

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОД ПОСЛЕ COVID-19

Ахмедова Гулсара Баходир кизи

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека,
г. Ташкент, Узбекистан, gulsara.akhmedova@inbox.ru

Abstract. This scientific article investigates the impact of COVID-19 on peripheral leukocytes and hematopoietic elements in the blood, exploring changes in their quantitative dynamics throughout the course of the disease and during recovery. The study focuses on understanding how SARS-CoV-2 infection affects the hematopoietic system, particularly observing lymphopenia and eosinopenia during the active phase of the disease and tracking the recovery phase through monitoring changes in formed elements. The research sheds light on physiological responses to COVID-19 and post-COVID-19 conditions, emphasizing the roles of various immune cells such as leukocytes, lymphocytes, monocytes, neutrophils, and eosinophils. This comprehensive analysis contributes valuable insights into the pathophysiology of COVID-19 and highlights potential markers for monitoring disease progression and recovery.

Key words. Post-COVID-19, leukocytes, lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils.

Введение

COVID-19 стал глобальной угрозой здоровью. Гематологические изменения у пациентов с заболеванием COVID-19 могут быть одним из показателей функционального восстановления наряду с иммунным ответом при инфекции SARS-CoV-2 [1, 2]. Поэтому в настоящее время изучаются количественные изменения в периферических лейкоцитах, а также гемопоэтических элементах, чтобы определить, связан ли COVID-19 с летальными исходами в качестве раннего сигнала у пациентов [3, 4].

Анализируя научную литературу, наиболее распространенными гематологическими симптомами при COVID-19 являются уменьшение количества лимфоцитов – лимфоцитопения [5, 6], увеличение числа нейтрофилов – нейтрофилия [7, 8], а также снижение по количеству эозинофилов - эозинопения [9] и легкая тромбоцитопения (35%) [10]. Во многих отношениях эозинофилы рассматривают как противовирусные клетки [11]. Эозинофилы

содержат и продуцируют молекулы с противовирусной активностью и, таким образом, участвуют в адаптивном иммунитете, свойства которого изучены *in vitro* и *in vivo* в отношении ряда респираторных вирусов, включая грипп [12]. Примечательно, что лимфопения и эозинопения наблюдались у 73 (52,9%) из 138 госпитализированных пациентов с COVID-19. Существует положительная корреляция между лимфопенией и тромбоцитопенией у пациентов с тяжелым заболеванием ($r=0,486$, $P < 0,001$). Поэтому в данной статье проведен динамический анализ гематологических показаний к лечению COVID-19 в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Общий и биохимический анализ крови проводился преимущественно в 16-й семейной поликлинике Алмазарского района города Ташкента, в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии. Анализы проводили на биохимическом анализаторе BA-88A Mindray Co.Ltd (KNR). Использовали реагенты HUMAN (GmbH) (Германия). Исследование проводилось в помещении с умеренной температурой (26°C) [14].

Участие участников исследования было добровольным и не финансировалось. Исследование проводилось в соответствии с правилами научной этики с сохранением анонимности участников [13]. Цитометрические исследования проводили по стандартам, установленным на микроскопе BM 1800. Подсчет лейкоцитов проводили на биологическом микроскопе BM 1800 с использованием камеры Горяева и автоматических счетчиков. Кровь брали в стерильных условиях, для подсчета лейкоцитов к раствору, окрашенному метиленовым синим, добавляли 0,4 мл 3-5% раствора уксусной кислоты. Капиллярной пипеткой брали 20 мкл свежей крови (разведенной в 20 раз) и подсчитывали лейкоциты. Подсчет тромбоцитов также проводили по стандартам, установленным в камере Горяева под биологическим микроскопом BM 1800. Результаты обрабатывали с помощью программ Excel и OriginPro6.2017 (OriginLab Corporation, США). Результаты обрабатывали с использованием критерия Фишера и t-фактора Стьюдента. Определяли среднее арифметическое (M), среднее отклонение ($\pm m$) и индекс статистической значимости (p). При $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми на 95%.

В посткоронавирусном периоде участники исследования были разделены на 4 экспериментальные и 2 контрольные группы. В 1-ю группу на основании добровольного согласия были отобраны лица с тяжелым течением COVID-19, в возрасте до 40 лет, без хронических заболеваний ($n=25$). 2-я группа на основании добровольного согласия была отобрана со среднетяжелой и легкой формами COVID-19, через 2-3 месяца после выздоровления, не старше 40 лет и без хронических заболеваний ($n=25$). Вторую контрольную группу составили здоровые люди в возрасте 41-55 лет, не инфицированные COVID-19 ($n=12$). В 3-ю группу на основании добровольного согласия были отобраны лица с тяжелым течением COVID-19, через 2-3 месяца после выздоровления, в возрасте не старше 41-55 лет, без хронических заболеваний ($n=25$). В 4-ю группу на основании добровольного согласия были отобраны больные среднетяжелой и легкой формами COVID-19, через 2-3 месяца после выздоровления, в возрасте не старше 41-55 лет, без хронических заболеваний ($n=25$).

Результаты и обсуждение

Для исследования были отобраны люди без сопутствующих хронических заболеваний, выздоровевшие от COVID-19. Функциональные параметры в период заболевания COVID-19 были получены путем ретроспективного анализа историй болезни. Были получены результаты, представленные на рис. 1. для послеоперационных функциональных и гематологических показателей.

В группе 30-40-летних, средний возраст которых $36,64 \pm 2,13$ года, ретроспективный анализ показал, что количество лейкоцитов при заболевании составило $6,68 \pm 0,37 \cdot 10^9$ кл/л, в тяжелых случаях – $6,47 \pm 0,41 \cdot 10^9$ кл/л в легких, что несколько ниже контрольной нормы, наблюдалась лейкоцитопения ($P < 0,05$). На 4-й неделе после заболевания она составила $9,01 \pm 1,22 \cdot 10^9$ кл/л в первой группе, $8,79 \pm 0,41 \cdot 10^9$ кл/л во второй группе ($P < 0,05$). Установлено, что после выздоровления лейкоциты увеличились на 26% в обеих группах.

Во второй большой группе средний возраст испытуемых составил $46,1 \pm 1,87$ года. В результате ретроспективного и лабораторного анализа установлено, что количество лейкоцитов при заболевании составляет $5,78 \pm 0,65$ ($P < 0,05$) в тяжелых случаях, а в

нетяжелых случаях – $7,08 \pm 0,81$ ($P < 0,05$), умеренная лейкоцитопения наблюдалась несколько меньше контрольной нормы ($P < 0,05$), на 4-й неделе после заболевания – $8,75 \pm 1,78$, в 3-й группе – $9,15 \pm 0$, в четвертой группе – 68 ($P < 0,05$). После выздоровления лейкоциты увеличились на 19,2% в первой группе и на 19,7% во второй группе (рис.1).

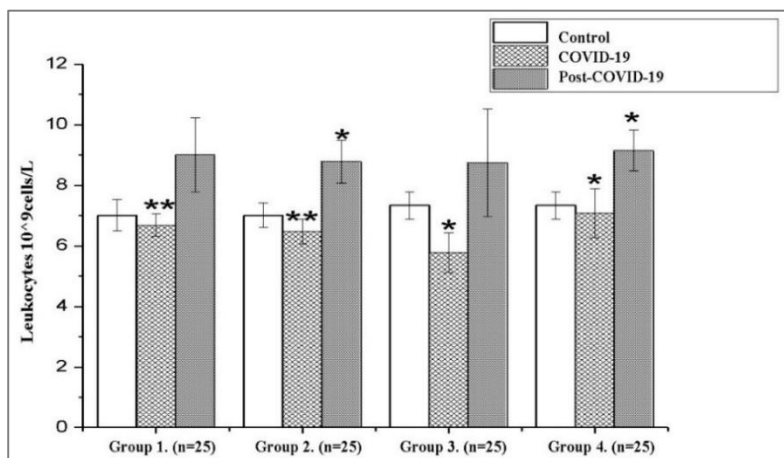


Рисунок 1. Анализ лейкоцитов в период восстановления ($M \pm m$)
(* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$).

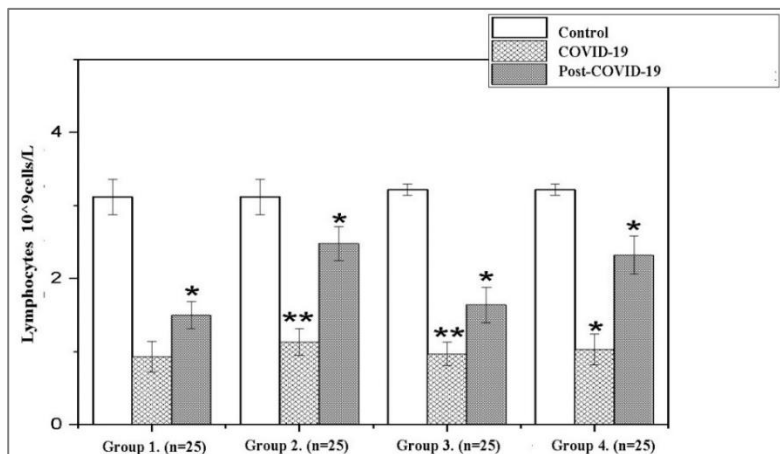


Рис. 2. Динамика лимфоцитов в восстановительном периоде
(Примечание: Единица измерения – 10^9 клеток /л; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$).

Число лимфоцитов было несколько ниже нормы и в течение заболевания составляло $0,93 \pm 0,11 \cdot 10^9$ клеток/л и $1,03 \pm 0,18$ ($P < 0,01$), а на 4-й неделе после заболевания – $1,50 \pm 0,19 \cdot 10^9$ кл/л и $2,48 \pm 0,23$ ($P < 0,01$), что в динамике было близко к норме. Число лимфоцитов в 3-й и 4-й группах заболевания составляло $0,97 \pm 0,16$ ($P < 0,05$) и $1,03 \pm 0,18$ ($P < 0,01$), в 3-й группе по составу $1,64 \pm 0,24$ ($P < 0,05$), в 4-й группе $2,32 \pm 0,26$ ($P < 0,01$). В 1-й группе установлено, что она была в 3 раза меньше, а во второй группе близка к норме (рис. 2.).

Количество моноцитов в первой и второй группах составляло $0,71 \pm 0,17$ ($P < 0,05$) и $0,52 \pm 0,27$ ($P < 0,05$) во время заболевания и находилось в пределах верхней границы нормы. На 4-й неделе после заболевания он составил $0,87 \pm 0,26$ ($P < 0,05$) в первой группе и $0,72 \pm 0,09$ ($P < 0,01$) во второй группе. Установлено соответственно, что она увеличилась в 4,0 и 3,7 раза. Число моноцитов в третьей и четвертой группах соответственно в период заболевания составляло $0,78 \pm 0,09$ ($P < 0,05$) и $0,58 \pm 0,01$ ($P < 0,01$) и находилось в пределах верхней границы нормы. После заболеваний на 4-й неделе – $0,81 \pm 0,07$ ($P < 0,05$) в 3-й группе и $0,69 \pm 0,12$ ($P < 0,01$) во 2-й группе соответственно, она увеличилась в 2,5 и 2,1 раза от контроля (рис. 3).

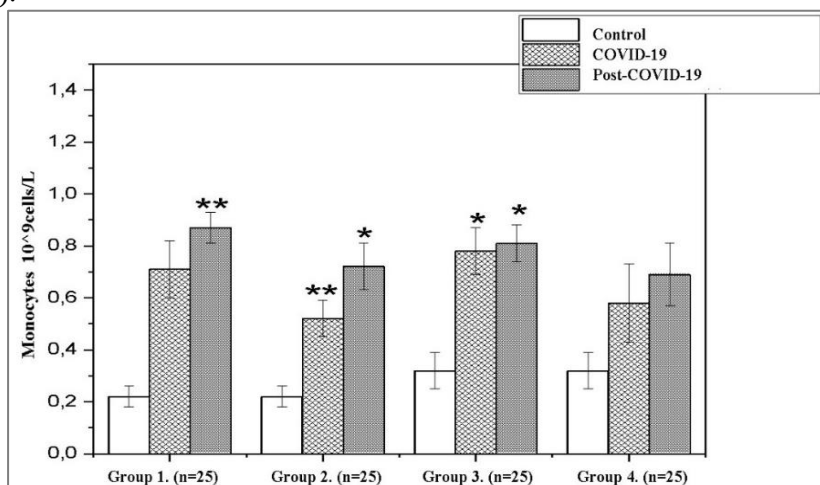


Рис.3. Динамика моноцитов в восстановительном периоде
(Примечание: Единица измерения – 10^9 клеток /л; * – $P < 0,05$;
** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$)

Число нейтрофилов при заболевании составляло $5,82 \pm 0,61$ ($P < 0,05$) в первой группе, $5,16 \pm 0,44$ ($P < 0,01$) во второй группе и наблюдалось на уровне верхней границы нормы. После заболевания снижение числа нейтрофилов продолжилось и на 4-й неделе – в первой группе оно составило $5,18 \pm 0,30$ ($P < 0,05$), во второй группе – $5,81 \pm 0,62$ ($P < 0,05$) (3,15 – см. рисунок).). В третьей и четвертой группах он составлял $5,63 \pm 0,87$ ($P < 0,05$), $5,24 \pm 0,16$ ($P < 0,01$) и находился на уровне верхней границы нормы. В следующих группах после заболевания снижение числа нейтрофилов продолжалось и на 4-й неделе оно составило в третьей группе $5,22 \pm 0,28$ ($P < 0,05$), в четвертой группе $5,07 \pm 0,51$ ($P < 0,05$).) (рис. 4).

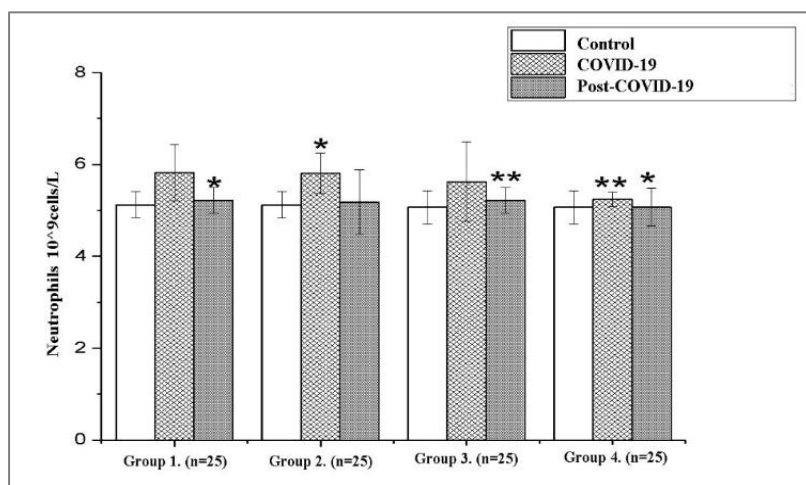


Рис. 4. Динамика нейтрофилов в восстановительном периоде
(Примечание: Единица измерения – 10^9 клеток /л ; * – $P < 0,05$;
** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$)

У ряда эозинофилов наблюдалась слабая эозинопения, количество которых составило $0,017 \pm 0,01$ ($P < 0,01$) и $0,021 \pm 0,03$ ($P < 0,01$) в первой и второй группах соответственно. В динамике после заболевания наблюдалось увеличение количества эозинофилов и на 4-й неделе оно составило $0,09 \pm 0,04$ ($P < 0,05$), $0,20 \pm 0,11$ ($P < 0,05$). У пациентов с тяжелым заболеванием наблюдалась легкая эозинопения.

Во время заражения COVID-19 синтезируются высокие уровни хемокинов для привлечения эффекторных воспалительных

клеток вследствие иммунного ответа. Этот неадекватный иммунный ответ приводит к инфильтрации легких и гиперактивации моноцитов и макрофагов в результате секреции хемокинов. Большое количество воспалительных цитокинов, хемокинов и моноцитов в легочной ткани привлекают нейтрофилы, что вызывает альвеолярный отек и снижение газообмена [14]. Этот процесс объясняет патогенез изменения количества периферических иммунных клеток.

Выводы

Таким образом, COVID-19 является системным заболеванием, существенно поражающим систему кроветворения и систему гемостаза. Поскольку в ходе заболевания наблюдаются лимфоцитопения и эозинопения, динамический контроль количества кроветворных элементов является одним из важнейших факторов выздоровления. В результате мониторинг гематологических показателей, динамики количества лимфоцитов помогает контролировать период выздоровления от заболевания и своевременно принимать профилактические меры.

Литература

1. *Chen N. et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study //The lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10223. – С. 507-513.
2. *Flores-Torres A. S. et al.* Eosinophils and respiratory viruses //Viral immunology. – 2019. – Т. 32. – №. 5. – С. 198-207.
3. *Guan W. et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China //New England journal of medicine. – 2020. – Т. 382. – №. 18. – С. 1708-1720.
4. *Lippi G., Plebani M., Henry B. M.* Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis //Clinica chimica acta. – 2020. – Т. 506. – С. 145-148.
5. *Liu F. et al.* Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression //International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Т. 95. – С. 183-191.
6. *Mortaz E. et al.* Silent hypoxia: higher NO in red blood cells of COVID-19 patients //BMC pulmonary medicine. – 2020. – Т. 20. – №. 1. – С. 1-6.
7. *Qian G. Q. et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-

centre case series //QJM: An International Journal of Medicine. – 2020. – Т. 113. – №. 7. – С. 474-481.

8. *Thomas T. et al.* Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients //Journal of proteome research. – 2020. – Т. 19. – №. 11. – С. 4455-4469.

9. *Tong X. et al.* Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study //BMC infectious diseases. – 2021. – Т. 21. – №. 1. – С. 1-10.

10. *Wang F. et al.* Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia //The Journal of infectious diseases. – 2020. – Т. 221. – №. 11. – С. 1762-1769.

11. *Zhang J. et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Allergy. – 2020. – Т. 75. – №. 7. – С. 1730-1741.

12. *Zini G. et al.* Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19 //American journal of hematology. – 2020.

13. *Ахмедова Г. Б. К., Зарунов Б.* Анализ показателей биоимпеданса и основного обмена во время выздоровления от COVID-19 //Universum: химия и биология. – 2022. – №. 8-1 (98). – С. 29-32.

14. *Зарунов Б.* Физиологические особенности восстановительного периода после COVID-19 //The 13 th International scientific and practical conference „Science, innovations and education: problems and prospects” (July 28-30, 2022) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2022. 595 p. – 2022. – С. 38.