



Игнатьева Е.В.✉, Зинченко А.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А.

Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко

Министерства обороны России, Москва, Россия

Особенности состояния клеточного иммунитета у пациентов с заболеваниями крови, перенесших COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – все авторы. Сбор и обработка материала – Игнатьева Е.В., Зинченко А.В. Анализ и интерпретация данных – Игнатьева Е.В. Подготовка рукописи – все авторы. Окончательное одобрение рукописи – Казаков С.П., Рукавицын О.А.

Подана: 12.05.2022

Принята: 02.06.2022

Контакты: ignatyeva_elena@mail.ru

Резюме

Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на иммунную систему у пациентов с гематологическими заболеваниями недостаточно изучено. Проанализировав опыт одного гематологического стационара, оценили влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на клеточное звено иммунной системы. С января по декабрь 2021 г. обследовано 76 пациентов с различными гематологическими заболеваниями, перенесших COVID-19 и продолжающих лечение. Установлено, что в 96% случаев после перенесенного COVID-19 отмечается развитие и усугубление снижения функции иммунной системы на фоне характерного иммунодефицита у пациентов с гематологическими заболеваниями. Пациенты в результате исследования разделены на две группы по нозологии: пациенты с лимфомами, 39 человек, и пациенты с другими гематологическими заболеваниями, 37 человек, и на две группы в зависимости от времени, прошедшего после перенесенного COVID-19 на момент проведения исследования: 1–3 месяца после инфекционного процесса, 41 пациент, и 4 и более месяцев, 45 пациентов. Не было выявлено различий в степени иммунодефицита между группой пациентов, обследованных через 1–3 месяца после COVID-19, и группой обследованных через 4 месяца и более после COVID-19 как в группе лимфом, так и в группе других гематологических заболеваний. Установлено, что в группе лимфом снижение показателей В-клеточного звена адаптивного иммунитета встречается в 3 раза чаще – в 92% случаев против 33% при других гематологических заболеваниях, тогда как показатели Т-клеточного звена соотносимы, нормальные значения CD3 имеют 22% пациентов обеих групп. Не отмечено различий в изменении состояния степени тяжести нарушений иммунной системы между пациентами с тяжелым поражением легочной ткани и пациентами с легким поражением легочной ткани на фоне COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, гематологические заболевания, лимфомы, функция иммунной системы, иммунодефицит, поражение легочной ткани



Ignateva E.✉, Zinchenko A., Kazakov S., Rukavitsyn O.

General Military Clinical Hospital named after academician Burdenko N.N. of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Features of the State of Cellular Immunity in Patients with Hematology Diseases who have Undergone COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – all authors. Collection and processing of material – Ignateva E., Zinchenko A. Analysis and interpretation of data – Ignateva E. Preparation of the manuscript – all authors. Final approval of the manuscript – Kazakov S., Rukavitsyn O.

Submitted: 12.05.2022

Accepted: 02.06.2022

Contacts: ignatyeva_elena@mail.ru

The effect of the new COVID-19 coronavirus infection on the immune system in patients with hematological diseases has not been sufficiently studied. After analyzing the experience of one hematology hospital, we assessed the impact of the new COVID-19 coronavirus infection on the cellular link of the immune system. From January to December 2021, 76 patients with various hematological diseases who underwent COVID-19 and are continuing treatment were examined. It was found that in 96% of cases after COVID-19, there is a development and aggravation of a decrease in the function of the immune system against the background of characteristic immunodeficiency in patients with hematological diseases. The patients as a result of the study were divided into 2 nosological groups: patients with lymphomas, 39 people, and patients with other hematological diseases, 37 people, and into 2 groups depending on the time elapsed after COVID-19 at the time of the study: 1–3 months after the infectious process, 41 patients, and 4 and more than months, 45 patients. There were no differences in the degree of immunodeficiency between the group of patients examined 1–3 months after COVID-19 and the group examined 4 months or more after COVID-19, both in the lymphoma group and in the group of other hematological diseases. It was found that in the lymphoma group, a decrease in the indicators of the B-cell link of adaptive immunity occurs 3 times more often in 92% of cases versus 33% in other hematological diseases, while the indicators of the T-cell link are correlated, 22% of patients in both groups have normal CD3 values. There were no differences in the change in the state of severity of immune system disorders between patients with severe lung tissue damage and patients with mild lung tissue damage on the background of COVID-19.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, hematological diseases, lymphomas, immune system function, immunodeficiency, lung tissue damage

■ ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, впервые была выявлена в декабре 2019 г. в г. Ухань (КНР) [1]. Заболевание протекает очень гетерогенно, большинство пациентов переносят болезнь бессимптомно или имеют легкое течение, однако у части пациентов заболевание более агрессивно с быстро прогрессирующим тяжелым поражением легких и развитием острого респираторного дистресс-синдрома [2]. Было отмечено, что особенно тяжело инфекция протекала у пациентов с острыми лейкозами, хроническим лимфолейкозом, агрессивными лимфомами, отдельно выделяли группу пациентов с неходжкинскими лимфомами и множественной миеломой, находящихся на терапии с использованием моноклональных антител.

В течении инфекции SARS-CoV-2, с одной стороны, отмечена важная роль всех компонентов иммунной системы, участвующей в иммунопатологическом ответе. Вначале на фоне проникновения вируса и его частиц активируются врожденные компоненты гуморального звена, которые запускают механизмы клеточного врожденного и адаптивного иммунного ответа с последующей продукцией гуморальных нейтрализующих антител [3]. С другой стороны, особенности течения COVID-19 связаны с более выраженными клиническими и лабораторными показателями воспалительной реакции (лимфопения, гипоальбуминемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок, ферритин и D-димер) и заметно более высокими уровнями провоспалительных цитокинов (интерлейкин-2-рецептор, ИЛ-6, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли), выявлением цитокинов, ассоциированных с аутоиммунными расстройствами ИЛ-17 [3]. Поэтому использование методов лечения, нацеленных на снижение воспалительного процесса (например, антитела IL6, иммуносупрессоры, стероиды, плазма пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию), показало потенциальную пользу у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [5].

Наиболее тяжело новая коронавирусная инфекция (НКВИ) протекает у пожилых коморбидных пациентов, принимающих большое количество лекарственных препаратов. Первоначальные данные 2020 г. свидетельствовали о повышенном риске инфицирования для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [6], однако в настоящее время роль наличия гематологической патологии у пациентов с COVID-19 неясна [7–10]. Пациенты в неактивной стадии заболевания, находящиеся под наблюдением или в ремиссии заболевания, показывают более благоприятный исход [11]. В этой когорте шесть из шести пациентов с диагнозом «хронический лимфолейкоз» пережили инфекцию [11]. Аналогично благоприятный исход был отмечен в испанской когорте пациентов с хроническим лимфолейкозом, где все четыре пациента выжили от COVID-19 без интенсивной терапии [12].

Вероятно, в группах пациентов с различными заболеваниями системы крови после перенесенной COVID-19-инфекции могут иметь место различные механизмы нарушения иммунной системы, что и стало целью нашего исследования. Мы оценили клеточное звено врожденного и адаптивного иммунитета. Пациенты дополнительно были разделены на две группы в зависимости от времени перенесенной COVID-19 инфекции, предполагалось, что со временем будут выявлены различные нарушения в иммунном ответе. Было проведено сравнение между степенью снижения функции иммунной системы и степенью поражения легочной ткани на фоне COVID-19



у гематологических пациентов. Оценено влияние активности опухолевого процесса на изменения показателей, характеризующих иммунную систему.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января по декабрь 2021 г. в исследование включено 76 пациентов с гематологическими заболеваниями, перенесших COVID-19. Включались пациенты, находящиеся на лечении в гематологических отделениях, перенесшие НКВИ, подтвержденную положительным ПРЦ-тестом на РНК SARS-CoV-2 (мазок из носоглотки и ротоглотки) более одного месяца назад, и проходившие лечение либо в амбулаторно, либо в инфекционных отделениях. На момент госпитализации в гематологическое отделение все пациенты имели отрицательный ПРЦ-тест на РНК SARS-CoV-2. Пациентам, включенным в исследование, были выполнены повторные мазки из носоглотки и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2, забор крови для изучения основных показателей

Анализ N	10744377	*
КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ	Рез-т: 5.93 x10 ⁹ /л (Норма 4 ~ 9)	
КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ (ОТН.)	Рез-т: 14 % (Норма 19 ~ 37)	
КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ (АБС.)	Рез-т: 0.8302 x10 ⁹ /л (Норма 1.2 ~ 4)	
В-ЛИМФОЦИТЫ ОБЩИЕ ОТН. (CD19)	Рез-т: 2 % (Норма 7 ~ 17)	
В-ЛИМФОЦИТЫ ОБЩИЕ АБС. (CD19)	Рез-т: 0.0166 x10 ⁹ /л (Норма 0.111 ~ 0.376)	
В1 ЛИМФ. ОТН. (СВ19+CD5+СВ27-)	Рез-т: 0.2 % (Норма 0.5 ~ 2.1)	
В1 ЛИМФ. АБС. (CD19+CD5+CD27-)	Рез-т: 0.0017 x10 ⁹ /л (Норма 0.022 ~ 0.115)	
В2 ЛИМФ. ОТН. (CD19+CD5-CD27-)	Рез-т: 1.8 % (Норма 6.5 ~ 14.9)	
В2 ЛИМФ. АБС. (CD19+CD5-CD27-)	Рез-т: 0.0149 x10 ⁹ /л (Норма 0.081 ~ 0.323)	
В-КЛ. ПАМЯТИ ОТН. (CD19+CD5-CD27+)	Рез-т: 1.2 % (Норма 1.8 ~ 6.8)	
В-КЛ. ПАМЯТИ АБС. (CD19+CD5-CD27+)	Рез-т: 0.01 x10 ⁹ /л (Норма 0.012 ~ 0.04)	
Т-ЛИМФОЦИТЫ ОБЩИЕ ОТН. (CD3)	Рез-т: 86 % (Норма 61 ~ 85)	
Т-ЛИМФОЦИТЫ ОБЩИЕ АБС. (CD3)	Рез-т: 0.714 x10 ⁹ /л (Норма 0.946 ~ 2.079)	
Т-ХЕЛПЕРЫ ОБЩИЕ ОТН. (CD4)	Рез-т: 47 % (Норма 35 ~ 55)	
Т-ХЕЛПЕРЫ ОБЩИЕ АБС. (CD4)	Рез-т: 0.3902 x10 ⁹ /л (Норма 0.576 ~ 1.336)	
Т-ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ОТН. (CD8)	Рез-т: 38 % (Норма 19 ~ 35)	
Т-ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АБС. (CD8)	Рез-т: 0.3155 x10 ⁹ /л (Норма 0.372 ~ 0.974)	
ИММУНОРЕГ. ИНДЕКС (Т-Х/Т-Ц)	Рез-т: 1.2368 (Норма 1.5 ~ 2.6)	
Т-REG. (CD4+CD25+CD127+LOW) ОТН.	Рез-т: 3.3 % (Норма 0.6 ~ 3.19)	
Т-REG. (CD4+CD25+CD127+LOW) АБС.	Рез-т: 0.0274 x10 ⁹ /л (Норма 0.009 ~ 0.078)	
Т-NK-КЛЕТКИ ОТН. (CD3+CD16+CD56+)	Рез-т: 8.5 % (Норма 0.5 ~ 6)	
Т-NK-КЛЕТКИ АБС. (CD3+CD16+CD56+)	Рез-т: 0.0706 x10 ⁹ /л (Норма 0.007 ~ 0.165)	
NK КЛЕТКИ ОТН. (CD3-CD16+CD56+)	Рез-т: 5.4 % (Норма 8 ~ 17)	
NK КЛЕТКИ АБС. (CD3-CD16+CD56+)	Рез-т: 0.0448 x10 ⁹ /л (Норма 0.123 ~ 0.369)	
ЛЕЙКОЦИТАРНО-Т-ЛИМФ. ИНДЕКС	Рез-т: 8.3056 (Норма 4 ~ 7)	
МОНОЦИТЫ ОТН.	Рез-т: 11 % (Норма 3 ~ 11)	
МОНОЦИТЫ АБС.	Рез-т: 0.6523 x10 ⁹ /л (Норма 0.09 ~ 0.8)	
МОНОЦИТЫ С HLA-DR+ (ОТН)	Рез-т: 89 % (Норма 70 ~ 100)	
МОНОЦИТЫ С HLA-DR+ (АБС)	Рез-т: 0.5805 x10 ⁹ /л (Норма 0.09 ~ 0.8)	
ИММУНОГЛОБУЛИН G (ROSHE)	Рез-т: 5.29 г/л (Норма 7 ~ 16)	
ИММУНОГЛОБУЛИН A (ROSHE)	Рез-т: 0.55 г/л (Норма 0.7 ~ 4)	

Рис. 1. Бланк исследования показателей иммунной системы
Fig. 1. The form of the study of the immune system indicators

клеточного и гуморального иммунитета (подсчет абсолютного и относительного количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, исследование различных субпопуляций NK-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, иммунорегуляторного и лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индексов); маркеров гуморального звена адаптивного иммунитета (иммуноглобулинов классов А, М, G); маркеров воспаления (пресепсин, С-реактивный белок, ферритин, прокальцитонин, интерлейкин-6) и количества антител к SARS-CoV-2 (иммуноглобулины классов М и G). На рис. 1 представлен бланк исследования показателей иммунной системы, выполняемого в нашем госпитале.

Проведена оценка степени поражения легочной ткани COVID-19 по данным компьютерной томографии легких, а также на основании клинических данных.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включены пациенты в возрасте от 19 до 98 лет, средний возраст 54,73 года, из них мужчин было 63 (83%), женщин – 13 (17%). Из 76 пациентов у 39 (51%) диагностировались лимфомы, у 14 (18%) – множественная миелома, у 12 (16%) – острые лейкозы и у 11 (15%) – другие гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, нейтропения, болезнь Кастлемана (рис. 2).

Средний возраст пациентов с лимфомами был 51,71 года, от 23 лет до 98 лет. Из 39 человек большинство мужчины – 33. 17 пациентов перенесли COVID-19 до начала химиотерапии, у двоих из них после НКВИ развился поздний рецидив заболевания. Из них исследование основных показателей иммунной системы у 8 человек выполнено до начала химиотерапии и у 9 после проведения химиотерапии. 22 пациента перенесли COVID-19 в процессе проведения химиотерапии. Все пациенты получали терапию по поводу НКВИ и выздоровели (по результатам ПЦР-теста



Рис. 2. Распределение пациентов по нозологиям
Fig. 2. Distribution of patients by nosology



на РНК SARS-CoV-2 и данным КТ). 13 пациентов лечились стационарно в специализированных инфекционных отделениях ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО России и филиалах. В настоящее время 25 пациентов достигли частичной или полной ремиссии заболевания, трое имеют прогрессию лимфомы, один пациент умер вследствие прогрессирования основного заболевания, у 6 пациентов оценка статуса болезни не проведена.

В исследование включено 13 пациентов с множественной миеломой, из них 7 мужчин и 6 женщин. Средний возраст составил 74,07 года. Четверо пациентов перенесли COVID-19 до начала химиотерапии, один из них с очаговой формой заболевания получил лучевую терапию непосредственно перед НКВИ. Из них исследование основных показателей иммунной системы у двоих человек выполнено до начала химиотерапии и у двоих – после проведения химиотерапии. Девять пациентов заболели COVID-19 непосредственно во время проведения лечения. Все пациенты получали терапию по поводу НКВИ и выздоровели (по результатам ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 и данным КТ). Шесть пациентов лечились стационарно в специализированных инфекционных отделениях ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО России и филиалах. В настоящее время 11 пациентов достигли частичной или полной ремиссии заболевания, один имеет прогрессию множественной миеломы, двое пациентов умерли вследствие прогрессирования основного заболевания.

В исследование включено 12 пациентов с острыми лейкозами, все мужчины. Средний возраст – 50,33 года (от 19 лет до 85 лет). Лишь двое пациентов перенесли COVID-19 до начала химиотерапии. Десять пациентов перенесли COVID-19 в процессе проведения химиотерапии. Все пациенты получали терапию по поводу НКВИ и выздоровели (по результатам ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 и данным КТ). Девять пациентов лечились стационарно в специализированных инфекционных отделениях ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО России и филиалах.

В исследование включено 11 пациентов с другими гематологическими заболеваниями, из них 10 мужчин и 1 женщина. Средний возраст составил 52,36 года (от 19 до 87 лет). Все 11 пациентов перенесли COVID-19 до начала специфической терапии, четверо из них не получали специфическую терапию. Лечение по поводу НКВИ пациенты получали либо по месту службы, либо по месту жительства, инфекция у всех протекала легко. Все пациенты выздоровели (по результатам ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2).

По времени выполнения исследования по отношению к перенесенной COVID-19-инфекции пациенты разделены на две группы: исследование выполнено через 1–3 месяца после перенесенной инфекции и через 4 и более месяцев (табл. 1).

Таблица 1
Распределение пациентов по периоду проведения исследования
Table 1
Distribution of patients by study periods

Периоды исследования	Пациенты
Через 1–3 месяца	41 (54%)
Через 4 и более месяцев	35 (46%)

Оценивалось состояние клеточного звена врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших COVID-19. Предполагалось, что в зависимости от времени, прошедшего после перенесенного COVID-19, будут выявлены различные нарушения в состоянии иммунной системы. Для быстрой, простой и скрининговой оценки состояния иммунной системы использованы регуляторные индексы:

1. Иммунорегуляторный индекс – отражает соотношение $CD3^+CD4^+$ клеток (Т-хелперы) к $CD3^+CD8^+$ клеткам (Т-цитотоксические лимфоциты), позволяет точнее понять состояние иммунной системы.
2. Дополнительно для анализа пациентов по группам нами был использован лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс (табл. 2).

Снижение функции иммунной системы характерно для врожденных иммунодефицитов, вирусных и бактериальных инфекций, солидных опухолей, лимфопролиферативных заболеваний. Гиперактивация иммунной системы характерна для аутоиммунного синдрома, аллергических состояний.

Рассмотрены показатели Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов в абсолютных значениях, просчитано соотношение по иммунорегуляторному индексу и установлено, что у 73 пациентов (96%) отмечалась гипофункция состояния иммунной системы, показатели колебались от 0,3 до 1,3. Показатели сниженного состояния иммунной системы у обследованных пациентов после изучения данных историй болезни были распределены на три степени тяжести: легкая степень тяжести диагностировалась при показателе иммунорегуляторного индекса от 1,49 до 1,01, средняя степень тяжести – при показателе от 1,00 до 0,51, тяжелая – 0,50–0,01.

После оценки состояния клеточного звена иммунной системы в нашем исследовании отмечено, что пациенты с лимфомами значительно отличаются от трех других групп пациентов, тогда как пациенты с множественной миеломой, острыми лейкозами и миелопролиферативными заболеваниями имели сравнимые показатели изменения иммунной системы. В результате нашего исследования пациенты разделились на две группы: пациенты с лимфомами (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема), N=39; пациенты с другими гематологическими заболеваниями: множественная миелома, острые лейкозы, миелопролиферативные заболевания, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, нейтропения, болезнь Кастлемана, N=37.

Таблица 2
Значения регуляторных индексов
Table 2
Values of regulatory indices

Регуляторные индексы	Показатели	Значения
Иммунорегуляторный индекс	1,5–2,0	Норма
	<1,5	Снижение функции иммунной системы
	>2,0	Гиперактивация иммунной системы
Лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс	4,0–8,0	Норма
	<4,0	Гиперактивация иммунной системы
	>8,0	Снижение функции иммунной системы



Таблица 3

Показатели иммунной системы у гематологических пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции на основании иммунорегуляторного индекса
Table 3

Indicators of the immune system in hematological patients after coronavirus infection based on the immunoregulatory index

Показатель	Снижение функции иммунной системы	Норморегуляция иммунной системы	Гиперактивация иммунной системы
Лимфомы	38 (50%)	0 (0%)	1 (1,33%)
Другие гематологические заболевания	35 (46%)	1 (1,33%)	1 (1,33%)
Итого	73 (96%)	1 (1,33%)	2 (1,66%)

В табл. 3 указано распределение пациентов на основании изменений иммунорегуляторного индекса.

Была выдвинута гипотеза о том, что после выздоровления от COVID-19 состояние иммунной системы у наших пациентов будет изменяться, поэтому пациентов разделили на две дополнительные группы в зависимости от времени взятия анализов: через 1–3 месяца после перенесенной НКВИ, 41 пациент (54%), и через 4 и более месяцев после перенесенной НКВИ, 35 пациентов (46%).

Оценено 73 пациента (96%) со снижением функции иммунной системы, распределение пациентов в зависимости от заболевания и степени тяжести снижения состояния иммунной системы показано на рис. 3.

Оценена степень глубины иммунодефицитного состояния в зависимости от давности перенесенной НКВИ. Пациентов с лимфомами, перенесших COVID-19 за 1–3 месяца до исследования, – 18 (23,7%), с другими гематологическими заболеваниями 21 человек (27,6%). Пациентов с глубоким иммунодефицитом в группе лимфом было 3, в группе других гематологических заболеваний – 5, что составляет 4% и 6,6% соответственно от всех пациентов. Группа пациентов со средней степенью тяжести иммунодефицита была наибольшей и составила в группе лимфом 11 человек (14,5%) и 16 человек (21%) в группе других гематологических заболеваний. Легкую степень иммунодефицита имело практически равное количество пациентов – трое (4%) в группе лимфом и двое (2,6%) в группе других гематологических заболеваний.

Пациенты с лимфомами, перенесшие COVID-19 за 4 и более месяцев до исследования, составили 25% (19 человек), с другими гематологическими заболеваниями – 18,4% (14 человек). В этой группе пациентов с тяжелой степенью иммунодефицита в группе лимфом было 6 человек (7,9%), в группе других гематологических заболеваний – 2 человека (2,6%). Группа пациентов со средней степенью тяжести иммунодефицита также была наибольшей, как и в случае с пациентами, перенесшими COVID-19 1–3 месяца назад, и составила в группе лимфом 16 человек (21%) и 10 человек (13,1%) в группе других гематологических заболеваний. Легкую степень иммунодефицита имело равное количество пациентов – по двое (2,6%) в обеих группах.

На диаграмме наглядно видно, что отмечаются различия в степени снижения функции иммунной системы как между группами лимфом и других гематологических заболеваний, так и между группами пациентов, перенесших НКВИ 1–3 месяца назад и 4 и более месяцев назад.

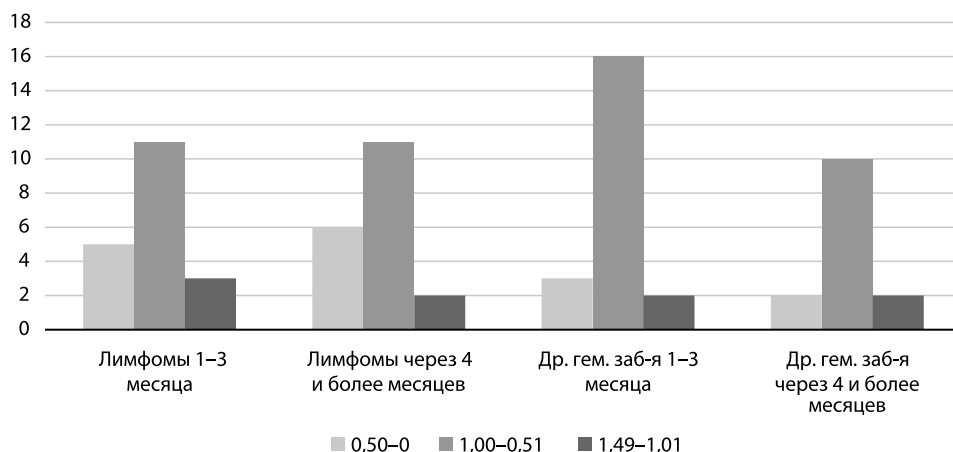


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от заболевания и степени тяжести снижения состояния иммунной системы

Fig. 3. Distribution of patients depending on the disease and the severity of the decrease in the state of the immune system

У двух пациентов (2,6%) из 76 была выявлена гиперактивация иммунной системы, а у одного (1,3%) пациента выявлена норморегуляция иммунной системы.

При исследовании Т-клеточного звена иммунной системы отмечено, что Т-лимфоциты общие (CD3) и в группе лимфом, и в группе других заболеваний имеют нормальные значения лишь в 22% случаев (17 пациентов). При лимфомах Т-лимфоциты хелперы (CD4) в норме были у 18 пациентов (24%), а Т-лимфоциты киллеры (CD8) – у 20 пациентов (26%). В группе других заболеваний нормальные значения Т-лимфоцитов хелперов были у 12 пациентов (16%), Т-лимфоцитов киллеров – у 15 пациентов (20%).

При исследовании В-клеточного звена в группе лимфом обращает на себя внимание снижение как общих В-клеток (CD19), так и В1-, В2-лимфоцитов и В-лимфоцитов памяти. Лишь у 6 пациентов (8%) отмечались нормальные и повышенные показатели В-клеток, это были пациенты с неходжкинскими лимфомами до начала терапии и с хроническим лимфолейкозом.

В группе других гематологических заболеваний 25 пациентов (33%) имели снижение В-лимфоцитов, повышенные или нормальные значения В-клеток памяти и В2-лимфоцитов чаще имели пациенты с множественной миеломой, острыми лейкозами и хроническим миелолейкозом.

Выполнена оценка врожденного иммунного ответа, выявлены разнонаправленные изменения количественного состава NK-лимфоцитов у 10 (13%) пациентов, из них 7 пациентов с лимфомами и 3 пациента с другими гематологическими заболеваниями. При этом у 2 пациентов (2,6%) отмечалось снижение количества клеток, у 8 пациентов (10,5%) – их повышение.

Оценено поражение легочной ткани на фоне COVID-19 по данным компьютерной томограммы. Предполагалось, что более глубокая степень снижения функции



иммунной системы будет у пациентов, перенесших COVID-19 с более тяжелым поражением легочной ткани. Данные компьютерной томографии легких были у 51 пациента (70%) из 73 пациентов с выявленным иммунодефицитом. У 27 пациентов из группы перенесших НКВИ 1–3 месяца назад и у 24 пациентов, перенесших НКВИ 4 и более месяцев назад. Тяжелые поражения легочной ткани, более 50% поражения (КТ-3 и КТ-4), выявлялись у 6 пациентов (8%), перенесших COVID-19 1–3 месяца назад, при этом лишь один пациент имел тяжелую иммунную недостаточность (иммунорегуляторный индекс составлял 0,5), четверо пациентов имели среднюю степень недостаточности иммунной системы и один – легкую степень. Еще пять пациентов (6,5%) с глубоким иммунодефицитом имели поражение легочной ткани менее 50%. Из оставшихся 17 пациентов 11 со средней степенью снижения функции иммунной системы и 4 с легкой степенью имели поражение легочной ткани менее 50%, двое пациентов со средней степенью иммунодефицита не имели поражения легочной ткани (КТ-0). Из 24 пациентов, перенесших COVID-19 более 4 месяцев назад, лишь трое пациентов (4%) имели поражение легочной ткани более 75%, при этом ни у одного из них не зарегистрировано глубокого иммунодефицита, у двоих выявлялась средняя степень недостаточности иммунной системы, у одного – легкая. У всех 6 пациентов (8%) с тяжелой недостаточностью иммунной системы диагностировалось поражение легочной ткани до 50%. Из 14 оставшихся пациентов у 10 пациентов со средней степенью иммунодефицита и 3 с легкой степенью иммунодефицита имелось поражение легочной ткани менее 50% и один пациент со средней степенью иммунодефицита не имел поражения легочной ткани (КТ-0). Таким образом, не было установлено значимых различий между степенью иммунодефицита и поражением легочной ткани.

Выполнена оценка маркеров воспаления у пациентов с гематологическими заболеваниями, перенесших COVID-19. Предполагалось, что более высокие показатели С-реактивного белка, ферритина будут у пациентов, перенесших НКВИ недавно, а их значения будут выше у пациентов с тяжелым снижением функции иммунной системы. Повышение ферритина, С-реактивного белка отмечалось у трех пациентов с глубокой степенью иммунодефицита, перенесших COVID-19 1–3 месяца назад, у одного пациента из этой группы был повышен только ферритин, у четверых оба показателя были в норме. У 4 пациентов со средней степенью иммунодефицита в группе пациентов, перенесших НКВИ недавно, были повышены оба показателя, у 10 пациентов был повышен только ферритин, у двоих – С-реактивный белок, а у 14 пациентов оба показателя были в норме. У одного пациента из этой же группы с легкой степенью недостаточности иммунной системы были повышены и ферритин, и С-реактивный белок, у троих только ферритин, и двое пациентов имели нормальные показатели. У пациентов из группы перенесших COVID-19 4 и более месяцев назад отмечались следующие изменения показателей маркеров воспаления: пациенты с тяжелой степенью иммунодефицита – у двоих повышены оба показателя, у четверых повышен ферритин, у двоих – нормальные показатели; пациенты со средней степенью тяжести иммунодефицита – 5 пациентов имели повышенные уровни ферритина и С-реактивного белка, у 6 был повышен ферритин, у двоих – С-реактивный белок, у 9 пациентов оба показателя были в норме; пациенты с легкой степенью снижения функции иммунной системы – у одного повышены оба показателя и трое имели оба показателя в норме. После анализа истории болезни не было связи между повышением СРБ и ферритина и тяжестью течения НКВИ, а также степенью

иммунодефицита, однако отмечены более высокие цифры маркеров воспаления у пациентов с активным опухолевым процессом.

Оценены клинические и лабораторные показатели 76 пациентов с гематологическими заболеваниями, инфицированных НКВИ, получивших амбулаторное или стационарное лечение и выздоровевших от COVID-19. Пациенты были разделены на две группы по нозологии: пациенты с лимфомами, 39 человек (51%), и пациенты с другими гематологическими заболеваниями, 37 человек (49%), и на две группы в зависимости от времени, прошедшего после перенесенной COVID-19 на момент проведения исследования: 1–3 месяца после инфекционного процесса, 41 пациент (46%), и 4 и более месяцев, 45 пациентов (54%). Не было выявлено различий в степени иммунодефицита между группой пациентов, обследованных через 1–3 месяца после COVID-19, и группой обследованных через 4 месяца и более после COVID-19 как в группе лимфом, так и в группе других гематологических заболеваний. Тяжелая степень недостаточности иммунной системы выявлялась у 8 пациентов (10,5%), обследованных через 1–3 месяца после COVID-19, и у 8 пациентов, обследованных через 4 месяца и более после COVID-19, отмечено, что чаще тяжелая степень иммунодефицита (у 11 пациентов (14,5%) против 5 (6,5%)) выявлялась в группе лимфом, что, вероятнее всего, было связано с применением моноклональных антител против CD-20. Наибольшее число пациентов имели среднюю степень тяжести иммунодефицита – 27 пациентов (35,5%), обследованных через 1–3 месяца, и 21 пациент (27,6%), обследованный через 4 и более месяцев, соотношение в группе лимфом и других гематологических заболеваний приблизительно равное – 22 пациента (29%) и 26 пациентов (34%). Легкую степень снижения функции иммунной системы имело практически равное количество пациентов – 5 человек (6,5%), обследованных через 1–3 месяца после НКВИ, и 4 человека (5,2%), обследованных через 4 и более месяцев, такие же цифры отмечены и в группе лимфом (5 пациентов, 6,5%) и других гематологических заболеваний (4 пациента, 5,2%). Таким образом, несмотря на усугубление снижения функции иммунной системы не отмечается значимой разницы в состоянии иммунной системы у пациентов с лимфомами и другими гематологическими заболеваниями как через 1–3 месяца после перенесенной НКВИ, так и через 4 и более месяцев. Изменения на компьютерной томографии легких выявлялись у 49 пациентов из 51, кому было выполнено исследование. Поражение легочной ткани более 50% диагностировано у 9 пациентов (11,8%), лишь у одного из них определялась тяжелая степень иммунодефицита, у 6 пациентов была средняя степень, у двоих легкая степень иммунодефицита. У оставшихся 11 пациентов (14,5%) из 76 с глубоким иммунодефицитом при КТ определялось менее 50% поражения легких. Таким образом, глубина иммунодефицита не влияла на степень поражения легочной ткани при COVID-19.

■ ВЫВОДЫ

У пациентов с гематологическими заболеваниями после перенесенного COVID-19 в 96% случаев (у 73 пациентов из 76) отмечается развитие и усугубление снижения функции иммунной системы на фоне характерного иммунодефицита у пациентов с данной патологией. Не выявлено различий в степени иммунодефицита между группой пациентов, обследованных через 1–3 месяца после COVID-19, и группой обследованных через 4 месяца и более после COVID-19 как в группе лимфом, так и в группе



других гематологических заболеваний. Не отмечено различий в изменении состояния степени тяжести нарушений иммунной системы между пациентами с тяжелым поражением легочной ткани и пациентами с легким поражением легочной ткани на фоне COVID-19. Не выявлено тенденции в динамике у пациентов с повышенными уровнями СРБ и ферритина. Предполагаем, что их увеличение связано с активностью опухолевого процесса, а не с тяжестью перенесенной ранее инфекции и степенью снижения функции иммунной системы. Требуется дальнейшее комплексное изучение механизмов нарушения иммунной системы у пациентов с гематологическими заболеваниями в условиях инфекции COVID-19 для разработки новых схем и методов лечения этих групп пациентов, основанных на состоянии иммунной системы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu N., Zhang D. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *Engl J Med*. 2020;382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Huang C., Wang Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Zhao R., Li M. Early detection of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients as a serologic marker of infection. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa523. doi: 10.1093/cid/ciaa523.
4. Chen G., Wu D. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–9. doi: 10.1172/JCI137244.
5. England J.T., Abdulla A. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2020;100707. doi: 10.1016/j.blre.2020.100707.
6. Liang W.H., Guan W.J. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J*. 2020;55:2000562. doi: 10.1183/13993003.00562-2020.
7. He W., Chen L. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020;34:1637–45. doi: 10.1038/s41375-020-0836-7.
8. Yang K., Sheng Y. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:904–13. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7.
9. Dai M., Liu D. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10:783–91.
10. Tian J., Yuan X. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:893–903. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30309-0.
11. Martín-Moro F., Marquet J. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2020;190:e16–20. doi: 10.1111/bjh.16801.
12. Baumann T., Delgado J. CLL and COVID-19 at the Hospital Clinic of Barcelona: an interim report. *Leukemia*. 2020;34:1954–6. doi: 10.1038/s41375-020-0870-5.