

Karpova L.V. Primary disability of the adult population of the Irkutsk region due to HIV-tuberculosis co-infection in 2018-2020 / L.V. Karpov, M.V. Rybalko // Innovative principles for improving the system of medical and social expertise: current state and development prospects: collection of materials of the scientific and practical conference. - M., 2021. - P. 101-104.

5. Основные тенденции изменения заболеваемости, инвалидности и смертности от ВИЧ в Иркутской области / Т.А. Баянова, З.А. Зайкова, Н.В. Рыбченко [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2021. - 2(74). - С. 57-60. DOI 10.25789/YMJ.2021.74.14.

The main trends in the incidence, disability and mortality from HIV in the Irkutsk region / T.A. Bayanova, Z.A. Zaikova, N.V. Rybchenko [et al.]

// Yakut Medical Journal. - 2021. - 2(74). - P. 57-60. DOI 10.25789/YMJ.2021.74.14.

6. Петрова О.Н. Характеристика контингента лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезни, вызванной ВИЧ, в Орловской области (2017-2019) / О.Н. Петрова, Е.И. Шмигирилова // Медико-социальн. проблемы инвалидности. - 2020. - 3. - С.87-93.

Petrova O.N. Characteristics of the contingent of persons recognized as disabled for the first time due to an illness caused by HIV in the Oryol region (2017-2019) / O.N. Petrova, E.I. Shmigirilova // Medico-social problems of disability. 2020.3.P.87-93.

7. Покровский В.В. Коронавирус против вируса иммунодефицита человека или хищник против чужого // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. Актуальн. вопро-

сы. - 2020. - (10)3. - С. 7-16. DOI 10.18565/epidem.2020.10.3/7-16.

Pokrovsky V.V. Coronavirus against human immunodeficiency virus or predator against alien // Epidemiology and vaccine prevention. Topical issues. - 2020.(10)3. - P. 7-16. DOI 10.18565/epidem.2020.10.3/7-16.

8. Степанова Е.В. Анализ установленной группы инвалидности у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, С.А. Бузунова // Эпидемиология и инфекцион. болезни. Актуальн. вопросы. - 2022. - Т. 12, № 1. - С. 46-52.

Stepanova E.V. Analysis of the established disability group in patients with HIV infection / E.V. Stepanova, O.N. Leonova, S.A. Buzunova // Epidemiology and infectious diseases. Topical issues. - 2022. - V. 12, No. 1. - P. 46-52.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.18

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

Ж.П. Васнева, Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин,
Е.С. Вдоушкина, А.Е. Суханова

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ COVID-19

В статье приведены результаты исследования показателей клеточного иммунитета у пациентов с COVID-19, поступивших на стационарное лечение в 2020 г. с поражением легочной ткани до 30%. При инфицировании SARS-CoV-2 на фоне выраженной лимфопении и нейтрофилии выявлены разнонаправленные изменения ряда показателей клеточного иммунитета, степень выраженности и динамика которых может определяться исходным типом реагирования иммунной системы.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, иммунный статус, клеточный иммунитет, лимфоциты, SARS-CoV-2.

The article presents the results of the study of cellular immunity parameters in COVID-19 patients with ≤30% lung damage hospitalized in 2020. When infected with SARS-CoV-2 on the background of severe lymphopenia and neutrophilia, multidirectional changes in a number of cellular immunity parameters were revealed, the severity and dynamics of which can be determined by the initial type of immune system response.

Keywords: COVID-19; new coronavirus infection; immune state, cellular immunity, lymphocytes, SARS-CoV-2.

Введение. С самого начала пандемии COVID-19, с апреля 2020 г. было отмечено, что инфекция проявляется у людей по-разному: от простого инфицирования без клинических проявлений до тяжелого состояния с поражением различных органов, в первую очередь легких. Прогрессирующее поражение легких чаще всего

являлось причиной смерти пациентов. Наиболее подвержены тяжелому течению лица старше 65 лет и имеющие хронические заболевания [7,11,12]. Лимфоциты и их субпопуляционная структура играют важную роль в противовирусной иммунной защите [4]. Вирусные инфекции приводят к дисрегуляции основных субпопуляций лимфоцитов (Т-, В- и натуральных киллеров (НК-клеток)), вовлеченных в гуморальный и цитотоксический противовирусный иммунный ответ [6, 8]. Исследования, проведенные в течение 2020 г., показали, что SARS-CoV-2 обладает уникальным патологическим воздействием на иммунную систему по сравнению с другими коронавирусами [5,9,10]. Типичной характеристикой SARS-CoV-2-инфекции является резкое снижение уровня лимфоцитов, сдвиги в Т-клеточном звене иммунитета, в том числе снижение абсолютного количества CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов. Выраженность изменений Т-клеточного звена иммунитета

непосредственно зависит от тяжести течения коронавирусной инфекции. Важно отметить, что успех противодействия организма человека SARS-CoV-2-инфекции, как и успех вакцинации, в значительной мере зависит от состояния иммунной системы [1-3]. Изучение развития ответной реакции иммунной системы макроорганизма на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 является важным фактором как для понимания патогенеза заболевания, так и для разработки терапевтических стратегий и предупреждения развития тяжелых состояний, обусловленных COVID-19.

Цель исследования – выявить особенности показателей клеточного звена иммунитета у пациентов с COVID-19.

Материал и методы исследования. Группа изучения - 31 чел. в начальном периоде пандемии COVID-19 в 2020 г., группу сравнения составили 42 чел., не инфицированных SARS-CoV-2. Пациенты в группе изучения

ВАСНЕВА Жанна Петровна – к.б.н., врач-лаборант АО «Самарский диагностический центр»; доцент ФГАОУ ВО «Самарский НИУ им. акад. С.П. Королева» Министерства науки и высшего образования России, vasneva@list.ru, orcid.org/0000-0001-7024-7031; ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России: **БОРОДУЛИНА Елена Александровна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, orcid.org/0000-0002-3063-1538, **БОРОДУЛИН Борис Евгеньевич** – д.м.н., проф., orcid.org/0000-0002-6676-8587, **ВДОУШКИНА Елизавета Сергеевна** – к.м.н., доцент, orcid.org/0000-0003-0039-6829, **СУХАНОВА Анна Евгеньевна** – клинич. ординатор, orcid.org/0000-0003-4402-6053.

на момент поступления в стационар имели положительные результаты ПЦР-теста на SARS-CoV-2, изменения в легких на компьютерной томограмме (КТ) $\leq 30\%$, сатурацию крови кислородом $>95\%$, до госпитализации не принимали антибактериальные и гормональные препараты. Группа сравнения была соответствующей половозрастной структуры, практически здоровой, с отрицательными уровнями антител к вирусу SARS-CoV-2 на момент обследования. Обследование групп включало оценку анамнеза, жалоб, КТ органов грудной клетки, ПЦР-тестирование на SARS-CoV-2-инфекцию. Данные обследования заносились в стандартизованную анкету. Всем пациентам проводили общеклиническое исследование периферической крови (ПК) с использованием гематологического анализатора Medonic M20 («Boule Medical», Швеция), в том числе определение абсолютного количества лейкоцитов, тромбоцитов и тромбоцитарных показателей MPV (средний объем тромбоцита), PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему) и P-LCR (коэффициент больших тромбоцитов), лимфоцитов, микроскопическое определение лейкоцитарной формулы. Определяли процентное и абсолютное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD3⁺CD4⁺-Т-хелперов, цитотоксических CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов, CD3⁺16⁺-Т-лимфоцитов, CD3⁺56⁺-Т-лимфоцитов, CD3⁺HLA-DR⁺), субпопуляций НК-клеток (CD16⁺56⁺, CD3⁺CD8⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), HLA-DR⁺-лимфоцитов и CD95⁺-лимфоцитов в ПК методом проточной цитофлуориметрии с использованием цитометра FACS Calibur («BD», США) и меченых ФИТЦ и фикоэритрином моноклональных антител («Сорбент», Россия). Индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), по Н.И.Ябучинскому, определяли по отношению количества гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) к агранулоцитам (лимфоцитам и моноцитам). Лейко-Т-клеточный индекс (ЛТИ), по А.М.Земскову, определяли по отношению абсолютного количества лейкоцитов к таковому CD3⁺-Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли по отношению процентного содержания CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов к процентному содержанию CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов. Для уточнения этиологии клинических проявлений проводили определение уровней IgG-антител (Ат) к рекомбинантному структурному белку S1 шипа вируса SARS-CoV-2 в сыворотке ПК с

использованием полуколичественной иммуноферментной тест-системы (ИФТС) («EUROIMMUN AG», Германия), уровни IgM-Ат и IgG-Ат к рекомбинантному белку SARS-CoV-2 – с использованием качественных ИФТС («Вектор-Бест», Россия). Статистическая обработка проводилась с использованием программы Software SPSS 22.0 (SPSS Inc.). Использовали медиану (*Me*), 25-й (Q1-квартиль) и 75-й (Q3-квартиль) процентиля, ранговый критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости (*p*) принимали $< 0,05$.

Результаты. В группе пациентов с COVID-19 женщин 66%, мужчин 34%. Средний возраст $50,8 \pm 15,4$ года. В большинстве случаев среднегрупповые показатели численности белых клеток и тромбоцитов ПК у пациентов с COVID-19 не выходят за пределы референсных значений (табл.1).

В группе пациентов с COVID-19 показатель уровня лимфоцитов в среднем был ниже, чем в группе сравнения, как процентный (на 23%), так и абсолютный (на 26,3%) (табл.1). Выраженная лимфопения ($< 1,1 \cdot 10^9/\text{кл}/\text{л}$) была у 34,4%. При более высоком показателе уровня нейтрофилов (на 17,3%) отмечается и повышенный в 1,5 раза ИСЛ относительно группы сравнения. У 67,7% ($n=21$) отмечены выраженные перестройки в популяционной структуре белых клеток ПК, среди которых в 57% ($n=12$) отмечается повышение значений ИСЛ за счет лимфопении на фоне нейтрофилии (табл.1). При микроскопическом исследовании мазков крови у пациентов с COVID-19 процент

атипичных нейтрофилов варьировал от 1 до 16% (в среднем 8%), атипичных лимфоцитов – от 2 до 15% (в среднем 4,1%). В группе сравнения атипичных форм не наблюдалось.

При оценке клеточного звена иммунитета показатели Т- и В-лимфоцитов (CD3⁺, CD3⁺CD4⁺-, CD3⁺CD8⁺-, CD16⁺CD56⁺-, HLA-DR⁺- и CD3⁺HLA-DR⁺-) в большинстве случаев не выходят за пределы референсных значений). У пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения на фоне снижения среднегруппового показателя абсолютного содержания CD3⁺-лимфоцитов на 30,8% отмечаются повышение ЛТИ на 20% и достоверно более низкие среднегрупповые значения абсолютного содержания исследованных субпопуляций Т- и НК-клеток (табл.2).

Несмотря на то, что среднегрупповые показатели процентного содержания CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 и у здоровых лиц достоверно не различались, анализ индивидуальных иммунограмм свидетельствует о вариабельности данных лимфоцитарных параметров. В группе с COVID-19 в 1,5 раза чаще отмечались случаи пониженного содержания ($< 35\%$) CD4⁺-Т-лимфоцитов (35,5% ($n=11$) vs 26,2% ($n=11$) в группе сравнения). Повышенные уровни CD19⁺-В-лимфоцитов ($> 17\%$) встречаются в 2,6 раза чаще в группе сравнения (табл.2).

При изучении системы НК-клеток среднегрупповой показатель абсолютного количества CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов на 29,4% ниже, чем в

Таблица 1

Показатели общеклинического исследования крови пациентов с COVID-19 (группа изучения) и здоровых лиц (группа сравнения)

Показатель	Группа сравнения ($n = 42$)		Группа изучения ($n = 31$)		<i>p</i>
	<i>Me</i>	Q1 – Q3	<i>Me</i>	Q1 – Q3	
Единицы измерения [референсные значения]					
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{кл}/\text{л}$ [4 – 9]	6	5 – 7,8	6	5 – 7,8	0,5
Лимфоциты, % [20 – 50]	35,1	28,1 – 43,6	27	12,5 – 34	0,003
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{кл}/\text{л}$ [1,13 – 2]	1,9	1,6 – 2,4	1,4	0,9 – 1,9	0,001
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{кл}/\text{л}$ [180 – 320]	222	165 – 248,2	204	173 – 298	0,6
MPV, фл. [9,4 – 12,4]	8,8	8 – 9,4	8,6	8 – 9,3	0,9
PDW, фл. [10 – 20]	12	11 – 13	12,1	11,2 – 12,8	0,9
PLCR, % [13 – 43]	19,1	14,6 – 24,3	19,75	15,6 – 23,7	0,8
Нейтрофилы, % [48,5 – 84]	56	49,2 – 65,2	65,7	58,3 – 81,4	0,004
Моноциты, % [3 – 11]	7,7	6,6 – 8,75	7,2	4,4 – 9	0,3
ИСЛ, ед. [1,46 – 2,36]	1,26	0,95 – 1,9	1,9	1,4 – 4	0,001

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета пациентов с COVID-19 (группа изучения) и здоровых доноров (группа сравнения)

Показатель	Группа сравнения (n = 42)		Группа изучения (n = 31)		p
	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	
Единицы измерения [референсные значения]					
CD3, % [61 – 85]	71	64,5 – 75	70	60,5 – 76	0,5
CD3, •10 ⁹ кл/л [0,94 – 2,1]	1,3	1 – 1,67	0,9	0,5 – 1,4	0,001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % [35 – 55]	40,9	32,5 – 46,3	39	30,3 – 45,3	0,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , •10 ⁹ кл/л [0,58 – 1,3]	0,77	0,56 – 0,9	0,5	0,3 – 0,9	0,009
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % [19 – 35]	23,15	17 – 34,1	23,4	17,3 – 31,2	0,7
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , •10 ⁹ кл/л [0,37 – 1]	0,375	0,3 – 0,7	0,35	0,17 – 0,48	0,02
CD3-CD8 ⁺ , %	4,2	3 – 6,8	5,75	2,8 – 11,1	0,14
CD3-CD8 ⁺ , •10 ⁹ кл/л	0,09	0,06 – 0,14	0,07	0,03 – 0,1	0,13
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , % [10-23]	10,25	7,4 – 14,25	9,4	5,1 – 14,4	0,4
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , •10 ⁹ кл/л [0,13 – 0,5]	0,17	0,14 – 0,24	0,12	0,06 – 0,19	0,009
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , % [5 – 8]	3,2	2 – 5	3	1,6 – 9,6	0,8
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , % [5 – 8]	7	3,7 – 12,9	5,7	4 – 8,4	0,3
CD19 ⁺ , % [7 – 17]	8	6 – 11,3	9	6,2 – 13,6	0,26
CD19 ⁺ , •10 ⁹ кл/л [0,1 – 0,38]	0,15	0,1 – 0,23	0,13	0,07 – 0,2	0,12
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , % [1 – 6]	7	5 – 11,3	10	7,4 – 14,8	0,025
HLA-DR ⁺ , % [7 – 20]	18,8	15,35 – 22,3	21,55	17 – 27,2	0,1
CD95 ⁺ , % [5 – 43]	9,3	4,3 – 33,45	29,6	13 – 39,75	0,05
ЛТИ, ед. [4 – 7]	4,5	3,3 – 5	5,4	4,2 – 14,1	0,002
ИРИ, ед. [1,5 – 2,6]	1,7	1 – 2,6	1,9	0,9 – 2,5	0,81

группе сравнения, и в 50% случаев ниже референсного значения – 0,13•10⁹кл/л (табл.2). В среднем по группе пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения не выявлено достоверных изменений %-ного содержания как CD3⁺CD16⁺- и CD3⁺CD56⁺-лимфоцитов, так и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов (табл.2). Однако при сравнительном анализе распределения этих субпопуляций лимфоцитов повышенные уровни CD3⁺CD16⁺- и CD3⁺CD8⁺- лимфоцитов (> 8 %) отмечаются в 2 раза чаще.

У пациентов с COVID-19 повышенное (>20%) содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов отмечалось у 60% (n=18) против 33,3% (n=14) группы сравнения ($\chi^2 = 5$, p=0,03). Повышенное (>6%) содержание CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов наблюдается у 86,7% (n=36) пациентов против 58,3% (n=18) группы сравнения. Отмечено повышение показателя уровня CD95⁺-лимфоцитов в 3,2 раза в среднем по группе пациентов с

COVID-19 относительно группы сравнения (p=0,05) (табл. 2).

Заключение. На фоне выраженной лимфопении и нейтрофилии при инфицировании SARS-CoV-2 выявлены разнонаправленные изменения исследованных показателей клеточного иммунитета, в том числе: снижение абсолютного содержания CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ –, CD3⁺CD8⁺ – и CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов; повышение %-ного уровня CD3⁺HLA-DR⁺- и CD95⁺-лимфоцитов, степень выраженности и динамика которых могут определяться исходным типом реагирования иммунной системы. Перспективно изучение исходного «иммунологического паспорта» человека, для выделения персональных предикторов течения заболевания при инфицировании коронавирусной инфекцией.

Настоящее исследование проводилось в рамках выполнения НИОКР №121051700033-3 «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершен-

ствование методов выявления, диагностики и лечения».

Литература

1. Абдуллаев Р.Ю. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова // Врач. – 2020. - №31 (5). – С. 3-5.
Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Laboratory manifestations of coronavirus infection // Vrach. 2020; 31(5):3-5.
2. Сроки обращения и тяжесть состояния пациентов с поражением легких и подозрением на новую коронавирусную инфекцию при поступлении в стационар в период начала пандемии / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева [и др.] // Врач. – 2020. - №31 (11). – С. 60-63.
Terms of treatment and severity of the condition of patients with lung damage and suspected new coronavirus infection upon admission to the hospital during the onset of the pandemic / Vdoushina E.S., Borodulina E.A., Povalyayeva L.V. [et al.] // Vrach. 2020;31(11):60-63.
3. Сизякина Л.П. Уровень ферритина как предиктор тяжелого течения COVID-19 / Л.П. Сизякина Л.П., В.Я. Закурская, Н.А. Скрипкина, Е.А. Антонова // Иммунология. – 2021. - №42 (5). – С.518–525.
Sizyakina L.P., Zakurskaya V.Ya., Skripkina N.A., Antonova E.A. Ferritin level as a predictor of COVID-19 severe course // Immunology. 2021;42(5):518-25.
4. Baazim H. CD8⁺ T cells induce cachexia during chronic viral infection / H. Baazim, M. Schweiger, M. Moschinger [et al.] // Nat Immunol. – 2019. - №20 (6). – P. 701-710.
5. Chen G. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // Clin. Invest. – 2020. - №130 (5). – P. 2620–2629.
6. Golovkin A. Imbalanced immune response of T – cell and B – cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19 / A. Golovkin, O. Kalinina, V. Bezrukhikh [et al.] // Viruses. -2021. - №13. – P. 1966.
7. Guan W. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // Engl. J. Med. – 2020. - №382 (18). – P. 1708-1720.
8. Li G. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // J. Med. Virol. . – 2020. - №92 (4). – P. 424–32.
9. Li Y.X. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19 / Y.X. Li, W. Wu, T. Yang [et al.] // Chinese Medical Association Publishing House Ltd. - 2020. - №59 (5). – P. 372-374.
10. Qin C. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // Clin Infect Dis. - 2020. - №71 (15). – P. 762-768.
11. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // China Intensive CareMed. – 2020. - №46 (6). – P. 1294-1297.
12. Saghaazadeh A. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective / A. Saghaazadeh, N. Rezaei N. // Expert Rev. Clin. Immunol. - 2020. - №16 (5). – P. 465-470.