

САВЧУК КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ**

3.2.7. Иммунология

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научные руководители:

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

**Симбирцев
Андрей Семенович**

Доктор медицинских наук, доцент

**Рябова
Лиана Валентиновна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фундаментальной медицины, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта"

**Литвинова
Лариса Сергеевна**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Киселева
Татьяна Петровна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01 на базе ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН по адресу: 620078, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН по адресу: 620078, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской/Академическая, 22/20 и на сайте ИИФ УрО РАН (<http://iir.uran.ru>), с авторефератом – там же и на сайте ВАК РФ (<http://vak2.ed.gov.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01
на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН,
кандидат биологических наук

Ю.А. Журавлёва

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Последствия COVID-19 многообразны и часто проявляются дисфункцией органов эндокринной системы (*Климчук А.В., 2022*). Впервые выявленный сахарный диабет (СД) часто диагностируется у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не имевших в анамнезе ни СД, ни принимавших глюкокортикоиды (*Маркова Т.Н., 2021*). Эта вновь возникшая гипергликемия является независимым предиктором смертности и связана со связыванием SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) в островках поджелудочной железы с сопутствующим локальным повреждением (*Шестакова М.В., 2022*). Впервые выявленная гипергликемия у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, может быть классифицирована либо как «стресс-индуцированная» гипергликемия, либо как «дебют СД» при ранее нераспознанном предиабете, либо как гипергликемия вследствие воздействия SARS-CoV-2 на островки поджелудочной железы или в результате вторичного СД после применения кортикостероидов (*Калмыкова З.А., 2020, Zhang T., 2020*). Установлено, что гипергликемия ассоциируется с провоспалительным уровнем иммунного статуса, увеличением количества циркулирующих маркеров воспаления, что приводит к изменениям врожденного и приобретенного иммунитета (*Климонтов В.В., 2016, Будихина А.С., 2021*). Риск развития осложненного постковидного синдрома (ПКС) также более вероятен у пациентов с гипергликемией (*Fernandez-de-las-Penas C., 2021*). Важность изучения взаимосвязи клинических проявлений с измененным иммунным статусом у пациентов с ПКС и гипергликемией необходима для понимания особенностей протекания данного синдрома у изучаемой категории пациентов, что, в конечном счете, опосредует возникновение более длительного реабилитационного периода в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена (НУО).

Полученные данные помогут в разработке и во внедрении в клиническую практику более совершенных патогенетически обоснованных диагностических подходов, а также в создании превентивных и терапевтических стратегий.

Цель исследования – охарактеризовать клинические и иммунологические особенности течения постковидного синдрома у пациентов с гипергликемией.

Задачи исследования:

1. Оценить выраженность клинических проявлений постковидного синдрома и качество жизни у пациентов с впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.
2. Проанализировать показатели врожденного и приобретенного иммунитета у пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.
3. Оценить зависимость клинических проявлений постковидного синдрома от изменений иммунной системы у пациентов с впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые выявлены значимые изменения концентраций IL-8, MIP-1 β в периферической крови пациентов с НУО в постковидном периоде.

Впервые выявлено преобладание в клинической картине жалоб, отражающих когнитивные и астенические нарушения, в группе исследованных пациентов. Впервые показана связь геновариантов перенесенного SARS-CoV-2 с НУО и когнитивными нарушениями в постковидном периоде.

Впервые выявлены взаимосвязи клинических проявлений ПКС с нарушениями цитокинового каскада.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые установлены клинико-иммунологические особенности течения НУО, ассоциированных с инфицированием SARS-CoV-2 в анамнезе.

Практическая значимость исследования позволяет оптимизировать диагностику у данной группы пациентов и рекомендовать врачам-терапевтам разделять больных с ПКС на подгруппы в зависимости от периода перенесенного COVID-19, с целью дифференцированного подхода к оказанию первичной медико-санитарной помощи в рамках диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

В основу методологии исследования положены базовые общенаучные и специальные принципы, принятые в современной иммунологии и внутренних болезнях. Они включают в себя алгоритмы диагностического поиска с использованием клинического и лабораторного видов обследования. Объектом исследования являлись пациенты с ПКС и

впервые выявленной гипергликемией. Согласно поставленным цели и задачам, проводился отбор пациентов с оценкой жалоб, анамнеза, физикального обследования, а также забором образцов венозной крови для дальнейшего исследования. Изучались биологические образцы с целью выявления значимых паттернов изменения иммунного статуса, характерных для различных видов НУО, у пациентов с ПКС. Полученные данные подвергались комплексной статистической оценке и аналитическому разбору, направленным на выявление зависимости клинических проявлений ПКС от изменений иммунной системы у пациентов с впервые выявленными нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа. Исследование проведено в строгом соответствии с принципами доказательной медицины с использованием современных статистических алгоритмов. Организация исследования одобрена Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска (протокол №8 от 11.04.2022 года), на базе которой проводились данные исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. В группе пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа определяются более низкие показатели качества жизни при оценке физического компонента здоровья, а также неспецифические общие и неврологические жалобы.

2. Обнаруженные изменения в системе врожденного и приобретенного иммунитета при постковидном синдроме, сопровождаемом впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа, свидетельствуют о разнонаправленных нарушениях иммунного ответа, включая изменения в синтезе цитокинов и нарушения регуляции Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы.

3. Повышенная концентрация интерлейкина-8 положительно коррелирует с неврологическими жалобами у пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений (n=171), полноте и широте литературно-библиографической справки, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19, а также подтверждена проверкой достоверности первичной

документации экспертами (Дедков В.Г., Афиногенова А.Г., Трифонова Г.Ф., Арсентьева Н.А., Богданов Д.В.).

Основные материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на XVII, XVIII, XIX Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске» (Челябинск, 2022, 2023, 2024); Девятой, десятой научно-практической школе-конференции «Аллергология, клиническая иммунология и инфектология для практикующих врачей (Сочи, 2023, 2024), 42-м Международном конкурсе научно-исследовательских работ (Москва, 2023), Объединённом иммунологическом форуме (Пушкинские Горы, 2024).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, постановка цели и задач, разработка плана исследования, обсуждение результатов работы проводились совместно с научными руководителями – членом-корреспондентом РАН, д.м.н., профессором А.С. Симбирцевым и д.м.н., доцентом Л.В. Рябовой. Выбор и обоснование методов исследования, набор, анализ и интерпретация материала, поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, статистическая обработка данных, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на конференциях, написание и оформление рукописи выполнены лично автором. Клинические, лабораторные и иммунологические исследования выполнены автором лично и при участии сотрудников федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет, под руководством ректора А.Р. Вагнера), федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (под руководством директора О.Э. Соловьёвой), а также Государственного автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени "Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск" (под руководством главных врачей И.А. Скорика (2013-2014 гг), Д.А. Тарасова (2014-2019, 2022-2023 гг), М.И. Угнивенко (2019-2022 гг)).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в работу эндокринологического, терапевтического отделений поликлиники и отделения эндокринологии ГАУЗ ОТКЗ «Городская

клиническая больница №1» г. Челябинска. Перечисленные внедрения подтверждаются актами внедрения результатов диссертационного исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 7 работ опубликовано в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах, иллюстрирована 7 рисунками и 19 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка цитируемой литературы. Список литературы включает 79 отечественных и 120 зарубежных источников литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для достижения цели и решения поставленных задач был обследован 171 пациент. В выборку вошли пациенты в возрасте от 36-ти до 70-ти лет, из них женщины – 115 человек, мужчины – 56 человек. Все пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 – пациенты с СД 2 типа (n=39); группа 2 – пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС и сопутствующей впервые выявленной гипергликемией в постковидном периоде (до инфицирования SARS-CoV-2 повышения гликемии, по данным первичной медицинской документации, не было выявлено) (n=72): с НТГ (n=36) и с СД 2 типа (n=36); группа 3 – пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС без гипергликемии (n=60).

Формирование основных групп для проведения исследования осуществлялось в соответствии со следующими критериями включения:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Место проживания – Челябинск и Челябинская область;
3. Поставленный диагноз – СД 2 типа или НТГ;
4. Наличие инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе с развитием ПКС;
5. Подписанное информированное согласие на проведение медицинских манипуляций и передачу информации о результатах исследований полученного биологического материала третьим лицам, в т.ч. в научных целях.

Критерии исключения из группы обследуемых пациентов:

1. Возраст менее 18 лет;
2. Указания в анамнезе на наличие НУО до госпитализации в инфекционный стационар с COVID-19;
3. Острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения в анамнезе;
4. Критическая ишемия нижних конечностей, синдром диабетической стопы;
5. Злокачественные новообразования, психические заболевания;
6. Злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

Методы клинического обследования пациентов

1. Выявление пациентов с ПКС без НУО и с сопутствующей впервые выявленной гипергликемией в постковидном периоде (до инфицирования SARS-CoV-2 повышения гликемии, по данным первичной медицинской документации, не было выявлено) после осмотра врачами терапевтом, аллергологом-иммунологом, пульмонологом, ЛОР-врачом, врачом-эндокринологом (2022-2023 гг.). Отбор пациентов с СД 2 типа до инфицирования SARS-CoV-2 после осмотра врача-эндокринолога (2013-2020 гг.).
2. Сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование.
3. Заполнение карты иммунологического обследования.
4. Заполнение опросника SF-36.

Методы лабораторной диагностики

1. Лабораторные исследования по общепринятой методике (общий анализ крови, общий анализ мочи, гликированный гемоглобин, биохимические исследования, липидограмма).
2. Иммунологические методы исследования.
 - 2.1. Методом проточной цитометрии на приборе Navius (BectonCoulter, США) изучали лимфоциты, имеющие следующие маркеры: CD45+ (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45+, CD3+ (Т-лимфоциты), CD45+, CD3+,CD4+ (хелперы индукторы), CD45+, CD3+, CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45+, CD3+ CD16+, 56+ (TNK-клетки) CD45+, CD3-, CD16+, 56+ (натуральные киллеры), CD45+, CD3-, CD19+ CD5+ (В-лимфоциты), CD45+, CD3+, CD4+, CD25+, CD127- (Т-регуляторные клетки/супрессоры), CD45+, CD3+, CD4+, CD25+ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45+, CD3+, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты –

поздняя активация лимфоцитов), В-клетки с фенотипом CD3-CD19+CD27+, при помощи моноклональных антител «БекманКультер», «Биолегенда» (США). Оценку иммунного статуса осуществляли по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета (Хайдуков, С.В. с соавт., 2014; Зурочка, А.В. с соавт., 2018);

2.2. Изучалась оценка фагоцитарной активности частиц латекса диаметром 1,7 мкм нейтрофилами (активность фагоцитоза, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число); спонтанная и индуцированная НСТ-активность нейтрофилов морфологическим методом (световая микроскопия с использованием микроскопов Olimpus (Япония) (Маянский, А.Н., 1993.; Вискман, М. Е. с соавт., 1979). Исследование проводилось общепринятыми методами оценки функциональной активности фагоцитов.

2.3. Изучались уровни общих IgA, G, M, C3a и C5a компонентов комплемента методом иммуноферментного и иммунофлюоресцентного анализа на иммуноферментном анализаторе Multiscan FC Thermoscientific (Китай). Исследование проводилось общепринятыми стандартизованными методами иммуноферментного анализа (тест-системы компаний ВекторБест, Россия; ООО «Цитокин», Россия).

2.4. Исследование концентраций хемокинов включало определение IL-8, MIP-1 β в сыворотке крови с помощью мультиплексного анализа на иммуноанализаторе MAGPIX-100 с использованием панели Bio-Plex Pro (США) в соответствии с инструкцией фирмы.

Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка результатов проводилась непараметрическими методами, применяемыми для малых выборок с принятием доверительной вероятности $p \leq 0,05$ с использованием пакетов программ Statistica 8.0 и IBM SPSS Statistics, Version 19.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинической картины.

Для оценки жалоб проведен опрос пациентов на 22 симптома проявления ПКС. Среди пациентов с ПКС и НУО (группа 2) наиболее распространенными были жалобы на общую слабость (77,8%), ухудшение памяти (66,7%), нарушения сна (61,1%), уменьшение жизненной активности (55,6%), тревожность (50,0%), повышение артериального давления (АД) (44,4%). Среди пациентов с ПКС без НУО (группа 3) лидировали жалобы на уменьшение жизненной активности (53,3%), общую слабость (50,0%), ухудшение памяти (36,7%), нарушения сна (33,3%), одышку (33,3%). При сравнительном анализе в группе с

НУО чаще встречались жалобы на общую слабость ($p=0,009$), ухудшение памяти ($p=0,029$), нарушения сна ($p=0,014$), повышение АД ($p=0,037$). Таким образом, результаты детализации жалоб свидетельствовали о преобладании в клинической картине ПКС с НУО когнитивных нарушений и поражения сердечно-сосудистой системы.

В группах с НУО выявлены схожие особенности: средний возраст пациентов ≥ 45 лет, ИМТ ≥ 25 кг/м² (в группе с НТГ у 30 (83,3%) пациентов, в группе с СД у 34 (94,4%)), семейный анамнез СД 2 типа (в группе 1 выявлен у 11,1% ($n=4$) пациентов, в группе 2 – у 22,2% ($n=8$)), артериальная гипертензия (в группе с НТГ у 10 (27,8%), в группе с СД у 22 (61,1%) пациентов).

При сопоставимости по полу и возрасту в группах 1, 2 наиболее распространенными заболеваниями были избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, гипертоническая болезнь. Сравнение частоты сопутствующих заболеваний выявило большую распространенность ишемической болезни сердца в группе пациентов с СД 2 типа без ПКС ($p=0,033$). При анализе сопутствующих заболеваний в группе с ПКС и НУО (группа 2) статистически значимо чаще встречаются дислипидемия ($p=0,001$) и заболевания мочевыделительной системы ($p=0,025$) в сравнении с группой с ПКС без НУО (группа 3).

При сравнительном анализе пациентов с ПКС и НУО в зависимости от перенесенного геноварианта выявлено: пациенты, перенесшие Дельта, чаще предъявляли жалобы на ухудшение памяти ($p=0,020$). Возраст пациентов, перенесших Дельта, был значимо меньше в сравнении с группой пациентов, перенесших более ранние геноварианты ($p=0,020$) ($55,9 \pm 1,9$ лет). При оценке сопутствующих заболеваний было выявлено, что у пациентов, перенесших Дельта, реже встречались заболевания органов мочевыделительной системы (4 (11,8%) против 14 (70,0%), $p<0,05$) в сравнении с пациентами, перенесшими более ранние геноварианты. В исследуемых группах СД 2 типа значимо чаще был выявлен среди пациентов, перенесших более ранние геноварианты, чем перенесших Омикрон ($p=0,043$).

Особенности показателей качества жизни исследуемых групп по данным опросника SF – 36.

В группах пациентов с ПКС выявлено снижение показателей качества жизни по шкалам физического и ролевого функционирования (выявлены пониженные и средние показатели) среди пациентов с НУО. Впервые выявленные НТГ, СД 2 типа оказали наиболее значимое влияние у пациентов с ПКС на значения физического компонента

здоровья, значения психологического компонента здоровья значимо не различались. Определено снижение всех аспектов качества жизни у пациентов с СД 2 типа, вне зависимости от наличия ПКС. ПКС оказал наиболее значимое влияние у пациентов с СД 2 типа на значения физического компонента здоровья, а именно на физическое ($p=0,042$) и ролевое ($p=0,022$) функционирование (выявлены пониженные и средние показатели). В группе пациентов с ПКС и СД 2 типа среди женщин в сравнении с мужчинами значимо были снижены значения по ролевому функционированию, обусловленному физическим состоянием ($p = 0,043$). Среди женщин ПКС оказал наиболее значимое влияние на снижение значений по ролевому функционированию, обусловленному физическим состоянием ($p = 0,018$), среди мужчин по сумме баллов физического компонента здоровья ($p = 0,028$) за счет значений физического функционирования ($p = 0,040$) в сравнении с пациентами без инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе. У пациентов с ПКС и гипергликемией выявлено снижение всех аспектов качества жизни, вне зависимости от вида НУО. При сравнении разницы между видом НУО и параметрами SF-36 в группе постковидных пациентов было показано, что качество жизни значимо не различалось в исследуемых группах. В группе пациентов с ПКС и НТГ значимых различий в параметрах SF-36 в зависимости от пола не выявлено. Было показано, что качество жизни значимо не отличалось по половой принадлежности и в сравнении с группой пациентов с ПКС и СД 2 типа.

Особенности изменений в субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови.

Согласно результатам нашего исследования, инфицирование SARS-CoV-2 с развитием в дальнейшем ПКС и стойкой гипергликемии (НТГ, СД 2 типа) сопровождалось более высоким уровнем общего числа Т-лимфоцитов ($p<0,05$). При исследовании популяции Т-лимфоцитов выявлены изменения субпопуляционного состава. В группе пациентов с НУО отмечено значимое повышение Т-цитотоксических, Т-регуляторных клеток ($p<0,05$). Более выраженные изменения субпопуляционного состава определены в группе больных с впервые выявленным СД 2 типа в постковидном периоде – повышение относительного и абсолютного чисел Т-хелперов и Т-лимфоцитов поздней активации ($p<0,05$). Данные изменения, вероятно, связаны с компенсаторным повышением Т-лимфоцитов и нарушением регуляции Т-клеточного звена иммунной системы у данной категории пациентов. Полученные результаты указывают на наличие продолжающейся

хронической стимуляции иммунной системы. В таблице 1 представлены наиболее информативные показатели.

Таблица 1 – Сравнение показателей Т-клеточного звена иммунной системы у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от нарушений углеводного обмена

Показатели иммунной системы	Группа 1 с НТГ в постковидном периоде (n=30) P ₁	Группа 2 с СД 2 типа в постковидном периоде (n=30) P ₂	Группа 3 без НУО в постковидном периоде (n=40) P ₃	p
Общее число Т-лимфоцитов (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻), отн.(%)	70,72±1,66	75,99±0,70	67,37±0,84	P _{1,2} =0,042* P _{1,3} =0,041* P _{2,3} =0,000*
Общее число Т-лимфоцитов (CD46 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻), абс. (10 ⁶ кл/л)	1470,73±59,78	1761,20±105,62	1264,38±54,38	P _{1,2} =0,033* P _{1,3} =0,025* P _{2,3} =0,001*
Т-хелперы (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), отн. (%)	49,01±1,45	55,11±1,06	48,40±0,93	P _{1,2} =0,039* P _{1,3} =0,652 P _{2,3} =0,000*
Т-хелперы (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺), абс. (10 ⁶ кл/л)	982,60±45,83	1243,21±92,29	940,90±43,37	P _{1,2} =0,008* P _{1,3} =0,419 P _{2,3} =0,004*
Т-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), отн. (%)	22,90±0,98	24,75±1,65	19,51±0,67	P _{1,2} =0,451 P _{1,3} =0,011* P _{2,3} =0,014*
Т-цитотоксические (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺), абс., (10 ⁶ кл/л)	491,46±18,33	521,21±40,50	403,16±20,89	P _{1,2} =0,446 P _{1,3} =0,027* P _{2,3} =0,049*
Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA DR ⁺) поздняя активация, отн. %	3,65±0,34	4,96±0,50	3,59±0,34	P _{1,2} =0,071 P _{1,3} =0,569 P _{2,3} =0,043*
Т-лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA DR ⁺) ранняя активация, абс. (10 ⁶ кл/л)	36,73±3,85	48,20±5,37	34,35±3,88	P _{1,2} =0,124 P _{1,3} =0,406 P _{2,3} =0,044*
Т-регуляторные лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), отн. %	1,83±0,20	2,15±0,38	1,27±0,17	P _{1,2} =0,790 P _{1,3} =0,025* P _{2,3} =0,016*
Т-регуляторные лимфоциты (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻), абс. (10 ⁶ кл/л)	22,00±3,22	26,47±4,12	13,24±1,69	P _{1,2} =0,944 P _{1,3} =0,040* P _{2,3} =0,013*

Примечание: НТГ - нарушение толерантности к глюкозе; СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа; НУО - нарушения углеводного обмена; данные представлены в виде M±SD; *имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, p<0,05

Особенности изменений в субпопуляции В-лимфоцитов в периферической крови.

При анализе полученных данных выявлено повышение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов в группе пациентов с СД 2 типа в постковидном периоде в сравнении с группой больных с НТГ и без НУО ($p < 0,05$). Значимое повышение В-лимфоцитов с фенотипом $CD45^+CD3^-CD19^+CD5^-$ общих в группе пациентов с СД2 типа в постковидном периоде характерно для аутоиммунной природы заболеваний и связано с секрецией В-клетками высокоаффинных антител. Указанные высокоаффинные антитела, взаимодействуя с комплементом, формируют провоспалительные иммунные комплексы. Отсутствие значимых различий в уровнях В-лимфоцитов с фенотипом $CD45^+CD3^-CD19^+CD5^+$ предполагает снижение противовоспалительного действия антител, секретируемых антителообразующими клетками, происходящими из В-лимфоцитов с фенотипом $CD45^+CD3^-CD19^+CD5^+$.

В группе пациентов с СД 2 типа в постковидном периоде выявлено снижение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов с фенотипами $CD3^-CD19^+CD5^-CD27^+$, $CD3^-CD19^+CD5^+CD27^+$, что позволяет предположить неэффективность сформировавшегося ответа. Данные отклонения регистрируются при нарушениях созревания и дифференцировки при аутоиммунных и инфекционных патологических состояниях. Также отмечено повышение количества В-лимфоцитов с фенотипом $CD45^+CD3^-CD19^+CD27^-$. В таблице 2 представлены наиболее информативные показатели.

Таблица 2 – Сравнение показателей В-клеточного звена иммунной системы у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от нарушений углеводного обмена

Показатель	Группа 1 с НТГ в постковидном периоде (n=36) P1	Группа 2 с СД 2 типа в постковидном периоде (n=36) P2	Группа 3 без НУО в постковидном периоде (n=60) P3	p
В-лимфоциты ($CD45^+CD3^-CD19^+$), %	8,500 (7,400; 9,000)	9,850 (6,925; 13,225)	8,100 (7,400; 9,900)	$P_{1,2}=0,044^*$ $P_{1,3}=0,814$ $P_{2,3}=0,028^*$
В-лимфоциты ($CD45^+CD3^-CD19^+$), 10^9 кл/л	196,000 (138,250; 253,000)	265,500 (209,000; 406,000)	223,000 (163,000; 261,000)	$P_{1,2}=0,012^*$ $P_{1,3}=0,355$ $P_{2,3}=0,021^*$

Продолжение таблицы 2

В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ , %	0,450 (0,250; 2,325)	0,200 (0,100; 1,500)	0,450 (0,100; 0,900)	P _{1,2} =0,020* P _{1,3} =0,553 P _{2,3} =0,132
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ , 10 ⁹ кл/л	12,000 (5,000; 16,000)	5,000 (2,000; 16,000)	9,000 (4,000; 24,000)	P _{1,2} =0,011* P _{1,3} =0,451 P _{2,3} =0,046*
В-лимфоциты общие (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻), %	5,650 (1,700; 7,200)	7,500 (4,500; 9,900)	5,500 (2,000; 9,200)	P _{1,2} =0,023* P _{1,3} =0,856 P _{2,3} =0,044*
В-лимфоциты общие (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁹ кл/л	120,000 (47,750; 206,500)	198,500 (122,000; 304,000)	155,000 (71,000; 191,000)	P _{1,2} =0,036* P _{1,3} =0,681 P _{2,3} =0,011*
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ D19 ⁺ CD27 ⁻ , %	5,600 (3,400; 9,025)	6,550 (5,450; 10,825)	6,200 (3,200; 8,900)	P _{1,2} =0,026* P _{1,3} =0,176 P _{2,3} =0,030*
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ D19 ⁺ CD27 ⁻ , 10 ⁹ кл/л	126,000 (70,500; 189,000)	173,500 (139,000; 336,000)	153,000 (62,000; 195,500)	P _{1,2} =0,015* P _{1,3} =0,400 P _{2,3} =0,050*
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺ , %	2,000 (1,200; 2,950)	1,850 (0,325; 2,375)	2,200 (1,000; 2,800)	P _{1,2} =0,138 P _{1,3} =0,845 P _{2,3} =0,043*
В-лимфоциты с фенотипом CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺ , 10 ⁹ кл/л	32,000 (18,500; 73,750)	32,000 (4,000; 41,000)	33,500 (19,000; 59,000)	P _{1,2} =0,026* P _{1,3} =0,987 P _{2,3} =0,021*

Примечание: НТГ - нарушение толерантности к глюкозе; СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа; НУО - нарушения углеводного обмена; данные представлены в виде Ме (Q1; Q3);

*имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, p<0,05

Особенности изменений концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови при нарушениях углеводного обмена в зависимости от наличия постковидного синдрома.

При анализе гуморального иммунитета выявлены статистически значимое снижение

уровней общих IgA, IgM, при отсутствии различий в уровнях IgG. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Показатели концентрации иммуноглобулинов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1, n = 39	Группа 2, n = 72	p
Общий иммуноглобулин А, г/л (норма 1,00-6,50 г/л)	3,23 (2,01; 4,30)	1,40 (1,27; 2,10)	0,000*
Общий иммуноглобулин М, г/л (норма 0,70-3,70 г/л)	1,51 (0,94; 2,76)	0,66 (0,29; 1,00)	0,001*
Общий иммуноглобулин G, г/л (норма 9,00-20,0 г/л)	13,23 (9,10; 16,05)	11,61 (7,72; 14,58)	0,187

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1; Q3); * - имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

Полученные данные согласуются с исследованиями Добрыниной М.А., в которых было показано при ПКС снижение общего IgA при фенотипе нарушений иммунной системы, характеризующимся снижением уровня NK-клеток, увеличением Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов и ТНК-лимфоцитов, а также увеличением В-лимфоцитов с фенотипами CD3-CD19⁺CD5-CD27⁺, CD3-CD19⁺CD5⁺CD27⁺.

Особенности изменений системы комплемента в сыворотке крови при нарушениях углеводного обмена в зависимости от наличия постковидного синдрома.

Уровни C3a- и C5a-компонентов комплемента также статистически значимо различались и характеризовались активацией системы комплемента в группе пациентов с ПКС (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели системы комплемента в исследуемых группах

Показатель	Группа 1, n = 32	Группа 2, n = 72	p
C3a, нг/мл	89,00 (72,50; 98,25)	106,95 (89,51; 118,45)	0,005*
C5a, нг/мл	11,00 (8,75; 13,25)	18,33 (10,71; 29,29)	0,003*

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1; Q3); * - имеются статистически значимые различия по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

Особенности фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови при нарушениях углеводного обмена в зависимости от наличия постковидного синдрома

В результате исследования нами установлено статистически значимое повышение показателей индуцированного НСТ-теста в группах с НУО и ПКС в сравнении с группой с

СД 2 типа без ПКС, что указывает на активацию врожденного иммунитета при различных вариантах НУО после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. В таблице 5 представлены наиболее информативные показатели.

Таблица 5 – Характеристика функциональной активности нейтрофилов периферической крови исследуемых групп

Показатели	Пациенты с СД 2 типа (n=24) p1	Группа (n=32) СД 2 типа с ПКС p2	Группа (n=32) НТГ с ПКС p3	p
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, активность, %	23,50 (13,75; 35,50)	52,00 (37,75; 70,50)	66,00 (47,25; 77,75)	p ₁₋₂ <0,050 p ₁₋₃ <0,050
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, интенсивность, у.е.	0,40 (0,20; 0,55)	0,66 (0,47; 0,87)	0,91 (0,56; 1,18)	p ₁₋₂ <0,050 p ₁₋₃ <0,050

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1; Q3).

Изменение содержания хемокинов в периферической крови при нарушениях углеводного обмена в зависимости от наличия постковидного синдрома.

Выявлены значимые изменения в концентрации α -хемокинов (IL-8) и β -хемокинов (MIP-1 β) у больных с НУО при наличии ПКС. Для оценки влияния изменений концентрации IL-8 и MIP-1 β на клиническую картину ПКС проведен анализ корреляционных взаимоотношений. По результатам анализа установлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией IL-8 и жалобами на ухудшение памяти ($r=0,710$; $p=0,000$).

ВЫВОДЫ

1. Основу клинической картины у пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа составляют неспецифические (общая слабость) и неврологические (ухудшение памяти, нарушения сна, уменьшение жизненной активности) жалобы с преобладанием жалоб на ухудшение памяти в группе пациентов трудоспособного возраста, перенесших

геновариант «Дельта».

2. Пониженные и средние показатели качества жизни характерны для всех исследуемых групп с нарушениями углеводного обмена; в группе пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа выявлены более низкие показатели качества жизни при оценке физического компонента здоровья.

3. У пациентов с постковидным синдромом и впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа выявляются повышенные концентрации хемокинов интерлейкина-8 и макрофагального воспалительного протеина 1β с положительной корреляцией между концентрацией интерлейкина-8 и жалобами на ухудшение памяти ($r=0,710$; $p=0,000$); данные изменения сопровождаются активацией системы комплемента и значимым снижением уровней общих иммуноглобулинов А, иммуноглобулинов М.

4. Постковидный синдром, сопровождаемый впервые выявленными нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа, характеризуется активацией субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (повышение Т-лимфоцитов с фенотипами CD45+CD3+CD8+, CD45+CD3+CD4+, CD45+CD3+CD4+25+, CD45+CD3+CD4+HLA DR+, CD45+CD3+CD4+CD25+CD127-) и разнонаправленными изменениями В-клеточного звена иммунной системы (повышение количества В-лимфоцитов с фенотипами CD45+CD3-CD19+, CD45+CD3-CD19+CD5-, CD45+CD3-CD19+CD27-, снижение количества В-лимфоцитов с фенотипами CD45+CD3-CD19+CD5+CD27+, CD45+CD3-CD19+CD5-CD27+).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам-терапевтам рекомендуется разделять пациентов с постковидным синдромом на подгруппы в зависимости от периода перенесенной инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, и направлять в первоочередном порядке на углубленную диспансеризацию лиц, перенесших COVID-19 в 2020-2021 гг.

2. Врачам-терапевтам рекомендуется направлять к врачу-иммунологу с целью иммунодиагностики при впервые выявленных нарушениях углеводного обмена у пациентов с постковидным синдромом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и/или индексируемых в международных базах данных WoS, Scopus и RSCI

1. **Савчук К.С.** Показатели системы цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа, не инфицированных SARS-CoV-2 / **К. С. Савчук**, А.С. Симбирцев // Российский иммунологический журнал. — 2022. — №3. — С. 295-298. (IF Scopus – 0.16, Q4; RSCI).

2. **Савчук К.С.** Состояние функциональной активности нейтрофилов у больных с различными вариантами нарушений углеводного обмена, перенесших SARS-CoV-2 / **К. С. Савчук**, Л.В. Рябова // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2022. — №3. — С. 315-321. (ВАК).

3. **Савчук К.С.** Особенности гуморального иммунного ответа у больных с нарушениями углеводного обмена в постковидном периоде / **К.С. Савчук**, Л.В. Рябова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – 25(12). – С.78-84. (ВАК - K2).

4. **Савчук К.С.** Особенности Т-клеточного звена иммунитета и уровень натуральных киллеров у больных, перенесших COVID-19 с нарушениями углеводного обмена / **К. С. Савчук** // Медицинская иммунология. — 2023. — №4. — С. 797-802. (IF Scopus - 0.6, Q4; RSCI; ВАК - K1).

5. **Савчук К.С.** Исследование качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия постковидного синдрома [Электронный ресурс] / **К.С. Савчук**, Л.В. Рябова, М.А. Добрынина // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 2. – Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=33377> (ВАК - K2).

6. **Савчук К.С.** Клинические особенности течения постковидного синдрома у больных с нарушениями углеводного обмена / **К.С. Савчук** // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2024. – №20 (1). – С. 28–33. (ВАК - K2).

7. **Савчук К.С.** Нарушение Т-клеточного звена иммунной системы у постковидных пациентов с впервые выявленной гипергликемией / **К. С. Савчук**, Л. В. Рябова // Российский иммунологический журнал. — 2024. — №2. — С. 351-356. (IF Scopus – 0.16, Q4; RSCI; ВАК - K2).

Публикации в других изданиях

8. **Савчук К.С.** Влияние коморбидной патологии на цитокиновый каскад у населения крупного индустриального города (на примере Челябинска) / **К. С. Савчук**, Л. В. Рябова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2023. — №4. — С. 29-34..

9. **Савчук К.С.** Клинические проявления постковидного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа города Челябинска / **К. С. Савчук**, Л. В. Рябова, М. А. Добрынина // Популяционные, клинические и профилактические аспекты полипатий. Мультидисциплинарный подход: материалы XII Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д.А. Глубокова. (Челябинск, 14.12.2023). – Челябинск, 2023. – С. 124-125.

10. **Савчук К.С.** Клинико-иммунологические особенности течения постковидного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа / **К.С. Савчук**, Л.В. Рябова, М.А. Добрынина // От клинических рекомендаций к реальной практике. Междисциплинарный сборник научно-практических работ. — Челябинск, 2023. — С. 108-110.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГБ – гипертоническая болезнь
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 КЖ – качество жизни
 МКБ – Международная классификация болезней
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
 НУО – нарушения углеводного обмена
 НСТ – нитросиний тетразолий
 ПКС – постковидный синдром
 РФ – Российская Федерация
 СД – сахарный диабет
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССТ – сахароснижающая терапия
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ВР – интенсивность боли
 CD – кластер дифференцировки
 COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2
 IFN γ – интерферон γ
 Ig A, M, G – иммуноглобулины A, M, G
 IL-1 β , 2, 8, 9, 12, 15, 17A – интерлейкины 1 β , 2, 8, 9, 12, 15, 17A
 GH – общее состояние здоровья
 HbA1c – гликированный гемоглобин
 MIP-1 β – макрофагальный воспалительный протеин 1 β
 MH – психическое здоровье
 NK – натуральные киллеры
 PF – физическое функционирование
 RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
 RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
 SARS-CoV-2 – коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом-2 (англ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

SF – социальное функционирование

SF-36 – опросник SF 36 (англ. The Short Form 36)

Th1 – Т-хелперы 1 типа

Th2 – Т-хелперы 2 типа

Th17 – Т-хелперы 17 типа

Treg – регуляторные Т-клетки

TNF α – фактор некроза опухоли α

VT – жизненная активность

САВЧУК КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ**

3.2.7. Иммунология

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук