



اختلال پایدار پروتئین‌های سرم و ایمونوگلوبولین‌ها در مرحله پس از حاد کووید-۱۹: یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر

مرضیه روحانی‌رصاص^۱، رجب مردانی^۲، سید داوود موسوی‌نسب^۳، حسین حسینی^۴، آسیه صادقی^۵، مریم تیموری^{۶*}

۱- مرکز تحقیقات علوم رفتاری و اجتماعی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۲- گروه تولید واکسن‌های ویروسی، مجتمع تحقیق و تولید، مؤسسه پاستور ایران، تهران، ایران.

۳- گروه آربوروس‌ها و تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی، مؤسسه پاستور ایران، تهران، ایران.

۴- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۵- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۶- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۶، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۱۷

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه کوهورت آینده‌نگر، تعیین آلبومین سرم، پروتئین‌های کل، بخش‌های گلوبولین (آلفا ۱، آلفا ۲، بتا ۱، بتا ۲، گاما) و زیرگروه‌های ایمونوگلوبولین (IgG1، IgG2، IgM) کاپا و زنجیره‌های سبک لامبدا) در ۳۰ و ۶۰ روز پس از شروع علائم در بیماران بهبودیافته از کووید-۱۹ واکسینه نشده بود. **مواد و روش‌ها:** باندهای مختلف پروتئین‌های سرم و زیرگروه‌های ایمونوگلوبولین با استفاده از الکتروفورز موئینه اندازه‌گیری شدند. به‌منظور سنجش ساب کلاس‌های ایمونوگلوبولین‌ها از روش الایزا استفاده شد. روش توریدومتری برای سنجش میزان زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین‌ها مورد استفاده قرار گرفت. **نتایج:** در روزهای ۳۰ و ۶۰ پس از عفونت کووید-۱۹، سطح آلبومین سرم و بتا ۲-گلوبولین کاهش یافت، در حالی که آلفا ۱-، آلفا ۲-، بتا ۱-گلوبولین و گاماگلوبولین در محدوده بالایی یا بالاتر از مرجع باقی ماندند. در روز ۶۰ نسبت به روز ۳۰، آلبومین افزایش ($P < 0.001$) و آلفا ۱، آلفا ۲ و بتا ۲ کاهش یافتند (به‌ترتیب ۰/۰۱۶ و 0.01). گاماگلوبولین کاهش یافت اما بالاتر از محدوده مرجع باقی ماند و بتا ۲ کاهش بیشتری نشان داد ($P = 0.030$). در روز ۳۰، بیماران ICU سطح پایین‌تر آلبومین ($P = 0.047$) و بالاتر آلفا ۱ و آلفا ۲ ($P < 0.001$) داشتند. در روز ۶۰، بیماران مبتلا به فرم شدید سطح IgG2 پایین‌تری نشان دادند ($P = 0.045$).

نتیجه‌گیری: دوره بعد از حاد کووید-۱۹ با ناهنجاری‌های طولانی مدت در بخش‌های پروتئین سرم و پروفایل‌های ایمونوگلوبولین، به‌ویژه در بیماران مبتلا به بیماری شدید، مرتبط است. ارزیابی سریالی پروتئین‌های سرم می‌تواند به‌عنوان ابزاری مهم برای پایش بهبودی و عوارض طولانی مدت و هدایت زمان واکسیناسیون در زمان بهبودی مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: پروتئین‌های سرم، الکتروفورز موئینه، IgG، IgM، کووید-۱۹.

*نویسنده مسئول: شاهرود، میدان هفت تیر، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود تلفن: ۰۲۳۳۳۳۹۵۰۵۴، نمابر: ۰۲۳۳۳۳۹۴۹۰۰۰، Email: Teimouri.m@shmu.ac.ir
M.teimouri20@gmail.com

ارجاع: روحانی‌رصاص مرضیه، مردانی رجب، موسوی‌نسب سید داوود، حسینی حسین، صادقی آسیه، تیموری مریم. اختلال پایدار پروتئین‌های سرم و ایمونوگلوبولین‌ها در مرحله پس از حاد کووید-۱۹: یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۴؛ ۲۰(۳): ۵۲-۶۱.



مقدمه

ویروس SARS-CoV-2، عامل بیماری کووید-۱۹، از زمان شناسایی در اواخر سال ۲۰۱۹ تاکنون به یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت عمومی در جهان تبدیل شده است (۱-۳). بیشتر پژوهش‌های اولیه بر ویژگی‌ها و پیامدهای فاز حاد بیماری متمرکز بوده و جنبه‌های مختلف بالینی، ایمنی و پاتوفیزیولوژیک این مرحله را به‌خوبی توصیف کرده‌اند. با این حال، درک تغییرات پایدار و پیامدهای طولانی مدت ناشی از کووید ۱۹ همچنان محدود است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که بخشی از بیماران حتی پس از پاک‌سازی ویروس، دچار علائم و اختلالات عملکردی ماندگار می‌شوند که تحت عنوان کووید طولانی یا عوارض پسا آلودگی SARS-CoV-2 (PASC) شناخته می‌شود. این وضعیت نه تنها کیفیت زندگی بیماران را کاهش می‌دهد بلکه بار قابل توجهی نیز بر نظام سلامت تحمیل می‌کند (۴).

در میان تغییرات سیستمیک گزارش شده در کووید-۱۹، پروفایل پروتئین‌های سرم - شامل آلبومین، گلوبولین‌ها، ایمونوگلوبولین‌ها و زنجیره‌های سبک آزاد - به دلیل نقش بالقوه در پیش‌بینی سیر بیماری و پایش ایمنی پس از عفونت، مورد توجه ویژه قرار گرفته است (۵). این پروتئین‌ها نه تنها بازتابی از وضعیت التهابی و تغذیه‌ای بدن هستند، بلکه می‌توانند به‌عنوان شاخص‌های پیش‌آگهی در شدت بیماری، پاسخ ایمنی و احتمال بروز پیامدهای پساآلودگی عمل کنند (۶-۹). آلبومین به‌عنوان فراوان‌ترین پروتئین پلاسما، نقش اساسی در حفظ فشار اونکوتیک و انتقال بسیاری از ترکیبات درون‌زاد و برون‌زاد دارد (۱۰). از سوی دیگر، از آنجایی که آلبومین یک پروتئین فاز حاد منفی محسوب می‌شود، عفونت و التهاب اغلب می‌تواند منجر به کاهش سطح سرمی آن شوند (۱۰)، در همین راستا، کاهش سطح آلبومین (هیپوآلبومینمی) به‌طور مکرر در بیماران بدحال کووید-۱۹ گزارش شده و با شدت بیماری، نیاز به مراقبت‌های ویژه و افزایش مرگ‌ومیر ارتباط مستقیم دارد (۶-۸). در مقابل، افزایش بخش‌های مختلف گلوبولین مانند آلفا-۱ (α_1)، آلفا-۲ (α_2)، بتا (β) و ایمونوگلوبولین‌ها اغلب بیانگر فعال‌سازی ایمنی پایدار یا پاسخ التهابی طولانی‌مدت بوده است (۱۱). برای مثال، افزایش آلفا-گلوبولین نشان‌دهنده تغییرات کبدی در سنتز پروتئین در پاسخ به التهاب است، و از طرفی افزایش گاما-گلوبولین می‌تواند بازتابی از سنتز پایدار آنتی‌بادی یا فعال‌سازی ایمنی طولانی‌مدت باشد. ایمونوگلوبولین‌ها، به‌ویژه IgG و IgM، نقش کلیدی در ایمنی تطبیقی دارند و تغییرات پویایی آن‌ها در کووید-۱۹ می‌تواند بر پاسخ به واکسیناسیون، دوام ایمنی، توانایی بدن در حذف ویروس و خطر ابتلای مجدد تأثیرگذار باشد (۱۲-۱۴). اگرچه مطالعات پیشین به بررسی پاسخ‌های ایمنی و تغییرات پروتئین‌های سرمی در فاز

حاد و اوایل دوره نقاهت کووید-۱۹ پرداخته‌اند و شواهد ارزشمندی از پویایی ایمونوگلوبولین‌ها و برخی نشانگرهای سرمی ارائه داده‌اند (۴، ۱۵). با این حال، داده‌های موجود درباره الگوی تغییرات پروتئین‌های سرم، ایمونوگلوبولین‌ها و زنجیره‌های سبک آزاد ایمونوگلوبولینی در بازه‌های زمانی مشخص پس از عفونت، به‌ویژه به تفکیک شدت بیماری و وضعیت بستری در ICU، همچنان محدود است و تاکنون در جمعیت ایرانی به‌صورت سیستماتیک بررسی نشده است. ارزیابی طولی این شاخص‌ها در روزهای ۳۰ و ۶۰ پس از شروع عفونت می‌تواند به درک بهتر فرآیند بهبودی و شناسایی تغییرات پایدار یا مرتبط با شدت بیماری کمک کند. بر همین اساس، مطالعه حاضر با هدف پر کردن این خلأ علمی طراحی شد. ما در این پژوهش سطوح آلبومین، پروتئین تام، بخش‌های مختلف گلوبولین، ایمونوگلوبولین‌ها و زنجیره‌های سبک آزاد را در بیماران غیرواکسینه مبتلا به کووید-۱۹، در روزهای ۳۰ و ۶۰ پس از شروع عفونت اندازه‌گیری کردیم. افزون بر این، تغییرات مشاهده شده به‌طور جداگانه در بیماران با فرم خفیف و شدید بیماری و نیز بر اساس بستری یا عدم بستری در ICU مورد مقایسه قرار گرفت تا ارتباط احتمالی این شاخص‌ها با شدت بالینی و کاربرد بالقوه آن‌ها در پایش و مدیریت پیامدهای طولانی‌مدت روشن‌تر شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت آینده‌نگر بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان امام حسین (ع) دانشگاه علوم پزشکی شاهرود انجام شد. تشخیص کووید-۱۹ با واکنش زنجیره‌ای پلیمرز-ریل تایم (RT-PCR) از نمونه‌های سواب دهان و بینی-حلق تأیید شد. در مجموع ۵۴ مورد فرد غیر واکسینه در تجزیه و تحلیل ما وارد شدند. این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود (IR.SHMU.REC.1399.072) تأیید شد و مطابق با بیانیه هلسینکی انجام شد. قبل از شرکت در مطالعه، از همه موارد رضایت آگاهانه دریافت شد. بیماران بر اساس شدت بیماری (موارد خفیف/موارد شدید) و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (بیماران بستری در بخش ICU و بیماران غیر ICU) طبقه‌بندی شدند. افراد مبتلا به کووید-۱۹ در صورت داشتن موارد زیر، مبتلا به بیماری شدید در نظر گرفته می‌شوند: ۱. میزان تنفس < 30 بار در دقیقه، ۲. اشباع اکسیژن $\geq 93\%$ ، ۳. بیماران مبتلا به شوک یا نارسایی تنفسی که نیاز به تهویه مکانیکی دارند، یا با نارسایی سایر اندام‌ها در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) بستری شده‌اند.

نمونه‌های خون وریدی محیطی از هر شرکت‌کننده در دو نقطه زمانی ۳۰ و ۶۰ روز پس از تشخیص کووید-۱۹ جمع‌آوری شدند. سرم با

خفیف، هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی، شامل سن، شاخص توده بدنی (BMI)، جنس، سابقه مصرف سیگار و بیماری‌های همراه مشاهده نشد. همچنین، پارامترهای پایه آزمایشگاهی در زمان بستری، از جمله نشانگرهای التهابی (ESR, CRP)، اجزای شمارش کامل خون از جمله گلبول‌های سفید و قرمز، نوتروفیل، لنفوسیت، پلاکت، هموگلوبین، عملکرد کبد و کلیه (آنزیم‌های کبدی، اوره، کراتینین)، الکترولیت‌ها (سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر، منیزیم)، پروفایل لیپیدی (کلسترول، LDL-C، HDL-C، C، تری‌گلیسیرید)، قند خون ناشتا، شاخص‌های متابولیک از جمله نسبت‌های LDL-C/HDL-C، LDL-C/HDL-C، اسید اوریک/آلبومین و ایندکس تری گلیسرید-گلوکز ($TyG = \ln TG [mg/dL] \times glucose [mg/dL] / 2$)، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نشان ندادند. با این حال، مدت زمان بستری بیماران گروه شدید به‌طور میانگین ۷ روز بیشتر بود ($P < 0.05$). جزئیات کامل یافته‌ها در جدول تکمیلی ۱ ارائه شده است. در این مطالعه، به دلیل عدم دسترسی به نتایج الکتروفورز بیماران در زمان تشخیص، داده‌ها با محدوده‌های مرجع ارائه شده توسط آزمایشگاه مقایسه شدند. بر اساس این مقایسه، کاهش مداوم آلبومین سرم و $\beta 2$ -گلوبولین در هر دو مقطع زمانی ۳۰ و ۶۰ روز پس از عفونت کووید-۱۹ مشاهده شد. در مقابل، بخش‌های $\alpha 1$ ، $\alpha 2$ و $\beta 1$ -گلوبولین در هر دو زمان، بالاتر از محدوده مرجع یا در حد بالایی محدوده مرجع باقی ماندند.

مقایسه میانگین آلبومین سرم، پروتئین کل، بخش‌های گلوبولین و ایمونوگلوبولین‌ها بین گروه‌های شدت بیماری نشان داد که درصد نسبی $\alpha 2$ در روز ۳۰ و IgG1 در روز ۶۰ در گروه شدید به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه غیرشدید بود (جدول ۲). این یافته احتمالاً نشان‌دهنده یک تغییر ایمونولوژیکی تأخیری در بیماران با فرم شدید بیماری است. سایر شاخص‌ها، شامل پروتئین کل، نسبت آلبومین/گلوبولین، زنجیره‌های سبک کاپا و λ و سایر زیرگروه‌های ایمونوگلوبولین، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نشان ندادند.

در روز ۳۰، بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) درصد نسبی آلبومین پایین‌تر و درصد نسبی بخش‌های $\alpha 1$ و $\alpha 2$ بالاتری را از نظر آماری نشان دادند. همچنین، غلظت مطلق $\alpha 2$ -گلوبولین در این گروه به‌طور قابل توجهی بالاتر از بیماران غیر بستری در ICU بود. تا روز ۶۰ درصد نسبی $\alpha 2$ همچنان در گروه ICU بالاتر بود، اما تفاوت بین سطوح آلبومین و سایر شاخص‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۳).

مقایسه میانگین تغییرات بین روزهای ۳۰ و ۶۰ نشان داد که درصد نسبی آلبومین و نسبت آلبومین/گلوبولین به‌طور معنی‌داری افزایش

سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جدا شد و تا زمان تجزیه و تحلیل در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. الکتروفورز پروتئین سرم با استفاده از سیستم موئنه Sebia انجام شد. در این روش، پروتئین‌های سرم رقیق شده انسان درون لوله‌های موئنه سیلیسی تحت اعمال ولتاژ بالا حرکت می‌کنند و بر اساس بار الکتریکی و اندازه مولکولی، با سرعت‌های متفاوت از هم جدا می‌شوند. تشخیص پروتئین‌ها با اندازه‌گیری میزان جذب نور UV در طول موج ۲۱۴ نانومتر صورت می‌گیرد که مستقیماً با تعداد پیوندهای پپتیدی مرتبط است. این فرآیند یک الکتروفورگرام تولید می‌کند که جذب را نسبت به زمان نشان می‌دهد و از روی آن، درصد نسبی بخش‌های پروتئینی در نمونه محاسبه می‌شود. بخش‌های اصلی پروتئینی که تحلیل شدند شامل آلبومین، $\alpha 1$ -گلوبولین، $\alpha 2$ -گلوبولین، $\beta 1$ -گلوبولین، $\beta 2$ -گلوبولین و γ -گلوبولین بودند و نسبت آلبومین به گلوبولین (A/G) نیز محاسبه گردید.

سطوح IgG1، IgG2 و IgM با استفاده از روش الایزا تعیین شدند. زنجیره‌های سبک آزاد کاپا (κ) و لامبدا (λ) با استفاده از کدورت‌سنجی (Turbidimetry) و معرف‌های FREELITE ارائه شده توسط شرکت Binding Site (سن‌دیگو، کالیفرنیا) برای استفاده در نفلومتر IMMAGE (Beckman Coulter Inc. Brea CA) اندازه‌گیری گردید. تمام سنجش‌ها مطابق دستورالعمل سازنده انجام شد. محدودیت تشخیص پایین برای سنجش زنجیره‌های سبک آزاد κ و λ به ترتیب ۰/۳ و ۰/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

برای جلوگیری از اثر آنتی‌ژن اضافی (پروژون)، سرم‌هایی که دارای پروتئین‌های M بودند و توسط الکتروفورز پروتئین سرم (SPE) و الکتروفورز ایمونوفیکساسیون (IFE) شناسایی شده و باعث مقادیر پایین FLC شده بودند، در رقت بالاتر مجدداً آزمایش گردیدند تا دقت اندازه‌گیری تضمین شود.

تمام تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) گزارش شدند. برای مقایسه داده‌ها در دو زمان نمونه‌گیری (روزهای ۳۰ و ۶۰) در همان افراد، از آزمون t زوجی (Paired t-test) استفاده شد. مقایسه بین گروه‌های بیماران با فرم شدید و غیرشدید با استفاده از آزمون t مستقل (Independent t-test) یا در صورت عدم طبیعی بودن داده‌ها، آزمون Mann-Whitney U انجام شد. مقادیر $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

این مطالعه شامل ۵۴ بیمار غیرواکسینه مبتلا به کووید-۱۹ با میانگین سنی $55/3 \pm 14/9$ سال بود. بین گروه‌های بیماران با فرم شدید و

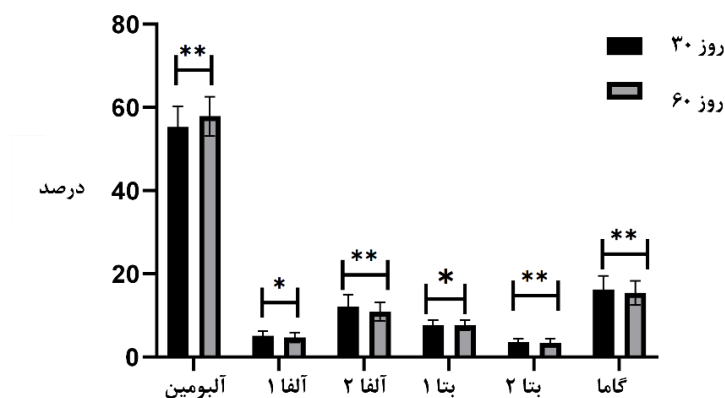
يافته است، در حالي كه درصد نسبي $\alpha 1$ ، $\alpha 2$ و γ -گلوبولين‌ها و نشان دادند (جدول ۴).

همچنين غلظت مطلق $\alpha 2$ و $\beta 2$ -گلوبولين‌ها کاهش معنی‌داري را

جدول ۱- ویژگی‌های توصیفی جمعیت مورد مطالعه بر اساس شدت بیماری

متغیر	كل	خفيف	شدید	P
سن (سال)	۱۴/۹ ± ۵۵/۳	۱۲/۹۰ ± ۵۴/۳۳	۱۷/۵۴ ± ۵۶/۵۴	۰/۵۹۱
نمایه توده بدنی (BMI)	۳/۸۶ ± ۲۸/۰۸	۳/۲۵ ± ۲۸/۲۶	۴/۵۳ ± ۲۷/۸۶	۰/۷۱۳
مدت بستری (روز)	۸/۲۷ ± ۱۰/۲۹	۳/۲۷ ± ۷/۶۷	۱۱/۹۹ ± ۱۳/۶۷	۰/۰۲۵
جنسیت				
زن	۲۰ (۳۶/۳۶)	۱۲ (۳۸/۷)	۸ (۳۳/۳)	۰/۶۸۱
مرد	۳۵ (۶۳/۶۳)	۱۹ (۶۱/۳)	۱۶ (۶۶/۷)	
سیگار کشیدن				
غیرسیگاری	۴۹ (۸۹)	۲۹ (۹۳/۵)	۲۰ (۸۷)	۰/۴۰۹
سیگاری	۵ (۱۱)	۲ (۶/۵)	۳ (۱۳)	
بیماری همراه				
بله	۲۳ (۴۱/۸۲)	۱۳ (۴۱/۹)	۱۰ (۴۷/۱)	۰/۹۸۴
خير	۳۲ (۵۸/۱۸)	۱۸ (۵۸/۱)	۱۴ (۵۸/۳)	

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار یا تعداد (درصد) بیان شده‌اند.
BMI: نمایه توده بدنی.



شکل ۱- تغییرات باند‌های پروتئینی سرم در ۳۰ و ۶۰ روز پس از عفونت

جدول ۲- یافته‌های پروتئین‌های سرم، فراکشن‌های گلوبولین و ایمونوگلوبولین‌های بیماران کوید-۱۹ بر اساس شدت بیماری در روزهای ۳۰ و ۶۰

متغیر/گروه‌های بیماری	۳۰ روز	۶۰ روز	P
درصد آلبومین	۶۳/۳ ± ۳۰/۵۷	۷۹/۴ ± ۰۹/۵۵	۰۷۵/۰
آلبومین (گرم/دسی‌لیتر)	۹۹/۰ ± ۴۷/۳	۴۹/۰ ± ۱۰/۳	۱۱۸/۰
درصد آلفا ۱	۸۴/۰ ± ۷۳/۴	۲۸/۱ ± ۳۱/۵	۰۶۶/۰
آلفا ۱ (گرم/دسی‌لیتر)	۵۳/۰ ± ۴۰/۰	۱۰/۰ ± ۳۰/۰	۳۹۰/۰
درصد آلفا ۲	۲۴/۲ ± ۷۲/۱۰	۷۰/۲ ± ۴۷/۱۲	۰۱۷/۰
آلفا ۲ (گرم/دسی‌لیتر)	۱۵/۰ ± ۶۵/۰	۲۲/۰ ± ۷۱/۰	۲۴۵/۰
درصد بتا ۱	۵۶/۱ ± ۰۸/۸	۰۷/۱ ± ۳۹/۷	۰۸۶/۰
بتا ۱ (گرم/دسی‌لیتر)	۱۱/۰ ± ۴۸/۰	۱۰/۰ ± ۴۲/۰	۰۵۳/۰
درصد بتا ۲	۸۰/۰ ± ۴۸/۳	۸۶/۰ ± ۵۸/۳	۰۷/۰
بتا ۲ (گرم/دسی‌لیتر)	۰۵/۰ ± ۲۲/۰	۰۷/۰ ± ۲۱/۰	۵۳۳/۰
درصد گاما	۹۸/۲ ± ۷۰/۱۵	۶۱/۳ ± ۱۶/۱۶	۰۶۲۹/۰
گاما (گرم/دسی‌لیتر)	۲۵/۰ ± ۹۴/۰	۳۲/۰ ± ۹۳/۰	۸۹۹/۰
پروتئین کل (گرم/دسی‌لیتر)	۸۵/۰ ± ۰۲/۶	۹۶/۰ ± ۶۶/۵	۱۸۱/۰

نسبت آلبومین/گلوبولین	۱۹۰/۰ ± ۳۶/۱	۲۳/۰ ± ۲۵/۱	۰۸۲/۰	۲۴/۰ ± ۴۱/۱	۲۵/۰ ± ۴۲/۱	۸۹۵/۰
لامبدا (میلی گرم/لیتر)	۷۳/۶۸ ± ۱۱/۱۶۷	۷۸/۶۱ ± ۲۱/۱۵۱	۳۸۸/۰	۵۴/۵۶ ± ۹۷/۱۶۵	۸۸/۵۹ ± ۳۸/۱۸۵	۲۳۱/۰
کاپا (میلی گرم/لیتر)	۹۱/۵۱ ± ۰۷/۲۵۸	۴۱/۶۶ ± ۷۵/۲۵۹	۹۱۹/۰	۴۳/۸۱ ± ۵۵/۲۸۴	۹۸/۷۳ ± ۳۸/۲۷۶	۷۰۶/۰
IgG1 (میلی گرم/دسی لیتر)	۷۳/۲۲۱ ± ۰۴/۶۵۹	۷۷/۲۳۸ ± ۲۵/۶۴۴	۸۲۳/۰	۲۵/۱۹۱ ± ۶۰/۷۹۴	۶۳/۲۴۹ ± ۹۶/۶۶۳	۰۴۵/۰
IgG2 (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۸/۲۰۷ ± ۶۰/۴۴۳	۱۷/۲۸۰ ± ۵۰/۵۳۷	۱۸۷/۰	۷۷/۲۰۶ ± ۴۰/۵۵۷	۱۹/۲۵۶ ± ۱۳/۵۰۵	۴۳۵/۰
IgM (میلی گرم/دسی لیتر)	۸۰/۹۴ ± ۴۸/۲۱۷	۲۸/۱۱۰ ± ۵۲/۲۲۳	۸۴۰/۰	۹۶/۸۹ ± ۶۱/۱۹۵	۵۵/۹۰ ± ۰۴/۱۹۲	۸۹۳/۰

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند

جدول ۳- یافته‌های پروتئین‌های سرم، فراکشن‌های گلوبولین و ایمونوگلوبولین‌های بیماران کووید-۱۹ بر اساس نوع بستری، در روزهای ۳۰ و ۶۰ پس از بستری

متغیر / گروه بستری	روز ۳۰			روز ۶۰		
	بستری در ICU	غیر ICU	P	بستری در ICU	غیر ICU	P.V
درصد آلبومین	۴۶/۵ ± ۳۴/۵۴	۵۱/۳ ± ۰۹/۵۷	۰۴۲/۰	۱۰/۶ ± ۶۰/۵۷	۲۹/۴ ± ۲۶/۵۸	۶۸۰/۰
آلبومین (گرم/دسی لیتر)	۳۰/۰ ± ۰۴/۳	۹۳/۰ ± ۴۱/۳	۱۵۱/۰	۵۵/۰ ± ۳۵/۳	۵۸/۰ ± ۴۲/۳	۷۲۳/۰
درصد آلفا ۱	۱۵/۱ ± ۸۶/۵	۸۴/۰ ± ۶۴/۴	۰۰۰/۰	۴۹/۱ ± ۳۴/۵	۳۸/۱ ± ۵۵/۴	۰۹۴/۰
آلفا ۱ (گرم/دسی لیتر)	۱۰/۰ ± ۳۴/۰	۴۷/۰ ± ۳۶/۰	۸۷۶/۰	۰۸/۰ ± ۳۰/۰	۰۸/۰ ± ۲۶/۰	۱۵۸/۰
درصد آلفا ۲	۷۹/۲ ± ۴۱/۱۳	۰۸/۲ ± ۷۴/۱۰	۰۰۱/۰	۵۱/۲ ± ۸۳/۱۱	۶۹/۱ ± ۳۰/۱۰	۰۲۰/۰
آلفا ۲ (گرم/دسی لیتر)	۲۳/۰ ± ۷۶/۰	۱۵/۰ ± ۶۴/۰	۰۴۷/۰	۱۵/۰ ± ۶۹/۰	۱۴/۰ ± ۶۰/۰	۰۵۶/۰
درصد بتا ۱	۲۵/۱ ± ۵۵/۷	۴۵/۱ ± ۸۵/۷	۵۰۷/۰	۲۱/۱ ± ۶۳/۷	۲۵/۱ ± ۵۳/۷	۸۰۴/۰
بتا ۱ (گرم/دسی لیتر)	۰۹/۰ ± ۴۳/۰	۱۱/۰ ± ۴۶/۰	۳۷۱/۰	۰۸/۰ ± ۴۴/۰	۱۱/۰ ± ۴۴/۰	۹۳۶/۰
درصد بتا ۲	۷۵/۰ ± ۴۱/۳	۸۶/۰ ± ۵۷/۳	۵۳۱/۰	۷۹/۰ ± ۳۰/۳	۴۱/۱ ± ۵۹/۳	۴۹۲/۰
بتا ۲ (گرم/دسی لیتر)	۰۵/۰ ± ۱۹/۰	۰۶/۰ ± ۲۲/۰	۰۶۳/۰	۰۶/۰ ± ۲۰/۰	۰۷/۰ ± ۲۰/۰	۸۹۰/۰
درصد گاما	۶۹/۳ ± ۴۳/۱۵	۱۰/۳ ± ۱۱/۱۶	۵۱۸/۰	۰۵/۳ ± ۳۰/۱۴	۸۲/۲ ± ۷۸/۱۵	۱۲۳/۰
گاما (گرم/دسی لیتر)	۳۴/۰ ± ۸۹/۰	۲۶/۰ ± ۹۶/۰	۴۸۵/۰	۲۱/۰ ± ۸۲/۰	۲۳/۰ ± ۹۳/۰	۱۳۹/۰
پروتئین کل (گرم/دسی لیتر)	۷۸/۰ ± ۶۵/۵	۹۶/۰ ± ۹۴/۵	۳۲۰/۰	۵۶/۰ ± ۸۱/۵	۸۶/۰ ± ۸۶/۵	۸۳۵/۰
نسبت آلبومین/گلوبولین	۲۷/۰ ± ۲۲/۱	۱۸/۰ ± ۲۵/۱	۰۶۲/۰	۲۹/۰ ± ۴۰/۱	۲۲/۰ ± ۴۲/۱	۷۹۴/۰
لامبدا (میلی گرم/لیتر)	۶۳/۶۵ ± ۳۱/۱۶۴	۲۳/۶۶ ± ۷۵/۱۵۷	۷۴۲/۰	۷/۶۹ ± ۶۹/۱۹۰	۲۰/۵۲ ± ۸۷/۱۶۷	۱۹۴/۰
کاپا (میلی گرم/لیتر)	۵۵/۶۴ ± ۳۱/۲۶۴	۳۳/۵۶ ± ۴۲/۲۵۶	۶۵۷/۰	۱/۶۹ ± ۱۹/۲۵۸	۷۶/۷۹ ± ۶۵/۲۹۰	۱۶۴/۰
IgG1 (میلی گرم/دسی لیتر)	۶۰/۲۴۱ ± ۱۹/۶۷۴	۰۶/۲۲۴ ± ۹۴/۶۴۰	۶۳۷/۰	۲۳/۱ ± ۳۱/۶۴۸	۳۳/۲۲ ± ۵۲/۷۷۰	۰۸۰/۰
IgG2 (میلی گرم/دسی لیتر)	۰۷/۲۷۴ ± ۳۸/۵۳۸	۵/۲۳۴ ± ۹۴/۴۶۵	۳۴۲/۰	۱۲/۲۴ ± ۰۰/۴۷۰	۰۵/۲۲۴ ± ۷۶/۵۶۱	۱۹۶/۰
IgM (میلی گرم/دسی لیتر)	۹۷/۱۱۰ ± ۹۸/۲۴۹	۲۶/۹۵ ± ۷۷/۲۰۵	۱۵۸/۰	۷۶/۸۹ ± ۱۲/۱۹۷	۴۷/۹۰ ± ۱۸/۱۹۲	۸۶۰/۰

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند.

جدول ۴- مقایسه میانگین تفاوت پروتئین‌های سرم، بخش‌های گلوبولین و ایمونوگلوبولین‌های بیماران کووید-۱۹ بین روزهای ۳۰ و ۶۰

متغیر	میانگین (روز ۳۰)	میانگین (روز ۶۰)	تفاوت میانگین‌ها	انحراف معیار	P.V
درصد آلبومین	۵۵/۳۰۷ ± ۴/۷۷	۵۷/۸۷۰ ± ۴/۹۹	-۲/۵۶۲۸	۳/۴۹۹۳	<۰/۰۰۱
آلبومین (گرم/دسی لیتر)	۳/۲۷۷ ± ۰/۸۳	۳/۳۷۲ ± ۰/۵۷	-۰/۰۹۵۳	۰/۸۶۰۵	۰/۴۷۱
درصد آلفا ۱	۵/۰۹۸ ± ۱/۱۶	۴/۷۳۳ ± ۱/۲۰	۰/۳۶۵۱	۰/۹۵۵۹	۰/۰۱۶
آلفا ۱ (گرم/دسی لیتر)	۰/۳۶۷ ± ۰/۳۱	۰/۲۷۰ ± ۰/۰۷	۰/۰۹۷۷	۰/۴۱۴۹	۰/۱۳۰
درصد آلفا ۲	۱۲/۰۶۷ ± ۲/۹۹	۱۰/۹۳۳ ± ۲/۲۲	۱/۱۳۴۹	۱/۶۸۰۱	<۰/۰۰۱
آلفا ۲ (گرم/دسی لیتر)	۰/۷۱۱۶ ± ۰/۱۸	۰/۶۳۳ ± ۰/۱۴	۰/۰۷۹۰۷	۰/۱۴۵۶	۰/۰۰۱
درصد بتا ۱	۷/۶۴۰ ± ۱/۲۲	۷/۶۶۰ ± ۱/۱۵	-۰/۰۲۰۹	۱/۱۹۱۹	۰/۹۰۹
بتا ۱ (گرم/دسی لیتر)	۰/۴۴۷ ± ۰/۱۰	۰/۴۴۲ ± ۰/۰۹	۰/۰۰۴۷	۰/۱۱۱۲	۰/۷۸۵
درصد بتا ۲	۳/۶۶۵ ± ۰/۸۰	۳/۴۰۲ ± ۱/۰۹	۰/۲۶۲۸	۰/۷۶۷۸	۰/۰۳۰
بتا ۲ (گرم/دسی لیتر)	۰/۲۱۹ ± ۰/۰۵	۰/۱۹۱ ± ۰/۰۵	۰/۰۲۷۹	۰/۰۵۰۴	۰/۰۰۱
درصد گاما	۱۶/۲۲۳ ± ۳/۳	۱۵/۴۰۲ ± ۲/۹	۰/۸۲۰۹	۱/۷۵۱۹	۰/۰۰۴
گاما (گرم/دسی لیتر)	۰/۹۶ ± ۰/۲۷	۰/۸۹ ± ۰/۲۲	۰/۰۳۳	۰/۲۱	۰/۰۴۰
پروتئین کل (گرم/دسی لیتر)	۵/۹۰۹ ± ۰/۸۵	۵/۸۱۴ ± ۰/۷۶	۰/۰۹۵۳	۰/۸۸۹۱	۰/۴۸۶
نسبت آلبومین/گلوبولین	۱/۲۶۰ ± ۰/۲۱	۱/۴۰۱ ± ۰/۲۴	-۰/۱۴۱۶۳	۰/۱۷۷۱	<۰/۰۰۱
کاپا (میلی گرم/دسی لیتر)	۲۶۱/۴۷ ± ۶۰/۹۶	۲۸۳/۳۵ ± ۸۹/۶۶	-۲۱/۸۸۶۸	۹۷/۲۹۶۳	۰/۱۰۸
لامبدا (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۵۹/۱۱۳ ± ۶۵/۳۲	۱۷۳/۹۴۳ ± ۵۸/۷۱	-۱۴/۸۳	۸۰/۶۳	۰/۱۸۶
IgG1 (میلی گرم/دسی لیتر)	۶۵۱/۳۶۰ ± ۲۲۵/۲۱	۷۳۵/۷۴۰ ± ۲۲۹/۱۱	-۸۴/۳۸۰۰	۳۰۰/۰۹۰۳	۰/۰۵۲

۰/۲۹۴	۳۰۶/۵۴۸۶	-۴۶/۰۲۰۰	۵۳۸/۴۶۰±۲۳۳/۷۷	۴۹۲/۴۴۰±۲۴۵/۹۲	IgG2 (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
۰/۲۴۵	۱۳۱/۴۴۲۰	۲۲/۵۹۵۷	۱۹۵/۱۲۶±۸۸/۹۲	۲۱۷/۷۲±۱۰۰/۲۱	IgM (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شده‌اند.

بحث

امروزه پاتوژن‌های فرصت‌طلب ESKAPE مطالعه حاضر، تغییرات طولی در بخش‌های پروتئینی سرم و ایمونوگلوبولین‌ها در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را در دوره پس‌آلودگی بررسی کرده و همچنین تغییرات پایدار تا ۶۰ روز پس از عفونت را ارزیابی نمود. نتایج نشان‌دهنده وجود مداوم اختلالات ایمنی و التهاب سیستمیک، به‌ویژه در بیمارانی با وضعیت بحرانی و نیازمند مراقبت ویژه است. بر خلاف بسیاری از مطالعات پیشین که معمولاً تنها سطح آلبومین سرم در زمان بستری در بیمارستان را مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۶ و ۱۷)، مطالعه ما غلظت آلبومین را در بازه طولانی‌تر، به‌طور مشخص در روزهای ۳۰ و ۶۰ پس از شروع بیماری، اندازه‌گیری کرد. این رویکرد طولی، امکان درک کامل‌تری از تغییرات دینامیک سطح پروتئین‌های سرم در فاز پس‌آلودگی کووید-۱۹ را فراهم می‌آورد.

مطالعه ما نشان داد که سطح آلبومین سرم در هر دو زمان روز ۳۰ و روز ۶۰ پس از بیماری پایین‌تر از محدوده طبیعی بوده است. این یافته حاکی از آن است که هیپوآلبومینمی ممکن است پس از التهاب اولیه و فاز حاد بیماری همچنان ادامه داشته باشد. این مشاهده با دیگر مطالعاتی که نشان می‌دهند بسیاری از افراد بهبودیافته از کووید-۱۹ همچنان برای هفته‌ها یا حتی ماه‌ها پس از ترخیص از بیمارستان دچار هیپوآلبومینمی هستند، همخوانی دارد. به‌عنوان مثال سوماسوندارام و همکاران (۱۸) نشان دادند که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید حتی یک تا سه ماه پس از بهبود، سطوح آلبومین به‌طور قابل توجهی کاهش یافته و در عین حال شاخص‌های التهابی مانند CRP افزایش یافته‌اند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که علیرغم بهبود نسبی بالینی ظاهری، سطح پایین مداوم آلبومین می‌تواند نشانه التهاب پایدار، اختلال کبدی یا تغییرات مزمن در ترکیب خون باشد (۱۸).

مطالعه ما همچنین نشان داد که در حالی که مقدار مطلق آلبومین بیماران بین روزهای ۳۰ و ۶۰ تغییر معنی‌داری نداشت، درصد نسبی آلبومین تا روز افزایش یافته بود. این نتیجه می‌تواند ناشی از بهبود نسبی و تدریجی عملکرد سنتتیک کبدی یا کاهش مداوم شدت التهاب باشد. از طرف دیگر، ممکن است این افزایش به‌دلیل کاهش سایر پروتئین‌های فاز حاد باشد و لزوماً ناشی از افزایش واقعی تولید آلبومین نباشد (۱۶ و ۱۹). با توجه به اهمیت پیش‌آگهی هیپوآلبومینمی، پایش مستمر و ارزیابی راهبردهای درمانی برای افزایش سطح آلبومین می‌تواند در کنترل بیماران کووید-۱۹، به‌ویژه آن‌هایی که بیماری شدید دارند، حیاتی و تعیین‌کننده باشد (۱۶ و ۱۹).

مطالعه حاضر نشان داد که حتی در روزهای ۳۰ و ۶۰ پس از عفونت، بخش‌های آلفا-۱، آلفا-۲ و بتا-۱ گلوبولین همچنان بالاتر از محدوده‌های مرجع بوده یا در محدوده بالایی مرجع باقی می‌مانند. این افزایش پایدار در درصد آلفا-۱ و آلفا-۲ گلوبولین‌ها به‌نظر می‌رسد نشان‌دهنده تداوم پاسخ فاز حاد باشد. این وضعیت احتمالاً ناشی از تداوم سطوح بالای پروتئین‌هایی مانند $\alpha 1$ - آنتی‌تریپسین و $\alpha 2$ ماکروگلوبولین است؛ پروتئین‌هایی که نقش شناخته‌شده‌ای در کنترل التهاب و تنظیم فعالیت پروتئازها طی پاسخ‌های ایمنی طولانی‌مدت دارند (۲۰). در مطالعه ما، بررسی وضعیت بیماران بستری در ICU در روز ۳۰ نشان داد که درصد نسبی $\alpha 1$ و $\alpha 2$ گلوبولین‌ها در این گروه به‌طور معنی‌داری بالاتر از بیماران بستری در بخش، قرار داشته است، که می‌تواند نشانه‌ای از پاسخ التهابی متمرکز و مداوم در موارد شدید بیماری باشد. به‌ویژه، $\alpha 2$ ماکروگلوبولین که به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مهم فعالیت پروتئازها شناخته می‌شود، در شرایط التهاب شدید با مولکول‌های ایمنی تعامل می‌کند و به نوعی نقش حفاظتی در کنترل پاسخ ایمنی ایفا می‌کند (۲۱). این یافته می‌تواند بیانگر این باشد که در بیماران شدید، فرآیندهای التهابی با شدت و مدت بیشتری ادامه پیدا می‌کنند. بنابراین، تغییرات آلفاگلوبولین‌ها نه‌تنها شاخصی ارزشمند برای پایش روند التهاب هستند، بلکه می‌توانند در ارزیابی شدت بیماری و روند بهبود بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نقش مهمی داشته باشند. به‌طور مشابه، افزایش سطوح بخش بتا-۱ گلوبولین ممکن است ناشی از فعال‌ماندن طولانی مدت سیستم کمپلمان یا افزایش مداوم پروتئین‌های انتقالی، مانند ترانسفرین باشد. بر اساس این یافته‌ها، به‌نظر می‌رسد که اختلال در تنظیم سیستم‌های ایمنی و متابولیک می‌تواند در طول فاز پس‌آلودگی همچنان پایدار باقی بماند (۲۲).

در این مطالعه، کاهش پایدار در بخش بتا-۲ گلوبولین در هر دو بازه زمانی ۳۰ و ۶۰ روز پس از عفونت کووید-۱۹ مشاهده شد. بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه کاهش قابل‌توجه‌تری در غلظت بتا-۲ گلوبولین نشان دادند. این یافته می‌تواند ناشی از اختلال ایمنی شدیدتر و درگیری ارگان‌ها در موارد شدید کووید-۱۹ باشد. شایان توجه است که مهم‌ترین جزء باند بتا-۲ گلوبولین، بتا-۲ میکروگلوبولین ($\beta 2$ -MG) است. سطح سرمی $\beta 2$ -MG تحت تأثیر هر دو عامل عملکرد کلیه و درجه فعال‌سازی ایمنی قرار دارد (۲۳). آسیب کلیوی مرتبط با کووید-۱۹ - به‌ویژه اختلال عملکرد توبول پروگزیمال - می‌تواند متابولیسم $\beta 2$ -MG را از طریق افزایش دفع ادراری آن تغییر داده و بر سطوح سرمی تأثیر بگذارد (۲۴). در مقابل، مطالعه کونکا و

معنی‌داری پایین‌تر بود که می‌تواند نشان‌دهنده بهبود کندتر پاسخ ایمنی هومورال در این گروه باشد. بنابراین، پایش مداوم و استراتژی‌های مراقبتی فردمحور در فاز پس‌آلودگی کووید-۱۹ بسیار مهم است (۲۹). این اختلالات ایمنی ممکن است به‌طور منفی بر شدت و پایداری پاسخ‌های ناشی از واکنش‌های، به‌ویژه در موارد شدید بیماری تأثیر بگذارند. سطوح پایین IgG1 در این افراد می‌تواند نشان‌دهنده توانایی کمتر سیستم ایمنی در تولید مؤثر آنتی‌بادی‌ها پس از دریافت واکسن باشد (۲۹). بنابراین، برای اطمینان از پاسخ ایمنی مؤثر و محافظت کافی در برابر عفونت، زمان‌بندی فردی واکنش‌های و پایش پس از آن در بیماران در حال بهبود از کووید-۱۹ ضروری است.

با توجه به مجموعه یافته‌های این مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت که کووید-۱۹ نه تنها در فاز حاد، بلکه در دوره نقاهت نیز با تغییرات پدیدار در پروفایل پروتئین‌های سرمی و ایمونوگلوبولین‌ها همراه است. بررسی‌های طولی تا ۶۰ روز پس از عفونت نشان داد که گرچه برخی نشانگرها مانند آلبومین و نسبت آلبومین به گلوبولین، آلفا-۱، آلفا-۲، بتا-۲ و گاما گلوبولین‌ها به تدریج روند بهبودی مختصری را نشان می‌دهند، اما سطوح بالای پایدار آلفا-۱، آلفا-۲، بتا-۲ و گاما گلوبولین‌ها و سطوح پایین پایدار در آلبومین، حاکی از تداوم التهاب سیستمیک، پاسخ ایمنی طولانی‌مدت و در برخی موارد اختلال عملکرد اندام‌ها است. این تغییرات در بیماران با شدت بیشتر بیماری، به‌ویژه بیماران بستری در ICU، بارزتر بوده و نشان‌دهنده نقش مهم شدت عفونت در طولانی‌تر شدن دوره دیس‌ریگولاسیون ایمنی است. این یافته‌ها ضرورت پایش طولی پروتئین‌های سرمی و ایمونوگلوبولین‌ها را برای ارزیابی روند بهبودی و شناسایی به‌موقع بیماران در معرض خطر اختلالات ماندگار ایمنی و التهابی برجسته می‌کند. همچنین، نتایج این مطالعه می‌تواند مبنایی برای برنامه‌ریزی مداخلات درمانی هدفمند و تعیین زمان‌بندی مناسب برای پیگیری‌های بالینی و واکنش‌های مجدداً بیماران پساکووید، به‌ویژه در موارد شدید بیماری، فراهم کند.

اگرچه این مطالعه ارزیابی جامعی از مؤلفه‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی از طریق الکتروفورز پروتئین سرم در یک طراحی طولی و بر اساس شدت بیماری ارائه کرده است، اما برخی محدودیت‌ها باید در نظر گرفته شود. نخست، نبود داده‌های مربوط به پروفایل پروتئین‌های سرم بیماران پیش از ابتلا به کووید-۱۹ که امکان رد کامل تغییرات پروتئینی پیش‌زمینه‌ای را محدود می‌کند. دوم، بیماران غیر بستری در این مطالعه وارد نشدند. سوم، حجم نسبتاً کوچک نمونه می‌تواند قدرت آماری مطالعه را محدود کند. علاوه بر این، مطالعات بیشتر با دوره‌های پیگیری طولانی‌تر برای تأیید این یافته‌ها و روشن‌سازی پیامدهای بالینی آن‌ها در مدیریت طولانی‌مدت کووید-۱۹ ضروری است.

همکاران نشان داد که سطح سرمی $\beta 2$ -MG در بیماران کووید-۱۹ هنگام پذیرش در بیمارستان افزایش می‌یابد (۲۵). همچنین، یک مطالعه دیگر نشان داده است که سطوح $\beta 2$ -MG در زمان تشخیص اولیه به‌طور معنی‌داری با شدت بیماری و پیش‌آگهی مرتبط است (۲۶). این تفاوت‌ها را می‌توان با توجه به تفاوت فاز بیماری توضیح داد؛ زیرا مطالعه حاضر تغییرات این پروتئین را در فاز بهبودی ارزیابی کرده است، نه در مرحله حاد بیماری. در طول دوره نقاهت، به‌ویژه در بیماران دارای بیماری زمینه‌ای یا کسانی که در ICU بستری بوده‌اند، سطوح $\beta 2$ -MG و به دنبال آن بخش بتا-۲ گلوبولین ممکن است به دلیل تغییر در پاکسازی کلیوی و تعدیل وضعیت ایمنی کاهش یابد. کاهش بیشتر $\beta 2$ -MG در روز ۶۰ نسبت به روز ۳۰ نشان می‌دهد که اختلال عملکرد توبولار ممکن است حتی پس از بهبود بالینی ظاهری همچنان ادامه داشته باشد. این الگوهای زمانی بر اهمیت پایش طولی $\beta 2$ -گلوبولین به عنوان یک نشانگر زیستی قابل اعتماد برای ردیابی روند بهبودی بیماران کووید-۱۹ تأکید دارد، به‌ویژه در بیمارانی که بیماری شدیدتری را تجربه کرده‌اند. چنین پایشی می‌تواند در تشخیص به‌موقع آسیب ماندگار کلیوی یا اختلالات ایمنی کمک‌کننده باشد و مسیر درمانی مناسبی را برای این بیماران فراهم کند.

در مقایسه با محدوده‌های طبیعی، افزایش بخش گاماگلوبولین در هر دو بازه زمانی یکی دیگر از یافته‌های مهم مطالعه حاضر بود. با این حال، بخش گاماگلوبولین در روز ۶۰ نسبت به روز ۳۰ به‌طور معنی‌داری کاهش یافت که نشان‌دهنده تداوم فعالیت ایمنی همراه با روندی کاهشی است. همچنین، نسبت آلبومین به گلوبولین تا روز ۶۰ به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. این تغییر می‌تواند نشان‌دهنده بازگشت تدریجی به تعادل پروتئینی، بهبود عملکرد سنتزی کبد و کاهش التهاب سیستمیک باشد. این یافته‌ها با شواهد پیشین که نشان‌دهنده پاسخ‌های ایمنی و التهابی طولانی‌مدت ولی با فروکش تدریجی در دوران نقاهت کووید-۱۹ هستند، هم‌راستا می‌باشند (۲۷ و ۲۸).

تحلیل زیرگروه‌های ایمونوگلوبولین شواهد بیشتری در حمایت از این یافته‌ها ارائه می‌دهد. سطح IgG1 از روز ۳۰ تا ۶۰ افزایش یافت که در آستانه معنی‌داری آماری قرار داشت. در مقابل، سطح IgM کاهش یافت که با بلوغ تدریجی پاسخ ایمنی هومورال پس از عفونت ویروسی سازگار است. همچنین زنجیره‌های سبک کاپا و لامبدا اندکی افزایش یافتند، اما نسبت کاپا به لامبدا در محدوده طبیعی باقی ماند که احتمالاً نشان‌دهنده تعادل در عملکرد سلول‌های B و عدم وجود شواهدی از تکثیر مونوکلونال است.

شایان ذکر است که بیشتر زیرگروه‌های ایمونوگلوبولین بین گروه‌های شدت بیماری تفاوت معنی‌داری نشان ندادند؛ با این حال، سطوح IgG1 در بیماران مبتلا به فرم شدید بیماری در روز ۶۰ به‌طور

6. Arnau-Barrés I, Pascual-Dapena A, López-Montesinos I, Gómez-Zorrilla S, Sorlí L, Herrero M, et al. Severe hypoalbuminemia at admission is strongly associated with worse prognosis in older adults with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med* 2021;10. doi: 10.3390/jcm10215134
7. De La Rica R, Borges M, Aranda M, Del Castillo A, Socías A, Payeras A, et al. Low Albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: a retrospective cohort study. *Microorganisms* 2020;8. doi: 10.3390/microorganisms8081106
8. Viana-Llamas MC, Arroyo-Espiguero R, Silva-Obregón JA, Uribe-Heredia G, Núñez-Gil I, García-Magallón B, et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med Clin (Engl Ed)* 2021;156:428-36. doi: 10.1016/j.medcle.2020.12.015
9. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: A prospective study. *Am J Med* 2020;133:713-22.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.031
10. Belinskaia DA, Voronina PA, Goncharov NV. Integrative role of albumin: evolutionary, biochemical and pathophysiological aspects. *J Evol Biochem Physiol* 2021;57:1419-48. doi: 10.1134/s002209302106020x
11. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett* 2002;9:211-23. doi: 10.2174/0929866023408779
12. Silva-Junior AL, Oliveira LS, Dias S, Costa TC, Xabregas LA, Alves-Hanna FS, et al. Immunologic mediators profile in COVID-19 convalescence. *Sci Rep* 2024;14:20930. doi: 10.1038/s41598-024-71419-x
13. Zhou W, Xu X, Chang Z, Wang H, Zhong X, Tong X, et al. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:924-33. doi: 10.1002/jmv.26353
14. Al-Tamimi M, Tarifi AA, Qaqish A, Abbas MM, Albalawi H, Abu-Raideh J, et al. Immunoglobulins response of COVID-19 patients, COVID-19 vaccine recipients, and random individuals. *PLoS One* 2023;18:e0281689. doi: 10.1371/journal.pone.0281689
15. Kopplin N, Garcia A, Reczek A, Wilkinson K, Yekkaluri S, Murphy CC, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 and longitudinal antibody levels in a community-based cohort. *Plos one* 2023;18:e0291259. doi: 10.1371/journal.pone.0291259
16. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is albumin predictor of mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal* 2021;35:139-42. doi: 10.1089/ars.2020.8142
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3
18. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PS, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-CoV-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc* 2020;4:bvaa082. doi: 10.1210/jendso/bvaa082
19. Ali KM, Ali AM, Tawfeeq HM, Figueredo GP, Rostam HM. Hypoalbuminemia in patients following their recovery from severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2021;93:4532-6. doi: 10.1002/jmv.27002
20. Di Flora DC, Dionizio A, Pereira HA, Garbieri TF, Grizzo LT, Dionisio TJ, et al. Analysis of plasma proteins involved in inflammation, immune response/complement system, and blood coagulation upon admission of COVID-19 patients to hospital May help to predict the prognosis of the disease. *Cells* 2023;12. doi: 10.3390/cells12121601
21. Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-macroglobulin in inflammation, immunity and infections. *Frontiers in immunology* 2021;12:803244. doi: 10.3389/fimmu.2021.803244

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی بیمارانی که در این مطالعه مشارکت کردند قدردانی می‌کنند. لازم به ذکر است، بخشی از بهینه‌سازی‌های نگارشی این مقاله با استفاده از ابزارهای هوش مصنوعی انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

هر بیمار پیش از ورود به مطالعه رضایت‌نامه کتبی آگاهانه را امضا کرده است. این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرو (IR.SHMU.REC.1399.072) تأیید شده و مطابق با بیانیه هلسینکی انجام گرفته است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافع وجود ندارد.

حمایت مالی

این کار به صورت مالی توسط دانشگاه علوم پزشکی شهرو حمایت شده است (شماره طرح: ۹۹۷۲).

مشارکت نویسندگان

مرضیه روحانی‌رصاب: نمونه‌گیری و تجزیه و تحلیل داده‌ها.
رجب مردانی: انجام و تفسیر آزمایشگاهی آزمایشات.
داوود موسوی نسب: انجام آزمایشات و نظارت علمی.
حسین حسینی: تحلیل داده‌ها و نوشتار نسخه اولیه مقاله.
آسیه صادقی: مشارکت در نوشتار نسخه اولیه مقاله، بازبینی و ویرایش محتوایی مقاله.

مریم تیموری: طراحی مطالعه، نمونه‌گیری، نظارت بر اجرای پژوهش. تحلیل نهایی داده‌ها، ویرایش علمی مقاله. تمام نویسندگان در مراحل انجام پژوهش و نگارش مقاله سهیم بوده‌اند.

References

1. Leggat PA, Frea J, Blumberg L. COVID-19: Current Challenges and Future Perspectives. *Trop Med Infect Dis* 2022;7. doi: 10.3390/tropicalmed7020016
2. Rohani-Rasaf M, Ghavidel F, Hosseini H, Teimouri M. The predictive significance of uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio and uric acid for the severity and mortality of coronavirus disease-19. *BMC Res Notes* 2024;17:277. doi: 10.1186/s13104-024-06807-7
3. Hosseini H, Rohani-Rasaf M, Vatannejad A, Shabani M, Teimouri M. Assessment of leukocyte subtypes to high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) ratios as predictors of severity and mortality in COVID-19 patients. *ABI* 2023. doi: 10.18502/abi.v1i3.14549
4. Torres-Ruiz J, Lomelín-Gascón J, Lira Luna J, Vargas-Castro AS, Pérez-Fragoso A, Nuñez-Aguirre M, et al. Novel clinical and immunological features associated with persistent post-acute sequelae of COVID-19 after six months of follow-up: a pilot study. *Infect Dis (Lond)* 2023;55:243-54. doi: 10.1080/23744235.2022.2158217
5. Ulloque-Badaracco JR, Mosquera-Rojas MD, Hernandez-Bustamante EA, Alarcón-Braga EA, Herrera-Añazco P, Benites-Zapata VA. Prognostic value of albumin-to-globulin ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2022;8:e09457. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09457

22. Pushalkar S, Wu S, Maity S, Pressler M, Rendleman J, Vitrinel B, et al. Complex changes in serum protein levels in COVID-19 convalescents. *Sci Rep* 2024;14:4479. doi: 10.1038/s41598-024-54534-7
23. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP, et al. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:73. doi: 10.3389/fmed.2017.00073
24. Fukao Y, Nagasawa H, Nihei Y, Hiki M, Naito T, Kihara M, et al. COVID-19-induced acute renal tubular injury associated with elevation of serum inflammatory cytokine. *Clin Exp Nephrol* 2021;25:1240-6. doi: 10.1007/s10157-021-02101-z
25. Conca W, Alabdely M, Albaiz F, Foster MW, Alamri M, Alkaff M, et al. Serum β 2-microglobulin levels in Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Another prognosticator of disease severity? *PLoS One* 2021;16:e0247758. doi: 10.1371/journal.pone.0247758
26. Gong S, Ma R, Zhu T, Ge X, Xie R, Tao Q, et al. Elevated serum beta-2 microglobulin level predicts short-term poor prognosis of patients with de novo acute omicron variant COVID-19 infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1204326. doi: 10.3389/fcimb.2023.1204326
27. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine* 2020;26:845-8. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1
28. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TB, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 2020;584:463-9. doi:10.1038/s41586-020-2588-y
29. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol* 2021;6. doi: 10.1126/sciimmunol.abi6950





Persistence Dysregulation of Serum Proteins and Immunoglobulins in Post-Acute COVID-19: A Prospective Cohort Study

Marzieh Rohani-Rasaf (Ph.D.)¹, Rajab Mardani (Ph.D.)², Seyed Dawood Mousavi Nasab (Ph.D.)³, Hossein Hosseini (Ph.D.)⁴, Asie Sadeghi (Ph.D.)⁵, Maryam Teimouri (Ph.D.)^{*6}

1- Center for Health Related Social and Behavioral Sciences Research, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

2- Department of Viral Vaccines Production, Research and Production Complex, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

3- Department of Arboviruses and Viral Hemorrhagic Fevers, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

4- Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

5- Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

6- Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 28 August 2025, Accepted: 8 November 2025

Abstract:

Introduction: This prospective cohort study aimed to assess serum albumin, total proteins, globulin fractions (alpha1, alpha2, beta1, beta2, gamma), and immunoglobulin subclasses (IgG1, IgG2, IgM, kappa, and lambda light chains) at 30 and 60 days after the onset of symptoms in non-vaccinated COVID-19 recovered patients.

Methods: Serum protein fractions were measured using capillary electrophoresis. Immunoglobulin subclasses were assessed using ELISA. Turbidometry is used for the measurement of kappa and lambda light chains.

Results: At 30 and 60 days post-COVID-19 infection, serum albumin and beta2-globulin levels declined, while alpha1-, alpha2-, and beta1-globulin fractions remained elevated above reference values. Between these time points, albumin increased significantly ($P<0.001$), accompanied by reductions in alpha1 and alpha2 fractions ($P=0.016$ and <0.001 , respectively). On day 30, ICU patients exhibited lower albumin ($P=0.047$) and higher alpha1 and alpha2 levels compared with non-ICU patients ($P<0.001$). By day 60, beta2-globulin and gamma globulin showed further reductions in comparison with day 30 ($P=0.030$ and 0.001 , respectively), although gamma globulin remained above the normal reference range. Severe cases at day 60 demonstrated significantly lower IgG2 levels ($P=0.045$).

Conclusion: In summary, post-acute COVID-19 is associated with prolonged abnormalities in serum protein fractions and immunoglobulin profiles, particularly in patients with severe disease. Serial assessment of serum proteins can be used as an important tool for monitoring recovery and long-term sequelae and guiding vaccine timing at the time of recovery.

Keywords: Serum proteins, Capillary electrophoresis, IgM, IgG, Post-acute COVID-19.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** M. Teimouri, **Email:** m.teimouri20@gmail.com

Citation: Rohani-Rasaf M, Mardani R, Mousavi Nasab SD, Hosseini H, Sadeghi A, Teimouri M. Persistence dysregulation of serum proteins and immunoglobulins in post-acute COVID-19: a prospective cohort study. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2025;20(3):52-61.

