

СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) ПОСЛЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ

Мисирова И.А.¹, Борукаева И.Х.¹, Карданов М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Перенесенная коронавирусная инфекция и ее лечение привело к нарушению иммунологического статуса пациентов, вызванного высокими дозами глюкокортикостероидов и действием самого вируса. Трудности в лечении постковидного синдрома привели к необходимости поиска немедикаментозного воздействия на пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. С этой целью использовалась нормобарическая интервальная гипокситерапия в реабилитации пациентов после коронавирусной инфекции. Адаптация к гипоксии в курсе гипокситерапии привела к достоверному ($p < 0,05$) увеличению медианы общего количества Т-лимфоцитов CD3+, Т-лимфоцитов CD4+, Т-лимфоцитов CD8+, В-лимфоцитов. Об улучшении иммунного статуса свидетельствовала нормализация иммунорегуляторного индекса и достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня иммуноглобулинов А и G, что повысило устойчивость организма к повторному инфицированию. Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение иммуноглобулинов Е в крови привело к уменьшению сенсибилизации организма. После интервальной гипокситерапии отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) и повышение противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в крови, что свидетельствовало об активации саногенетических механизмов и повышении противовоспалительной защиты. Курс гипокситерапии привел к снижению содержания ферритина в крови, что было связано с уменьшением содержания интерлейкинов в крови в результате стихания воспалительного процесса в организме. Интервальная гипокситерапия оказалась эффективным методом воздействия на иммунологическую реактивность пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Результаты проведенных исследований могут служить основанием для использования интервальной нормобарической гипокситерапии в реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, интервальная нормобарическая гипокситерапия, реабилитация пациентов, иммунологический статус, цитокины.

IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) AFTER INTERVAL HYPOXIC THERAPY

Misirova I.A.¹, Borukaeva I.Kh.¹, Kardanov M.A.¹

¹Kabardino-Balkarian State University named after HM. Berbekova, Nalchik, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Transmitted coronavirus infection and its treatment led to a violation of the immunological status of patients caused by high doses of glucocorticosteroids and the action of the virus itself. Difficulties in the treatment of post-coronavirus syndrome led to the need to find a non-drug effect on patients after coronavirus infection. For this purpose, normobaric interval hypoxia therapy was used in the rehabilitation of patients after coronavirus infection. Adaptation to hypoxia in a course of hypoxic therapy led to a significant ($p < 0,05$) increase in the median number of total CD3+ T-lymphocytes, CD4+ T-lymphocytes, CD8+ T-lymphocytes, B-lymphocytes. Improvement of the immune status was evidenced by normalization of the immunoregulatory index and a reliable ($p < 0,01$) increase in the level of immunoglobulins A and G, which increased the resistance of the body to reinfection. Statistically significant ($p < 0,05$) decrease of immunoglobulin E in the blood resulted in decreased sensitization of the organism. After interval hypoxotherapy there was a significant ($p < 0,05$) decrease of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) and increase of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in the blood, indicating the activation of sanogenetic mechanisms and increase of anti-inflammatory protection. A course of hypoxotherapy led to a decrease in ferritin in the blood, which was associated with a decrease in the content of interleukins in the blood as a result of the subsiding of the inflammatory process in the body. Interval hypoxotherapy proved to be an effective method of influencing the immunological reactivity of patients after a COVID-19 coronavirus infection. The results of the studies can serve as a basis for the use of interval normobaric hypoxotherapy in the rehabilitation of patients after COVID-19 coronavirus infection.

Keywords: COVID-19 coronavirus infection, interval normobaric hypoxic therapy, patient rehabilitation, immunological status, cytokines.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, стремительно ворвавшись в нашу жизнь, перевернула представление людей о стабильности и уверенности в завтрашнем дне. Несмотря на выздоровление, после перенесенной коронавирусной инфекции у больных сохраняются различные нарушения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, свертывающей, нервной систем [1; 2]. В реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 практическое здравоохранение столкнулось со множеством проблем, несмотря на постоянно обновляемые рекомендации по лечению и профилактике новой коронавирусной инфекции [3-5]. В первую очередь это коснулось нарушений со стороны иммунологического статуса, так как в начале эпидемии коронавирусной инфекции отмечалось неконтролируемое применение системных глюкокортикостероидов, которое привело к изменениям иммунологической реактивности у пациентов, сохраняющимся даже через месяцы после выздоровления [6; 7]. Все это привело к необходимости поиска эффективных немедикаментозных способов реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. Одним из таких методов является адаптация к гипоксии в курсе нормобарической интервальной гипокситерапии (ИГТ), которая применяется в лечении различных хронических заболеваний [8; 9]. Учитывая системное воздействие гипокситерапии на организм и активацию компенсаторно-адаптационных механизмов со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, кроветворной систем [10-12], было решено использовать нормобарическую интервальную гипокситерапию для улучшения иммунологической реактивности пациентов после коронавирусной инфекции.

Цель исследования: выявить влияние нормобарической интервальной гипокситерапии на иммунологический статус пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 средней степени тяжести.

Материал и методы исследования. Обследование и интервальную гипокситерапию пациенты получили на базе Университетской клиники Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова. В исследование были включены 85 пациентов 45-59 лет после перенесенной коронавирусной инфекции средней степени тяжести (через 30 дней после выздоровления). При КТ-исследовании выявлялись признаки поражения легочной ткани КТ-1. Контрольная группа состояла из сопоставимых по возрасту и полу практически здоровых лиц (70 лиц 45-59 лет), не переболевших коронавирусной инфекцией. Группа сравнения была представлена 60 пациентами после коронавирусной инфекции COVID-19, которые прошли стандартную реабилитацию после коронавирусной инфекции COVID-19 без интервальной гипокситерапии.

Определение количества лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии на аппарате XN-9000, Sysmex (Япония), иммуноглобулинов А, М, G

методом иммунотурбидиметрии на аппарате Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцария), содержание иммуноглобулинов E и цитокинов (IL-1 β , IL -2, IL -4, IL -6, IL -8, IL -10, TNF- α ,) в крови электрохемилюминесцентным иммуноанализом на аппарате Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцария).

Гипоксическое воздействие осуществляли при помощи установки для гипокситерапии «Гипо-Окси» фирмы Oxytterra (Россия), которая генерировала гипоксическую смесь с различным содержанием кислорода. Гипокситерапия проводилась в режиме гипоксигипероксия, включающем чередование 5-минутных гипоксических воздействий с 5-минутными гипероксическими (30% O₂). Всем больным для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии и переносимости гипоксических смесей проводился гипоксический тест, после которого подбиралось оптимальное содержание кислорода в гипоксической смеси, определялась длительность гипоксических воздействий и количество процедур. Обычно курс гипокситерапии составлял 15 дней.

При выполнении статистической обработки полученных результатов использовались электронные программы Microsoft Excel и статистические пакеты программ MedStat. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием современных статистических методов. Анализ статистически значимых и незначимых различий средних показателей между различными выборками осуществлялся с применением t-критерия Стьюдента для парных измерений. Для оценки достоверности межгрупповых различий применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Все численные данные в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего $M \pm m$, а при непараметрическом характере распределения величин – в виде медианы с указанием 25-го и 75-го квартилей [медиана (25^й-75^й – квартиль)]. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$ [13].

Были соблюдены этические принципы, пациенты были информированы о методике проведения интервальной гипокситерапии, после чего было получено согласие на обследование и лечение.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования иммунологической реактивности позволили выявить изменения со стороны клеточного иммунитета, проявляющиеся в снижении количества Т-лимфоцитов CD3⁺, уровня Т-хелперов CD4⁺, Т-лимфоцитов CD8⁺, что привело к нарушению гуморального и клеточного звена иммунитета. Количество В-лимфоцитов не было достоверно изменено (табл. 1).

Таблица 1

Показатели иммунного статуса пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции [медиана (25% - 75% квартиль)]

Содержание в крови, %	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=70)
Т-лимфоциты, CD 3+, %	48,6 (36,3-58,5)*	56,3 (48,2-61,5)
Т-лимфоциты CD 4+, %	31,4 (21,5-43,8)*	40,5 (31,5-50,2)
Т-лимфоциты CD 8+, %	11,7 (9,5-14,4)*	18,5 (15,8-25,3)
В-лимфоциты CD 22+, %	19,6 (12,7-24,2)	18,1 (12,6-25,9)
ИРИ (усл. ед.)	2,71 (2,45-2,91)	2,13 (1,95-2,42)
IgA, г/л	0,88 (0,67-0,98)	1,06 (0,42-1,21)
IgM, г/л	1,16 (0,65-2,57)*	1,75 (1,06-1,96)
IgG, г/л	6,31 (5,71-9,55)*	8,52 (6,74-13,36)
IgE, МЕ/л	97,43 (78,7-121,5)*	64,64 (43,86-73,75)
ЦИК (усл. ед.)	99,57 (86,4-116,5)*	91,2 (82,4-99,5)

* - $p < 0,05$ - достоверные отличия с показателями контрольной группы.

Отмечалось достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня иммуноглобулинов А, М, G. Снижение уровня иммуноглобулинов А привело к подавлению резистентности к различным инфекциям.

Полученные результаты исследования содержания иммуноглобулинов E заключались в достоверном ($p < 0,05$) увеличении содержания общего иммуноглобулина E, что свидетельствовало о повышенной сенсibilизации пациентов. Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) возрастание циркулирующих иммунных комплексов и иммунорегуляторного индекса.

Снижение содержания Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов CD4+, уровня иммуноглобулинов А и увеличение содержания иммуноглобулинов E и циркулирующих иммунных комплексов привело к изменению иммунологического статуса у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

При изучении цитокинового профиля крови у пациентов после коронавирусной инфекции было выявлено его изменение, также свидетельствующее о сохранении воспалительного процесса (табл. 2)

Таблица 2

Цитокиновый профиль крови у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=70)
IL-1 β , пг/мл	8,75 \pm 0,27*	5,23 \pm 0,45

IL-2, пг/мл	5,74±0,09*	3,15±0,11
IL-4, пг/мл	2,04±0,37*	3,6±0,41
IL-6, пг/мл	6,71±0,10*	2,32±0,19
IL-8, пг/мл	7,63±0,25*	5,85±0,34
IL-10, пг/мл	4,03±0,16*	8,14±0,16
TNF-α, пг/мл	14,73±0,41*	9,15±0,71

* - $p < 0,05$ - достоверные отличия с показателями контрольной группы.

Выявленное достоверное увеличение провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α), на фоне статистически значимого ($p < 0,05$) снижения концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), способствовало поддержанию воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

Содержание ферритина в крови у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции составляло 128,42±3,63 мкг/л (у контрольной группы 75,83±2,38 мкг/л). Повышение ферритина в крови после перенесенной коронавирусной инфекции, по-видимому, было связано с увеличенным содержанием провоспалительных цитокинов, которые индуцировали секрецию ферритина, несмотря на период реконвалесценции, что еще раз подтверждало сохранение воспалительного процесса у пациентов после коронавирусной инфекции средней степени тяжести.

Большинство пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 средней степени тяжести получали терапию глюкокортикоидами (32 мг дексаметазона в сутки) во время заболевания, что привело к нарушению иммунологической реактивности, выявленному при обследовании пациентов до курса гипокситерапии. Поэтому возникла идея использования интервальной гипокситерапии для нормализации иммунологического статуса пациентов после коронавирусной инфекции.

После интервальной гипокситерапии отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение медианы общего количества Т-лимфоцитов CD3+ на 12,15±0,01%, Т-хелперов на 16,27±0,01% ($p < 0,05$), Т-лимфоцитов CD8+ на 42,92±2,06%, В-лимфоцитов на 12,88±0,01%. В группе сравнения статистически значимых изменений выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3

**Иммунологические показатели у пациентов после интервальной гипокситерапии
[медиана (25%-75% квартиль)]**

Содержание	Основная группа (n=85)	Группа сравнения (n=60)
------------	------------------------	-------------------------

клеток	До ИГТ	После ИГТ	До реабилитации	После реабилитации
Т-лимфоциты, CD 3+, %	49,3 (38,4-57,7)	59,3 (37,5-67,1)*	49,3 (38,4-57,7)	50,7 (39,5-59,8)
Т-лимфоциты CD 4+, %	32,5 (20,5-48,1)	40,3 (27,4-48,7)**	32,5 (20,5-48,1)	33,7 (25,2-45,2)
Т-лимфоциты CD 8+, %	11,9 (9,7-15,6)	22,8 (14,7-28,5)**	11,5 (9,7-15,6)	11,9 (9,7-15,6)
В-лимфоциты CD 22+, %	19,8 (12,4-21,5)	22,7 (17,5-30,1)*	19,4 (12,4-24,3)	20,1 (12,6-26,2)
ИРИ (усл. ед.)	2,73 (2,45-2,93)	1,77 (1,83-1,91)**	2,82 (2,45-2,99)	2,83 (2,45-2,93)
IgA, г/л	0,79 (0,61-0,87)	1,39 (1,14-1,45)*	0,81 (0,62-0,89)	0,83 (0,58-1,05)
IgM, г/л	1,13 (0,52-2,15)	1,19 (0,71-1,54)	1,15 (0,57-2,45)	1,18 (0,45-2,85)
IgG, г/л	6,53 (6,21-8,43)	9,64 (6,32-12,68)*	6,58 (6,11-9,55)	6,67 (6,25-9,05)
IgE, МЕ/л	364,33 (318,4-455,5)	307,45 (278,5-381,6)*	374,52 (315,4-448,5)	370,35 (320,64-442,7)
ЦИК (усл. ед.)	97,43 (91,5-98,2)	82,52 (76,6-92,4)**	99,57 (91,5-99,98)	98,65 (91,5-98,2)

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - достоверные отличия с показателями до курса гипокситерапии.

Об улучшении иммунного статуса свидетельствовала нормализация иммунорегуляторного индекса и достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня иммуноглобулинов А и G, что повышало устойчивость организма к повторному инфицированию. Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение иммуноглобулинов Е в крови свидетельствовало о снижении сенсibilизации организма.

После интервальной гипокситерапии отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) и повышение противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в крови, что свидетельствовало об активации саногенетических механизмов и повышении противовоспалительной защиты. В группе сравнения достоверных изменений не наблюдалось (табл. 4).

Таблица 4

Цитокиновый профиль крови у пациентов после интервальной гипокситерапии (M \pm m)

Содержание клеток	Основная группа (n=85)		Группа сравнения (n=60)	
	До ИГТ	После ИГТ	До реабилитации	После реабилитации
IL-1 β , пг/мл	8,75 \pm 0,27	3,86 \pm 0,14**	8,87 \pm 0,27	7,85 \pm 0,24

IL-2, пг/мл	5,74±0,09	4,32±0,54*	5,42±0,37	5,23±0,62
IL-4, пг/мл	2,04±0,37	5,83±1,23*	3,14±0,73	3,45±1,18
IL-6, пг/мл	5,71±0,10	3,62±0,66*	7,98±0,33	7,01±0,73
IL-8, пг/мл	7,63±0,25	4,73±0,38*	6,21±0,31	6,65±0,53
IL-10, пг/мл	4,03±0,16	8,63±0,11*	4,84±0,23	5,01±0,12
TNF-α, пг/мл	12,73±0,41	9,71±1,25*	12,63±0,53	12,84±0,69
Ферритин крови, мкг/л	128,42±3,63	110,53±2,85*	128,42±3,63	126,07±3,16

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - достоверные отличия с показателями до лечения.

Курс гипокситерапии привел к снижению содержания ферритина в крови на $15,18 \pm 0,24\%$, что свидетельствовало об уменьшении воспалительного процесса в организме пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Заключение. Интервальная гипокситерапия оказалась эффективным методом воздействия на иммунологическую реактивность пациентов после коронавирусной инфекции COVID-19. Достоверное увеличение содержания лимфоцитов различных популяций привело к нормализации клеточного и гуморального звена иммунитета. Снижение содержания иммуноглобулинов Е явилось важным результатом гипокситерапии и свидетельствовало об уменьшении сенсibilизации пациентов. На стихание воспалительного процесса в организме после коронавирусной инфекции указывала нормализация цитокинового профиля крови в результате снижения «ответа острой фазы». Повышение содержания противовоспалительных интерлейкинов свидетельствовало об активации саногенетических механизмов, что, наряду с уменьшением содержания провоспалительных цитокинов, привело к подавлению воспалительного процесса. Результаты проведенных исследований могут служить основанием для использования интервальной нормобарической гипокситерапии в реабилитации пациентов после коронавирусной инфекции COVID-19.

Список литературы

1. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. №8. С. 3-8. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.
2. Хамитов Р.Ф., Андреева Е.Н., Хайруллина А.Р., Федотов В.Д. Обоснование лечения и возможные исходы тяжёлого COVID-19 // Казанский медицинский журнал. 2021. №6. С. 934-939. DOI: 10.17816/KMJ2021-934.
3. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые

нарушения (обзор литературы) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. № 19(3). С.90-98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.

4. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. № 11(1). С.7-20. DOI: 10.17816/clinpract26339.

5. Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения // Re-health journal. 2021. № 4. С.61-65.

6. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Temirzhanova F.Kh., Yusupova M.M. COVID-19: observations on standard treatment algorithms // Medical Immunology (Russia). 2021. E.23. No. 4. P. 909-914. DOI: 10.15789/1563-0625-COO-2265.

7. Лобов А.В., Иванова П.И., Погодина Е.А., Казей В.И., Максимова Е.Д., Шубина И.Ж. Оценка клеточного звена иммунитета при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Российский биотерапевтический журнал. 2021. №4. С. 10-17. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-10-17.

8. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Шхагумов К.Ю. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. № 2. С.27-32. DOI: 10.17116/kurort20199602127.

9. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Рагимбекова М.Р. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в лечении пациентов ишемической болезнью сердца // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96. № 2-2. С.44.

10. Коркушко О.В, Шатило В.Б., Ищук В.А. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца // Успехи геронтологии. 2010. Т. 23. № 3. С. 476-482.

11. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003. 250 с.

12. Родионов Е.О. Использование интервальной гипокситерапии при медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-COV-2 (COVID-19) // Современная организация лекарственного обеспечения. 2021. №1. С.77-80.

13. Золотов И.А. Методологические основы статистического исследования в области здравоохранения // Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. 2013. № 2. С.14-17.