



Анисько Л.А.

Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Изменение показателей клеточного иммунитета у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 28.11.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: luidok@mail.ru

Резюме

В работе представлен сравнительный анализ результатов исследования показателей клеточного иммунитета у пациентов с коронавирусной инфекцией средней и тяжелой степени тяжести течения заболевания. Установлены значимые различия в уровнях снижения количества Т-лимфоцитов среди анализируемых групп пациентов в зависимости от тяжести течения инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, Т-клеточный иммунитет, CD4

Anisko L.

City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Changes in Cellular Immunity Indicators in Patients with COVID-19 Coronavirus Infection, Depending on the Severity of the Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 28.11.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: luidok@mail.ru

Abstract

The study presents a comparative analysis of the results of the cellular immunity indicators in patients with coronavirus infection of moderate and severe severity of the disease. Significant differences were found in the levels of reduction in the number of T-lymphocytes among the analyzed groups of patients, depending on the severity of the infection.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, T-cell immunity, CD4

■ ВВЕДЕНИЕ

Клеточный иммунный ответ в организме представлен различными популяциями лимфоцитов. Соотношение и количество данных популяций играют важную роль для оценки состояния клеточного звена иммунитета. Т-лимфоциты на своей поверхности несут антигены, которые объединены в кластеры дифференцировки CD. Основными функциями Т-лимфоцитов в организме являются эффекторная и регуляторная. Эффекторная функция Т-лимфоцитов определяется специфической цитотоксичностью по отношению к чужеродным клеткам. Регуляторная функция в контроле за интенсивностью развития специфической реакции иммунной системы на чужеродные антигены. Недостаточность клеточного иммунитета часто обусловлена снижением количества Т-хелперов, которые являются индукторами иммунного ответа. Эти клетки помогают В-лимфоцитам в выработке антител, поддерживают функционирование CD8-лимфоцитов, участвуют в регуляции функционирования моноцитарно-макрофагальной системы, а в целом являются организаторами иммунного ответа против широкого спектра микроорганизмов. При снижении количества CD4 организм человека становится восприимчивым к целому ряду инфекционных заболеваний, ослабляют защитные механизмы организма в отношении злокачественных образований. Наряду с Т-хелперами регуляторную функцию в организме выполняют Т-супрессоры (CD8), которые оказывают супрессирующий эффект при воспалительных процессах, вирусных инфекциях и онкологических заболеваниях. Следует отметить, что снижение количества CD8-лимфоцитов потенцирует гиперпродукцию CD4 [1]. Однако при коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наблюдалась значительная лимфопения, связанная со снижением как Т-хелперов, так и Т-супрессоров.

Коронавирусная инфекция в течение почти трех лет стала широко распространенной и глобальной проблемой здравоохранения, приведшей к высоким уровням заболеваемости и смертности. Тесное взаимодействие между коронавирусом и иммунной системой человека стало причиной различных клинических проявлений данного заболевания [2].

■ ЦЕЛЬ

Оценить показатели Т-клеточного иммунитета на примере CD4- и CD8-лимфоцитов у пациентов с COVID-19-инфекцией разной степени тяжести.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Иммунофенотипирование лимфоцитов с использованием моноклональных антител проводилось в образцах цельной крови пациентов с инфекцией COVID-19. Среди них 66 пациентов со средней тяжестью течения заболевания, находившихся на лечении в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», 23 – с тяжелой степенью заболевания, находившихся на ИВЛ в отделении реанимации и интенсивной терапии в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска в ноябре-декабре 2021 г. Забор крови производился с использованием одноразовых вакуумных систем в вакуумную пробирку с ЭДТА в объеме 4 мл. Исследование показателей клеточного иммунитета (CD4, CD8) проводилось в течение двух часов после забора биологического материала в клиничко-диагностической лаборатории УЗ «Городская клиническая инфекционная больница». Для подготовки биологических образцов и

окраски клеток использовались реагенты BD Multitest CD3/CD8/CD45/CD4. Подсчет и учет результатов исследования проводился с использованием метода проточной лазерной цитофлуорометрии на оборудовании BD FACSCALIBUR. Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета R 4.2.2.2. В связи с неправильным распределением и неравенством дисперсий исследуемых показателей был применен непараметрический критерий Манна – Уитни.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного статистического анализа полученных данных результатов исследования показателей клеточного иммунитета были определены медианные значения для каждой из групп наблюдения (пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания), 25 и 75 квартиль, а также критерий p (см. таблицу).

Проверка по критерию Манна – Уитни для показателей CD4 и CD8 выявила значимые различия между анализируемыми группами пациентов в зависимости от тяжести течения инфекции (рис. 1, 2).

У пациентов с тяжелым течением заболевания COVID-19 наблюдалось резкое снижение количества как Т-хелперов, так и Т-супрессоров по сравнению с пациентами со среднетяжелыми формами, у которых данные показатели чаще были в пределах нормальных значений или имели менее выраженное снижение. Усугубление состояния клеточного иммунитета у пациентов с коронавирусной инфекцией связано как с прямым действием вируса на клетки крови, так и с приемом иммунодепрессантов (тоцилизумаба). Известно, что лимфоциты на своей поверхности экспрессируют ACE2-рецептор, к которому прикрепляется вирус, что в конечном счете приводит к

Статистические данные показателей клеточного иммунитета у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 с различной тяжестью течения заболевания

Показатель	Среднетяжелое течение, N=66; медиана (25%; 75%)	Тяжелое течение, N=23; медиана (25%; 75%)	p
CD4	750 (470; 1,061)	222 (135; 446)	1,05e-06
CD8	337 (238; 444)	98 (72; 275)	0,00036
Ratio	2,09 (1,61; 3,21)	1,64 (1,30; 2,31)	0,07269

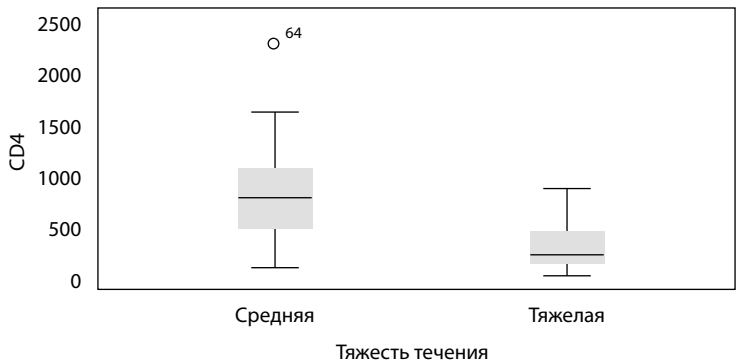


Рис. 1. Сравнение количества CD4-лимфоцитов у пациентов со средним и тяжелым течением заболевания (p=1,05e-06)

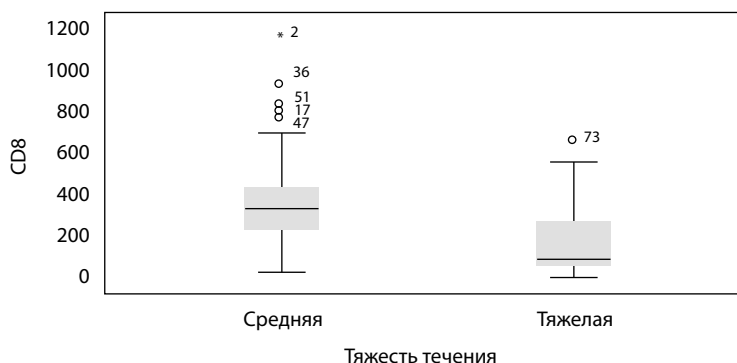


Рис. 2. Сравнение количества CD8-лимфоцитов у пациентов со средним и тяжелым течением заболевания ($p=0,00036$)

их лизису [3]. Кроме того, развитие цитокинового шторма сопровождается увеличением фактора некроза опухолей-альфа, который в свою очередь способствует апоптозу лимфоцитов [4]. Прием таргетного препарата для связывания и подавления рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба) опосредованно снижает активацию интерлейкином-6 Т-лимфоцитов и тормозит гемопоэз. Чем значительнее вышеперечисленные эффекты, которые чаще возникают у пациентов с тяжелым течением инфекции, тем более выраженной будет лимфоцитопения.

Таким образом, лимфоцитопения, обусловленная снижением количества как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, имеет большую степень выраженности у пациентов с тяжелым течением заболевания COVID-19 по сравнению с пациентами со средне-тяжелыми формами.

■ ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало, что у пациентов с коронавирусной инфекцией, протекающей в тяжелой форме, наблюдается выраженное снижение количества Т-лимфоцитов (медиана составила $222 \text{ клетки} \times 10^6/\text{л}$, что является значительно ниже нормальных значений).
2. При сравнении групп пациентов с разной степенью тяжести заболевания (средней и тяжелой) получены значимые различия ($p<0,05$) как по количеству CD4-, так и CD8-лимфоцитов. Наиболее выраженное снижение наблюдалось у пациентов с тяжелым течением заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Greenspan N.S. и Pereda G.A. Pandemics and the English Language: Concepts Critical for Conversing About COVID-19, *Pathog. Immun.*, 2022;7(2). doi: 10.20411/pai.v7i2.542.
2. Dai W. Characteristics of lymphocyte subset alterations in COVID-19 patients with different levels of disease severity, *Virology*, 2022;19(1):192. doi: 10.1186/s12985-022-01926-8.
3. Tizazu A.M., Mengist H.M., Demeke G. Aging, inflammation and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. *Immun. Ageing*, 2022;19(1):53. doi: 10.1186/s12979-022-00309-5.
4. Ochani R.K. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management, 17 p.