папилломавирусная инфекции, которые возникают впервые либо характеризуются участвующими рецидивами не менее чем, через шесть месяцев после выздоровления от острого COVID-19. Подобные стойкие постинфекционные последствия известны, как постковидный синдром.

SARS-CoV-2 инфекция сопровождается повреждением систем и приобретенного, и врожденного иммунитета. В предыдущих работах мы определили роль В-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и регуляторных свойств CD46, как и его вовлеченности в процессы проникновения вируса в клетку. В данном исследовании мы изучили связь иммунных нарушений этих факторов врожденного и приобретенного иммунитета с клиническими проявлениями постковидного инфекционного синдрома у данной категории пациентов и степенью выраженности поражения легких у этих пациентов в острый период COVID-19.

Результаты исследования показали, что у части пациентов спустя более чем шесть месяцев после перенесенного COVID-19 выявлено следующее: у пациентов, перенесших коронавирусную ин-

Адрес для переписки:

Добрынина Мария Александровна,
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620078, Россия, г. Екатеринбург,
ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: iip@iip.uran.ru, mzurochka@mail.ru

Address for correspondence:

Maria A. Dobrynina
Institute of Immunology and Physiology,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
Pervomaiskaya St
Ekaterinburg
620078 Russian Federation
Phone: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: iip@iip.uran.ru, mzurochka@mail.ru

Образец цитирования:

М.А. Добрынина, А.В. Зурочка, В.А. Зурочка
«Клинико-иммунологическая характеристика
постковидных пациентов с инфекционным синдромом
иммунопатологии» // Российский иммунологический
журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 689-698.
doi: 10.46235/1028-7221-16845-CAI

© Добрынина М.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.A. Dobrynina, A.V. Zurochka, V.A. Zurochka “Clinical
and immunological characteristics of post-COVID patients
with infectious immunopathology syndrome”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 3, pp. 689-698.
doi: 10.46235/1028-7221-16845-CAI

© Dobrynina M.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16845-CAI

фекцию без поражения легких, не выявлены нарушения врожденного и приобретенного звеньев иммунной системы, кроме того, выявлены достоверные различия между клиническими проявлениями заболеваний с участвовавшими случаями рецидивов либо впервые выявленные после клинического выздоровления от перенесенной острой инфекции COVID-19 в зависимости от фенотипа нарушений иммунного статуса.

Ключевые слова: SARS-CoV-2 инфекция, постковидный синдром, иммунная система, натуральные киллеры, Т-клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, CD46, инфекционный синдром

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POST-COVID PATIENTS WITH INFECTIOUS IMMUNOPATHOLOGY SYNDROME

Dobrynina M.A.^{a, b, c}, Zurochka A.V.^{a, c}, Zurochka V.A.^{a, c}

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^b State Research Center of the Russian Federation, A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

^c Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome” Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

Abstract. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has caused global morbidity and high mortality worldwide. Today it is known that, despite recovery from COVID-19, confirmed by both laboratory and instrumental diagnostic methods, many patients, regardless of the severity of the disease, suffer from a significant deterioration in health and increased exacerbations of chronic diseases. During examinations by attending physicians, they note fatigue, an increase in cases of acute respiratory viral infections per year, an increase in relapses of skin diseases such as furunculosis, pyoderma, exacerbation of pulmonary pathologies, pathologies of the urinary tract of inflammatory origin, as well as chronic infectious diseases such as herpesvirus and human papillomavirus infections, which occur for the first time or are characterized by frequent relapses no less than six months after recovery from acute COVID-19. Such persistent post-infectious consequences are known as post-COVID syndrome. SARS-CoV-2 infection is accompanied by damage to both the acquired and innate immune systems. In previous work, we determined the role of B cells, cytotoxic T lymphocytes, natural killer cells and the regulatory properties of CD46, as well as its involvement in the processes of viral entry into the cell. In this study, we studied the relationship of immune disorders of these factors of innate and acquired immunity with the clinical manifestations of post-COVID infectious syndrome in this category of patients and the severity of lung damage in these patients during the acute period of COVID-19. The results of the study showed that in some patients more than six months after suffering from COVID-19, the following was revealed: in patients who had a coronavirus infection without lung damage, no violations of the innate and acquired parts of the immune system were detected. In addition, significant differences were identified between clinical manifestations of diseases with increasing cases of relapses or newly identified after clinical recovery from an acute COVID-19 infection, depending on the phenotype of immune status disorders.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, post-COVID syndrome, immune system, natural killer cells, T cells, T lymphocytes, B lymphocytes, CD46, infectious syndrome

Работа выполнена по теме Гос. заданий ИИФ УрО РАН «Имунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма» № гос. регистрации 122020900136-4, НИИВИ «ВИРОМ» «Изучение механизмов формирования хронической вирусной инфекции у пациентов с постковидным

синдромом и нарушением функций иммунной системы. Разработка патогенетических подходов к эффективной профилактике и иммунокоррекции выявленных нарушений у пациентов с «постковидным синдромом» № гос. регистрации 124031800093-5.

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной заболеваемости и высокой смертности во всем мире. На сегодняшний день известно, что, несмотря на выздоровление от COVID-19, подтвержденное как лабораторными, так и инструментальными методами диагностики, многие пациенты, вне зависимости от тяжести перенесенного заболевания, страдают от значительного ухудшения самочувствия и участвовавших обострений хронических заболеваний [6]. В ходе осмотров лечащими врачами они отмечают усталость, учащение случаев заболеваний ОРВИ за год, учащение рецидивов таких кожных заболеваний, как фурункулез, пиодермии, обострение легочной патологии, патологии мочевыводящих путей воспалительного генеза, а также хронических инфекционных заболеваний, таких как герпесвирусная и папилломавирусная инфекции, которые возникают впервые либо характеризуются участвовавшими рецидивами не менее чем через шесть месяцев после выздоровления от острого COVID-19 [6]. Подобные стойкие постинфекционные последствия известны как постковидный синдром [11].

SARS-CoV-2 инфекция сопровождается повреждением систем и приобретенного, и врожденного иммунитета. В предыдущих работах мы определили роль В-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и регуляторных свойств CD46, как и его вовлеченности в процессы проникновения вируса в клетку [2, 3, 4, 10, 12]. В данном исследовании мы изучили связь иммунных нарушений этих факторов врожденного и приобретенного иммунитета с клиническими проявлениями постковидного инфекционного синдрома у данной категории пациентов и степенью выраженности поражения легких у этих пациентов в острый период COVID-19.

Материалы и методы

Был обследован 131 пациент из числа перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. Критерием включения в группы исследований были: подтвержденный диагноз SARS-CoV-2 инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие IgA, M, G к вирусу SARS-CoV-2 инфекции, данные компьютерной томографии о перенесенной пневмонии (варианты: – без поражения легких, поражение менее 50% легких, поражение более 50% легких) [7]. Кроме того, критериями включения являлись наличие жалоб на усталость, боль, учащение обострений хронических инфекцион-

ных заболеваний кожи, клер, слизистых, верхних и нижних дыхательных путей, почек [9].

Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции. Все пациенты были предварительно обследованы врачом-терапевтом и иммунологом-аллергологом для выявления сопутствующих заболеваний.

Определение групп сравнения проводилось по двум параметрам врожденного иммунитета – по количеству NK-клеток и панлейкоцитарному маркеру CD46⁺, а также по двум параметрам приобретенного иммунитета – снижению Т-цитотоксических лимфоцитов и повышению В-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD19⁺CD5⁺CD27⁺.

На первом этапе пациенты, участвующие в исследовании, были разделены по степени поражения легких и в зависимости от клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний с участвовавшими случаями рецидивов либо впервые выявленные после клинического выздоровления от перенесенной острой инфекции COVID-19 (табл. 1). Таким образом, нами было выделено 3 группы сравнения:

Группа 1 – постковидные пациенты без поражения легких, n = 38.

Группа 2 – постковидные пациенты с поражением легких менее 50%, n = 68.

Группа 3 – постковидные пациенты с поражением легких более 50%, n = 25.

На втором этапе исследования пациенты также были разделены по степени поражения легких в зависимости от фенотипа повреждения иммунной системы (табл. 2). Таким образом, нами было выделено 3 группы сравнения:

Группа 1 – постковидные пациенты без поражения легких, n = 38.

Группа 2 – постковидные пациенты с поражением легких менее 50%, n = 68.

Группа 3 – постковидные пациенты с поражением легких более 50%, n = 25.

На третьем этапе работы пациенты были разделены по фенотипам повреждения иммунной системы в зависимости от клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний с участвовавшими случаями рецидивов либо впервые выявленные после клинического выздоровления от перенесенной острой инфекции COVID-19 (табл. 3). На этом этапе работы было сформировано 4 группы сравнения:

Группа 1 – постковидные пациенты с повышением В-клеток с фенотипом CD3⁺CD19⁺CD5⁺CD27⁺, n = 15.

ТАБЛИЦА 1. ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19

TABLE 1. THE SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE INFECTIOUS SYNDROME IN POST-COVID PATIENTS DEPENDING ON THE DEGREE OF LUNG DAMAGE DURING THE ACUTE PERIOD OF COVID-19

Заболевания с участвовавшими случаями рецидивов либо впервые выявленные после клинического выздоровления от перенесенной острой инфекции COVID-19 / степень поражения легких по данным КТ Diseases with increasing cases of relapses or newly diagnosed after clinical recovery from acute COVID-19 infection / degree of lung damage according to CT data	Общее число обследованных пациентов Total number of patients examined (n = 131)		Группа 1 КТ0 Group 1 CT0 (n = 38)		Группа 2 КТ1-2 Group 2 CT1-2 (n = 68)		Группа 3 КТ3-4 Group 3 CT3-4 (n = 25)	
	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%
Длительный субфебрилитет Long-term subfebrility	63	48,1	13	34,2	36	52,9	14	56,0
Рецидивирующий герпес Recurrent herpes	85	64,9	21	55,3	46	67,7	18	72,0
ВПЧ HPV	36	27,5	7	18,4	22	32,4	7	28,0
Высокая частота ОРВИ High incidence of ARVI	42	32,1	12	31,6	19	27,9	11	44,0
Гнойно-воспалительные заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки Purulent-inflammatory diseases of the skin and subcutaneous fat	42	32,1	11	29,0	20	29,4	11	44,0
Хронические инфекции ЛОР-органов Chronic infections of ENT organs	79	60,3	22	57,9	40	58,8	17	68,0
Часто повторяющиеся/ хронические бронхиты и/или пневмонии, ХОБЛ Recurrent/chronic bronchitis and/or pneumonia, COPD	43	32,8	10	26,3	21	30,9	12	48,0
Лихорадка неуточненного генеза Fever of unspecified origin	30	22,9	5	13,2	19	27,9	6	24,0
Воспалительные заболевания почек Inflammatory kidney diseases	26	19,9	4	10,5 $p_{1-2} < 0,05$	17	25,0	5	20,0
Заболевания зубов и десен Diseases of teeth and gums	48	36,6	16	42,1	24	35,3	8	32,0
Частые гнойные конъюнктивиты Frequent purulent conjunctivitis	14	10,7	4	10,5	4	5,9	6	24,0

Примечание. Достоверность различий между группами p_1-p_2 , p_1-p_3 , p_2-p_3 . Достоверными считались различия $p < 0,05$ (использовался критерий Стьюдента).

Note. Significance of differences between groups p_1-p_2 , p_1-p_3 , p_2-p_3 . Differences $p < 0.05$ were considered significant (Student's t test was used).

ТАБЛИЦА 2. НАЛИЧИЕ ФЕНОТИПОВ НАРУШЕНИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19

TABLE 2. PRESENCE OF PHENOTYPES OF IMMUNE SYSTEM DISORDERS IN POST-COVID PATIENTS, DEPENDING ON THE DEGREE OF LUNG DAMAGE DURING THE ACUTE PERIOD OF COVID-19

Фенотип нарушений иммунной системы / степень поражения легких по данным КТ Phenotype of immune system disorders / degree of lung damage according to CT data	Общее число обследованных пациентов Total number of patients examined (n = 131)		Группа 1 КТ 0 Group 1 CT 0 (n = 38)		Группа 2 КТ 1-2 Group 2 CT 1-2 (n = 68)		Группа 3 КТ 3-4 Group 3 CT 3-4 (n = 25)	
	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%
Снижение NK Decrease in NK	50	38,2	0	0 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05	40	58,8	10	40,0
Снижение экспрессии CD46 на Т-лимфоцитах Decreased expression of CD46 on T lymphocytes	57	43,5	0	0 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05	45	66,2	12	48,0
Снижение Тс Reduction of T cytotoxic	26	19,9	0	0 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05	21	30,9	5	17,9
Повышение В-клеток с фенотипом CD3⁺CD19⁺CD5⁺CD27⁺ Increased B cells with the CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ phenotype	15	11,5	0	0 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05	12	17,7	3	12,0

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Группа 2 – постковидные пациенты со снижением Т-цитотоксических клеток, n = 26.

Группа 3 – постковидные пациенты со снижением NK-клеток, n = 50.

Группа 4 – постковидные пациенты со снижением экспрессии рецептора CD46 на Т-лимфоцитах, n = 57.

Все исследования были одобрены Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Челябинска, протокол № 8 от 11.04.2022 на базе которой проводились данные исследования.

Клинические исследования

Анкетирование пациентов с помощью анкеты иммунологического мониторинга пациентов, данные историй болезни из программы для ЭВМ «БАРС.ЗДРАВООХРАНЕНИЕ-МИС» ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Челябинска.

Иммунологические исследования

Оценка иммунного статуса осуществлялась методом проточной цитометрии на цитофлюо-

риметре Navios (Beckman Coulter, США) по стандартизованной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [5, 8].

В ходе исследования были определены следующие параметры: CD45⁺и CD46⁺ (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45⁺(CD46⁺), CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD45⁺(CD46⁺), CD3⁺, CD4⁺ (хелперы индукторы), CD45⁺(CD46⁺), CD3⁺, CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45⁺(CD46⁺), CD3⁺CD16⁺, CD56⁺ (ТНК-клетки) CD45⁺(CD46⁺), CD3⁻, CD16⁺, CD56⁺ (натуральные киллеры), CD45⁺(CD46⁺), CD3⁻, CD19⁺CD5⁺ (В-лимфоциты), CD45⁺(CD46⁺), CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻ (Т-регуляторные клетки/супрессоры), CD45⁺(CD46⁺), CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45⁺(CD46⁺), CD3⁺, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов), В-клеток памяти CD27⁺(Beckman Coulter, BioLegend, США).

Уровни общих IgM, IgG, IgA, специфических IgM, IgG к коронавирусу COVID-19,

ТАБЛИЦА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ

TABLE 3. CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE INFECTIOUS SYNDROME IN POST-COVID PATIENTS DEPENDING ON THE PHENOTYPE OF IMMUNE DISORDERS

Заболевания с участвовавшими случаями рецидивов либо впервые выявленные после клинического выздоровления от перенесенной острой инфекции COVID-19 / фенотип нарушений иммунной системы Diseases with increasing incidence of relapses or newly identified after clinical recovery from acute COVID-19 infection / phenotype of immune system disorders	Повышение В-клеток с фенотипом CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ Increased B cells with the CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ phenotype n = 15		Снижение Тс Reduction of T cytotoxic n = 26		Снижение NK Decrease in NK n = 50		Снижение экспрессии CD46 на Т-лимфоцитах Decreased expression of CD46 on T lymphocytes n = 57	
	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%	Абс Abs.	%
Длительный субфебрилитет Long-term subfebrility	7	46,7	11	42,3	25	50,0	32	56,1
Рецидивирующий герпес Recurrent herpes	4	26,7 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05	18	69,2	37	74,0	38	66,7
ВПЧ HPV	1	6,7 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05	3	11,5	12	24,0	16	28,1
Высокая частота ОРВИ High incidence of ARVI	6	40,0	5	19,2 p ₂₋₃ < 0,05	26	52,0	20	35,1
Гнойно-воспалительные заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки Purulent-inflammatory diseases of the skin and subcutaneous fat	4	26,7	7	26,9	13	26,0	22	38,6
Хронические инфекции ЛОР-органов Chronic infections of ENT organs	7	46,7	12	46,2 p ₂₋₃ < 0,05	35	70,0	30	52,6
Часто повторяющиеся/ хронические бронхиты и/или пневмонии, ХОБЛ Recurrent / chronic bronchitis and/or pneumonia, COPD	1	6,7 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05	10	38,5	18	36,0	21	36,8
Лихорадка неуточненного генеза Fever of unspecified origin	2	13,3	5	19,2	12	24,0	12	21,1
Воспалительные заболевания почек Inflammatory kidney diseases	1	6,7 p ₁₋₄ < 0,05	5	19,2	7	14,0	14	24,6
Заболевания зубов и десен Diseases of teeth and gums	2	13,3 p ₁₋₄ < 0,05	7	26,9	16	32,0	20	35,1
Частые гнойные конъюнктивиты Frequent purulent conjunctivitis	0	0 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05	2	7,7	6	12,0	5	8,8

Примечание. Достоверность различий между группами p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄, p₂₋₃, p₂₋₄, p₃₋₄. Достоверными считались различия p < 0,05 (использовался критерий Стьюдента).

Note. Significance of differences between groups p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄, p₂₋₃, p₂₋₄, p₃₋₄. Differences p<0.05 were considered significant (Student's t test was used).

C1-ингибитора, C3а и C5а компонентов комплекса проводилось методом иммуноферментного на иммуноферментном анализаторе Multiscan FC ThermoScientific (Китай) с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия).

Гематологические исследования

Общий анализ крови (исследовано 25 параметров: лейкоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный ростки кроветворения), количественный и качественный состав ростков кроветворения проведен стандартизованным методом на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция).

Статистическая обработка данных

Обработка и анализ данных лабораторных исследований осуществлялись с помощью R 3.1.1 12 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel версии 14.0. Так как распределение в количественных данных было не нормальным (p -value теста Шапиро–Уилка $< 0,05$), то использованные статистические критерии были непараметрическими. Достоверность процентов высчитывалась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования при делении выборки по степени поражения легких в зависимости от клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний с участвовавшими случаями рецидивов либо впервые выявленных после клинического выздоровления от перенесенной острой инфекции COVID-19 достоверных различий получено не было, за исключением воспалительных заболеваний почек в группах 1 и 2 (табл. 1).

Таким образом, несмотря на существенную разницу в процентах между изучаемыми группами, отсутствие достоверности, вероятнее всего, связано с недостаточной выборкой анализируемого количества пациентов.

На втором этапе работы мы сопоставили фенотипы нарушений иммунной системы у постковидных пациентов в зависимости от степени поражения легких в остром периоде коронавирусной инфекции (табл. 2). В отличие от данных, полученных нами на первом этапе исследования, на втором этапе получены достоверные различия между группой 1 (КТ 0) по сравнению с другими группами. При этом в группе 1 не было найдено ни одного фенотипа нарушений в отличие от второй и третьей групп (КТ менее 50% поражения легких и более 50% поражения легких соот-

ветственно), и эти показатели были достоверно лучше, чем в группах с поражением легких.

Таким образом, второй этап исследования показал, что формирование фенотипов иммунной патологии характерно только для пациентов с поражением легких вне зависимости от степени поражения легких.

На третьем этапе исследования мы разделили обследованных пациентов с постковидным синдромом по фенотипам иммунных нарушений и клиническим проявлениям инфекционного синдрома иммунопатологии [9, 10] согласно анкетированию и данным историй болезни этих пациентов (табл. 3). Как оказалось данное исследование, некоторые показатели (герпесвирусная инфекция, хронические заболевания легких) дали достоверно высокие различия по Т-цитотоксическим, NK-клеткам и рецептору CD46 на Т-лимфоцитах (приобретенный и врожденный иммунитет) относительно В-лимфоцитов. В отличие от этих двух видов патологии папилломавирусная инфекция, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания зубов и десен, а также рецидивирующие гнойные конъюнктивиты вызывали в основном различия по врожденным звеньям иммунитета (NK-клетки и CD46-рецептор комплекса).

Таким образом, наиболее выраженные клинико-иммунологические проявления постковидного синдрома выявляются при сравнении заболеваний инфекционно-воспалительной природы с фенотипами нарушений иммунной системы.

Все это свидетельствует о том, что обследование постковидных пациентов следует проводить не только изучая их клинические характеристики, но и обязательно оценивать состояние иммунной системы таких пациентов для постановки правильного диагноза и назначения этиологической и патогенетической терапии, в том числе и иммунной терапии.

Выводы

1. Достоверных различий между группами пациентов, разделенных по степени поражения легких в острый период COVID-19 в зависимости от клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний с участвовавшими случаями рецидивов либо впервые выявленных после клинического выздоровления от перенесенной острой инфекции COVID-19 получено не было, за исключением воспалительных заболеваний почек в группах 1 и 2 (КТ0 и КТ1, КТ2 соответственно).

2. При сопоставлении фенотипов нарушений иммунной системы у постковидных пациентов в зависимости от степени поражения легких в остром периоде коронавирусной инфекции получены достоверные различия между группой 1 (КТ0) по сравнению с другими группами. При этом в группе 1 не было найдено ни одного фенотипа нарушений в отличие от второй и третьей групп (КТ1, КТ2 и КТ3, КТ4 соответственно), и эти показатели были достоверно лучше, чем в

группах с поражением легких. Это свидетельствует о том, что формирование фенотипов иммунной патологии характерно только для пациентов с поражением легких вне зависимости от степени поражения легких.

3. Наиболее выраженные клинико-иммунологические проявления постковидного синдрома выявляются при сравнении заболеваний инфекционно-воспалительной природы с фенотипами нарушений иммунной системы.

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf. [Temporary guidelines for prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (10.26.2023). [Electronic resource]. Access mode: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf. (In Russ.)]
2. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш. Исследование нарушения натуральных киллеров у пациентов, перенесших Covid-19 // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 161-166. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Lo Sh. Study of natural killer cell disorders in patients who have had Covid-19. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, T. 25, no. 2, p. 161-166. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1132-ION.
3. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш., Зурочка В.А., Ху Д., Рябова Л.В., Сарapultsev А.П. Исследование экспрессии CD45⁺ и CD46⁺ на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови постковидных пациентов // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 431-436. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Lo Sh., Zurochka V.A., Hu D., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Study of the expression of CD45⁺ and CD46⁺ on subpopulations of peripheral blood lymphocytes of post-Covid patients // *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 431-436. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1160-SOC.
4. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Luo S., Семенова Д.А. Оценка взаимосвязи нарушения цитотоксических Т-лимфоцитов с другими компартментами иммунной системы у постковидных пациентов // Вестник уральской медицинской академической науки, 2022. Т. 19, № 3. С. 294-303. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Luo S., Semenova D.A. Assessment of the relationship between the disturbance of cytotoxic T-lymphocytes and other compartments of the immune system in post-Covid patients. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 294-303. (In Russ.)]
5. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИОУрОРАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V. Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in biomedical research]. Ekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.
6. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник, 2021. Т. 28, № 6. С. 90-116. [Kanorskii S.G. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2021, Vol. 28, no. 6, pp. 90-116. (In Russ.)]
7. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. Методические рекомендации № 72. Москва, 2020. 75 с. [Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results. Methodological recommendations No. 72]. Moscow, 2020. 75 p.
8. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал, 2014, Т. 8 (17), № 4. С. 974-992. [Khaidukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology "Study of the subpopulation

composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeter analyzers". *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 974-992. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.

9. Cioboata R., Nicolosu D., Streba C.T., Vasile C.M., Olteanu M., Nemes A., Gheorghe A., Calarasu C., Turcu A.A. Post-COVID-19 Syndrome Based on Disease Form and Associated Comorbidities. *Diagnostics (Basel)*, Vol. 12, no. 10, 2502. doi: 10.3390/diagnostics12102502.

10. 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 immunopatologysyndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. *Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 791-796. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2707.

11. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A., Hiebert J.B. Post-COVID-19 syndrome. *Nurs. Res.*, 2022, Vol. 71, no. 2, pp. 164-174.

12. Vassiliev P., Gusev E., Komelkova M., Kochetkov A., Dobrynina M., Sarapultsev A. Computational Analysis of CD46 Protein Interaction with SARS-CoV-2 Structural Proteins: Elucidating a Putative Viral Entry Mechanism into Human Cells. *Viruses*, 2023, no. 15, 2297. doi: 10.3390/v15122297.

Авторы:

Добрынина М.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург; доцент кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Authors:

Dobrynina M.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Senior Research Associate, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Federal Service for Surveillance on Costumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg; Associate Professor, Department of Therapy, University of Innovation and Continuing Education, State Research Center of the Russian Federation — A. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Leading Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Leading Research Associate, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome” Federal Service for Surveillance on Costumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russian Federation

Зурочка В.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Zurochka V.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Senior Research Associate, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome” Federal Service for Surveillance on Costumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 01.04.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 18.04.2024

Received 01.04.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 18.04.2024