Применение энтеросорбентов в иммунореабилитации больных, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Тихонова Е.П.¹,
Савченко А.А.^{1, 2},
Кузьмина Т.Ю.¹,
Калинина Ю.С.¹,
Дьяченко Н.А.³,
Мастерова А.А.²,
Беленюк В.Д.²,
Борисов А.Г.^{1, 2},
Попилов М.А.⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

³ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича», 660062, г. Красноярск, Российская Федерация

⁴ Акционерное общество «Полисорб», 456652, Челябинская область, г. Копейск, Российская Федерация

Постковидный синдром характеризуется спектром стойких симптомов, которые не исчезают в течение многих месяцев, что может быть связано с неадекватной реакцией иммунной системы. Это обуславливает обсуждение потенциально новых методов иммунореабилитации с применением эффективных энтеросорбентов.

Цель исследования – оценка клинической эффективности энтеросорбентов и иммунологических параметров у больных длительным «постковидным синдромом» после перенесенной болезни COVID-19.

В пилотное контролируемое открытое нерандомизированное экспериментальное клиническое наблюдение были включены 33 пациента, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19, которым проводилось комплексное лечение с включением азоксимера бромид (Полиоксидоний) и кремния диоксида коллоидного (Полисорб МП). Анализ клинических и лабораторных данных свидетельствовал о том, что после проведения иммунореабилитации большинство показателей, характеризующих состояние иммунной системы у пациентов, переболевших COVID-19, восстанавливалось до контрольных значений.

Применение энтеросорбентов в комплексной иммунореабилитационной терапии обосновано и подтверждается купированием диспептических и астеновегетативных синдромов, что позволяет рекомендовать его к применению в комплексном лечении.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Тихонова Е.П., Савченко А.А.; сбор и обработка материала – Борисов А.Г., Калинина Ю.С., Дьяченко Н.А., Мастерова А.А.; статистическая обработка – Кузьмина Т.Ю., Беленюк В.Д.; написание текста – Тихонова Е.П., Савченко А.А.; редактирование – Борисов А.Г., Попилов М.А.

Для цитирования: Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С., Дьяченко Н.А., Мастерова А.А., Беленюк В.Д., Борисов А.Г., Попилов М.А. Применение энтеросорбентов в иммунореабилитации больных, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 29–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-29-37>

Статья поступила в редакцию 15.09.2021. Принята в печать 25.10.2021.

Ключевые слова:
коронавирусная
инфекция,
COVID-19,
иммунная
система,
иммунореаби-
литация,
детоксикация,
энтеросорбция

The use of enterosorbents in the immunorehabilitation of patients who have had a new coronavirus infection COVID-19

Tikhonova E.P.¹, Savchenko A.A.^{1,2}, Kuzmina T.Yu.¹, Kalinina Yu.S.¹, Dyachenko N.A.³, Masterova A.A.², Belenyuk V.D.², Borisov A.G.^{1,2}, Popilov M.A.⁴

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", a separate division of the "Research Institute of Medical Problems of the North", 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after N.S. Karpovich, 660062, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁴ JSC "Polisorb", 456652, Chelyabinsk Region, Kopeysk, Russian Federation

Post-covid syndrome is characterized by a spectrum of persistent symptoms that do not disappear for many months, which may be due to an inadequate immune system response. This leads to a discussion of potentially new methods immunorehabilitation with the use of effective enterosorbents.

The aim of the study was to assess the clinical effectiveness of enterosorbents and immunological parameters of patients with a long-term "post-covid syndrome" who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. In a pilot monitored open non-randomized experimental clinical observational study 33 patients who had a novel coronavirus infection with COVID-19 underwent comprehensive treatment with the inclusion of azoximer bromide (Polyoxidonium) and colloidal silicon dioxide (Polisorb MP). Analysis of clinical and laboratory data showed that after immunorehabilitation, most of the indicators characterizing the state of the immune system in patients who had COVID-19 were restored to control values. And the use of enterosorbents in complex immunorehabilitation therapy is justified and confirmed by the relief of dyspeptic and asthenovegetative syndromes, which makes it possible to recommend it for use in complex treatment.

Funding. The study had no conflict of interests.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Tikhonova E.P., Savchenko A.A.; collecting and processing the material – Borisov A.G., Kalinina Yu.S., Dyachenko N.A., Masterova A.A.; statistical processing – Kuzmina T.Yu., Belenyuk V.D.; writing the text – Tikhonova E.P., Savchenko A.A.; editing by – Borisov A.G., Popilov M.A.

For citation: Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kuzmina T.Yu., Kalinina Yu.S., Dyachenko N.A., Masterova A.A., Belenyuk V.D., Borisov A.G., Popilov M.A. The use of enterosorbents in the immunorehabilitation of patients who have had a new coronavirus infection COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (4): 29–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-29-37> (in Russian)

Received 15.09.2021. **Accepted** 25.10.2021.

Keywords:

coronavirus infection, COVID-19, immune system, immunorehabilitation, detoxification, enterosorption

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом-2), является тяжелым заболеванием, которое привело к широкому распространению инфекции во всем мире [1, 2].

Острые случаи COVID-19 имеют различную продолжительность и степень тяжести заболевания. У многих пациентов признаки болезни отсутствуют, однако у других развивается тяжелое заболевание с поражением легких, полиорганной дисфункцией и септическим шоком. При разнообразных клинических проявлениях с развитием различных осложнений течение заболевания может быть связано с реакцией иммунной системы конкретного больного. Именно с неадекватной реакцией иммунной системы, по мнению исследователей, связано поражение различных органов и систем и в конечном итоге неблагоприятный исход заболевания [3–6].

Реакция иммунной системы определяет и последствия перенесенного заболевания. При наблюдении за перенесшими COVID-19 выяснилось, что примерно у трети больных

развивался широкий спектр стойких симптомов, которые не исчезали в течение многих месяцев [7–9], что дает основание для постановки диагноза «длительный COVID», «постковидный синдром» (PACS) или «постострые последствия COVID-19» (PASC) [10].

Формирование таких синдромов связано с нарушениями со стороны как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Один из механизмов формирования нарушений опосредован имеющимися после перенесенного заболевания в межклеточном пространстве аларминами или молекулами, ассоциированными с повреждением (DAMP – damage-associated molecular pattern). Они распознаются иммунной системой (макрофагами) с формированием PASC по типу системной воспалительной реакции, синдрома стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма. Помимо структур межклеточного пространства, дополнительным фактором в развитии подобного синдрома обладают измененная микрофлора кишечника и/или токсичные продукты метаболизма, находящиеся в кишечнике [10–13].

Поэтому представляют интерес изучение, разработка и применение новых эффективных методов энтеросорбции при иммунореабилитационных мероприятиях больных, перенесших COVID-19. В качестве таких препаратов могут быть использованы отечественные лекарственные средства: кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП) и азоксимер бромида (Полиоксидоний). Кремния диоксид коллоидный – неселективный полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема, который обладает выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами. В просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсичные вещества различной природы [14]. Азоксимер бромида обладает способностью адсорбировать токсины с последующей активацией макрофагов, которые обеспечивают утилизацию этих комплексов и имеющихся в межклеточном пространстве аларминов (DAMP). Кроме того, азоксимер бромида повышал активность натуральных киллеров (NK-клеток) и цитотоксичных Т-лимфоцитов – основных клеток, обеспечивающих киллинг зараженных вирусом клеток [15].

Цель исследования – оценка клинической эффективности энтеросорбентов и иммунологических параметров у больных длительным «постковидным синдромом» после перенесенной болезни COVID-19.

Материал и методы

В пилотное контролируемое открытое нерандомизированное экспериментальное клиническое наблюдение были включены 33 пациента, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (15 мужчин и 18 женщин) средней и тяжелой степени тяжести, согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 10 от 08.02.2021). Возраст больных варьировал от 38 до 67 лет. В качестве контроля обследованы 78 практически здоровых доноров, которые не болели COVID-19 и не получали Полисорб МП и Полиоксидоний.

Основным критерием включения являлось наличие признаков постковидного синдрома через 1 мес после перенесенного заболевания. У включенных в исследование пациентов исследовали фенотип лимфоцитов и моноцитов крови, поскольку под воздействием различных сигнальных молекул макрофаги и другие антиген-презентирующие клетки активируются с формированием различных функциональных фенотипов [11]. Из исследования исключены пациенты с онкопатологией, хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, с системными заболеваниями (ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Бехтерева и пр.).

Препараты кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП) и азоксимер бромида (Полиоксидоний) применяли согласно инструкции. В качестве детоксикационной терапии одномоментно назначали внутривенные инфузии тканевого детоксиканта Полиоксидония по 6 мг 3 дня подряд, затем через день, всего 10 инъекций, и Полисорб МП в дозе 2 столовые

ложки с горкой на 1 прием 3 раза в сутки в течение 6 дней. При этом интервал между применением препарата Полисорб МП и других лекарственных средств составлял не менее 1–2 ч. Эффективность терапии данными препаратами оценивали через 1 мес после лечения.

Исследование фенотипа лимфоцитов осуществляли методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием следующих панелей: CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5/HLA-DR-PC7; CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5 и CD62L-FITC/CD127-PE/CD3-ECD/CD25-PC5/CD4-PC7. Исследование фенотипа моноцитов в панели: CD14-PE/CD45-ECD/HLA-DR-PC5/CD16-PC7. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [16]. Подготовку образцов периферической крови для анализа осуществляли по стандартной методике [17]. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (Beckman Coulter, США). Анализ окрашенных клеток выполняли на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, USA) на базе Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 клеток.

Все пациенты, включенные в исследование, дали информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с расчетом медианы (*Me*) и межквартильного размаха в виде 1-го и 3-го квартилей (Q25–Q75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что после перенесенной COVID-19 у всех наблюдаемых пациентов сохранялись клинические симптомы в основном астено-вегетативного и диспептического характера. У всех реконвалесцентов были слабость и утомляемость, головная боль – у 84,9%, проблемы с памятью – у 72,7% (забывчивость, проявляющаяся в бытовых вопросах, растерянность и неуверенность, потеря логических связей), нарушение сна – у 57,6%, когнитивные дисфункции – у 48,5%. Каждый 3-й пациент предъявлял жалобы на неустойчивый стул, вздутие живота, одышку.

Результаты анализа клинических данных пациентов в периоде иммунореабилитации с использованием энтеросорбентов представлены на рисунке.

Результаты свидетельствовали о более быстром купировании (по сравнению с начальным этапом наблюдения – до получения терапии) не только диспептических, но и астено-

Динамика клинических симптомов через 1 мес иммунореабилитации

вегетативных симптомов у обследуемых пациентов. В частности, на фоне приема препаратов Полисорб МП и Полиоксидоний диарейный синдром был купирован на 6-й день лечения, астеновегетативная симптоматика – на 20-й день.

При исследовании результатов клинического анализа крови у переболевших COVID-19 обнаружено, что у данной категории обследованных до проведения иммунореабилитации

было повышено абсолютное количество нейтрофилов в крови при снижении абсолютного содержания моноцитов (табл. 1).

Кроме того, было выявлено снижение относительного и абсолютного уровня лимфоцитов. После проведения иммунореабилитации у обследованных пациентов повышалось содержание лейкоцитов в крови относительно исходных значений, нормализовались уровни содержания нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов крови позволило обнаружить, что у переболевших COVID-19 пациентов до проведения иммунореабилитации по сравнению с контрольными значениями в крови повышается относительное количество CD3⁺-лимфоцитов при снижении относительного количества CD19⁺- и CD16/56⁺-клеток (табл. 2).

До начала иммунореабилитации выявлено увеличенное содержание Т-клеток у пациентов со значительным повышением относительного уровня CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов и увеличением соотношения CD4⁺/CD8⁺. После проведения иммунореабилитации с применением энтеросорбентов обнаружено понижение относительного количества CD3⁺-лимфоцитов на фоне снижения уровня CD3⁺CD4⁺-клеток и повышения содержания CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Установлено повышение доли CD19⁺-лимфоцитов до контрольных значений относительного исходного уровня. Относительное количество CD16/56⁺-клеток после проведения иммунореабилитации пациентов, переболевших COVID-19, с применением иммуносорбентов также повышалось относительно исходных значений, но оставалось значительно ниже уровня контрольного диапазона. NK-клетки (CD16/56⁺) представляют собой отдельную популяцию лимфоцитов, осуществляющих функции врожденного иммунитета. Доказано, что NK-клетки проявляют цитолитическую активность в отношении вирус-инфицированных клеток [18]. Выявлено снижение количества NK-клеток в крови людей, переболевших COVID-19. Известно, что низкий уровень NK-клеток не только определяет повышенную чувствительность пациентов к вирусным инфекциям, но и снижение противоопухо-

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови у переболевших COVID-19 до и после проведения иммунореабилитации

Показатель	Медиана и межквартильный размах (Q25–Q75) показателей в группах		
	контроль (n=78)	переболевшие (n=33)	
		до реабилитации	после реабилитации
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,60 (4,50–7,08)	5,19 (4,19–6,75)	6,63 (3,96–8,78) $p_2 < 0,001$
Нейтрофилы, %	56,00 (49,00–63,00)	66,00 (49,00–73,00)	57,00 (36,00–67,00)
Нейтрофилы, абс.	3,11 (2,51–3,90)	4,08 (3,59–5,21) $p_1 = 0,037$	3,23 (1,60–5,70)
Базофилы, %	0,4 (0–1,00)	0,7 (0–1,00)	0,8 (0,1–1,0)
Эозинофилы, %	2,00 (1,00–3,00)	3,00 (1,00–4,00)	1,00 (0,50–1,50)
Моноциты, %	7,00 (5,00–9,00)	5,00 (3,00–8,00)	6,50 (5,50–7,50)
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,41 (0,27–0,54)	0,31 (0,17–0,41) $p_1 = 0,037$	0,4 (0,25–0,63)
Лимфоциты, %	35,00 (29,00–42,00)	22,00 (33,00–53,00) $p_1 = 0,042$	35,50 (25,50–51,50) $p_2 = 0,019$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,02 (1,51–2,55)	1,09 (0,64–1,57) $p_1 < 0,001$	2,01 (1,35–2,75) $p_2 = 0,004$

Примечание. p_1 – сравнение с контролем; p_2 – сравнение показателей в группе до и после иммунореабилитации.

18+

ПОЛИСОРБ® ПРИ ОТРАВЛЕНИИ И ДИАРЕЕ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ

**СНИМАЕТ
ИНТОКСИКАЦИЮ¹**

**УСТРАНЯЕТ
СИМПТОМЫ**

**УСКОРЯЕТ
ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ**

**РАЗРЕШЕН
ДЕТЯМ С РОЖДЕНИЯ,
БЕРЕМЕННЫМ,
АЛЛЕРГИКАМ**

Принимается в виде водной суспензии за 1 час до или 1 час после еды и приема других медикаментов

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Полисорб МП.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ТРЕБУЕТСЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Таблица 2. Фенотипический состав лимфоцитов у больных, переболевших COVID-19, в ходе проведения иммунореабилитации, в %

Показатель	Медиана и межквартильный размах (Q25–Q75)			p*
	контроль (n=78)	переболевшие (n=33)		
		до реабилитации	после реабилитации	
CD3 ⁺ -клетки	68,14 (60,26–74,00)	75,79 (69,56–80,27)	71,37 (67,57–75,06)	p _{1,2} <0,001 p _{2,3} =0,042
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки	42,86 (34,92–48,00)	47,24 (41,68–57,85)	41,59 (36,78–46,66)	p _{1,2} <0,001 p _{2,3} =0,008
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки	26,42 (21,00–32,00)	25,51 (22,64–30,03)	30,07 (23,31–33,64)	p _{2,3} =0,029
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,62 (1,50–1,66)	1,84 (1,44–2,47)	1,51 (1,03–1,97)	p _{1,2} <0,001
CD19 ⁺ -клетки	12,9 (9,6–16,1)	8,06 (7,28–10,12)	11,74 (9,87–16,04)	p _{1,2} <0,001 p _{2,3} =0,016
CD16/56 ⁺ -клетки	18,4 (16,3–24,9)	9,37 (4,82–14,21)	12,65 (8,15–17,33)	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} =0,047
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ -клетки	3,49 (1,96–6,86)	5,19 (2,86–9,24)	4,19 (2,61–6,91)	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05

Примечание. * $p_{1,2}$ – сравнение с контрольными значениями; $p_{2,3}$ – сравнение показателей в группе до и после иммунореабилитации; $p_{1,3}$ – сравнение показателей контрольных значений и показателей в группе после иммунореабилитации.

левой резистентности. Применение иммуносорбентов привело к повышению содержания в крови клеток врожденного иммунитета.

Фенотипический состав моноцитов в крови до и после иммунореабилитации иммуносорбентами у пациентов, переболевших COVID-19, представлен в табл. 3. До начала иммунореабилитации у обследованных пациентов было повышено относительное количество CD14^{hi}CD16⁺- и CD14^{dim}CD16⁺-клеток при сниженном относительном количестве HLA-DR⁺-моноцитов по сравнению с данными контроля. После проведения иммунореабилитации исследуемые показатели, характеризующие фенотипический состав моноцитов крови, полностью соответствовали контрольным значениям.

Установлено, что некоторые пациенты, переболевшие COVID-19, длительное время продолжают испытывать симптомы, связанные с дисфункцией иммунной системы [19, 20]. В частности, у обследованных пациентов в течение 1 мес после выздоровления фиксировали признаки PASC. Соответственно в период до проведения иммунореабилитации у данной категории пациентов обнаружено повышение количества нейтрофилов в крови при снижении содержания лимфоцитов и моноцитов.

Известно, что на фоне развития системной воспалительной реакции меняется популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови [11]. У пациентов, обследованных в ходе данного исследования и переболевших COVID-19, на фоне развития PASC повышалось количество Т-лимфоцитов при снижении содержания НК- и В-клеток. Подобное перераспределение популяционного состава лимфоцитов связано с наличием вирусной инфекции в анамнезе. Следует отметить, что снижение количества НК-клеток у людей, переболевших COVID-19, может способствовать развитию новых вирусных инфекций и онкологических заболеваний, так как основной функцией данной популяции лимфоцитов является реализация противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Также установлено перераспределение субпопуляционного состава Т-клеток у людей, переболевших COVID-19, характеризующееся повышением количества Т-лимфоцитов-хелперов с соответствующим увеличением величины соотношения CD4⁺/CD8⁺, что связано с регуляторной ролью CD4⁺Т-лимфоцитов в развитии системной воспалительной реакции.

Субпопуляции моноцитов исследовали по экспрессии молекул CD14 и CD16 на клетках. CD14-антиген представ-

Таблица 3. Фенотипический состав моноцитов у больных, переболевших COVID-19, в динамике проведения иммунореабилитации, в %

Показатель	Медиана и межквартильный размах (Q25–Q75) показателей в группах			p*
	контроль (n=78)	переболевшие (n=33)		
		до реабилитации	после реабилитации	
Моноциты CD14 ^{hi} CD16 ⁺	84,21 (73,19–96,10)	81,90 (74,75–85,45)	86,35 (79,18–89,90)	p ₁ <0,001
Моноциты CD14 ^{hi} CD16 ⁺	4,60 (3,65–10,50)	13,25 (11,29–15,22)	6,35 (4,39–8,32)	p ₂ <0,001
Моноциты CD14 ^{dim} CD16 ⁺	2,75 (1,65–4,05)	3,81 (1,85–5,78)	2,80 (0,84–4,77)	p ₁ =0,037 p ₂ =0,016
Моноциты HLA-DR ⁺	85,80 (82,48–89,09)	73,6 (66,49–77,20)	88,60 (81,44–92,15)	p ₁ =0,014 p<0,001

Примечание. * p_1 – сравнение с контрольными значениями; p_2 – сравнение показателей в группе до и после реабилитации.

ляет собой компонент комплекса рецепторов для липополисахаридов бактериального происхождения. У пациентов, переболевших COVID-19, на фоне системной воспалительной реакции выявляют изменения в субпопуляционном составе моноцитов, которые характеризуются повышением процентного уровня промежуточных ($CD14^{hi}CD16^{+}$) и неклассических моноцитов ($CD14^{dim}CD16^{+}$). Однако функциональная активность моноцитов у данной категории больных снижена, что определяется низким количеством клеток, экспрессирующих HLA-DR-антиген.

После проведения иммунореабилитации параметры большинства исследуемых показателей у пациентов, переболевших COVID-19, восстановились до контрольных значений: полностью восстанавливаются все показатели клинического анализа крови, нормализуется субпопуляционный состав моноцитов и до контрольного уровня повышается содержание HLA-DR⁺-моноцитов, количество Т- и В-лимфоцитов. Уровень NK-клеток у обследованных пациентов, хотя и значительно повысился относительно исходных значений, остался ниже, чем у людей контрольной группы. Можно предположить, что уровень данной популяции лимфоцитов восстанавливается медленно и, соответственно, требует повторного более позднего исследования.

Заключение

У пациентов, переболевших COVID-19, наблюдается развитие «постковидного синдрома», на фоне которого в клинической картине регистрировались астеновегетативные

и диспептические симптомы, а также отмечались нарушения в иммунной системе, проявляющиеся изменениями в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов, что определялось увеличением количества Т-лимфоцитов (за счет субпопуляции Т-хелперов) и снижением содержания В- и NK-клеток. Необходимо подчеркнуть, что низкий уровень NK-клеток может определять повышенную чувствительность пациентов к другим вирусным инфекциям, которые могут возникнуть в периоде ранней реконвалесценции COVID-19. Применение энтеросорбентов в комплексной иммунореабилитационной терапии обосновано и подтверждается не только купированием диспептических симптомов в течение 1 нед, но и астеновегетативных симптомов у большинства пациентов (более 80%) на 20-й день периода реабилитации. После проведения иммунореабилитации большинство показателей, характеризующих состояние иммунной системы у пациентов, переболевших COVID-19, восстанавливалось до контрольных значений. И хотя уровень NK-клеток у пациентов в период после иммунореабилитации не достигал контрольных значений, сама тенденция увеличения их уровня в период после реабилитации очевидна, что характеризует возможность восстановления у пациентов противовирусной резистентности при использовании иммуносорбентов.

Таким образом, применение энтеросорбентов у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с длительным «постковидным синдромом», приводит к нормализации иммунологических параметров, что служит основанием для проведения дальнейших исследований.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихонова Елена Петровна (Elena P. Tikhonova) * – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: tikhonovaep@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6466-9609>

Савченко Андрей Анатольевич (Andrei A. Savchenko) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ МПС, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: aasavchenko@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>

Кузьмина Татьяна Юрьевна (Tatyana Yu. Kuzmina) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: tkuzmina_24@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0105-6642>

Калинина Юлия Сергеевна (Yulia S. Kalinina) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: Kalininajuliya32111981@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6037-5857>

* Автор для корреспонденции.

Дьяченко Наталья Александровна (Natalia A. Dyachenko) – врач инфекционного отделения КМК КГБУЗ ГБСМП им. Н.С. Карповича, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: dianaa@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0625-2642>

Мастерова Алена Андреевна (Alena A. Masterova) – врач ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ МПС, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: alenmast@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8539-2290>

Беленюк Василий Дмитриевич (Vasiliy D. Belenyuk) – младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ МПС, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: dyh.88@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>

Борисов Александр Геннадьевич (Alexandr G. Borisov) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ МПС, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: 2410454@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>

Попилов Михаил Андреевич (Mikhail A. Popilov) – генеральный директор АО «Полисорб», Копейск, Российская Федерация

E-mail: info@polisorb.com

<https://orcid.org/0000-0001-8786-8635>

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. 2021. Т. 42, № 3. С. 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
2. Hiscott J., Alexandridi M., Muscolini M., Tassone E., Palermo E., Soultisoti M. et al. The global impact of the coronavirus pandemic // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. Vol. 53. P. 1–9.
3. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 148–156.
4. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. et al. Coronavirus infections and immune responses // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92, N 4. P. 424–432. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
5. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 // Nature. 2020. Vol. 587, N 7833. P. 270–274. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
6. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // JAMA. 2020. Vol. 324, N 8. P. 782–793. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
7. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA. 2020. Vol. 324. P. 603–605. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
8. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // MedRxiv. 2020. [Preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248802>
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. 2021. Vol. 397. P. 220–232.
10. Proal A.D., Van Elzakker M.B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms // Front. Microbiol. 2021. Vol. 12. Article ID 698169. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>
11. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. 345 с. DOI: <https://doi.org/10.17513/np.438>
12. Giloteaux L., Goodrich J.K., Walters W.A. et al. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // Microbiome. 2016. Vol. 4. P. 30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0171-4>
13. Newberry F., Hsieh S.Y., Wileman T., Carding S.R. Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? // Clin. Sci. 2018. Vol. 132. P. 523–542. DOI: <https://doi.org/10.1042/cs20171330>
14. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Калинина Ю.С., Черных В.И. Коррекция гастроинтестинальных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пожилых пациентов // Терапия. 2021. № 3 (45). С. 88–93. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.3.XX-XX>
15. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // Иммунология. 2020. Т. 41, № 1. С. 83–93. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91>
16. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 1. С. 19–26. DOI: <http://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-19-26>
17. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (Проект) // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 3. С. 255–268. DOI: <http://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-3-255-268>
18. Masselli E., Vaccarezza M., Carubbi C., Pozzi G., Presta V., Miranda P. et al. NK cells: a double edge sword against SARS-CoV-2 // Adv. Biol. Regul. 2020. Vol. 77. Article ID 100737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bior.2020.100737>. PMID: 32773100; PMCID: PMC7292949.
19. Cortinovis M., Perico N., Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19 // Lancet. 2021. Vol. 397, N 10 270. P. 173–175. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00039-8)
20. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. 2021. Vol. 397, N 10 270. P. 220–32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)

REFERENCES

1. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. Immunologiya [Immunology]. 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210> (in Russian)

2. Hiscott J., Alexandridi M., Muscolini M., Tassone E., Palermo E., Soultisoti M., et al. The global impact of the coronavirus pandemic. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 1–9.
3. Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. Features of the immune response to viral infections. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity]*. 2015; 5 (2): 148–56. (in Russian)
4. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92 (4): 424–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
5. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020; 587 (7833): 270–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
6. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782–93. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
7. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324: 603–5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
8. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *MedRxiv.* 2020. [Preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248802>
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397: 220–32.
10. Proal A.D., Van Elzakker M.B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol.* 2021; 12: 698169. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>
11. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G., et al. Clinical immunology. Krasnoyarsk: Polikor, 2020: 345 p. DOI: <https://doi.org/10.17513/np.438> (in Russian)
12. Giloteaux L., Goodrich J.K., Walters W.A., et al. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome.* 2016; 4: 30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0171-4>
13. Newberry F., Hsieh S.Y., Wileman T., Carding S.R. Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Clin Sci.* 2018; 132: 523–42. DOI: <https://doi.org/10.1042/cs20171330>
14. Tikhonova E.P., Kuz'mina T.Yu., Minoranskaya N.S., Kalinina Yu.S., Chernykh V.I. Correction of gastrointestinal manifestations in the new coronavirus infection COVID-19 in elderly patients. *Terapiya [Therapy]*. 2021; 3 (45): 88–93. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.3.XX-XX> (in Russian)
15. Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya [Immunology]*. 2020; 41 (1): 83–93. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91> (in Russian)
16. Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Experience of measuring the parameters of the immune status using six-color cytofluorimetric analysis. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2015; 17 (1): 19–26. DOI: <http://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-19-26> (in Russian)
17. Khaydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology «Study of subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers» (Project). *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2012; 14 (3): 255–68. DOI: <http://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-3-255-268> (in Russian)
18. Masselli E., Vaccarezza M., Carubbi C., Pozzi G., Presta V., Miranda P., et al. NK cells: a double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv Biol Regul.* 2020; 77: 100737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100737>. PMID: 32773100; PMCID: PMC7292949.
19. Cortinovis M., Perico N., Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. *Lancet.* 2021; 397 (10 270): 173–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00039-8)
20. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10 270): 220–32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)