



ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ВЗРОСЛЫХ С COVID-19

О.М. Оленькова¹, О.П. Ковтун², Ю.Г. Лагерева¹, Я.Б. Бейкин³

¹ Клинико-диагностический центр, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Россия

Dynamics of changes in immunological parameters in adults with COVID-19

O.M. Olenkova¹, O.P. Kovtun², Yu.G. Lagereva¹, Ya.B. Beikin³

¹ Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russia

Резюме

Цель: оценить иммунный ответ у пациентов с COVID-19 и проследить динамику изменений иммунологических показателей через 2–3 недели от начала заболевания.

Материалы и методы. В работе представлены результаты обследования 55 больных в возрасте от 19 до 55 лет с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в 2020 г. У 27 из них было проведено повторное обследование. Первая проба (n=55) была взята в среднем на $4,3 \pm 0,49$ день от начала заболевания, вторая (n=27) – на $12,7 \pm 1,12$ день. Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=41). У всех пациентов были определены следующие показатели: наличие РНК SARS-CoV-2, параметры общего анализа крови, основные субпопуляции лимфоцитов, уровень общих иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA), количество ЦИК, поглотительная и бактерицидная активность лейкоцитов, уровень специфических IgM и IgG к SARS-CoV-2.

Результаты. В дебюте заболевания установлено статистически значимое снижение уровня лимфоцитов ($p < 0,001$) и их субпопуляций (ТНК-клеток ($p < 0,001$), Т-хелперных лимфоцитов ($< 0,001$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($p < 0,001$), NK-клеток ($< 0,001$) и Т-лимфоцитов ($< 0,001$)). При этом уровень активированных Т-лимфоцитов был статистически значимо выше ($p < 0,001$) аналогичного показателя в группе контроля. При анализе иммунологических показателей в динамике установлено нарастание общего количества лимфоцитов ($p < 0,001$), Т-лимфоцитов ($p = 0,003$), Т-хелперов ($p = 0,015$); повышенное содержание активированных Т-лимфоцитов ($p < 0,001$) и низкий уровень ТНК-клеток ($p < 0,001$). Показатели фагоцитарного звена у пациентов с COVID-19 в первые дни заболевания были в пределах референсных (аналогичные показатели у лиц контрольной группы). При повторном обследовании (проба 2) отмечено увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов и моноцитов ($p < 0,003$ и $p < 0,09$ соответственно). В начале заболевания уже на 4–5-й день болезни в сыворотке крови больных выявляли специфические антитела – IgM и IgG к SARS-CoV-2, ко 2-й неделе заболевания их уровень был достоверно выше, чем при первом исследовании ($p < 0,009$).

Abstract

Aim. To evaluate the immune response in patients with COVID-19 and to track the dynamics of changes in immunological parameters 2-3 weeks after the onset of the disease.

Materials and methods. The study included the results of a survey of 55 people aged 19 to 55 years with a new coronavirus infection (NCVI, COVID-19) in 2020. 27 of them were re-examined. The first sample (n=55) was taken on average 4.3 ± 0.49 days from the onset of the disease, the second (n=27) – 12.7 ± 1.12 days. The control group consisted of practically healthy individuals (n=41). The following indicators were determined in all patients: the presence of SARS-CoV-2 RNA, the parameters of the general blood test, the main subpopulations of lymphocytes, the level of total immunoglobulins (IgM, IgG, IgA), the number of CEC, the absorption and bactericidal activity of leukocytes, the level of specific IgM and IgG to SARS-CoV-2.

Results. At the onset of the disease, a statistically significant decrease in the level of lymphocytes ($p < 0.001$) and their subpopulations (TNK cells ($p < 0.001$), T-helper lymphocytes (< 0.001), cytotoxic T-lymphocytes ($p < 0.001$), NK cells (< 0.001) and T-lymphocytes (< 0.001)). At the same time, the level of activated T-lymphocytes was statistically significantly higher ($p < 0.001$) than the same indicator in the control group. When analyzing immunological parameters after 12.7 ± 1.12 days, an increase in the total number of lymphocytes ($p < 0.001$), T-lymphocytes ($p = 0.003$), T-helper cells ($p = 0.015$) was found; an increased content of activated T-lymphocytes ($p < 0.001$) and a low level of TNK cells ($p < 0.001$). The indicators of the phagocytic link in patients with COVID-19 in the first days of the disease were within the reference range (similar indicators in the control group). Repeated examination of patients (sample 2) showed an increase in the phagocytic activity of leukocytes and monocytes ($p < 0.003$ and $p < 0.09$, respectively). At the beginning of the disease, already on the 4th-5th day of the disease, specific IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 were detected in the blood serum of patients, by the second week of the disease their level was significantly higher than in the first study ($p < 0.009$).

Conclusion. At the onset of the disease, insufficiency of the cellular link of immunity was noted, which is probably as-

Заключение. В дебюте заболевания отмечена неадекватность клеточного звена иммунитета, связанная, вероятно, с нарушением иммунорегуляторных механизмов. В то же время увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов свидетельствует о гиперактивации иммунных реакций, т.е. можно сказать о наличии дисбаланса в иммунном ответе при COVID-19.

Ключевые слова: иммунный ответ, лимфоциты, клеточное звено иммунитета, антитела.

Введение

В декабре 2019 г. в Китае произошла вспышка тяжелой острой респираторной инфекции COVID-19 (Corona Virus Disease-19), вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Вирус распространился почти во все страны мира. На 10.06.2022 г., по данным официальной статистики, в России вирусом заражено 18 369 557 человек (www.coronavirus-monitor.info), а в мире — 537 387 570 человек (<https://gogov.ru/covid-19/world>). Если в начале вспышки информации по иммунному ответу у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, было недостаточно и были представлены лишь некоторые обзоры литературных данных по иммунному ответу против эпидемических коронавирусов [1], то к 2022 г. уже накоплен некоторый опыт по изучению реакции организма человека на внедрение нового коронавируса [2–9].

Установлено, что после начала репликации SARS-CoV-2 в клетках организма хозяина и дальнейшего попадания в кровотоки иммунные клетки обнаруживают патоген и индуцируют иммунный ответ организма. Происходят гиперактивация иммунной системы (избыточная продукция провоспалительных медиаторов и цитокиновый шторм) и иммунная дисфункция, а также гибель клеток путем активации системы апоптоза [10]. Внедрение вируса в клетку и его взаимодействие с Toll-подобными рецепторами стимулирует чрезмерную, неконтролируемую каскадную реакцию врожденного иммунитета, что вызывает обширное повреждение тканей, эндотелия сосудов, нарушение реологических свойств крови, микроциркуляцию, активацию тромбоцитов [11]. Активируется адаптивный клеточный иммунитет, при этом преобладающую роль играет адекватная активность цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, которые обеспечивают выброс цитотоксических гранул, интерферонов и Т-хелперов CD4+, которые, в свою очередь, запускают гуморальный иммунитет [7]. Иммунокомпетентные клетки (CD8 и CD4 Т-лимфоциты) и иммунные клетки (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, цитотоксические Т-клетки) рекрутируются из крови, как правило, в место воспаления, которым в случае SARS-CoV-2 являются нижние дыхательные

sociated with a violation of immunoregulatory mechanisms. At the same time, an increase in the level of activated T-lymphocytes indicates an overactivation of immune reactions, i.e. it can be said that there is an imbalance in the immune response in COVID-19.

Key words: immune response, lymphocytes, cellular link of immunity, antibodies.

пути, где накапливаются продукты разрушения вирусом альвеолярных клеток [2]. Нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки совместно с секретированными цитокинами и хемокинами могут способствовать повреждению легочной ткани, развитию местного отека и тяжелой пневмонии. Вероятность такого исхода увеличивается с возрастом [12]. Некоторые авторы говорят о наличии двух волн продукции цитокинов и хемокинов. После первой волны, пик которой приходится на 2–3-е сутки после заражения SARS-CoV-2 и которая обусловлена врожденным иммунным ответом, наблюдается вторая волна с пиком на 7-е сутки. Это вторая волна коррелирует с привлечением Т-клеток в ткань легкого. Привлечение Т-клеток по времени совпадает со снижением вирусной нагрузки и развитием пневмонии, что может указывать как на положительную (элиминацию вируса), так и отрицательную (развитие иммунопатологии) роль Т-клеточного ответа [1]. При анализе общего количества В-клеток, Т-клеток и НК-клеток крови пациентов с COVID-19 установлена тенденция к их резкому уменьшению. У всех больных количество Т-клеток почти в 2 раза ниже нормы, особенно при тяжелой форме течения инфекции. Изменяется и субпопуляционное распределение Т-клеток за счет снижения как Т-клеток хелперов, так и Т-клеток супрессоров. Есть предположение, что SARS-CoV-2 повреждает лимфоциты, особенно Т-клетки. Баланс между наивными CD4+ Т-лимфоцитами и Т-клетками памяти, имеющий решающее значение для формирования эффективного клеточного иммунного ответа, явно нарушен у больных COVID-19 [13–15].

Значение гуморального иммунного ответа при COVID-19 возрастает на более поздней стадии инфекционного процесса и обусловлено продукцией вируснейтрализующих антител (NAb), во многом предотвращающих повторное заражение. Сероконверсия при COVID-19 формируется к 2–3-й неделе болезни. По мнению ряда авторов, для SARS-CoV-2 характерна задержка формирования антительного ответа, сопряженная с тяжестью течения заболевания [13]. В других исследованиях есть данные, что у большинства пациентов развивается устойчивый ответ антител между 17-м и 23-м

днями, более сильный ответ антител наблюдался у критических пациентов [14].

Цель исследования — оценить иммунный ответ у пациентов с COVID-19 и проследить динамику изменений иммунологических показателей через 2–3 недели от начала заболевания.

Материалы и методы исследования

В Клинико-диагностическом центре города Екатеринбург в 2020 г. было обследовано 55 взрослых пациентов (возраст от 19 до 55 лет) с диагнозом «COVID-19». У 27 из них было проведено повторное обследование. Первая проба (n = 55) была взята в среднем на 4,3±0,49 день от начала заболевания, вторая (n = 27) — на 12,7±1,12 день. Контрольную группу составили практически здоровые лица (n = 41).

Выявление нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 осуществляли с использованием наборов реагентов «АмплиСен® Cov-Bat-Fl» (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Выделение нуклеиновых кислот проводили на системе ThermotmKingFishertmFlex, амплификацию — на приборах RotorGenn 6000 (Corbett research).

Параметры общего анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5380 Mindray; основные субпопуляции лимфоцитов — методом проточной цитометрии на анализаторе Facs Canto II (Becton Dickinson); общие сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM и IgG — методом латекс-усиленной иммунотурбодиметрии на анализаторе AU-680; уровень циркулирующих иммунных комплексов — методом иммунопреципитации в растворе ПЭГ-6000; поглотительная и бактерицидная активность лейкоцитов оценивалась методом проточной цитометрии. Уровень специфических иммуноглобулинов классов M и G

определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор Бест».

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016, онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru/>. Для качественных переменных проведено определение абсолютных значений и их долей, данные представлены в %. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05 и p<0,02. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Пациенты подписывали добровольное письменное согласие на обследование. Критериями включения были возраст пациентов и наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (U 07.1).

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Результаты исследования и обсуждение

Все обследованные лица имели лабораторное подтверждение клинического диагноза «COVID-19» (наличие положительного результата при исследовании мазков из носоглотки методом ПЦР). Методами инструментальной диагностики (рентгенография или компьютерная томография) у 33 пациентов была выявлена пневмония (60,0%). Течение болезни в 80,4% случаев было средней тяжести, у 10 человек состояние оценивалось как тяжелое или крайне тяжелое (из них 8 пациентов с пневмонией). Наличие сопутствующего заболевания было отмечено у 21 человека (ВИЧ, бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, хронические заболевания бронхолегочной или сердечно-сосудистой системы).

В ходе наблюдения пациентам были проведены иммунологические исследования (табл. 1).

Таблица 1

Результаты иммунологических исследований в динамике заболевания, (M±m)

Показатели	Проба 1 (n = 55)	Проба 2 (n = 27)	Контрольная группа (n = 41)
Лимфоциты (LYMF), 10 ⁹ /л	1,34±0,084 *	1,76±0,11 **	2,0±0,09
Моноциты (MON), 10 ⁹ /л	0,73±0,16 *	0,47±0,04	0,4±0,024
TNK(CD3 + CD16 + CD56 +), 10 ⁹ /л	0,09±0,007 *	0,16±0,025	0,79±0,139 #
В-лимфоциты (CD19 +), 10 ⁹ /л	0,18±0,015	0,21±0,035	0,18±0,015
Т-хелперы (CD3 + CD4 +), 10 ⁹ /л	0,61±0,053	0,83±0,065**	0,88±0,040
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 + CD8 +), 10 ⁹ /л	0,37±0,030 *	0,45±0,038	0,53±0,040
NK-клетки (CD3-CD16 + CD56 +), 10 ⁹ /л	0,16±0,013 *	0,2±0,024	0,24±0,023
Активные Т-лимфоциты (CD3 + HLA-DR +), 10 ⁹ /л	0,12±0,012 *	0,16±0,022	0,04±0,004 #
Т-лимфоциты (CD3 +), 10 ⁹ /л	1,0±0,069 *	1,34±0,077**	1,51±0,072

Показатели	Проба 1 (n = 55)	Проба 2 (n = 27)	Контрольная группа (n = 41)
IgA, мг/мл	2,61±0,13	1,87±0,119**	2,33±0,177
IgG, мг/мл	11,97±0,614	10,16±0,518	12,75±0,54 #
IgM, мг/мл	1,5±0,139	1,55±0,32	1,59±0,119
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	37,01±1,83	41,07±2,227	32,47±1,75 #
НСТ-тест (спонтанный), %	5,96±0,9	3,29±0,281**	5,45±0,766 #
НСТ-тест (стимулированный), %	10,84±1,049	10,07±1,043	10,55±1,317
Поглотительная активность моноцитов, 10 ⁹ /л	0,44±0,063	0,75±0,32	0,31±0,018
Поглотительная активность нейтрофилов, 10 ⁹ /л	5,94±1,282	3,49±0,223	3,45±0,154
ЦИК, ед. опт.	105±12,73 *	88,18±6,78	29,83±2,513#
IgM к SARS-CoV-2	10,51±1,3	15,61±1,1**	—
IgG к SARS-CoV-2	9,5±1,7	17,42±1,1**	—

* p<0,001 при сравнении результатов исследования первой пробы и группы сравнения; ** p<0,05 при сравнении результатов исследований первой и второй проб; # p<0,05 при сравнении результатов второй пробы и группы сравнения.

При анализе результатов исследования в дебюте заболевания были выявлены изменения, которые отличались от контрольных значений (рис. 1). Установлено статистически значимое снижение уровня лимфоцитов (p<0,001) и, как следствие, субпопуляций этих клеток, а именно: TNK-клеток (p<0,001), Т-хелперных лимфоцитов (<0,001), цитотоксических Т-лимфоцитов (p<0,001), NK-клеток (<0,001) и Т-лимфоцитов (<0,001).

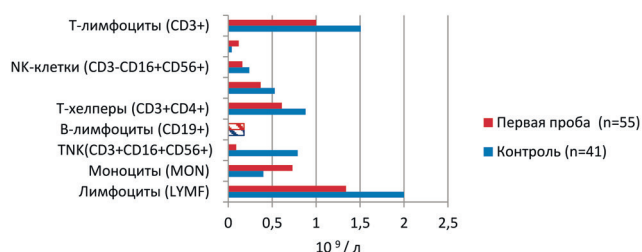


Рис. 1. Показатели иммунограммы в дебюте заболевания (сплошная заливка — p<0,001)

Выявленные изменения в иммунограмме у пациентов с COVID-19 в начале заболевания могут свидетельствовать о наличии у них недостаточности клеточного иммунитета, что может быть непосредственно связано либо с поражением Т-лимфоцитов, либо с нарушением иммунорегуляции [16]. Наличие лимфопении у пациентов с COVID-19 на сегодня подтверждено во многих исследованиях [15].

Вместе с тем, нами установлено, что абсолютное содержание активированных Т-лимфоцитов статистически значимо выше (p<0,001) аналогичного показателя в группе контроля. По экспрессии данного маркера можно судить о выраженности и силе иммунного ответа, повышенный уровень активированных Т-лимфоцитов является свидетелем гиперактивации иммунного ответа. Увеличение

данного показателя может быть связано с наличием хронического воспаления.

Выявлено и увеличение содержание моноцитов (p=0,08) — клеток, которые являются первой линией противoinфекционной защиты. Мигрируя в ткани, моноциты превращаются в мононуклеарные фагоциты, являющиеся презентующими клетками чужеродного агента для распознавания их Т- и В-лимфоцитами. Кроме того, в связи с тем, что вирусы — это строгий внутриклеточный паразит, то именно активация макрофагов при вирусных инфекциях, включая НКВИ, является одним из важных звеньев защиты.

При анализе иммунологических показателей через 12,7±1,12 дней нами установлено, что имеется нарастание общего количества лимфоцитов (p<0,001), Т-лимфоцитов (p=0,003), Т-хелперов (p=0,015) (рис. 2). Это может быть результатом активации клеточного звена иммунитета, развитием адаптивного иммунного ответа.

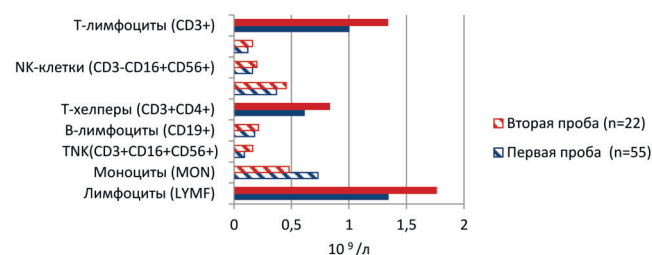


Рис. 2. Результаты обследования пациентов с COVID-19 в динамике болезни (сплошная заливка — p<0,02 или p<0,05)

При этом к концу 2-й недели заболевания сохраняются повышенное содержание активированных Т-лимфоцитов (p<0,001) и низкий уровень TNK-клеток (p<0,001) (рис. 3).

Сохранение высокого уровня активированных Т-лимфоцитов может быть неблагоприятным при-

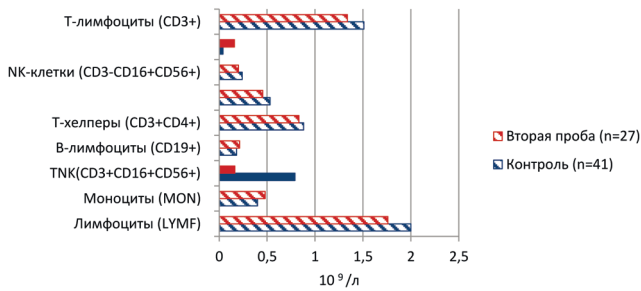


Рис. 3. Результаты иммунограммы в динамике заболевания (сплошная заливка — $p < 0,02$ или $p < 0,05$)

знаком в развитии заболевания, влекущим за собой хронизацию процесса. В свою очередь, недостаточность TNK-клеток, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа, связывая механизмы естественной резистентности и специфической иммунной резистентности, также является отрицательным фактором в развитии инфекционного процесса. Связано это, возможно, с тем, что недостаточность TNK-клеток ведет к снижению уровня продуцируемого ими $IFN\gamma$, который должен повышать активность NK-клеток, запускающих апоптоз в клетках-мишенях, зараженных вирусом [17].

Оценка показателей фагоцитарного звена у пациентов с COVID-19 в первые дни заболевания не выявила каких-либо отклонений — все значения были в пределах референсных (аналогичные показатели у лиц контрольной группы). При повторном обследовании пациентов (проба 2) отмечено увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов и моноцитов ($p < 0,003$ и $p < 0,09$ соответственно), что говорит об увеличении активности фагоцитарного звена в этот период болезни (см. табл. 1). Сравнение данных показателей между результатами пробы 1 и пробы 2 достоверных отличий не выявило. Обращает на себя значение НСТ (спонтанный): его уровень в пробе 2 статистически ниже, чем

в пробе 1, а в пробе 2 ниже аналогичного показателя у здоровых лиц (группа контроля). Снижение НСТ (спонтанного) более характерно для хронического воспалительного процесса, для вторичных иммунодефицитов. Резкое снижение, возможно, свидетельствует о декомпенсации противoinфекционной защиты и считается прогностически неблагоприятным признаком.

На протяжении всего периода наблюдения в крови заболевших отмечено высокое содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), $p < 0,001$. Стоит отметить, что высокий уровень иммунных комплексов связан либо с избытком антигена (что особенно актуально в начале заболевания), либо с нарушением процессов нейтрализации патогенов. Кроме того, высокий уровень ЦИК может привести к накоплению их на мембранах мелких сосудов, а это, в свою очередь, может привести к развитию местного воспаления и/или повреждению тканей органов [18].

Оценка гуморального звена иммунного ответа в дебюте заболевания не показала каких-либо значимых изменений (уровни секреторных иммуноглобулинов А, М и G были в пределах нормальных значений). Однако к окончанию 2-й недели заболевания наблюдается снижение уровня секреторных IgG ($p < 0,001$), основная функция которых заключается в нейтрализации чужеродного агента, инактивации вируса. Кроме того, установлено, что с течением времени снижается и уровень IgA ($p < 0,001$). В начале заболевания уже на 4–5-й день болезни в сыворотке крови больных выявляли специфические антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2, ко 2-й неделе заболевания их уровень был достоверно выше, чем при первом исследовании ($p < 0,009$).

Пациенты, результаты которых вошли в исследование, ретроспективно были разделены на 2 группы в зависимости от степени тяжести НКВИ: лица со средней ($n = 45$) и с тяжелой или крайне тяжелой степенью тяжести ($n = 10$) (табл. 2).

Таблица 2

Результаты иммунологических исследований пациентов при тяжелой и среднетяжелой степени тяжести НКВИ, ($M \pm m$)

Показатели	Тяжелое течение (n = 10)	Среднетяжелое течение (n = 45)	Контрольная группа (n = 41)
Лимфоциты (LYMF), $10^9/\text{л}$	1,22±0,228 *	1,4±0,213	2,0±0,09 **
Моноциты (MON), $10^9/\text{л}$	0,56±0,122	0,69±0,105	0,4±0,024
TNK(CD3 + CD16 + CD56 +), $10^9/\text{л}$	0,07±0,013 *	0,10±0,015	0,79±0,139 **
В-лимфоциты (CD19 +), $10^9/\text{л}$	0,19±0,048	0,18±0,028	0,18±0,015
Т-хелперы (CD3 + CD4 +), $10^9/\text{л}$	0,55±0,145	0,64±0,098	0,88±0,040 **
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 + CD8 +), $10^9/\text{л}$	0,33±0,075	0,39±0,059	0,53±0,040 #
NK-клетки (CD3-CD16 + CD56 +), $10^9/\text{л}$	0,13±0,041	0,16±0,024	0,24±0,023 **
Активные Т-лимфоциты (CD3 + HLA-DR +), $10^9/\text{л}$	0,15±0,038	0,12±0,019	0,04±0,004 **

Показатели	Тяжелое течение (n = 10)	Среднетяжелое течение (n = 45)	Контрольная группа (n = 41)
Т-лимфоциты (CD3+) 10 ⁹ /л	0,89±0,175	1,06±0,161	1,51±0,072 **
IgA, мг/мл	3,10±0,484	2,51±0,383	2,33±0,177
IgG, мг/мл	14,42±2,511	11,36±1,734	12,75±0,54
IgM, мг/мл	2,01±0,573	1,4±0,214	1,59±0,119
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	38,45±6,152	36,54±5,579	32,47±1,75
НСТ-тест (спонтанный), %	8,3±2,69	4,63±0,707	5,45±0,766
НСТ-тест (стимулированный), %	12,2±2,97	9,86±1,505	10,55±1,317
Поглотительная активность моноцитов, 10 ⁹ /л	0,47±0,105	0,43±0,066	0,31±0,018 # #
Поглотительная активность нейтрофилов, 10 ⁹ /л	14,35±6,404 *	3,84±0,586	3,45±0,154 # #
ЦИК, ед. опт.	174,4±43,58 *	91,93±14,035	29,83±2,513
IgM к SARS-CoV-2	9,69±2,282	8,31±1,101	—
IgG к SARS-CoV-2	12,6±3,242	9,38±1,478	—

* p<0,01 при сравнении результатов исследования при тяжелой и среднетяжелой форме НКВИ; ** p<0,01 при сравнении результатов исследований при тяжелой и среднетяжелой формы НКВИ и контрольной группы; # p<0,01 при сравнении результатов исследований при среднетяжелой форме НКВИ и контрольной группы; # # p<0,01 при сравнении результатов исследований при тяжелой форме НКВИ и контрольной группы.

Анализ результатов в сравниваемых группах показал, что изменения в иммунограмме больных с тяжелыми формами НКВИ еще более выражены. Кроме того, по некоторым показателям, таким как уровень лимфоцитов (p<0,001), ТНК-клеток (p=0,017), поглотительная активность нейтрофилов (p=0,001) и количество циркулирующих иммунных комплексов (p=0,014), установлены достоверно значимые различия между группами сравнения (лица с тяжелой и средней степенью тяжести). Если при оценке фагоцитарного звена иммунитета у пациентов со средней степенью тяжести не было выявлено каких-либо особенностей, то у тяжелобольных COVID-19 поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов были достоверно выше, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать о мобилизации неспецифических защитных механизмов.

Заключение

В дебюте заболевания отмечено снижение содержания лимфоцитов и их субпопуляций, что подтверждает наличие недостаточности клеточного звена иммунитета, которое, вероятно, связано с нарушением иммунорегуляторных механизмов. В то же время увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов свидетельствует о гиперактивации иммунных реакций, т.е. можно сказать о наличии дисбаланса в иммунном ответе при COVID-19, который наиболее выражен у лиц с тяжелой формой НКВИ. На начальном этапе заболевания значительно выражена активность фагоцитарного звена, что является положительным моментом в развитии инфекционного процесса.

В динамике наблюдения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) выявлено увеличение активации адаптивного звена иммунного ответа, что подтверждено увеличением общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперных лимфоцитов. Отмечено наличие активности фагоцитарного звена. Уровень ЦИК остается на значительно высоком уровне на протяжении всего периода заболевания. Кроме того, сохраняется недостаточность ТНК-клеток, что негативно влияет на процессы апоптоза в клетках-мишенях, зараженных SARS-CoV-2. При тяжелой форме течения НКВИ все названные изменения в иммунограмме еще более и явно выражены.

У пациентов с НКВИ в динамике выявлено снижение показателя НСТ-теста, который является маркером оценки метаболической активности клеток.

Со стороны гуморального звена иммунного ответа у заболевших отмечена недостаточность со стороны секреторных IgA. Положительным моментом в развитии иммунного ответа является увеличение роли специфических IgM и IgG. В динамике наблюдается значимое их увеличение в сыворотке крови больных.

Литература

1. Пашенков, М.В. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов / М.В. Пашенков, М.Р. Хаитов // Иммунология. — 2020. — Т. 41, № 1. — С. 5–18.
2. Смирнов, В.С. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции / В.С. Смирнов, Арег А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 259–268.
3. Taru S. Dutt Comprehensive Immune Profiling Reveals CD56+ Monocytes and CD31+ Endothelial Cells Are In-

creased in Severe COVID-19 Disease / Taru S. Dutt, Stephanie M. LaVergne [at al.] / *J Immunol* February 1, 2022, 208 (3) 685-696; doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100830>

4. Харченко, Е.П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е.П. Харченко // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2020. – № 19 (2). – С. 13–30.

5. Namal, Liyanage Unique immune signatures predict potential cardiometabolic risk in sever COVID-19 patients and COVID-10 recovered individuals / Namal Liyanage, Manuja Gunasena, Yasasvi Wijewantha [et al.] // *The Journal of Immunology*, vol.206 no.1. 1 Supplement 20.18 [электронный ресурс] https://www.jimmunol.org/content/206/1_Supplement/20.18.

6. Tianyang, Mao Divers Functional Autoantibodies that Underlie Immune Perturbations in COVID-19 / Tianyang Mao, Eric Y. Wang, Jon Klein [at el.] // *The Journal of Immunology*, vol. 206 no. 1 Supplement 114.04 [электронный ресурс] https://www.jimmunol.org/content/206/1_Supplement/114.04.

7. Lauren, A. The impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19 / Lauren A. Callender Michelle Curran, Stephanie M.Bates // 2020 Aug 11;11:1991. doi: 10.3389/fimmu.2020.01991

8. Baraniuk Chris. Does the Cold Protect You from COVID-19? / [Электронный ресурс].<https://www.the-scientist.com/news-opinion/does-the-...>

9. Matthew, Zirui Tay. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / Matthew, Zirui Tay, Chee Meng Poh, Laurent Renia, Paul A.MacAry and Lisa F.P.Ng // doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

10. Хайтович, А.Б. Патогенез COVID-19 / А.Б. Хайтович, П.А. Ермачкова // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 113–132.

11. Heldin, P. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production / Heldin, P., Lin C.Y., Koliopoulos C., Chen Y.H., Skandalis S.S. // *Matrix Biol.* 2019; 78-79: 100-117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.

12. Hendrickson, C.M., Matthay M.A. Viral pathogens and acute lung injury: investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 influenza pandemic / Hendrickson, C.M., Matthay M.A. // *Semin.Respir.Crit. CareMed.*, 2013, vol.34, no 4, pp.475-486.doi:10.1055/s-0033-1351122.

13. Бугоркова, С.А. Некоторые аспекты формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19 / С.А. Бугоркова // https://www.researchgate.net/publication/342546500_Nekotorye_aspekty_formirovaniya_immunnogo_otveta_u_pacientov_s_COVID-19.

14. Tincati, C. Heightened Circulating Interferon-Inducible Chemokines, and Activated Pro-Cytolytic Th1-Cell Phenotype Features Covid-19 / Tincati, C, Cannizzo ES, Giacomelli M, Badolato R, d'Arminio Monforte A and Marchetti G // *Aggravation in the Second Week of Illness. Front. Immunol.* 11:580987. doi: 10.3389/fimmu.2020.

15. Lili, Li Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease -2019 Patients / Lili Li, Jie Li, Meiling Gao [et all] // https://www.researchgate.net/publication/348346316_Interleukin-8_as_a_Biomarker_for_Disease_Prognosis_of_Coronavirus_Disease-2019_Patients

16. Ярец, Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы / Ю.И. Ярец. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ», 2020. – 38 с.

17. Акинфеева, О.В. N КТ-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа / О.В. Акинфеева, Л.Н. Бубнова, С.С. Бессмельцев // *Онкогематология*. – 2010. – № 4. – С. 39–43.

18. Мартынов, М.Ю. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения / М.Ю. Мартынов, А.Н. Боголепова, А.Н. Ясманова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – № 121(6). – С. 93–99.

References

1. Pashchenkov M.V. *Immunologiya*. 2020; V.41,1:5-18 (in Russian).

2. Smirnov V.S. *Infektsii i immunitet*. 2020; V.10, 2: 259-268. doi: 10.15789-7619-III-1440/ (in Russian).

3. Taru S. Dutt Comprehensive Immune Profiling Reveals CD56+ Monocytes and CD31+ Endothelial Cells Are Increased in Severe COVID-19 Disease / Taru S. Dutt, Stephanie M. LaVergne [at al.] / *J Immunol* February 1, 2022, 208 (3) 685-696; doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100830>

4. Kharchenko E.P. *Epidemiologiya i vaksionoprofilaktika*.2020; 19(2):13-30 (in Russian).

5. Namal, Liyanage Unique immune signatures predict potential cardiometabolic risk in sever COVID-19 patients and COVID-10 recovered individuals / Namal Liyanage, Manuja Gunasena, Yasasvi Wijewantha [et al.] // *The Journal of Immunology*, vol.206 no.1. 1 Supplement 20.18 [электронный ресурс] https://www.jimmunol.org/content/206/1_Supplement/20.18.

6. Tianyang, Mao Divers Functional Autoantibodies that Underlie Immune Perturbations in COVID-19 / Tianyang Mao, Eric Y. Wang, Jon Klein [at el.] // *The Journal of Immunology*, vol. 206 no. 1 Supplement 114.04; https://www.jimmunol.org/content/206/1_Supplement/114.04.

7. Lauren, A. The impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19 / Lauren A. Callender Michelle Curran, Stephanie M.Bates // 2020 Aug 11;11:1991. doi: 10.3389/fimmu.2020.01991

8. Baraniuk Chris. Does the Cold Protect You from COVID-19?: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/does-the-...>

9. Matthew, Zirui Tay. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / Matthew, Zirui Tay, Chee Meng Poh, Laurent Renia, Paul A.MacAry and Lisa F.P.Ng // doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

10. Khaytovich A.B. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2020; V.23,4:113-132. (in Russian).

11. Heldin, P. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production / Heldin, P., Lin C.Y., Koliopoulos C., Chen Y.H., Skandalis S.S. // *Matrix Biol.* 2019; 78-79: 100-117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.

12. Hendrickson, C.M., Matthay M.A. Viral pathogens and acute lung injury: investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 influenza pandemic / Hendrickson, C.M., Matthay M.A. // *Semin.Respir.Crit. CareMed.*, 2013, vol.34, no 4, pp.475-486.doi:10.1055/s-0033-1351122.

13. Bugorkova, S.A. Nekotorye aspekty formirovaniya immunnogo otveta u patsientov s COVID-19 / S.A.Bugorkova // https://www.researchgate.net/publication/342546500_Nekotorye_aspekty_formirovaniya_immunnogo_otveta_u_pacientov_s_COVID-19 (in Russian).

14. Tincati, C. Heightened Circulating Interferon-Inducible Chemokines, and Activated Pro-Cytolytic Th1-Cell Phenotype Features Covid-19 / Tincati, C, Cannizzo ES, Giacomelli M, Badolato R, d'Arminio Monforte A and Marchetti G // *Aggravation in the Second Week of Illness. Front. Immunol.* 11:580987. doi: 10.3389/fimmu.2020.

15. Lili, Li Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease -2019 Patients / Lili Li, Jie Li, Meiling Gao [et all] // <https://www.researchgate.net/publi->

cation/348346316_Interleukin-8_as_a_Biomarker_for_Disease_Prognosis_of_Coronavirus_Disease-2019_Patients

16. Yarets Yu.I. Interpretation of the results of the immunogram: Gomel: State Institution "RNPC RMiEH", 2020 (in Russian).

17. Akinfeeva O.V. Onkogematologiya. 2010; 4:39-43 (in Russian).

18. Martynov M.Yu. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2021; 121(6):93–99. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193> (in Russian).

Авторский коллектив:

Оленькова Ольга Михайловна — заведующая лабораторией молекулярно-биологических методов исследования Клинико-диагностического центра г. Екатеринбурга, к.м.н.; тел.: 8(343)204-71-34, e-mail: oom@kdc-lab.ru

Ковтун Ольга Петровна — ректор Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(343)214-86-71, e-mail: usma@usma.ru

Лагерева Юлия Геннадьевна — заместитель главного врача по лабораторной диагностике Клинико-диагностического центра г. Екатеринбурга, д.б.н.; тел.: 8(343)204-71-34, e-mail: lyg@kdc-lab.ru

Бейкин Яков Борисович — заведующий лабораторией иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии, д.м.н., профессор; тел.: (343)374-00-70, e-mail: iip@iip.uran.ru