

Длительное наблюдение течения инфекции Covid-19 у пациентки с аллергическим ринитом и конъюнктивитом

Е.Ф. Мацко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Long-term follow up of the course of Covid-19 infection in a patient with allergic rhinitis and conjunctivitis

E.F. Matsko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

В статье представлены данные этиологии и патогенеза инфекции Covid-19. Описана краткая клиническая характеристика поражений различных органов и систем. Представлен клинический случай течения коронавирусной инфекции у врача с аллергическим ринитом и конъюнктивитом при длительном наблюдении.

Ключевые слова

Covid-19, SARS-CoV-2, аллергический ринит, конъюнктивит.

Summary

The article presents data on the etiology and pathogenesis of Covid-19. The clinical characteristics of damage to various organs and systems are described. Presented is a clinical case of Covid-19 in a doctor with allergic rhinitis and conjunctivitis during long-term observation.

Keywords

Covid-19, SARS-CoV-2, allergic rhinitis, conjunctivitis.

Этиология, патогенез Covid-19

Возбудителем коронавирусной инфекции (Covid-19) является одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2), относящийся к роду Betacoronavirus, семейству Coronaviridae [1]. Вирус имеет характерную структуру: вирион с булавовидными шипами, напоминающий солнечную корону. В структуру вируса входят спайковый (S-шип), мембранный (M), оболочечный (E) и нуклеокапсидный (N) белки, обладающие высокой иммуногенностью [2]. Геном SARS-CoV-2 составляет от 26 до 32 килобаз, диаметр вириона – 80-120 нм.

Основной путь поступления SARS-CoV-2 в организм – ингаляционный, через выделяемые капли инфицированной слюны, носовой жидкости. Передача вируса может произойти в замкнутом пространстве без прямого контакта с инфицированным человеком, так как взвесь выделенных частиц может оставаться в воздухе [3, 4].

Инфицирование SARS-CoV-2 может происходить после контакта с загрязненными поверхностями и предметами. Сообщается, что коронавирус активен до 72 часов на пластике и нержавеющей стали, более 4 часов на медных изделиях и до 24 часов на картонных материалах [5]. SARS-CoV-2 жизнеспособен в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH4 и pH11). При температуре +4°C коронавирус активен более 14 дней. При нагревании до 37°C вирус погибает в течение 1 дня, при 56°C – в течение 45 минут, при 70°C – в течение 5 минут. SARS-CoV-2 чувствителен к воздействию ультрафиолета и дезинфицирующих средств в рабочей концентрации.

Прикосновение загрязненными руками ко рту, глазам, носу увеличивает риск инфицирования. Ранее показано, что испражнения также могут быть источником SARS-CoV-2 [6].

Вирус проникает в клетку при помощи рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2

типа, активно экспрессирующихся на эпителиальных клетках дыхательной и сердечно-сосудистой систем, тонкого кишечника и почек [7, 8, 9]. Проникновение вируса в клетки осуществляется при помощи мембрано-связанной сериновой протеазы 2 типа [8]. Протеаза разрезает спайковый белок S на фрагменты, что способствует слиянию мембраны вируса и клетки-мишени. Одним из рецепторов для SARS-CoV-2 является белок бацигин (CD147) – внеклеточная металлопротеиназа матрикса. Бацигин экспрессируется на поверхности эпителия дыхательных путей, почек, эритроцитов и лейкоцитов [10]. Следует отметить, что CD147 является ключевым рецептором на эритроцитах для малярийного плазмодия [11].

При первичном внедрении SARS-CoV-2 взаимодействует с паттерн-распознающими рецепторами, примером которых являются толл-подобные рецепторы, ген-I-подобные рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой, и нуклеотид-связывающие рецепторы [12]. Наблюдается активация транскрипционного белка NF- κ B в эпителиальных клетках и различных инфламасом в макрофагах и дендритных клетках [13]. Далее происходит активация моноцитов, натуральных киллеров, нейтрофилов и других клеток врожденного иммунитета. Результатом взаимодействия SARS-CoV-2 и паттерн-распознающих рецепторов является фагоцитоз, сопровождающийся активным синтезом провоспалительных цитокинов.

При тяжелом течении Covid-19 наблюдается нарушение регуляции системы иммунитета, проявляющееся неконтролируемой секрецией цитокинов или «цитокиновым штормом» [14]. Важную роль в развитии «цитокинового шторма» имеют различные цитокины и хемокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ6-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ -индуцируемый белок 10 (ИФН γ -10), ИФН- α и ИФН- β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВВ1 α), а также маркеры воспаления (С-реактивный белок, ферритин) [15, 16].

Важным эффектом действия цитокинов, в частности, ИФН является снижение экспрессии главного комплекса гистосовместимости I класса на мембранах инфицированных клеток, что приводит к нарушению репликации SARS-CoV-2. В

связи с этим происходит активация натуральных киллеров (НК), активно лизирующих зараженные клетки при помощи перфорин-гранзимных белков либо путем антителозависимой клеточной цитотоксичности [17,18].

В развитии адаптивного иммунного ответа важную роль имеют макрофаги и дендритные клетки. Эти клетки презентуют вирусные пептиды наивным лимфоцитам [19]. ИФН-1 стимулирует пролиферацию CD8+лимфоцитов, способствует дифференцировке В-лимфоцитов и продукции антител [20]. Следует учитывать способность коронавируса индуцировать выработку ИЛ-6 и ИЛ-8 макрофагами и дендритными клетками, что ингибирует активацию наивных Т-лимфоцитов [21].

Показано выраженное снижение общего количества Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов и НК у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Снижение уровня НК связывают с повышенной экспрессией ингибирующего лектинового рецептора NKG2A и рецептора запрограммированной смерти-1 (PD-1) [22, 23]. Снижение активации и пролиферативной способности лимфоцитов может быть связано с низкой экспрессией костимулирующих рецепторов (CD28) [24].

Активация В-клеточного гуморального звена сопровождается секрецией антител к белкам SARS-CoV-2. Средний срок появления IgA и IgM составляет приблизительно 5 дней (от 2 до 6 дней) и 14 дней для IgG (от 10 до 18 дней) от начала симптомов [25]. Следует учитывать, что у пациентов с пневмонией антитела к коронавирусу обнаруживались раньше, чем у пациентов с легкими формами COVID-19 [26]. Положительные тесты на антитела были получены через неделю после появления первых симптомов только у 30% людей с COVID-19. Точность увеличивалась на 2 неделе (70%) и 3-й неделе после начала клинических проявлений (90%) [26].

Ранее показано, что антитела к коронавирусу сохранялись в течение 35 дней после выздоровления. В других работах представлены данные о сохранении адаптивного иммунитета до 4-х месяцев после излечения [27]. Таким образом, оценка иммунного статуса после выздоровления требует дальнейших исследований.

Клинические признаки инфекции Covid-19

У большинства пациентов с COVID-19 первичными симптомами являются лихорадка, кашель, миалгия и общая слабость, снижение или потеря обоняния [28]. Клиническая картина бо-

лезни полиморфна, ниже представлено описание поражений различных органов и систем.

Дыхательная система

Одним из симптомов инфекции является одышка, развивающаяся примерно через 5-8 дней от начала клинических проявлений. В большинстве случаев ей сопутствует сухой малопродуктивный кашель. Характерным поражением дыхательной системы является двусторонняя полисегментарная пневмония, проявляющаяся интерстициальным воспалением легочной ткани (эффект «матового стекла» на компьютерной томографии) [29].

Клеткой-мишенью SARS-CoV-2 являются пневмоциты 1 и 2 типа. Эти клетки осуществляют газообмен между альвеолами и кровью легочных капилляров, синтез и секрецию сурфактанта, который сохраняет стабильную структуру альвеол [30].

У 3-4% пациентов с COVID-19 развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). ОРДС - угрожающая жизни, тяжёлая форма острой дыхательной недостаточности, приводящая в 40% случаев к летальному исходу [31].

При микроскопическом исследовании обнаруживается интраальвеолярный отек с примесью в отечной жидкости эритроцитов, макрофагов, слущенных альвеоцитов, единичных нейтрофилов, лимфоцитов и плазмочитов. Вирус SARS-CoV-2 выявляется в реснитчатых клетках бронхов, эпителии бронхиол, в альвеолоцитах и макрофагах, а также в эндотелии легочных сосудов [32].

Нервная система

Неврологические нарушения были зарегистрированы в 36,4-67% пациентов с COVID-19 [33]. Воздействие коронавируса на нервную систему подтверждается обнаружением частиц вириона в биоптатах головного и спинного мозга [34]. Наличие гиперкоагуляции способствует увеличению времени контакта белков SARS-CoV-2 с эндотелием сосудов головного и спинного мозга. Эндотелий капилляров имеет рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 типа, которые позволяют частицам вириона проходить через эндотелиальную выстилку менингеальной оболочки и попадать в мозг. Затем в мозге вирион взаимодействует с клетками нейроглии и вызывают повреждение нейронов. SARS-CoV-2 может проникать в мозг через обонятельный путь, это проявляется снижением или отсутствием обоняния у пациентов с COVID-19 [35].

В недавнем исследовании из 214 госпитализированных пациентов с COVID-19 из Ухани (Китай) 78 пациентов (36,4%) имели головокружение, головные боли, нарушение вкуса и обоняния, а также острое нарушение сознания [36]. Получены данные возникновения и более тяжелых психических нарушений, таких как депрессия (29%), тревожность (34%) и посттравматическое стрессовое расстройство (34%) [37].

Сердечно-сосудистая система

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, различные патологии коронарных сосудов являются основными факторами риска, обуславливающие высокую смертность от COVID-19 [38].

Наиболее частыми осложнениями являются аритмии и инфаркт миокарда. Нарушение частоты сердечных сокращений встречается примерно в 6-7% пациентов с COVID-19 [39]. Наиболее частым проявлением является синусовая тахикардия [40].

У пациентов с COVID-19 диагностируется инфаркт миокарда с и без подъема сегмента ST. Кардиогенный шок является наиболее тяжелым осложнением COVID-19. Отмечено повышение уровня тропонина и мозгового натрийуретического гормона у пациентов в терминальной стадии COVID-19 [40]. В исследованиях предложено использовать уровень тропонина как прогностический признак развития аритмии, а также потребности в искусственной вентиляции легких. Повышенные уровни D-димера, ИЛ-6, ферритина и лактатдегидрогеназы определены маркерами «цитокинового шторма» при COVID-19 [40].

Описана предрасположенность пациентов с застойной сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и ожирением к развитию различных коагулопатий [41]. У 184 пациентов с тяжелой формой пневмонии COVID-19 регистрировались тромбозы глубоких вен, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочных артерий, а также системная артериальная и венозная тромбоэмболия [42]. Считается, что «цитокиновый шторм» и повышенный уровень D-димера – главные маркеры нарушений свертываемости крови у пациентов с COVID-19 [42].

Печень, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и почки

При развитии инфекции COVID-19 наблюдается сочетанное поражение ЖКТ и печени. У 10% пациентов, инфицированных COVID-19,

наблюдается тошнота, рвота, боль в животе и диарея, потеря аппетита. Изменение уровня печеночных ферментов выявлялось в 15-20% случаев [43]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 выявлены повышенные уровни аминотрансфераз и билирубина, по сравнению с пациентами с легким течением болезни [43].

Поражение почек чаще наблюдается при полиорганной недостаточности. Основными проявлениями являются протеинурия, гематурия и острая почечная недостаточность. Отмечено, что коронавирус поражает подоциты и канальцевые эпителиальные клетки [44]. Показано, что у 27% пациентов, пожилого возраста с наличием артериальной гипертензии и сердечной недостаточностью развивалась острая почечная недостаточность [45]. При гистологическом исследовании биоптатов почек имелись явления тубулярного некроза и инфильтрация тканей лимфоцитами и макрофагами. Также в почках обнаруживались частицы вируса SARS-CoV-2, что говорит о прямом воздействии вируса на орган [45].

Репродуктивная система

При изучении биоптатов яичек и их придатков умерших пациентов с COVID-19 обнаружены гиперемия и интерстициальный отёк, сопровождающиеся истончением семенных канальцев. В интерстиции выявлено повышенное количество CD3+ и CD68+ клеток и апоптотических телец [46]. В семенных канальцах обнаруживались IgG. В 39,1% мужчин (n=9) наблюдалась олигозооспермия, в 60,9% (n=14) – выраженное повышение уровня лейкоцитов в сперме [46]. Таким образом, одним из осложнений COVID-19 у мужчин половозрелого возраста являются нару-

шение сперматогенеза и развитие аутоиммунного орхита.

Клинический случай

Пациентка, 25-и лет, врач-аллерголог, с установленным диагнозом: «Аллергический ринит, конъюнктивит. Сенсibilизация к бытовым аллергенам. Реакция повышенной гиперчувствительности верхних дыхательных путей. ДН0». Диагноз подтверждён внутрикожными пробами с аллергенами: дом. пыль+клещ (+), пыль библиотечная - (+/-), перо подушек (-), п. лошади (-), п. человека (-), ш. собаки (-), ш. кошки (-), ш. овцы (-), ш.м. свинки (-), ш. кролика (-), контроль (-); пробы с пыльцевыми и пищевыми аллергенами – отрицательные. Данные спирографии с беротеком (200 мкг). До пробы: ЖЕЛ=106%, ФЖЕЛ=105%, ОФВ₁=104%, индекс Тиффно=84%, МОС25=89%, МОС50=85%, МОС75=81%. После пробы: ОФВ₁=+3%, МОС25=+1%, МОС50=+4%, МОС75=+11%.

У пациентки после контакта с больным COVID-19 (19.03.20), через 1 неделю (25.03.20) появились сухой малопродуктивный кашель, першение в горле, заложенность носа, повышение температуры до 37,2°, выраженные боли в области мышц живота и спины. Изменения обоняние и вкуса не отмечала. В инкубационном периоде (23.03.20) выполнена иммунограмма, динамика показателей представлена в таблице 1.

26.03.2020 был открыт больничный лист, пациентка лечилась амбулаторно: полоскала зев раствором хлоргексидина (3-4 раза в день), принимала циклоферон 450 мг однократно на 1, 2, 4 сутки.

На 5-й день заболевания (29.03.20) температура тела повысилась до 38,4° вечером, приняла

Таблица 1. Динамика показателей иммунограммы

Иммунограмма	23.05.20	04.05.20	28.05.20	10.09.20	норма
Т-лимфоциты,%	47	48	53	51	58-67%
Т-хелперы,%	27	30	32	30	35-48%
Т-супрессоры,%	20	18	21	21	18-25%
ИРИ,%	1,35	1,66	1,52	1,4	1,4-2,0
В-лимфоциты,%	17	20	22	22	16-24%
Ig G, г/л	13,01	13,30	13,42	13,08	8-18
Ig A, г/л	3,23	3,27	3,32	3,20	0,9-4,5
Ig M, г/л	1,05	1,02	0,91	1,07	0,6-2,5
ИК, ед	49	53	50	52	до 56 ед
ФИ,%	88	87	86	86	80-90%
ФЧ,%	9,0	9,1	9,0	10,2	8,9-12,3

Примечание: ИРИ – иммунорегуляторный индекс, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число.

парацетамол 500 мг. На 6-й день (30.03.20) появилась обильная потливость, выраженная слабость, температура тела утром – 38°. В этот день выполнена Rtg-графия органов грудной клетки (ОГК), получено описание: Справа в нижней доле усиление легочного рисунка, инфильтрация. Слева – без особенностей. Корни структурны. Заключение: Правосторонняя нижнедолевая пневмония.

30.03.2020 госпитализирована в стационар. При поступлении осмотрена врачом-терапевтом, установлен диагноз: «Внегоспитальная правосторонняя нижнедолевая пневмония. ДН0». Назначено лечение: кларитаксин 500 мг 2 р/сутки в/в капельно, глюкоза 5% – 250 мл в/в капельно 1 р/сутки, цефепим 2,0 г в/в капельно 2 р/сутки, флуостоп 1 раз/день, амброксол 30 мг по 1 т 3 р/сутки.

В день госпитализации пациентка отмечала резкую слабость, отсутствие аппетита, сухой кашель, температура тела вечером – 38,6°. При поступлении выполнен общий анализ крови (ОАК). Динамика лабораторных данных представлена в таблице 2.

На 2 сутки госпитализации появилась рвота на фоне введения кларитаксина, препарат отменен. Температура тела утром 38°, вечером – 38,4°. С 01.04.2020 назначен левофлоксацин 500 мг в/в капельно 2 р/день. Температура тела утром – 38,2°, вечером – 38,4°. 01.04.20 появилось затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке. Пациентка дышала аэрозолем беродуал по 2 вдоха 3 раза в день, лежала в прон-позиции, отмечала улучшение. 02.04.20 взят мазок из зева и носа на Covid-19, температура тела утром – 37,8°, вечером – 38,5°. Выполнен биохимический анализ крови (БАК), таблица 2.

В связи с отсутствием положительной динамики 04.04.20 выполнена рентгеновская компьютерная томография (РКТ) ОГК: на серии томограмм в S6, S7, S8, S9, S10 левого легкого определяются нежные участки инфильтрации по типу «матового стекла», на фоне пораженных участков прослеживаются просветы сегментарных и субсегментарных бронхов. Заключение: Двусторонняя полисегментарная интерстициальная (вирусная) пневмония.

04.04.20 отмечается улучшение состояния, жалобы на сухой кашель меньше, температура тела утром – 36,4°, вечером – 36,8°. Продолжено введение левофлоксацина до 06.03.2020 включительно, с 07.04.20 был заменен на меропенем 1,0 г в/в капельно 3 р/день.

07.04.20 получен положительный результат ПЦР-теста на Covid-19. Установлен диагноз:

«Коронавирусная инфекция. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная (вирусная) пневмония. ДН0». В последующие дни госпитализации пациентка отмечала улучшение состояния, периодически беспокоил сухой кашель, температура тела варьировала от 36,1 до 36,8°.

С 09.04.20 назначен азитромицин 500 мг по 1 т/день. 14.04.20 выполнена контрольная РКТ ОГК: на серии нативных томограмм в сравнении с данными от 04.04.20 отмечается уменьшение явлений инфильтрации по типу «матового стекла» (преимущественно поражение интерстиция легких), на фоне пораженных участков прослеживаются просветы сегментарных и субсегментарных бронхов. Заключение: Двусторонняя полисегментарная интерстициальная (вирусная) пневмония. Положительная динамика процесса от 04.04.20. Уровень сатурации в течение всей госпитализации составлял от 95% до 98%.

15.04.20 и 16.04.20 взяты контрольные мазки из зева и носа на Covid-19. 17.04.20 пациентка выписана с открытым больничным листом на самоизоляцию. 20-23.04.20 получены отрицательные результаты контрольных мазков. В течение недели беспокоил редкий влажный кашель, общая слабость. 30.04.20 больничный лист был закрыт.

Через 63 дня (28.05.20) после клинического проявления инфекции повторно сдан мазок из зева на Covid-19 – результат отрицательный. Экспресс-тест на Covid-19 (28.05.20) – IgM-положит, IgG-положит. Также выполнены ОАК, БАК, ОАМ, иммунограмма (табл. 1, 2).

Через 5 месяцев 14 дней (08.09.2020) у пациентки произошел новый контакт с больным Covid-19. На 3-й день после контакта (10.09.20) сдан мазок из зева и носа на Covid-19, получен отрицательный результат, также выполнены ОАК, БАК, ОАМ, иммунограмма (табл. 1, 2).

15.09.20 выполнена спирография с сальбутамолом. До пробы: ЖЕЛ=112%, ОФV₁=109%, индекс Тиффно=82%, МОС25=95%, МОС50=83%, МОС75=75%. После пробы: ОФV₁=+6%, ПОСвд=+0%, МОС25=+2%, МОС50=+17%, МОС75=+22%. Таким образом, вентиляционная функция легких не нарушена. 16.09.20 выполнена рентгенография ОГК (16.09.20) – легкие, сердце и аорта в норме. На 9-е сутки после контакта (16.09.20) – выполнен экспресс-тест на Covid-19 – IgM-положит, IgG-положит.

Результаты и обсуждение

В течение периода наблюдения обострений аллергического ринита, конъюнктивита не зарегистрировано. Учитывая наличие гипер-

Таблица 2. Динамика показателей общеклинического и биохимического анализов крови

Показатель	Е-цы изм-я	Реф. знач-я	Дата наблюдения							
			30.03	31.03	02.04	06.04	13.04	30.04	28.05	10.09
Лейкоциты	10 ⁹ /л	4,0-9,0	3,6		4,0	5,3	5,8	6,0	5,49	6,09
ПЯ	%	1-6	0		5	3	1	4	1	1
	абсол. к-во (10 ⁹ /л)	0,05-0,4	0		0,2	0,16	0,06	0,24	0,05	0,06
СЯ	%	46-72	65		50	60	60	53	55	44
	абсол. к-во (10 ⁹ /л)	2,0-5,0	2,34		2	3,18	3,48	3,18	3,02	2,68
Эозинофилы	%	0-5	1		3	2	2	3	4	3
	абсол. к-во 10 ⁹ /л	0,05-0,4	0,036		0,12	0,11	0,12	0,18	0,22	0,18
Моноциты	%	0-9	7		5	7	4	6	11	5
	абсол. к-во (10 ⁹ /л)	0,15-0,5	0,252		0,2	0,37	0,23	0,36	0,60	0,30
Лимфоциты	%	19-40	27		37	28	33	34	29	47
	абсол. к-во (10 ⁹ /л)	1,8-3,0	0,972		1,48	1,48	1,9	2,04	1,59	2,86
Гемоглобин	г/л	120-170	141		148	140	139	140	143	143
Эритроциты	10 ¹² /л	3,70-5,10	4,60		4,82	4,69	4,48	4,73	4,76	4,79
Тромбоциты	10 ⁹ /л	150-350	161		160	293	295	280	275	270
Общий белок	г/л	65-85		65,1		67			78	74
Креатинин	Ммоль/л	0,044-0,1		0,06		0,08			0,074	0,0074
Мочевина	Ммоль/л	2,61-8,35		3,46		3,8			4,8	4,4
Глюкоза	Ммоль/л	3,7-6,1		5,39		5,1			4,8	5,1
АЛТ	Е/л	8-56		7,7		9			19	18
АСТ	Е/л	5-40		7,1		9			18	19
Билир. общ.	Мкмоль/л	8,5-20,5		10,5		12,6			13,1	14,6
Билир. прям	Мкмоль/л	2,1-5,1		4,54		4,3			6,1	3,2
ЛДГ	Е/л	125-220		213		215			126	
СРБ	Е/л	До 6		9	51,6	6	< 1		0,7	0,9
Натрий	Ммоль/л	130,6-156,6		138,3		136			145	142
Калий	Ммоль/л	3,44-5,3		4,86		4,9			5,6	4,4
СОЭ	мм/час	2-15	24		28	24	22	10	13	11

Примечание: СЯ – сегментоядерные нейтрофилы, ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ-С – реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

реактивности верхних дыхательных путей, после выздоровления проведена спирография с сальбутамолом – вентиляционная функция легких не нарушена. Таким образом, SARS-CoV-2 значительно не повлиял на течение основного заболевания.

Следует отметить, что пациентка профилактически использовала 2 раза в год спреи с топическими кортикостероидами (морис, авамис) в течение 1 месяца. Существуют данные, что у пациентов с аллергическим ринитом и астмой снижена экспрессия рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 типа в дыхатель-

ных путях, что способствует меньшей инвазии вируса. Это связывают с действием топических глюкокортикостероидов [47]. Однако у таких пациентов отмечается увеличение количества сериновых протеаз, способствующих внедрению вируса в клетки. Таким образом, эти данные требуют дальнейшего изучения.

У пациентки на 6-е сутки течения Covid-19 (1-й день госпитализации в стационар) в общем анализе крови выявлена лейкоцитопения, отсутствие палочкоядерных нейтрофилов, снижение абсолютного количества эозинофилов и лимфоцитов. Эти изменения являются характерными

признаками Covid-19. Лимфоцитопения может быть обусловлена высокой экспрессией рецепторов клеточной гибели PD-1, Tim-3 и активацией сигнального пути P53, приводящим к апоптозу лимфоцитов. Отмечено явление пироптоза лимфоцитов, проявляющегося нарушением целостности плазматической мембраны и быстрым высвобождением наружу содержимого клетки [48]. Не исключены цитопатические эффекты SARS-CoV-2, а также влияние вируса на пролиферацию и дифференцировку клеток в красном костном мозге [49]. В ряде исследований лимфоцитопения рассматривается как фактор риска смерти от Covid-19.

Эозинофилопения наблюдается примерно в 50-70% случаев тяжелого течения Covid-19 [50]. Предполагается, что это вызвано снижением эозинофилопоза и апоптозом клеток, вызванным высоким уровнем ИФН-1 [51].

Уровни эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина во время пребывания с стационаре были в пределах нормы. В 1-й день госпитализации выявлен повышенный уровень СОЭ – 24 мм/час.

На 9-й день течения болезни уровень лейкоцитов достиг нижней границы нормы. В 9-й и 13-й дни в лейкоцитарной формуле сохранялось снижение абсолютного количества лимфоцитов. В динамике наблюдалось постепенное увеличение количества тромбоцитов (от 160 до 293 10^9 /л). На 20-й день болезни абсолютное количество лимфоцитов достигло нижней границы нормы ($1,9 \times 10^9$ /л). На протяжении всей госпитализации показатель СОЭ был повышен (от 22 до 28 мм/час).

В БАК на 7-е сутки течения болезни уровень острофазного С-реактивного белка был незначительно повышен – 9 Е/л, на 9-е сутки составил 51,6 Е/л (норма до 6 Е/л). На 13-е сутки болезни показатель нормализовался (6 Е/л). Остальные показатели БАК соответствовали норме. Таким образом, нарушения функциональной активности других органов не наблюдалось.

В инкубационном периоде (за 2 дня до появления первых симптомов) 23.03.20 у пациентки наблюдалось снижение процентного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса. Уровни В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, фагоцитарного индекса и числа были в норме. Изменений уровня иммунных комплексов не было выявлено. Следует отметить, что через 39 дней (04.05.20) и 63 дня (28.05.20) после клинической манифестации Covid-19 в иммунограмме сохранялось снижение общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов.

На 3-й день после повторного контакта пациентки с больным Covid-19 в ОАК, БАК (от 10.09.20) изменений показателей не обнаружено. При анализе иммунограммы отмечается сохранение снижения общего уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Можно предположить, что стойкое снижение уровня клеток было обусловлено воздействием SARS-CoV-2 либо у пациентки изначально имелся дефект Т-клеточного звена, проявившийся снижением общего уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов, что могло способствовать тяжёлому течению Covid-19.

Полученная КТ-картина ОГК – полисегментарное двустороннее поражение с признаками «матовых стекол» – представляет типичные признаки поражения легких при Covid-19. Благоприятным исходом является отсутствие объективных жалоб со стороны дыхательной системы после выздоровления, а также участков фиброза в легочной ткани.

Специфические IgM и IgG к SARS-CoV-2 выявлялись через 63 дня после клинического проявления Covid-19. В исследовании с участием 285 пациентов с COVID-19 сообщено, что IgG и IgM к вирусу SARS-CoV-2 достигают максимального уровня через 17-19 дней и 20-22 дня после появления симптомов соответственно [25]. Отмечено, что сероконверсия может наблюдаться до 50 дней [26]. Таким образом, наличие IgG указывало на формирование и сохранение адаптивного иммунитета к SARS-CoV-2.

Через 174 дня (5 месяцев 22 дня) после клинической манифестации Covid-19 (9-й день после повторного контакта) в крови вновь выявлены IgM и IgG. Таким образом, наличие IgM через практически 6 месяцев после перенесенной Covid-19 могло быть обусловлено сохранением и персистенцией вирусных частиц после перенесенной инфекции либо новым синтезом антител в связи с повторным инфицированием. Отрицательный результат ПЦР-теста на Covid-19 на 3-е сутки после повторного контакта мог быть обусловлен низким уровнем вирионов в биологических образцах, не регистрируемый данным методом. В данном случае могла наблюдаться не диагностированная персистенция вириона, т.е. бессимптомное носительство. Наличие IgG к SARS-CoV-2 через практически 6 месяцев после клинического проявления Covid-19 говорит о стойком приобретенном иммунитете к SARS-CoV-2 в данном клиническом случае. Для более детальной оценки иммунного ответа требуется дальнейшее наблюдение.

Литература

- Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33 (4): 1-48.
- Haake C, Cook S, Pusterla N, et al. Coronavirus Infections in Companion Animals. *Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features Viruses.* 2020; 12(9): 1023.
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2158–2160.
- Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. *Environ Int.* 2020; 139:105730.
- Rubens JH, Karakousis PC, Jain SK. Stability and viability of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 382:1962–1963.
- Ransom EM, Burnham C-AD, Jones L, et al. Fecal microbiota transplantations: where are we, where are we going, and what is the role of the clinical laboratory? *Clin Chem.* 2020; 66:512–517.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579:270–273.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181:271–280.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11:875–879. doi.org/10.1038/nm1267.
- Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020; 75(11): 2829–2845.
- Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020; 5(47):eabc3582.
- Keam S, Megawati D, Patel SK, et al. Immunopathology and immunotherapeutic strategies in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol.* 2020; 30(5):e2123.
- De Diego ML, Nieto-Torres JL, Jimenez-Guardeno JM, et al. Coronavirus virulence genes with main focus on SARS-CoV envelope gene. *Virus Res.* 2014; 194:124–137.
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):386–389.
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92:424–432.
- Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol.* 2012; 2:264–275.
- Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Sem Immunopathol.* 2016; 38:471–482.
- Vidal SM, Khakoo SI, Biron CA. Natural killer cell responses during viral infections: flexibility and conditioning of innate immunity by experience. *Curr Opin Virol.* 2011; 1:497–512.
- Frieman M, Heise M, Baric R. SARS coronavirus and innate immunity. *Virus Res.* 2008; 133:101–112.
- Shen K-L, Yang Y-H. Diagnosis and Treatment of 2019 Novel Coronavirus Infection in Children: A Pressing Issue. *World J Pediatr.* 2020; 16(3): 219–221.
- Yoshikawa T, Hill T, Li K, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol.* 2009; 83:3039–3048.
- Zheng M, Goa Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17:533–535.
- Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17:541–543.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Inf Dis.* 2020; 71 (15):762–768.
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early Humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 778–785.
- Wu J, Tseng W, Lin C, et al. Four point-of-care lateral flow immunoassays for diagnosis of COVID-19 and for assessing dynamics of antibody responses to SARS-CoV-2. *Journal of Infection.* 2020; 81(3):435–442.
- Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(4): 453–455.
- Tingting H, Ying L, Mingyi Z, et al. A comparison of COVID-19, SARS and MERS. *PeerJ* 2020; 8:e972.
- Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(4):e00028–20. Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 1–14.
- Schurink B, Roos E, Radonic T, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. 2020; 1(7): e290–e299.
- Barbaro PR, Maclaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet.* 2020; 396: 1071–1078.
- Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 1–14.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020; 382:2268–2270.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92:552–555.
- Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146(7):674–675.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683–690.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7:611–627.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323:1061–1069.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):819–824.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):811–818.
- Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50:72–81.

42. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 191:145–147.
43. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020; 159(1):320-334.
44. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 318:F1454–F1462.
45. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv.* 2020; 1-17. doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120.
46. Lia H, Xiaoc X, Zhang J, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2020; 100604: 1-8.
47. Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, Ruano FJ, et al. Severe asthma during the COVID-19 pandemic: Clinical observations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(8):2787-2789.
48. Ma Y, Jiang J, Gao Y, et al. Research progress of the relationship between pyroptosis and disease. *Am J Transl Res.* 2018; 10 (7):2213-2219.
49. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARSCoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75:1564-1581.
50. Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. COVID-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils – Observations from reported clinical case series. *Allergy.* 2020; 75:1819-1822.
51. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1):1-7.

Сведения об авторе:

Мацко Елена Францевна – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК «УО» ВГМУ 210602 Витебск, пр. Фрунзе, 27. тел. (0212) 57-53-80.

Поступила 19.11.2020 г.