

# ПОВЫШАЕТ ЛИ НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ РИСК РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ГИПЕРВОСПАЛЕНИЯ И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ?

Сабадаш Е.В.<sup>1</sup>, Журавлёва Ю.А.<sup>2</sup>, Скорняков С.Н.<sup>1</sup>, Гусев Е.Ю.<sup>2</sup>,  
Зотова Н.В.<sup>2</sup>, Ершова А.В.<sup>1</sup>, Яркиева А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Развитие новой коронавирусной инфекции сопровождается повышением провоспалительного и протромботического потенциала эндотелия микрососудов. Отличительной особенностью инфекции SARS-CoV-2 является развитие постковидного синдрома, характеризующегося долгосрочными нарушениями со стороны различных органов и систем. Особого внимания заслуживает иммунопатогенез последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с туберкулезом легких ввиду наличия у них фонового провоспалительного статуса. Цель исследования – проанализировать влияние новой коронавирусной инфекции на вероятность развития хронического системного гипервоспаления и низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с туберкулезом легких.

Две основные группы составили пациенты с туберкулезом легких, перенесшие COVID-19 (в легкой форме) 3 месяца назад и ранее: имеющие симптомы постковидного синдрома и не имеющие данных симптомов. В группу сравнения вошли пациенты с туберкулезом легких, не имеющие в анамнезе COVID-19. Контрольную группу составили здоровые доноры крови. У пациентов в плазме крови методом иммуноферментного анализа измеряли концентрации IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), D-димеров, тропонина I, кортизола, эндотелина I (ET-I). На основании этих маркеров рассчитывали интегральные показатели системной воспалительной реакции (СВР) – уровень

## Адрес для переписки:

Журавлёва Юлия Александровна  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»  
Уральского отделения Российской академии наук  
620049, Россия, г. Екатеринбург,  
ул. Первомайская, 106.  
Тел./факс: 8 (343) 374-00-70.  
E-mail: jazhur@mail.ru

## Address for correspondence:

Yulia A. Zhuravleva  
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,  
Russian Academy of Sciences  
106 Pervomayskaya St  
Yekaterinburg  
620049 Russian Federation  
Phone/fax: +7 (343) 374-00-70.  
E-mail: jazhur@mail.ru

## Образец цитирования:

Е.В. Сабадаш, Ю.А. Журавлёва, С.Н. Скорняков,  
Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова, А.В. Ершова, А.А. Яркиева  
«Повышает ли новая коронавирусная инфекция риск  
развития хронического системного гипервоспаления  
и низкоинтенсивного системного воспаления  
у пациентов с туберкулезом легких?» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 1. С. 65-72.  
doi: 10.46235/1028-7221-16989-DNC

© Сабадаш Е.В. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

E.V. Sabadash, Yu.A. Zhuravleva, S.N. Skorniyakov,  
E.Yu. Gusev, N.V. Zotova, A.V. Ershova, A.A. Yarkieva  
“Does novel coronavirus infection increase the risk of chronic systemic  
hyperinflammation and low-grade systemic inflammation  
in patients with pulmonary tuberculosis?”  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025,  
Vol. 28, no. 1, pp. 65-72.  
doi: 10.46235/1028-7221-16989-DNC

© Sabadash E.V. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16989-DNC

реактивности (УР) – и хронического системного гипервоспаления (ХрСВ). При отсутствии ХрСВ, но при одновременном наличии уровня D-димеров > 250 нг/мл и уровне ET-I > 90 пг/мл у пациента регистрировали низкоинтенсивное системное воспаление (НИСВ).

У пациентов с туберкулезом легких среди симптомов постковидного синдрома наиболее часто отмечались тахикардия, артралгии, критерии синдрома хронической усталости, что в целом согласуется с общепопуляционными данными. По всем эмпирическим показателям группы пациентов с туберкулезом были сопоставимы между собой ( $p > 0,05$ ) и статистически значимо отличались от контроля. Однако более принципиальное значение для оценки «системности» процесса имеет расчет интегральных показателей. Так, у 23-50% пациентов с туберкулезом легких развивалась некротическая СВР (УР = 1-2), которая являлась проявлением ХрСВ в 7,1-13,6% случаев (как у реконвалесцентов COVID-19, так и у пациентов, не перенесших COVID-19). В то же время по частоте развития НИСВ и эндотелиальной дисфункции группы пациентов с туберкулезом статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ), однако наблюдалась тенденция к росту этих показателей в ряду: туберкулез без COVID-19 – туберкулез + COVID-19 – туберкулез + COVID-19 + симптомы постковидного синдрома.

Для большинства пациентов с туберкулезом легких не характерно развитие хронического системного гипервоспаления. Наиболее вероятным типовым патологическим процессом при туберкулезной инфекции является НИСВ. При этом наибольший вклад в развитие НИСВ вносит туберкулезная инфекция, поскольку частота и выраженность НИСВ и его отдельных признаков не зависят от перенесенной новой коронавирусной инфекции и наличия симптомов постковидного синдрома.

*Ключевые слова:* хроническое системное гипервоспаление, низкоинтенсивное системное воспаление, туберкулез, COVID-19, постковидный синдром, эндотелиальная дисфункция

## DOES NOVEL CORONAVIRUS INFECTION INCREASE THE RISK OF CHRONIC SYSTEMIC HYPERINFLAMMATION AND LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS?

Sabadash E.V.<sup>a</sup>, Zhuravleva Yu.A.<sup>b</sup>, Skornyakov S.N.<sup>a</sup>, Gusev E.Yu.<sup>b</sup>, Zotova N.V.<sup>b</sup>, Ershova A.V.<sup>a</sup>, Yarkieva A.A.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** The development of new coronavirus infectious disease (COVID-19) is associated with an increase in the pro-inflammatory and pro-thrombotic potential of microvascular endothelium. A specific feature of SARS-CoV-2 infection is the post-COVID syndrome that is characterised by long-term impairment of various organs and systems. The immune pathogenesis of post-COVID syndrome in patients with pulmonary tuberculosis requires special attention due to their baseline pro-inflammatory status. The objective of this study was to evaluate the effect of novel coronavirus infection on the risk of chronic systemic hyper-inflammation and low-grade systemic inflammation in patients with pulmonary tuberculosis.

Two main groups consisted of patients with pulmonary tuberculosis who had survived COVID-19 (mild form) 3 months ago, or at earlier terms, including the subjects with post-COVID symptoms and those free of these symptoms. The comparison group included patients with pulmonary tuberculosis without a history of COVID-19. The control group was presented by healthy blood donors. Concentrations of IL-6, IL-10, tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), D-dimers, troponin I, cortisol, and endothelin I (ET-I) were measured in patients' plasma by immunoassay technique. On the basis of these markers, we calculated integral indices of systemic inflammatory response (SIR) – the levels of reactivity (RL), and chronic systemic hyper-inflammation (ChSI). Low-grade systemic inflammation (LGSi) was diagnosed in absence of ChSI, but in cases of simultaneous increase of D-dimer levels > 250 ng/mL and ET-I levels > 90 pg/mL in the patient.

The most prevalent symptoms of post-COVID in patients with pulmonary tuberculosis were tachycardia, arthralgia, and chronic fatigue syndrome, which correspond to the population-wide data. By all empirical parameters, the groups of tuberculosis patients were comparable to each other ( $p > 0.05$ ) and significantly differed from control group. However, evaluation of integral indexes is more crucial for assessing the 'systemic' origin of the process. Thus, 23-50% of patients with pulmonary tuberculosis developed subcritical SIR (RL = 1-2), being a feature of ChSI in 7.1-13.6% of cases (both in COVID-19 convalescents and non-COVID-19 patients). Meanwhile, all patient groups did not show significant difference in the frequency of LGSI and endothelial dysfunction ( $p > 0.05$ ). However, there was a trend towards an increase of these scores in the following sequence: tuberculosis without COVID-19 – tuberculosis + COVID-19 – tuberculosis + COVID-19 + post-COVID syndrome.

Most patients with pulmonary tuberculosis are not characterized by the development of chronic systemic hyperinflammation. LGSI is the most probable feature of general pathology in tuberculosis infection. Tuberculosis infection sufficiently contributes to the development of LGSI, since the frequency and severity of LGSI and its individual manifestations are independent on the new coronavirus infection and signs of post-COVID syndrome.

*Keywords: chronic systemic inflammation, low-grade systemic inflammation, tuberculosis, COVID-19, post-COVID syndrome, endothelial dysfunction*

Работа выполнена в рамках совместной реализации госзадания УНИИФ (№ гос. регистрации 122030100396-9) и госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).

## Введение

Общеизвестно, что развитие новой коронавирусной инфекции сопровождается повышением провоспалительного и протромботического потенциала эндотелия микрососудов как в острый период, так и спустя длительное время после клинического выздоровления. Патологические проявления, сохраняющиеся на протяжении более 3 месяцев после перенесенного COVID-19, объединены в дефиницию «постковидный синдром» (постострые проявления COVID-19). К числу отсроченных признаков перенесенной коронавирусной инфекции относятся нарушения со стороны центральной нервной, бронхо-легочной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, костно-суставные нарушения [11]. Данные о частоте развития постковидного синдрома очень гетерогенны и варьируют от 10% до 70% [11], при этом его проявления не зависят от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции. Среди причин постострых проявлений COVID-19 выделяют длительную персистенцию вируса SARS-CoV-2 в различных органах, включая головной мозг, кишечник, репродуктивную систему, мышцы [12], результатом которой является сохраняющаяся воспалительная реактивность тканей.

Особого внимания заслуживают пациенты с туберкулезной инфекцией ввиду наличия у них фонового провоспалительного статуса, обусловленного персистенцией возбудителя *M. tuberculosis*. Уровень воспалительной реактивности у таких пациентов зависит от сбалансированности иммунных и воспалительных

механизмов. Индуцибельная продукция провоспалительных медиаторов способствует образованию гранулем и элиминации возбудителя, однако длительное воздействие провоспалительных триггеров приводит к активации эндотелия с повышением экспрессии и накоплением в крови молекул адгезии и факторов тромбогенности с последующим усилением миграции клеток-эффекторов воспаления и развитием системных микроциркуляторных расстройств [5]. Эндотелиальная дисфункция на фоне повышения продукции провоспалительных факторов у пациентов с туберкулезом может быть проявлением как хронического системного гипервоспаления (ХрСВ), так и низкоинтенсивного системного воспаления (НИСВ).

В настоящее время данные, касающиеся развития COVID-19 и его осложнений у пациентов с туберкулезом, весьма противоречивы [6].

**Цель исследования** – проанализировать влияние новой коронавирусной инфекции на вероятность развития хронического системного гипервоспаления и низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с туберкулезом легких.

## Материалы и методы

Исследование было проведено на базе Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (УНИИФ).

На первом этапе исследования все пациенты прошли анкетирование на наличие симптомов постковидного синдрома (неосвежающий сон, постоянная усталость, недомогание после физической или эмоциональной нагрузки, когнитивные нарушения, ортостатические нарушения, артралгии, бессонница, учащение гипертонических кризов, тахикардия) [3]. Далее пациенты были разделены на 4 группы:

1. Пациенты с туберкулезом легких, перенесшие COVID-19 не ранее, чем за 3 месяца до момента обследования и имеющие симптомы постковидного синдрома ( $n = 22$ ), наличие хотя бы одного из симптомов являлось основанием для включения пациента в данную группу исследования.

2. Пациенты с туберкулезом легких, перенесшие COVID-19 не ранее, чем за 3 месяца до момента обследования и не имеющие симптомов постковидного синдрома ( $n = 13$ ). У всех пациентов 1-й и 2-й групп COVID-19 протекал в легкой форме (КТ 0-1).

3. Группа сравнения – пациенты с туберкулезом легких, не имеющие в анамнезе COVID-19 ( $n = 14$ ).

Группы пациентов были сопоставимы по терапии основного заболевания. Критерием исключения для всех групп было наличие других медленно прогрессирующих вирусных инфекций: ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С.

4. Контрольная группа – здоровые доноры крови ( $n = 89$ ).

Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 г., пересмотренной в 2013 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом УНИИФ.

У обследуемых лиц в цитратной плазме крови методом иммуноферментного анализа (Lazurite, Dynex Technologies, Inc., США) измеряли концентрации IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , на основании которых рассчитывали интегральный показатель системной воспалительной реакции (СВР) – уровень реактивности (УР) [15], а также концентрации D-димеров, тропонина I, кортизола. С учетом вышеуказанных показателей по оригинальной авторской методике [15] рассчитывалась вероятность развития хронического системного гипервоспаления (ХрСВ). Также определяли уровни маркера эндотелиальной дисфункции – эндотелина I (ЕТ-I). При отсутствии ХрСВ, но при одновременном наличии уровня D-димеров  $> 250$  нг/мл и уровне эндотелина I  $> 90$  пг/мл у пациента регистрировали низкоинтенсивное системное воспаление (НИСВ).

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Поскольку распределение данных в группах не было нормальным, использовались непараметрические методы анализа и представления данных. Сравнение абсолютных показателей производилось методом Манна–Уитни (критерий U), категориальных переменных – с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди симптомов постковидного синдрома, которые сохранялись не менее трех месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, у пациентов основной группы наблюдались: неосвежающий сон – 40%, недомогание после физической или эмоциональной нагрузки – 20%, когнитивные нарушения – 20%, ортостатические нарушения – 15%, артралгии – 55%, миалгии – 10%, бессонница – 35%, учащение гипертонических кризов – 10%, тахикардия – 70%. При этом наличие только 1 симптома отмечали 25% пациентов, 2 симптомов – 15%, 3 симптомов – 15%, 4 симптомов – 20%, 5 и более симптомов – 25%. Ни один пациент не отметил такие проявления, как головные боли, депрессивные состояния, длительные нарушения вкуса и обоняния, выпадение волос, расстройства ЖКТ, диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты либо приема лекарств, стеснение в груди, чувство нехватки воздуха.

Анализ маркеров воспаления в исследуемых группах (табл. 1) показал, что у реконвалесцентов COVID-19 с наличием симптомов постковидного синдрома наблюдалась тенденция к повышению большинства показателей воспаления по сравнению с другими группами пациентов с туберкулезом, однако эти различия не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Поскольку медианы уровней биомаркеров у пациентов без COVID-19 в анамнезе были наиболее близки к таковым у пациентов без симптомов постковидного синдрома, на следующем этапе было проведено сравнение этих групп, в результате чего было выявлено, что по большинству эмпирических показателей (кроме TNF $\alpha$ ) эти группы также сопоставимы между собой ( $p > 0,05$ ). Сравнение уровней биомаркеров во всех группах пациентов с туберкулезом относительно контрольных значений (у доноров) показало их статистически значимое повышение при туберкулезной инфекции (кроме IL-10).

Однако с общепатологических позиций для оценки ХрСВ и НИСВ принципиально важно не просто повышение уровней биомаркеров, а частота превышения значений, являющихся критериями для их развития, а также анализ интегральных показателей, включающих в себя значения нескольких биомаркеров, что было осуществлено на следующем этапе работы (табл. 2). Так, интегральный показатель УР в контрольной группе только у одного обследуемого достиг значения УР = 1, что может свидетельствовать о развитии некритической СВР (возможно, вследствие субклинического воспаления, эмоционального стресса), в остальных случаях СВР не регистрировалась. У части пациентов с туберкулезом, независимо от перенесенной коронавирусной

инфекции и наличия постковидных осложнений, выявлены УР = 1-2, что может свидетельствовать о развитии протективной СВР в ответ на наличие очага воспаления, развитии НИСВ или ХрСВ. Для уточнения характера воспалительного процесса был проведен анализ не только СВР, но и других феноменов системного воспаления. Так, у пациентов с туберкулезом примерно в половине случаев выявлена высокая частота развития дистресса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Другим наиболее выраженным феноменом являлось системное микротромбообразование (7,7-36,4%). Однако, несмотря на тенденцию к росту частоты выявления этих феноменов при наличии постковидного синдрома, статистически значимые отличия по критерию Хи-квадрат между всеми тремя группами пациентов отсутствовали. Сходная картина наблюдалась и по вероятности развития хронического системного гипервоспаления (ХрСВ) в целом: развитие ХрСВ выявлено как у реконвалесцентов коронавирусной инфекции, так и у пациентов, не переболевших COVID-19. По наличию критериев НИСВ (D-димеры > 250 нг/мл + ЕТ-1 > 90 пг/мл) группы пациентов также статистически значимо не отличались (табл. 2), однако частота регистрации паракоагуляции у лиц с симптомами постковидного синдрома была значимо выше, чем при его отсутствии.

У пациентов с туберкулезом легких среди симптомов постковидного синдрома наиболее часто отмечаются тахикардия, артралгии, критерии синдрома хронической усталости, что в целом согласуется с общемировыми данными [11]. Вероятным механизмом их развития может являться повышение продукции эндогенного кортизола

вследствие дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая рассматривается как одна из наиболее важных эндокринных мишеней SARS-CoV-2 [8]. Однако следует учитывать, что у пациентов с туберкулезной инфекцией эти симптомы могут быть обусловлены эффектами химиотерапевтических препаратов и непосредственным влиянием возбудителя *M. tuberculosis*, что подтверждается кортизолемией у пациентов с туберкулезом, независимо от наличия COVID-19 в анамнезе и развития постковидного синдрома.

Согласно современным представлениям, в развитии постковидного синдрома ведущую роль играют нарушения в системе врожденного [2] и адаптивного [3, 9] иммунитета, а также воспалительная активность эндотелия микрососудов вследствие длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 [14], которую с общепатологических позиций можно охарактеризовать как провоспалительный стресс эндотелиоцитов [7]. В зависимости от интенсивности и органоспецифичности клеточного провоспалительного стресса он может проявляться в виде классического воспаления с образованием очага, а также системного гипервоспаления или системного воспаления низкой интенсивности [7], о наличии и выраженности которых нужно судить не столько по единичным биомаркерам, сколько по их совокупности. Так, все три группы пациентов с туберкулезом легких значимо отличались от здоровых лиц по большинству эмпирических значений воспалительных маркеров и по частоте развития основных феноменов ХрСВ и НИСВ. Сходная картина наблюдалась и при анализе интегральных показателей, включающих в себя зна-

**ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ОСНОВНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В ГРУППАХ, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>) %**

TABLE 1. VALUES OF KEY MARKERS OF INFLAMMATION IN THE GROUPS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>) %

Маркер Marker	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Контрольная группа Control group
<b>IL-6, пг/мл</b> IL-6, pg/mL	0 (0,0-2,7)	0 (0-0)	0 (0,0-0,9)	0,8 (0,4-1,4)
<b>TNFα, пг/мл</b> TNFα, pg/mL	7,0 (0,0-10,1)	8,3 (0,0-9,4)	10,0 (9,1-12,2)	0 (0,0-0,4)
<b>IL-10, пг/мл</b> IL-10, pg/mL	3,8 (0,0-6,3)	0 (0,0-4,0)	0 (0,0-2,6)	0,6 (0,0-1,9)
<b>Эндотелин I, пг/мл</b> Endothelin I, pg/mL	277,5 (102,0-319,2)	175,1 (61,2-286,2)	67,1 (53,1-173,3)	18,4 (14,7-21,6)
<b>Кортизол, нмоль/л</b> Cortisol, nmol/L	967,0 (735,0-1200,0)	816,0 (613,0-916,0)	708,5 (414,0-1200,0)	358,3 (278,2-450,1)
<b>Тропонин I, нг/мл</b> Troponin I, ng/mL	0 (0,00-0,01)	0,01 (0,00-0,03)	0,04 (0,00-0,13)	0 (0-0)
<b>D-димеры, нг/мл</b> D-dimers, ng/mL	331,5 (260,0-562,0)	237,0 (201,0-382,0)	406,5 (235,0-479,0)	11,5 (4,9-30,3)

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ХрСВ И НИСВ И ИХ ОСНОВНЫХ ФЕНОМЕНОВ В ГРУППАХ (В %)

TABLE 2. FREQUENCY OF ChSI AND ChLGSi AND THEIR BASIC PHENOMENA IN GROUPS OF PATIENTS (IN %)

		Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Контрольная группа Control group
<b>Феномены ХрСВ / ChSI phenomena</b>					
УР RL	УР = 0 RL = 0	50	76,9	64,3	98,9
	УР = 1 RL = 1	40,9	23,1	28,6	1,1
	УР = 2 RL = 2	9,1	0	7,1	0
<b>Дистресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (кортизол &gt; 690 нмоль/л)</b> Distress of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Cortisol > 690 nmol/L)		68,2	46,2	57,1	3,4
<b>Микротромбообразование (D-димеры &gt; 500 нг/мл)</b> Microthrombosis (D-dimers > 500 ng/mL)		36,4	7,7	14,3	0
<b>Системная альтерация (тропонин I &gt; 0,2 нг/мл)</b> Systemic alteration (Troponin I > 0.2 ng/mL)		0	0	21,4	0
<b>ХрСВ</b> ChSI		13,6	0	7,1	0
<b>Феномены НИСВ / LGSi phenomena</b>					
<b>Эндотелиоз (Эндотелин I &gt; 90 пг/мл)</b> Endotheliosis (Endothelin I > 90 pg/mL)		77,3	61,5	42,9	0
<b>Паракоагуляция (D-димеры &gt; 250 нг/мл)</b> Paracoagulation (D-dimers > 250 ng/mL)		77,3	38,5*	71,4	0
<b>НИСВ</b> ChLGSi		40,9	23,1	28,6	0

Примечание. \* – наличие статистически значимых отличий между группами пациентов с наличием и отсутствием симптомов постковидного синдрома (U, p < 0,05).

Note. \*, significant difference between groups of patients with and without post-COVID symptoms (U, p < 0.05).

чения нескольких биомаркеров и имеющих более принципиальное значение для оценки «системности» и выраженности процесса. Так, у 23-50% пациентов с туберкулезом легких развивалась не критическая СВР (УР = 1-2), которая являлась проявлением ХрСВ в 7,1-13,6% случаев (как у реконвалесцентов COVID-19, так и у пациентов, не перенесших COVID-19), у остальных пациентов она была не связана с ХрСВ и, соответственно, могла развиваться вследствие ответа на очаг воспаления или НИСВ. В то же время необходимо учитывать, что СВР не является атрибутивным проявлением НИСВ, повышение С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов обычно находится в пограничном для нормы диапазоне [10]. Наиболее значимым феноменом НИСВ является эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, анти-

пролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой [1, 7]. Наличие системной эндотелиальной дисфункции у пациентов с туберкулезом было выявлено нами в предыдущих исследованиях с помощью оптической когерентной томографии [4]. Проведенная в настоящем исследовании оценка функционального состояния эндотелия с помощью молекулярных маркеров показала, что у большинства пациентов с туберкулезом легких, независимо от перенесенной коронавирусной инфекции и наличия симптомов постковидного синдрома, повышается сывороточный уровень ET-I. При этом, несмотря на тенденцию к росту частоты эндотелиальной дисфункции в ряду: туберкулез без COVID-19 – туберкулез + COVID-19 – туберкулез + COVID-19 + симптомы постковидного синдрома, различия между ними незначимы, что

свидетельствует о сопоставимости групп по этому феномену. Однако, возможно, эти различия будут более выражены при лабораторных и клинических исследованиях в динамике. По частоте развития НИСВ (около трети случаев) группы пациентов с туберкулезом также были сопоставимы, однако у пациентов с симптомами постковидного синдрома наблюдался повышенный риск развития паракоагуляционных расстройств.

## Заключение

Для большинства пациентов с туберкулезом легких не характерно развитие хронического

системного гипервоспаления. Наиболее вероятным типовым патологическим процессом при туберкулезной инфекции является НИСВ, проявления которого – эндотелиальная дисфункция и паракоагуляция – выявлены у большинства пациентов. При этом наибольший вклад в развитие НИСВ вносит туберкулезная инфекция, поскольку частота и выраженность НИСВ и его отдельных признаков не зависят от перенесенной новой коронавирусной инфекции и наличия симптомов постковидного синдрома. Однако при длительном течении туберкулезного процесса не исключается более выраженная COVID-индуцированная нестабильность гомеостаза.

## Список литературы / References

1. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2019. Т. 8, № 2. С. 19-27. [Vlasov T.D., Nesterovich I.I., Shimanski D.A. Endothelial Dysfunction: from the Particular to the General. Return to the “Old Paradigm”? *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation*, 2019, Vol. 18, no. 2, pp. 19-27. (In Russ.)]
2. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Зурочка В.А., Праскурничий Е.А., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П. Изменения врожденных факторов иммунной системы по данным изучения иммунной системы периферической крови у постковидных пациентов // Инфекция и иммунитет, 2023. Т. 13, № 5. С. 864-872. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Zurochka V.A., Praskurnichiy E.A., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Alteration in innate immune cues assessed by analyzing peripheral blood immune system in post-COVID patients. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, Vol. 13, no. 5, pp. 864-872. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-AII-9641.
3. Мухоморова Л.В., Вельков В.В. Постковидный синдром – длинный COVID. Патофизиология, риски, биомаркеры, диагноз, прогноз // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация, 2022. Т. 2, № 3. С. 57-64. [Mukhomorova L.V., Velkov V.V. Postcovid syndrome – long COVID. Pathophysiology, risks, biomarkers, diagnosis, prognosis. *Laboratornaya i klinicheskaya meditsina. Farmatsiya = Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*, 2022, Vol. 2, no. 3, pp. 57-64. (In Russ.)]
4. Сабадаш Е.В., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., Красноборова С.Ю., Бурьлова Е.А., Телицина Э.В. Оптическая когерентная томография: новые возможности выявления доклинической патологии органа зрения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких, 2021. Т. 99, № 4. С. 44-50. [Sabadash E.V., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Krasnoborova S.Yu., Burylova E.A., Telitsina E.V. Optical coherence tomography: new opportunities for detecting preclinical vision disorders in patients with HIV infection and tuberculosis. *Tuberkulioz i bolezni liogkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, pp. 44-50 (In Russ.)]
5. Amaral E.P., Vinhaes C.L., Oliveira-de-Souza D., Nogueira B., Akrami K.M., Andrade B.B. The interplay between systemic inflammation, oxidative stress, and tissue remodeling in tuberculosis. *Antioxid. Redox Signal.*, 2021, Vol. 34, no. 6, pp. 471-485.
6. González-Domenech C.M., Pérez-Hernández I., Gómez-Ayerbe C., Viciano Ramos I., Palacios-Muñoz R., Santos J. A pandemic within other pandemics. When a multiple infection of a host occurs: SARS-CoV-2, HIV and Mycobacterium tuberculosis. *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 5, 931. doi: 10.3390/v13050931.
7. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A new look at an old problem. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 9, 4596. doi: 10.3390/ijms23094596.
8. Jensterle M., Herman R., Janež A., Mahmeed W.A., Al-Rasadi K., Al-Alawi K., Banach M., Banerjee Y., Ceriello A., Cesur M., Cosentino F., Galia M., Goh S.Y., Kalra S., Kempler P., Lessan N., Lotufo P., Papanas N., Rizvi A.A., Santos R.D., Stoian A.P., Toth P.P., Viswanathan V., Rizzo M. The Relationship between COVID-19 and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: a large spectrum from glucocorticoid insufficiency to excess – the CAPISCO International Expert Panel. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 13, 7326. doi: 10.3390/ijms23137326.
9. Keruevan J., Staropoli I., Slama D., Jeger-Madiot R., Donnadiou F., Planas D., Pietri M.P., Lohmari-Bouchneb W., Alaba Tanah M., Robinot R., Boufassa F., White M., Salmon-Ceron D., Chakrabarti L.A. Divergent adaptive immune responses define two types of long COVID. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1221961. doi: 10.3389/fimmu.2023.1221961.
10. Kopp L., Schweinlin A., Tingö L., Hutchinson A.N., Feit V., Jähnichen T., Lehnert K., Vetter W., Rings A., Jensen M.G., Brummer R.J., Bischoff S.C. Potential modulation of inflammation and physical function by combined probiotics, omega-3 supplementation and vitamin D supplementation in overweight/obese patients with chronic low-grade inflammation: a randomized, placebo-controlled trial. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 10, 8567. doi: 10.3390/ijms24108567.

11. Ramakrishnan R.K., Kashour T., Hamid Q., Halwani R., Tleyjeh I.M. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 686029. doi: 10.3389/fimmu.2021.686029.
12. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A., Chung J.Y., Singh M., Yinda C.K., Winkler C.W., Sun J., Dickey J.M., Ylaya K., Ko S.H., Platt A.P., Burbelo P.D., Quezado M., Pittaluga S., Purcell M., Munster V.J., Belinky F., Ramos-Benitez M.J., Boritz E.A., Lach I.A., Herr D.L., Rabin J., Saharia K.K., Madathil R.J., Tabatabai A., Soherwardi S., McCurdy M.T., NIH COVID-19 Autopsy Consortium, Peterson K.E., Cohen J.I., de Wit E., Vannella K.M., Hewitt S.M., Kleiner D.E., Chertow D.S. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*, 2022, Vol. 612, no. 7941, pp. 758-763.
13. Sunada N., Honda H., Nakano Y., Yamamoto K., Tokumasu K., Sakurada Y., Matsuda Y., Hasegawa T., Otsuka Y., Obika M., Hanayama Y., Hagiya H., Ueda K., Kataoka H., Otsuka F. Hormonal trends in patients suffering from long COVID symptoms. *Endocr. J.*, 2022, Vol. 69, no. 10, pp. 1173-1181.
14. Xu S.W., Ilyas I., Weng J.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2023, Vol. 44, no. 4, pp. 695-709.
15. Zotova N., Zhuravleva Y., Chereshev V., Gusev E. Acute and chronic systemic inflammation: features and differences in the pathogenesis, and integral criteria for verification and differentiation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 2, 1144. doi: 10.3390/ijms24021144.

**Авторы:**

**Сабадаш Е.В.** — к.м.н., заведующая научно-клинической лабораторией сочетанных социально-значимых заболеваний, Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Журавлёва Ю.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Скорняков С.Н.** — д.м.н., заведующий научным отделом, Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Гусев Е.Ю.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Зотова Н.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Ершова А.В.** — к.б.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований, Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Яркиева А.А.** — ординатор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Authors:**

**Sabadash E.V.**, PhD (Medicine), Head, Research and Clinical Laboratory of Combined Socially Significant Diseases, Ural Research Institute of Phthiopulmonology, Branch of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russian Federation

**Zhuravleva Yu.A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Skornyakov S.N.**, PhD, MD (Medicine), Head, Research Department, Ural Research Institute of Phthiopulmonology, Branch of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russian Federation

**Gusev E.Yu.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Zotova N.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Ershova A.V.**, PhD (Biology), Research Associate, Research Department of Microbiology and Preclinical Research, Ural Research Institute of Phthiopulmonology, Branch of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russian Federation

**Yarkieva A.A.**, Medical Resident, Department of Infectious Diseases, Phthiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation