

Иммунно-клеточная реакция селезенки при COVID-19

С. А. Перепелица^{1,2*}

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: С. А. Перепелица. Иммунно-клеточная реакция селезенки при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 15–23. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-15-23> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Светлана Александровна Перепелица, sveta_perepeliza@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить морфометрические характеристики и иммунно-клеточную реакцию селезенки у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Провели проспективное обсервационное исследование, в которое включили 70 пациентов. Из них в группу «COVID-19» включили 45 пациентов, поступивших в инфекционный стационар с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2», в группу сравнения «ОРВИ» (острая респираторная вирусная инфекция) — 25 пациентов. Выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) селезенки, измеряли линейные размеры: длину, ширину, толщину селезенки, производили расчеты массы и коэффициента массы селезенки (КМС). Оценивали общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, скорость оседания эритроцитов, проводили расчет лейкоцитарного (ЛИ) и нейтрофильно-лимфоцитарного индексов (NLR).

Результаты. В остром периоде COVID-19 выявили микросплению, средняя величина КМС составила $1,6 \pm 0,2$. При этом в 17 (37,8%) случаях КМС находился в диапазоне от 1,0 до 1,5, и в 9 (20%) — критическая микроспления соответствовала величине коэффициента менее 1,0. У пациентов группы «COVID-19», по сравнению с группой «ОРВИ», было снижено общее количество лейкоцитов (соответственно — $5,4 \pm 2,1 \times 10^9/\text{л}$ и $10,8 \pm 4,8 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,00001$) и ускорено СОЭ (соответственно — $36,1 \pm 13,8$ мм/ч и $23,0 \pm 5,1$ мм/ч, $p = 0,03$). Течение COVID-19 характеризовалось незначительным уменьшением ЛИ с $0,29 \pm 0,02$ до $0,22 \pm 0,01$ ($p = 0,19$), значимым увеличением NLR с $3,7 \pm 0,1$ до $4,3 \pm 0,12$ ($p = 0,002$). У пациентов группы «ОРВИ» исследованные индексы имели противоположные изменения. К 5-м сут лечения в группе «COVID-19» ЛИ был значимо ниже, чем в группе «ОРВИ» ($0,22$ [0,16; 0,39] против $0,48$ [0,29; 0,93], $p = 0,003$), а NLR — значимо выше ($4,3$ [2,5; 6,1] против $2,1$ [0,9; 2,9], $p = 0,002$).

Заключение. Течение коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, характеризуется значительными иммунологическими сдвигами. Одним из патогномичных признаков является микроспления, которая диагностируется с помощью УЗИ. Этот феномен ассоциирован с быстрым «истощением» селезенки, как вторичного иммунного органа, высоким риском развития острой иммунной недостаточности.

Ключевые слова: COVID-19, иммунный дистресс, маркеры воспаления, селезенка, дыхательная недостаточность

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Immune Cell Response of the Spleen in COVID-19

Svetlana A. Perepelitsa^{1,2*}

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University,
14A Nevskiy Str., 236041 Kaliningrad, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Reabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Summary

Objective. To study the morphometric characteristics and splenic immune cell response in patients with COVID-19.

Material and methods. A prospective observational study included 70 patients. Of these, 45 patients admitted to the infectious diseases hospital with Coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus diagnosis were included in the COVID-19 group, and 25 patients were included in the acute respiratory viral infection (ARVI) comparison group. Spleen linear dimensions, including length, width, and thickness were assessed using ultrasound imaging, and calculations of the spleen weight and spleen weight coefficient (SWC) were obtained. Additionally leukocyte count and formula, erythrocyte sedimentation rate (ESR) were estimated, and the leukocyte index (LI) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were calculated.

Results. Microsplenia was common in the acute period of COVID-19 with mean SWC value 1.6 ± 0.2 . In 17 (37.8%) patients the SWC varied from 1.0 to 1.5, and in 9 (20%) microsplenia was critical with SWC < 1.0 . Leukocyte count was lower, and ESR — higher in patients with COVID-19, compared to ARVI group ($5.4 \pm 2.1 \times 10^9/l$ and $10.8 \pm 4.8 \times 10^9/l$, respectively $P < 0.00001$, and ESR — 36.1 ± 13.8 mm/h and 23.0 ± 5.1 mm/h, respectively $P = 0.03$). The course of COVID-19 was characterized by a slight decrease in LI — from 0.29 ± 0.02 to 0.22 ± 0.01 ($P = 0.19$), and significant increase in NLR from 3.7 ± 0.1 to 4.3 ± 0.12 ($P = 0.002$). Opposite trends were documented in patients with ARVI. On Day 5 since initiation of treatment LI was significantly lower in the COVID-19 vs ARVI group ($0.22 [0.16; 0.39]$ vs. $0.48 [0.29; 0.93]$, $P = 0.003$), and NLR was significantly higher ($4.3 [2.5; 6.1]$ vs. $2.1 [0.9; 2.9]$, $P = 0.002$).

Conclusion. The course of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is characterized by significant immunological shifts. Microsplenia verified by ultrasonography stays as one of the pathognomonic signs. This phenomenon is explained by rapid «depletion» of the spleen as a secondary immune organ, and is associated with a high risk of developing acute immune deficiency.

Keywords: COVID-19, immune distress, inflammatory markers, spleen, respiratory failure

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Предметом изучения коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), являются все аспекты ее развития и течения. За время пандемии COVID-19 получены многочисленные научные и клинические данные, которые быстро дополняются новыми сведениями о диагностике, методах лечения, течении этого заболевания. На основании этих данных определены факторы риска развития COVID-19, диагностические критерии гипериммунной реакции («цитокинового шторма») и степени тяжести течения [1–3], разработаны рекомендации по респираторной терапии при острой дыхательной недостаточности [4].

Исход любого инфекционного заболевания зависит от состояния иммунной системы пациента, которая включает в себя три ключевых и взаимосвязанных аспекта: уязвимость, выраженность иммунного ответа, направленного на защиту организма, и вероятный иммунный дисбаланс.

Предшествующие инфекции, вакцинация формируют иммунную память, что обеспечивает полную или частичную иммунологическую защиту, которая проявляется в снижении риска развития инфекционного заболевания или способствует более легкому его течению. Вирус SARS-CoV-2 представляет собой этиологический фактор без предшествующего иммунного ответа. Иммунологическая память к нему не сформирована, что приводит в популяции к росту заболеваемости, возникновению иммунного дистресса, вплоть до острого иммунодефицитного состояния, и вносит свой негативный вклад в ближайшие и отдаленные исходы [5].

Тяжелая форма COVID-19 обусловлена развитием глубокой гипоксемии и гипериммунной реакции, что ассоциировано со значительным повышением содержания интерлейкинов 1β (IL- 1β), IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α), хемокинового лиганда 10 (C-X-C motif chemokine

ligand 10, CXCL10/CXC) или гамма-интерферон-индуцированного белка 10 (IP-10), макрофагального воспалительного белка 1α (macrophage inflammatory protein 1α , MIP- 1α), хемокинов, а также с дисбалансом содержания интерферона I типа (IFN-I) на разных стадиях заболевания. Для острого периода COVID-19 характерно низкое содержание IFN-I, а в поздней стадии — происходит его повышение [2, 6].

Важнейшим рецептором, участвующим в проникновении вируса в клетку, является ангиотензин-превращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE 2). Снижение его продукции приводит к появлению гиперцитокинемии, от выраженности которой и зависит степень воспалительных изменений и тяжесть течения COVID-19 [2, 4, 7]. РНК SARS-CoV-2 определяется не только в крови, но и во внутренних органах: легких, сердце, селезенке, печени, кишечнике, почках и головном мозге, т. е. вирус через рецептор ACE2 может связываться с большинством клеток [7]. Поэтому при COVID-19 характерно нарушение ряда функций вышеперечисленных органов [8]. В результате влияния вируса на органы и системы изменяется специфическая и неспецифическая иммунологическая реактивность [9].

В экспериментах показано, что гипоксия и повышенная продукция глюкокортикоидных гормонов, возникающая при критических состояниях, кардинально изменяют миелопоэз, нарушают миграцию зрелых лейкоцитов из костного мозга в кровотоки, в результате чего происходят изменения клеточного состава крови, появляется лейкоцитарная инфильтрация паренхиматозных органов [10].

Информативными маркерами, отражающими состояние иммунной системы организма, являются лимфоидные клетки, первичные и вторичные иммунные органы, активно реагирующие на различные неблагоприятные воздействия, в том числе инфекционный процесс. Селезенка является самым большим перифе-

рическим иммунным органом, при большинстве инфекционных заболеваний принимает активное участие в иммунном ответе, что проявляется признаками спленомегалии. Но при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на фоне выраженного воспалительного ответа, спленомегалия не определяется [3], хотя вирус обнаруживается в селезенке умерших пациентов [11].

При COVID-19 характерно быстрое развитие полиорганной недостаточности, в первую очередь иммунологической, которая проявляется критическим снижением Т-лимфоцитов, включая CD4-, CD8- и NK-клетки, регуляторных Т-клеток. Очень ранним неблагоприятным признаком заболевания является лимфопения тяжелой степени [11], которая ассоциирована с атрофией лимфатических узлов и селезенки.

У умерших пациентов в селезенке обнаруживаются дегенерация клеток, очаговый геморрагический некроз, пролиферация макрофагов и их выраженный апоптоз. Иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов и селезенки показывает снижение количества CD4 (+) и CD8(+) Т-клеток [12, 13].

Таким образом, селезенка при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, принимает активное участие в иммунном ответе.

Цель исследования — изучить морфометрические характеристики и иммунно-клеточную реакцию селезенки у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Проспективное обсервационное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований Балтийского федерального университета им. И. Канта (выписка из Протокола заседания НЭК № 23 от 27.04.2021 г.) и выполнено в 2019–2021 гг. в ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области».

Первоначально в исследование включили 75 пациентов, которых разделили на 2 группы: «COVID-19» и «ОРВИ» (острая респираторная вирусная инфекция) (рис. 1).

Критерии включения в группу «COVID-19»: клинические признаки и лабораторное подтверждение коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Диагноз подтверждался на догоспитальном этапе с помощью полимеразной цепной реакции, в анализируемых образцах биологического материала был обнаружен фрагмент РНК, специфичный для коронавируса SARS-CoV-2. Группу сформировали в 2021 г.

Критерии включения в группу «ОРВИ»: проявление симптомов ОРВИ, отрицательные бактериологические результаты. Группу сформировали в 2019 г. до начала пандемии COVID-19.

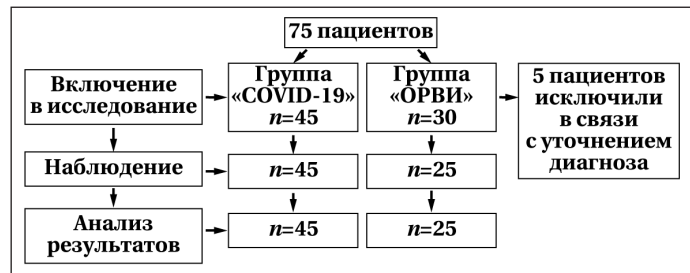


Рис. 1. Схема проведения проспективного клинического исследования.

На этапе включения в исследование проводили анализ анамнестических данных. Пациентов, имевших бактериальные и микотические осложнения, а также декомпенсированные формы соматических заболеваний, сразу исключали из групп.

Во всех случаях лечение начиналось в амбулаторных условиях, но без клинического эффекта, что послужило поводом для госпитализации в инфекционный стационар.

В группу «COVID-19» включили 45 пациентов, поступивших в инфекционный стационар с установленным диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2». Для всех пациентов было характерно острое начало заболевания и появление следующих симптомов: повышение температуры тела до 38–40°, сухой кашель или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, гипосмия или anosmia, дисгевзия; симптомы общей интоксикации: слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея. Пациенты не получали гормональные и антицитокиновые препараты.

В группу «ОРВИ» включили 25 пациентов с ОРВИ верхних дыхательных путей, для которых также было характерно острое начало заболевания, повышение температуры тела до 38–40°, ринорея, боль в горле, кашель (сухой или влажный), слабость, общая утомляемость.

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

При поступлении в стационар (1-е сут, этап 1) и на этапе лечения (5-е сут, этап 2) исследовали общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, скорость оседания эритроцитов. Гематологическое исследование проводили на анализаторе 5diff MEK-8222K, Италия.

Рассчитывали лейкоцитарный индекс (ЛИ) по формуле: $ЛИ = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные лейкоциты}}$ [14];

Рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR) по формуле: $NLR = \frac{\text{абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{абсолютное количество лимфоцитов}}$ [15];

Во время ультразвукового исследования легких (УЗИ) дополнительно выполнили линейные измерения длины, ширины и толщины селезенки в двух взаимно-перпендикулярных плоскостях. На осно-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп, M (SD).

Показатель, ед. изм.	Значения показателей в группах		p
	COVID-19, $n=45$	ОРВИ, $n=25$	
Возраст, лет	57,1±13,2	50,1±19,5	0,074
Масса тела, кг	81,5±19,6	77,6±17,8	0,413
Рост, см	170,4±7,9	168,8±9,5	0,427
Длительность болезни до госпитализации, сут	7,6±3,6	7,1±2,5	0,646
Гипертоническая болезнь, n (%)	27 (60)	10 (40)	0,108
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	19 (42,2)	11 (44)	0,871
Сахарный диабет, n (%)	5 (11,1)	2 (8)	0,688

вании полученных морфометрических данных произвели расчеты массы селезенки (M_c) и коэффициента массы селезенки (KMC) по методике Возгомент О. В. и соавт.

Расчет M_c провели по формуле:

$M_c = 0,34 \times L^2h$, где L — длина селезенки, h — толщина селезенки (в см);

Расчет KMC — по формуле: $1000 m / \text{масса тела}$ (в граммах), где m — масса селезенки [16].

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Нормальность выборок проверяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллефорса. Для количественных признаков, отличных от нормального распределения, определяли медиану (Me) и междуквартильный размах ($Q1$; $Q3$). Различия между двумя числовыми выборками, имеющие признаки негауссовского распределения, определяли при помощи критерия Манна–Уитни, а для сравнения связанных выборок использовали критерий Вилкоксона. Качественные данные анализировали путем вычисления доли (в процентах) каждого значения. Качественные признаки в группах сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Использовали двусторонний критерий (two-tailed p -value). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для анализа количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовали параметрический корреляционный метод Пирсона.

Результаты

Основные клинические характеристики обследованных представили в табл. 1.

По основным антропометрическим характеристикам, возрасту, длительности болезни до госпитализации, частоте хронических соматических заболеваний статистически значимых отличий между группами не выявили ($p > 0,05$). У всех пациентов соматические заболевания находились в стадии компенсации.

Характеристики иммунно-клеточного ответа представили на рис. 2.

При поступлении в стационар между группами установили статистически значимые от-

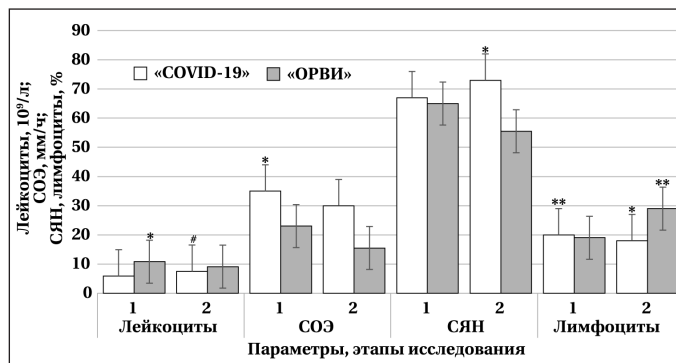


Рис. 2. Результаты исследования клеточного состава лейкоцитов и СОЭ.

Примечание. * — $p < 0,05$, статистически значимые отличия между группами; статистически значимые отличия на этапах исследования: # — $p < 0,05$, в группе «COVID-19»; ** — $p < 0,05$, в группе «ОРВИ». Этапы 1, 2 соответствуют 1-м и 5-м суткам лечения.

личия по двум показателям. Общее количество лейкоцитов было меньше, а СОЭ выше у пациентов в группе «COVID-19», чем в группе «ОРВИ» (соответственно $p < 0,001$; $p = 0,03$). Только в группе «COVID-19» у 14 (31%) пациентов при поступлении выявили лейкопению. Не установили различий между группами по количеству сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов ($p > 0,05$).

Через 5 сут от начала лечения в группе «COVID-19» общее количество лейкоцитов статистически значимо увеличилось с $5,9 \times 10^9/\text{л}$ до $7,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), остальные показатели практически не изменились. В группе «ОРВИ», по сравнению с 1-ми сут исследования, общее количество лейкоцитов и СОЭ несколько уменьшились ($p > 0,05$), произошло статистически значимое уменьшение сегментоядерных лейкоцитов ($p = 0,003$) и увеличение лимфоцитов ($p = 0,009$). При проведении межгруппового анализа установили, что к 5-м сут лечения процентное содержание сегментоядерных лейкоцитов в группе «COVID-19» стало больше, а лимфоцитов меньше, чем в группе «ОРВИ» (соответственно $p = 0,004$; $p = 0,039$).

Динамику ЛИ представили на рис. 3, а.

При поступлении в стационар медиана ЛИ в группе «COVID-19» составляла 0,29 [0,18; 0,51], в группе «ОРВИ» — 0,27 [0,15; 0,48], статистически значимых отличий не выявили ($p = 0,521$). Через 5 сут от начала лечения лейкоцитарный индекс

Таблица 2. Измеренные и расчетные морфометрические характеристики селезенки, $M (SD)$.

Показатель, ед. изм.	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	COVID-19, <i>n</i> =45	ОРВИ, <i>n</i> =25	
Длина селезенки, см	9,5±1,5*	10,9±1,5	<0,001
Толщина селезенки, см	3,9±0,9*	4,9±0,8	<0,001
Ширина селезенки, см	4,3±1,6*	5,8±1	<0,001
Масса селезенки, г	127,8±67,7*	204,3±81,6	<0,001
Коэффициент массы селезенки, КМС	1,6±0,9*	2,6±1,1	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p<0,05$, статистически значимые отличия между группами.

имел разнонаправленные изменения. В группе «COVID-19» он начал снижаться, его величина составляла 0,22 [0,16; 0,39] ($p=0,19$), а у пациентов группы «ОРВИ» — увеличился в 1,8 раза, по сравнению с 1-ми сут, и достиг величины 0,48 [0,29; 0,93] ($p=0,025$). К 5-м сут лечения ЛИ в группе «COVID-19» был статистически значимо ниже, чем в группе «ОРВИ» ($p=0,003$).

При поступлении в стационар медиана NLR в группе «COVID-19» составляла 3,7 [2,1; 6,5], в группе «ОРВИ» — 3,4 [1,9; 5,4], (рис. 3, *b*), статистически значимых отличий между группами не выявили ($p=0,945$). К 5-м сут лечения NLR менялся разнонаправленно. В группе «COVID-19» он повысился до 4,3 [2,5; 6,1], а в группе «ОРВИ» — снизился до 2,1 [0,9; 2,9], выявили статистически значимые межгрупповые отличия ($p=0,002$).

Результаты ультразвукового морфометрического исследования селезенки представили в табл. 2.

У пациентов группы «COVID-19», по сравнению с группой «ОРВИ», все линейные средние размеры селезенки (длина, толщина и ширина) были статистически значимо меньше ($p<0,001$). На основании полученных линейных размеров произвели расчеты массы и коэффициента массы селезенки. Расчетная масса селезенки у лиц группы «COVID-19» находилась в диапазоне от 52 до 138 г, в группе «ОРВИ» — от 166 до 377 г. Средние значения и массы селезенки, и КМС у пациентов группы «COVID-19» оказались в 1,6 раза меньше, чем у пациентов группы «ОРВИ» ($p<0,001$). Диаграмму размаха коэффициента массы селезенки представили на рис. 4, *a*. Таким образом, для пациентов группы «COVID-19» была характерна микроспления.

В предыдущей работе показали, что с помощью КМС можно детально оценить степень изменения размеров селезенки и ранжировать пациентов по этому признаку. Величина КМС менее 1,5 соответствует микросплении, диапазон от 1,6 до 3,9 — нормальному размеру селезенки и более 4 — является признаком спленомегалии [17].

Ранжировали пациентов обеих групп в зависимости от величины КМС (рис. 4, *b*). Установили, что в группе «COVID-19», по сравнению с группой «ОРВИ», статистически значимо чаще встречается микроспления, соответствующая

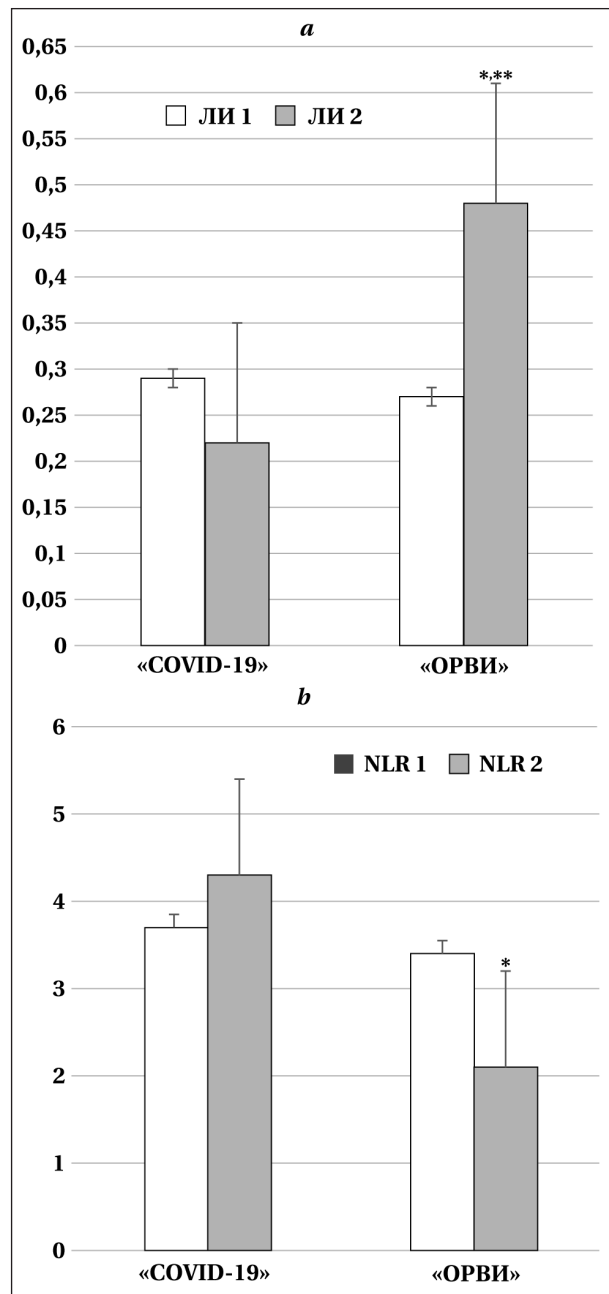


Рис. 3. Динамика лейкоцитарного индекса (*a*) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (NLR) (*b*) в процессе лечения.

Примечание. * — $p<0,05$, статистически значимые отличия между группами на 5-е сут; ** — $p<0,05$, статистически значимые отличия в группе «ОРВИ», по сравнению с 1-ми сут. 1, 2 — этапы исследования.

КМС менее 1,5 ($p<0,001$). Для 17 (37,8%) пациентов группы «COVID-19» было характерно уменьшение размеров селезенки, т. к. КМС на

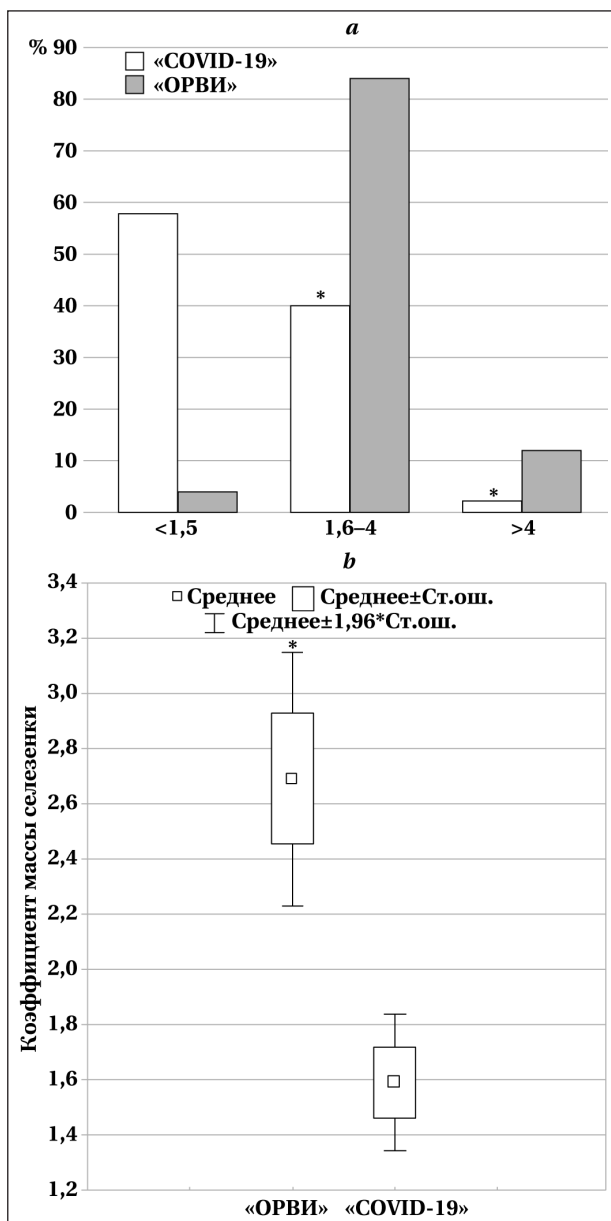


Рис. 4. Диаграмма размаха среднего коэффициента массы селезенки (а) и ранжирование пациентов по значению этого показателя (б).

Примечание. * — $p < 0,05$, статистически значимые отличия между группами.

ходился в диапазоне от 1,0 до 1,5, и в 9 (20%) случаях выявили критическую микросплению, соответствующую величине коэффициента менее 1,0. Нормальная величина селезенки, определяемая диапазоном от 1,6 до 3,9, была характерна для 18 (40%) пациентов группы «COVID-19» и 21 (84%) группы «ОРВИ». Данные отличия яв-

лялись статистически значимыми ($p < 0,001$). Начальные признаки спленомегалии выявили в 1 (2,2%) случае в группе «COVID-19» и в 3-х (12%) в группе «ОРВИ». Установленные отличия также являлись статистически значимыми ($p < 0,001$).

Только в группе «ОРВИ» установили прямую умеренную корреляцию между КМС и количеством лейкоцитов ($r = 0,588$; $p = 0,002$).

В группе «COVID-19» у 34 (75,6%) пациентов диагностировали средне-тяжелую форму течения болезни с развитием двусторонней интерстициальной пневмонии, в 10 (22,2%) наблюдениях — тяжелую форму и у 1 (2,2%) пациента отметили легкое течение по типу ОРВИ.

У всех пациентов группы «ОРВИ» отмечали среднюю степень тяжести заболевания.

Распределение пациентов по степени выраженности острой дыхательной недостаточности (ОДН) представили в табл. 3.

В группе «COVID-19» у 29 (64,4%) пациентов были признаки ОДН I степени или II–III степени. В группе «ОРВИ» признаков ОДН не было. Между группами установили статистически значимые различия по этому признаку ($p < 0,001$). Во всех случаях течение заболеваний было благоприятным, летальных исходов не регистрировали. Большинство пациентов обеих групп выписали домой. В группе «COVID-19» 6 (13,3%) больных нуждались в продолжении лечения, в связи с чем были переведены в другие стационары.

Обсуждение

Такие гематологические показатели, как количество лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ, в целом отражают функциональное состояние иммунной системы в ответ на развитие инфекционного процесса. Для коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наиболее характерны лейкопения и ускоренная СОЭ [18, 19]. Лимфоцитопения, увеличение содержания ферритина, фибриногена, Д-димера, тропонина, выявленные при госпитализации, считаются предикторами риска летальности [18, 20, 21].

Интегральные индексы могут помочь в более детальной оценке иммунологических сдвигов и служат прогностическими маркерами течения заболевания [22, 23]. ЛИ отражает состояние и баланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [24]. В остром периоде ЛИ сни-

Таблица 3. Выраженность дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, либо ОРВИ, и исходы.

Показатель, n (%)	Значения показателей в группах		p
	COVID-19, n=45	ОРВИ, n=25	
ОДН 0 степени	17 (37,7)*	25 (100)	<0,001
ОДН I степени	24 (53,3)*	0 (0)	<0,001
ОДН II–III степени	5 (11,1)	0 (0)	0,085
ОДН всего	29 (64,4)*	0 (0)	<0,001
Выписаны домой	39 (86,7)	25 (100)	0,06
Переведены в другой стационар	6 (13,3)	0 (0)	0,06

жался в обеих группах, что свидетельствовало о иммунодепрессивном состоянии. Менялся этот показатель в группах разнонаправленно. Если у пациентов с ОРВИ он нормализовался, т. е., появилась активная реакция на воспаление, то при COVID-19 ЛИ несколько уменьшился, следовательно течение заболевания сопровождалось дальнейшим угнетением иммунной системы.

Лимфоцитопения, повышение NLR позволяют прогнозировать тяжелое течение вирусной инфекции [18, 20, 24]. Увеличение NLR было характерно для пациентов в остром периоде как COVID-19, так и ОРВИ, но его дальнейшая динамика в группах различалась. Если у пациентов с ОРВИ он снижался, а затем нормализовался, то при COVID-19 происходил дальнейший рост NLR, что свидетельствовало о сохраняющемся дисбалансе иммунной системы, проявляющемся низкой активностью фагоцитарных реакций и доминированием роли специфической иммунологической защиты.

Посредством УЗИ установили, что патогномичным симптомом коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является уменьшение размеров селезенки, что соответствовало данным других исследований [25]. Согласно данным патологоанатомических и гистологических исследований, показано, что при коронавирусной инфекции объем и клеточный состав селезенки уменьшается, а белая пульпа атрофируется, в результате чего нарушается соотношение красной и белой пульпы [26, 27]. Значительно уменьшается также количество лимфоидных фолликулов или они вообще не определяются, но иногда обнаруживается инфильтрация нейтрофилов или рассеянные плазматические клетки. В отдельных случаях регистрируется пролиферация макрофагов и гемофагоцитарные явления. Также характерны некроз и апоптоз лимфоцитов, тромбоз артериол и инфаркт селезенки. Результаты иммуногистохимического исследования [22] показали, что уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов происходит в различной степени, а в лимфоидной ткани вокруг селезеночной артерии накапливаются CD20(+) — В-клетки. Количество CD3(+), CD4(+) и CD8(+) Т-лимфоцитов уменьшается, а CD68(+) -клеток увеличивается. В работе J. Gu и соавт. представлены результаты гистологического исследования тканей пациентов с ОРДС, вызванным вирусом SARS-CoV-2. Во всех случаях был выделен вирус в циркулирующих лимфоцитах и лимфоидных органах, а также обнаружена атрофия селезенки и лимфатических узлов [28]. Посмертно высокая вирусная нагрузка определяется в легких, затем в печени и селезенке, что приводит к ее значительному уменьшению [27].

Селезенка является одним из органов-мишеней для вируса SARS-CoV-2. В ней протекают активные процессы, обусловленные прямым воздействием вируса на все структуры органа, что приводит к значительному уменьшению популяции лимфоцитов и развитию острого иммунодефицитного состояния. Угнетение иммунной системы на ранней стадии заболевания может стать причиной острейшего течения болезни [26, 28, 29]. В связи с этим возникает необходимость ранней оценки морфометрических показателей селезенки с помощью различных методов лучевой диагностики.

А. Batur и соавт. с помощью компьютерной томографии показали, что помимо повреждения легких, в патологический процесс вовлекается и селезенка. Во время болезни происходит изменение ее структуры и уменьшение размера, степень которого не зависит от выраженности патологических изменений в легких. Наиболее значимое уменьшение селезенки наблюдается в первые 2 нед. коронавирусной инфекции [30], при этом число Хаунсфилда (денситометрический показатель) значимо не меняется, что свидетельствует о гетерогенных изменениях паренхимы органа. Выявленные изменения могут быть обусловлены возникшим клеточным дисбалансом, пролиферацией, ответом на гипоксию, возникновением некроза [31].

УЗИ, проведенное L. Xie и соавт. также показало, что при COVID-19 уменьшаются линейные размеры селезенки. У больных с коронавирусной инфекцией средняя длина селезенки составила $89,57 \pm 11,49$ мм, а в контрольной группе (здоровые) — $103,82 \pm 11,29$ мм, выявленные отличия являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Средняя толщина селезенки в группах наблюдения и контрольной составляла $29,97 \pm 4,04$ мм и $32,45 \pm 4,49$ мм, соответственно ($p < 0,001$), т. е. течение заболевания сопровождалось уменьшением размеров селезенки. Микроспленения ассоциирована со снижением количества Т-лимфоцитов [25].

В остром периоде COVID-19 на фоне системного нарушения гемостаза возможно развитие тромбоза селезеночных артерии и вены, приводящего к тотальной ишемии органа [32]. Морфология инфарктов селезенки, определяемая с помощью ультразвукового исследования, носит полиморфный характер. Они могут быть как классическими, клиновидными, так и округлыми, или неправильной формы. В стадии выздоровления новые инфаркты не возникают, но на месте имеющихся появляются фиброз, рубцевание, сохраняется уменьшение размера органа, что проявляется изменением эхографической картины селезенки [33]. Возможно формирование кист [34].

Течение COVID-19, по сравнению с ОРВИ, характеризуется высокой частотой развития двусторонней интерстициальной пневмонии, острой дыхательной недостаточности, что ассоциировано не только с прямым вирусным повреждением дыхательных структур, но и развитием иммунного дистресса, как одного из ранних проявлений формирования полиорганной недостаточности.

Ограничения исследования. На этапе планирования исследования не производили предварительный расчет репрезентативной выборки.

Литература

- Garibaldi B. T., Fiksel J., Muschelli J., Robinson M. L., Rouhizadeh M., Perin J., Schumock G., et al. Patient trajectories among persons hospitalized for COVID-19: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2021; 174 (1): 33–41. DOI: 10.7326/M20-3905. PMID: 32960645.
- Ramasamy S., Subbian S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34 (3): e00299–20. DOI: 10.1128/CMR.00299-20. PMID: 33980688.
- Caricchio R., Gallucci M., Dass C., Zhang X., Gallucci S., Fleece D., Bromberg M., Criner G. J. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323. PMID: 32978237.
- Fan E., Beitler J. R., Brochard L., Calfee CS., Ferguson N. D., Slutsky A. S., Brodie D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (8): 816–821. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30304-0. PMID: 32645311.
- Chen Y., Klein S. L., Garibaldi B. T., Li H., Wu C., Osevala N. M., Li T., et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021; 65: 101205. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205. PMID: 33137510.
- Lagunas-Rangel F. A., Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN-gamma ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1789–1790. DOI: 10.1002/jmv.25900. PMID: 32297995.
- Rommelink M., De Mendonça R., D'Haene N., De Clercq S., Verocq C., Lebrun L., Lavis P., et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24: 495. DOI: 10.1186/s13054-020-03218-5. PMID: 32787909.
- Wölfel R., Corman V. M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M. A., Niemeyer D., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581: 465–469. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x. PMID: 32235945.
- Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021; 184 (4): 861–880. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007. PMID: 33497610.
- Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Цейликман О. Б., Бубнов Н. В., Сеницкий А. И. Влияние триамцинолона ацетонида на распределение лейкоцитов в системе крови, мононуклеарную инфильтрацию печени и иммунореактивность при стрессовой сенсibilизации к гипоксии у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2005; 68 (1): 61–66. [Volchegorskiy I. A., Tseilikman V. E., Tseilikman O. B., Bubnov N. V., Sinitskiy A. I. Effect of triamcinolone acetonide on leukocyte distribution in the blood system, hepatic mononuclear infiltration and immunoreactivity during stress sensitization to hypoxia in rats. *Experimental and Clinical Pharmacology/Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2005; 68 (1): 61–66. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-1-61-66.
- Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. DOI: 10.1016/J.CLIM.2020.108393. PMID: 32222466.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X. PMID: 32085846.
- Yao X., Li T., He Z., Ping Y., Liu H., Yu S., Mou H., et al. A pathological report of three COVID-19 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49 (5): 411–417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. PMID: 32172546.
- Коваленко Л. А., Суходолова Г. Н. Интегральные гематологические индексы и иммунологические показатели при острых отравлениях у детей. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (5): 24–28. [Kovalenko L. A., Sukhodolova G. N. Integral Hematological indices and immunological parameters in acute poisoning in children. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2013; 9 (5): 24–28. (In Russ. and Eng.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-24.
- Carpio-Orantes L. D., García-Méndez S., Hernández-Hernández S. N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex.* 2020; 156 (6): 527–531. DOI: 10.24875/GMM.M21000480. PMID: 33877106.
- Возгомент О. В., Пыков М. И., Зайцева Н. В. Новые подходы к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей. *Ультразв. и функц. диагностика.* 2013; 6: 56–62. [Vozgoment O. V., Pykov M. I., Zaitseva N. V. Ultrasound assessment of spleen size in children. New approaches. *Ultrasound and Functional Diagnostics/Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika.* 2013; 6: 56–62. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 21482839.
- Перепелица С. А., Перминова Л. А., Степанян И. А., Захар Е. В. Морфометрическая характеристика селезенки при инфекционном мононуклеозе (ультразвуковое исследование). *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11 (3): 556–564. [Perepelitsa S. A., Perminova L. A., Stepanyan I. A., Zakhar E. V. Splenic morphometric characteristics in infectious mononucleosis (ultrasonic study). *Russian Journal of Infection and Immunity/Infektsiya i Immunitet.* 2021; 11 (3): 556–564. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-MCO-1481.
- Bohn M. K., Lippi G., Horvath A., Sethi S., Koch D., Ferrari M., Wang C.-B., et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1037–1052. DOI: 10.1515/cclm-2020-0722. PMID: 32459192.
- Xie J., Wang Q., Xu Y., Zhang T., Chen L., Zuo X., Liu J., et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease:

- a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10 (2): 1928–1949. DOI: 10.21037/apm-20-1863. PMID: 33548996.
20. Onur S. T., Altın S., Sokucu S. N., Fikri B. Y., Barça T., Bolat E., Toptaş M. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol*. 2021; 93 (3): 1672–1677. DOI: 10.1002/jmv.26543. PMID: 32965712.
 21. Бычинин М. В., Клыпа Т. В., Мандель И. А., Коршунов Д. И., Кольшикина Н. А., Джелиев Р. А. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов реанимационного профиля первой и второй волн пандемии COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (4): 5765. [Bychinin M. V., Klypa T. V., Mandel I. A., Korshunov D. I., Kolyshkina N. A., Dzheliev R. A. Clinical and laboratory characteristics of intensive care patients of the first and second waves of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (4): 5765. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202204157.
 22. Carpio-Orantes L. D., García-Méndez S., Hernández-Hernández S. N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex*. 2020; 156 (6): 527–531. DOI: 10.24875/GMM.M21000480. PMID: 33877106.
 23. Хаджиева М. Б., Грачева А. С., Еришов А. В., Чурсинова Ю. В., Степанов В. А., Авдейкина Л. С., Гребенчиков О. А., Бабкина А. С., Шабанов А. К., Тутельян А. В., Петриков С. С., Кузовлев А. Н. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. [Khadzhieva M. B., Gracheva A. S., Ershov A. V., Chursinova Y. V., Stepanov V. A., Avdeikina L. S., Grebenchikov O. A., Babkina A. S., Shabanov A. K., Tutelyan A. V., Petrikov S. S., Kuzovlev A. N. Biomarkers of air-blood barrier damage in COVID-19. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 16–31. (In Russ. and Eng.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-2-0.
 24. Зайченко А. В., Мищенко О. Я., Шарифов Х. Ш., Кошевая Е. Ю., Халева Е. Л. Влияние экстракта из листьев персика обыкновенного на состояние иммунологической реактивности крыс при хроническом иммобилизационном стрессе. *Вестник фармации*. 2019; 85 (3): 102–108. [Zajchenko A. V., Mishchenko O. Ya., Sharifov H. Sh., Koshevaya E. Yu., Haleeva E. L. Effect of ordinary peach leaves extract on the immunological reactivity of rats under chronic immobilization stress. *Bulletin of Pharmacy/Vestnik Farmacii*. 2019; 85 (3): 102–108. (In Russ.)].
 25. Xie L., Lin Y., Deng Y., Lei B. The effect of SARS-CoV-2 on the spleen and T lymphocytes. *Viral Immunol*. 2021; 34 (6): 416–420. DOI: 10.1089/vim.2020.0320. PMID: 33902347.
 26. Xu X., Chang X. N., Pan H. X., Su H., Huang B., Yang M., Luo D. J., et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49 (96): 576–582. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278. PMID: 32340089.
 27. Brook O. R., Piper K. G., Mercado N. B., Gebre M. S., Barouch D. H., Busman-Sahay K., Starke C. E., et al. Feasibility and safety of ultrasound-guided minimally invasive autopsy in COVID-19 patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2021; 46 (93): 1263–1271. DOI: 10.1007/s00261-020-02753-7. PMID: 32939636.
 28. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005; 202 (3): 415–424. DOI: 10.1084/jem.20050828. PMID: 16043521.
 29. Матюшков Н. С., Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Боярков А. В., Казаков Д. Н., Костин Д. М., Средняков А. В., с соавт. Респираторная поддержка у пациентов с COVID-19. Опыт инфекционного госпиталя в Коммунарке: одноцентровое ретроспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2021; 3: 47–60. [Matiushkov N. S., Tyurin I. N., Avdeikin S. N., Boyarkov A. V., Kazakov D. N., Kostin D. M., Srednyakov A. V., et al. Respiratory support in COVID-19 patients in Kommunarka hospital: a single-centered, retrospective study. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im. A. I. Saltanova*. 2021; 3: 47–60. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-47-60.
 30. Batur A., Kılıncı A., Ateş F., Demir N. A., Ergün R. Evaluation of systemic involvement of Coronavirus disease 2019 through spleen; size and texture analysis. *Turk J Med Sci*. 2021; 51 (3): 972–980. DOI: 10.3906/sag-2009-270. PMID: 33421971.
 31. Ganeshan B., Goh V., Mandeville H. C., Ng Q. S., Hoskin P. J., Miles K. A. CT of non-small cell lung cancer: histopathological correlates for texture parameters. *Radiology*. 2013; 266: 326–336. DOI: 10.1148/radiol.12112428. PMID: 23169792.
 32. Vidali S., Morosetti D., Granai A. V., Legramante J. M., Buonomo O. C., Argirò R. Splenoportal-mesenteric axis thrombosis and splenic artery occlusion as initial presentations of COVID-19 disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (3): 1680–1683. DOI: 10.26355/eurrev_202102_24879. PMID: 33629338.
 33. Boraschi P., Giugliano L., Mercogliano G., Donati F., Romano S., Neri E. Abdominal and gastrointestinal manifestations in COVID-19 patients: is imaging useful? *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (26): 4143–4159. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.4143. PMID: 34326615.
 34. Balcar I., Seltzer S. E., Davis S., Geller S. CT patterns of splenic infarction: a clinical and experimental study. *Radiology*. 1984; 151 (3): 723–729. DOI: 10.1148/radiology.151.3.671873. PMID: 6718733.

Поступила 14.05.2023
Принята 28.11.2023