

МОЖЕТ ЛИ ДИСФУНКЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА РАССМАТРИВАТЬСЯ КАК ПРИЗНАК ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА?

Асфандиярова Н.С.¹, Рубцова М.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения РФ, г. Рязань, Россия

² ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, Россия

Резюме. Цель — изучить ассоциацию пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови после перенесенной коронавирусной инфекции с постковидным синдромом и определить, может ли дисфункция клеточного иммунитета рассматриваться как его признак.

В ретроспективное когортное исследование были включены 242 пациента (56 муж, 186 жен, в возрасте 18-85 лет), перенесшие новую коронавирусную инфекцию; у 180 из них выявлен постковидный синдром, продолжающийся более 3 мес. Больные также были разделены на группы в зависимости от тяжести течения коронавирусной инфекции в острый период (ОРВИ и пневмония) и уровня бласт-трансформации лимфоцитов в ответ на ФГА. Исследовали уровень пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА и активность клеток, синтезирующих циклооксигеназу (ЦОГ) (морфологический метод оценки реакции). Контрольную группу составили 200 практически здоровых лица без признаков коронавирусной инфекции. Все больные прошли анкетирование и были обследованы у врачей различных специальностей, в зависимости от предъявляемых жалоб. Исследовали частоту коморбидной патологии, ассоциированной с иммунодефицитом по клеточному типу.

У пациентов с постковидным синдромом пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА снижена при сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$ при ОРВИ и $p < 0,05$ при пневмонии), активность клеток, синтезирующих циклооксигеназу одинакова во всех группах (вне зависимости от наличия постковидного синдрома). Дифференциация больных, в зависимости от наличия дисфункции иммунитета по клеточному типу (РБТЛ в ответ на ФГА $\leq 50\%$), позволила установить более высокую активность клеток, синтезирующих циклооксигеназу, принимающую участие в развитие воспаления и обуславливающую иммунодефицит, что находит свое клиническое проявление в активации герпесвирусной инфекции после перенесенного COVID-19. Активность клеток, синтезирующих ЦОГ, выше при ПКС, развившимся после средне-тяжелой и тяжелой формы новой коронавирусной инфекции, протекающей в виде пневмонии.

Хроническое воспаление при ПКС, ассоциированное с высокой активностью клеток, синтезирующих ЦОГ, обуславливает развитие дисфункции клеточного иммунитета, что является не только причиной развития синдрома, но и является немаловажным его признаком.

Адрес для переписки:

Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения РФ
390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.
Тел.: 8 (4912) 98-40-67.
Факс: 8 (4912) 44-08-08.
E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Address for correspondence:

Nailya S. Asfandiyarova
I. Pavlov Ryazan State Medical University
9 Visokovoltmaya St
Ryazan
390026 Russian Federation
Phone: +7 (4912) 98-40-67.
Fax: +7 (4912) 44-08-08.
E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.С. Асфандиярова, М.А. Рубцова «Может ли дисфункция клеточного иммунитета рассматриваться как признак постковидного синдрома?» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 2. С. 173-180. doi: 10.46235/1028-7221-2067-MBD

© Асфандиярова Н.С., Рубцова М.А., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.S. Asfandiyarova, M.A. Rubtsova "May be dysfunction of cellular immunity considered a sign of post-COVID syndrome?", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 2, pp. 173-180. doi: 10.46235/1028-7221-2067-MBD

© Asfandiyarova N.S., Rubtsova M.A., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-2067-MBD

Отсутствие в списке признаков постковидного синдрома дисфункции клеточного иммунитета, приводит к снижению числа пациентов с постковидным синдромом и ошибочной трактовке полученных результатов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, постковидный синдром, дисфункция клеточного иммунитета, пролиферативная активность лимфоцитов на ФГА, синтезирующие циклооксигеназу клетки, воспаление

MAY BE DYSFUNCTION OF CELLULAR IMMUNITY CONSIDERED A SIGN OF POST-COVID SYNDROME?

Asfandiyarova N.S.^a, Rubtsova M.A.^b

^a I. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

^b City Clinical Hospital No. 10, Affiliation of Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

Abstract. Our aim was to study association between proliferative activity of peripheral blood lymphocytes after COVID, and developing post-COVID syndrome, and to determine whether the cell immunity dysfunction may be regarded as its marker.

The retrospective cohort study involved 242 patients (56 males, 186 females, 18 to 85 years old) who contracted new coronavirus infection. Of them, post-COVID syndrome was diagnosed in 180 cases (duration over 3 months). The patients were classified by severity of clinical course of COVID (i.e., presence of acute respiratory disease and pneumonias), and PHA-induced blast transformation of lymphocytes. Along with PHA-induced response, we studied cyclooxygenase (COG)-producing cells by morphological method. Control group consisted of 200 healthy people without any features of coronavirus infection. All patients were questioned and examined by multidisciplinary medical team, dependent on their complaints. We also registered incidence of comorbidities associated with cellular immune deficiency.

The patients with post-COVID syndrome exhibited a decrease of PHA-induced lymphocyte proliferation as compared with control group (significant at $p < 0.01$ in cases of acute respiratory infection, and $p < 0.05$ in patients with pneumonia). Activity of COG-producing cells was similar in all groups, independently on presence of post-COVID syndrome. Classification of patients by presence of cellular immune dysfunction (PHA-induced blast transformation $\leq 50\%$) allowed to detect higher activity of COG-producing cells. This enzyme is known to participate in development of inflammation promoting immune deficiency, thus, probably, manifesting in clinical activation of herpesvirus infection following COVID-19. Activity of COG-synthesizing cells was found to be higher in post-COVID syndrome which evolves after middle-severe and severe forms of new coronavirus infection complicated by pneumonias.

Chronic inflammation in post-COVID syndrome associated with high activity of COG-producing cells may promote dysfunction of cell immunity, thus being a cause of evolving syndrome, like as its biomarker. Absence of the immune cell dysfunction markers among other post-COVID features leads to decreased registration of post-COVID patients and misinterpretation of the results obtained.

Keywords: coronavirus infection, post-COVID syndrome, cellular immunity, dysfunction, PHA-induced lymphocyte proliferation, cyclooxygenase-synthesizing cells, inflammation

Введение

Одной из основных проблем, после перенесенной новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019 – COVID-19) остается многоликий постковидный синдром (ПКС), снижающий качество жизни и тяжесть которого обусловлена в первую очередь выраженностью симптомов и количеством признаков его формирующих. Механизм развития ПКС остается неясным и носит многофакторный характер, с

вовлечением множества причин, определяющим клинические проявления. Большинство исследователей полагает, что, помимо продолжающегося эффекта самого коронавируса имеют значения и сами последствия перенесенной вирусной инфекции: развитие, т. н. синдрома хронической усталости. Наряду с генетической предрасположенностью, в развитии ПКС могут играть роль последствия поражения различных органов и систем в острый период (нарушение коагуляции,

дисфункция эндокринных органов, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, иммунной систем и пр.) [3, 5, 23]. Не исключена возможность развития аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка [8, 12, 21]. Помимо этого интенсивное лечение, не всегда оправданное (например, использование антибиотиков на первых этапах пандемии), способствующих дисбиозу кишечника и влияющего не только на микробиоту, систему иммунитета, но и на организм в целом, также может способствовать развитию ПКС. Не исключен и вариант, когда вирус элиминируется из организма, но запускает ряд механизмов, способствующих проявлению ПКС.

Особое место, среди факторов патогенеза, участвующих в развитии ПКС занимает система иммунитета, при этом, подчеркивается значимость именно клеточного иммунитета [15]. Установлено, что у пациентов с ПКС отмечается увеличение активности клеток с цитотоксической активностью ($CD8^+$), нарушение функции Т-регуляторных клеток (Treg), увеличение числа Т-хелперов 17 (Th17) [2, 10, 13].

Несмотря на то, что факт развития различных синдромов после коронавирусной инфекции (COVID-19) у ряда пациентов был установлен достаточно быстро, тем не менее остается много нерешенных вопросов, среди которых, важным, с нашей точки зрения остается вопрос, можно ли рассматривать дисфункцию клеточного иммунитета, как признак постковидного синдрома, а не только как важный фактор развития COVID-19 и ПКС в последующем. Множество исследований посвящено вопросу состояния системы иммунитета при COVID-19 [9, 17, 19], однако лишь небольшое количество исследований посвящены изучению иммунной системы при ПКС. При этом они часто носят противоречивый характер и в работе обычно указываются сроки исследования без ссылки на факт наличия постковидного синдрома [14, 19]. Это и определило основную **цель настоящего исследования** – изучить ассоциацию пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови после перенесенной коронавирусной инфекции с постковидным синдромом, и определить, может ли дисфункция клеточного иммунитета рассматриваться как его признак.

Материалы и методы

Согласно поставленной задаче, в ретроспективное когортное исследование были включены 242 пациента (из них 56 мужчин, 186 женщин в возрасте 18-85 лет), перенесшие новую коронавирусную инфекцию; 180 из них предъявляли

различные жалобы, которые продолжались более 3 мес. после перенесенного заболевания и которые, согласно критериям ВОЗ [6], были включены в группу пациентов с ПКС. Все больные дали добровольное согласие на проведение исследования, прошли анкетирование и были обследованы у врачей различных специальностей, включая и врача аллерголога-иммунолога, в зависимости от предъявляемых жалоб. Диагноз заболеваний устанавливался в соответствии критериям национальных рекомендаций.

Диагноз коронавирусной инфекции подтверждался идентификацией коронавируса с помощью полимеразной цепной реакции и/или антител класса IgM к нему в острый период заболевания (у большинства больных) или выявлением антител класса IgG в период реконвалесценции (без профилактических прививок от коронавирусной инфекции).

Состояние клеточного иммунитета оценивалось с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) периферической крови в ответ на неспецифический митоген фитогемагглютинин П (морфологический метод оценки реакции). Для определения функциональной активности клеток, синтезирующих циклооксигеназу (КС ЦОГ), к фитогемагглютинину П (ФГА) добавлялся индометацин, являющийся ингибитором синтеза ЦОГ, принимающей участие в развитии воспаления. Контролем служила культура клеток с ФГА без добавления индометацина. Также нами обследована группа практически здоровых лиц (N 200) без наличия РНК коронавируса и антител к нему. Пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА у последних была в пределах 50-80% ($56,6 \pm 14,4\%$), а индекс стимуляции (соотношение числа бластных и переходных клеток в ответ на ФГА + индометацин / + ФГА), характеризующих активность КС ЦОГ колебался в пределах $1,0 \pm 0,1$.

У больных анализировалась частота коморбидной патологии, ассоциированная с иммунодефицитом по клеточному типу: герпесвирусная инфекция (вирус простого герпеса 1, 2 и 4 серотипов), онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания.

Дизайн исследования

В зависимости от наличия признаков ПКС больные были разделены на 2 группы: ПКС+ 180 пациентов (89 из них перенесли COVID-19 в легкой форме в виде острой респираторной инфекции и 91 пациент, перенесли заболевание в средне-тяжелой или тяжелой форме в виде пневмонии) и без проявлений ПКС 62 пациента (46 из них перенесли COVID-19 в легкой форме в виде острой респираторной инфекции и 16 пациентов перенесли заболевание в средне-тяжелой или

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

TABLE 1. INDICATORS OF PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE A NEW CORONAVIRUS INFECTION, DEPENDING ON THE PRESENCE OF POST-COVID SYNDROME (PCS)

Постковидный синдром post-COVID syndrome	Пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме Patients with mild COVID-19 in past		Пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме Patients with moderate or severe COVID-19 in past	
	ПКС+ PCS+	ПКС- PCS-	ПКС+ PCS+	ПКС- PCS-
N	89	46	91	16
Возраст, лет Age, years	48,3±15,3	46,0±15,8	56,8±12,9**	43,7±16,2
Муж. Male	15,7%**	39,1%	19,8%	37,5%
РБТЛ на ФГА (%) LBTT on PHA (%)	50,4±10,1*	53,7±8,2	52,2±9,2*	43,6±10,3
Индекс стимуляции КС ЦОГ Stimulation index of CS COX	1,1±0,2	1,0±0,1	1,1±0,2	1,1±0,2
Коморбидная патология, ассоциированная с иммунодефицитом по клеточному типу Comorbid pathology associated with immunodeficiency by cell type	41,6%*	23,9%	35,2%*	68,8%

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при сравнении с пациентами без постковидного синдрома. КС ЦОГ – клетки, синтезирующие циклооксигеназу; ПКС – постковидный синдром; РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов.

Note. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ when compared with patients without post-COVID syndrome. CS COX, cells that synthesize cyclooxygenase; PCS, post-COVID syndrome (long covid); LBTT, lymphocyte blast transformation test.

тяжелой форме в виде пневмонии). Различий по полу и возрасту внутри групп не было (табл. 1).

Пациенты каждой из групп также были разделены на 2 подгруппы: с РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$ и РБТЛ на ФГА $> 50\%$.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Различия в группах считались достоверными при уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$). Результаты исследования представлены в виде их средних значений \pm среднеквадратичное отклонение.

Результаты

Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 1, 2, 3.

Пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА у пациентов с ПКС после перенесенной коронавирусной инфекции в легкой форме была ниже, чем при отсутствии признаков ПКС, в отличие от аналогичной группы пациентов, перенесших пневмонию и без признаков ПКС, у которых отмечалось снижение уровня бласттрансформации клеток. Именно в груп-

пе больных без ПКС с признаками дисфункции клеточного типа, перенесших пневмонию, отмечались клинические признаки активации герпесвирусной инфекции.

Функциональная активность клеток, синтезирующих циклооксигеназу не зависит ни от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции в острый период, ни от наличия ПКС. Однако, если провести дифференциацию исследуемых групп в зависимости от уровня пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА, то можно отметить, что пациенты с дисфункцией клеточного иммунитета (РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$) как с признаками ПКС, так и без него имеют более высокую активность КС ЦОГ, о чем свидетельствуют более высокие показатели индекса стимуляции; и встречаются они значительно чаще (табл. 2, 3). Это указывает на более выраженное воспаление у пациентов, при этом после пневмонии эти показатели выше.

Обсуждение

Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует, что у пациентов, перенес-

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ В ОТВЕТ НА ФИТОГЕМАГГЛЮТИНИН

TABLE 2. INDICATORS OF PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME DEPENDING ON THE LEVEL OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF LYMPHOCYTES IN RESPONSE TO PHYTOHEMAGGLUTININ

	Пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме Patients with mild COVID-19 in past		Пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме Patients with moderate or severe COVID-19 in past	
	≤ 50%	> 50%	≤ 50%	> 50%
РБТЛ на ФГА (%) LBTT on PHA (%)	≤ 50%	> 50%	≤ 50%	> 50%
Индекс стимуляции КС ЦОГ Stimulation index of CS COX	1,2±0,2*	1,0±0,1	1,3±0,2**	1,0±0,1
Частота встречаемости индекса стимуляции КС ЦОГ ≥ 1,2 Frequency of occurrence of the CS COX index of stimulation ≥ 1.2	56,4%***	14,3%	68,2%***	10,3%

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами с РБТЛ на ФГА > 50%; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. КС ЦОГ – клетки, синтезирующие циклооксигеназу; РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов.

Note. *, $p < 0.05$ when compared with patients with LBTT on PHA > 50%; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$. CS COX, cells that synthesize cyclooxygenase; LBTT, lymphocyte blast transformation test.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ В ОТВЕТ НА ФГА

TABLE 3. INDICATORS OF PATIENTS WITHOUT POST-COVID SYNDROME DEPENDING ON THE LEVEL OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF LYMPHOCYTES IN RESPONSE TO PHYTOHEMAGGLUTININ

	Пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме Patients with mild COVID-19 in past		Пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме Patients with moderate or severe COVID-19 in past	
	≤ 50%	> 50%	≤ 50%	> 50%
РБТЛ на ФГА (%) LBTT on PHA (%)	≤ 50%	> 50%	≤ 50%	> 50%
Индекс стимуляции КС ЦОГ Stimulation index of CS COX	1,2±0,2**	1,0±0,1	1,3±0,2**	1,0±0,1
Частота встречаемости индекса стимуляции ≥ 1,2 Frequency of occurrence of the CS COX index of stimulation ≥ 1.2	7/15**	2/31	9/11*	0/4

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ших легкую форму коронавирусной инфекции в острый период и развитием ПКС отмечается снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА. У пациентов с показателями РБТЛ в ответ на ФГА ≤ 50% выявляется более высокая активность КС ЦОГ, принимающих участие в развитии воспаления. Именно у этих пациентов чаще наблюдается и активация герпесвирусной инфекции.

Таким образом, после легкого течения COVID-19 в острый период ПКС ассоциируется

с дисфункцией клеточного иммунитета, проявляющейся в снижении пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген, что, видимо, обусловлено повышением активности клеток, синтезирующих ЦОГ, и не только определяет развитие ПКС, но и является его признаком. Возможно, пациенты с дисфункцией клеточного иммунитета попали в группу пациентов без признаков последствий COVID-19 ошибочно, ввиду отсутствия в списке признаков ПКС иммунодефицита по клеточному типу, след-

ствием которого явилась активация герпесвирусной инфекции, после перенесенного COVID-19.

Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует, что у пациентов, перенесших средне-тяжелую или тяжелую форму коронавирусной инфекции в острый период и развитие ПКС, также отмечается снижение пролиферативной активности лимфоцитов при сравнении с практически здоровыми лицами ($p < 0,01$), однако, как ни парадоксально, у пациентов без ПКС, пролиферативная активность еще ниже. Возникает вопрос: в чем же причина этого парадокса? Лишь дифференциация пациентов в зависимости от наличия дисфункции клеточного иммунитета позволяет установить, что у большинства пациентов группы без признаков ПКС (РБТЛ в ответ на ФГА $\leq 50\%$) выявляется высокая активность КС ЦОГ (табл. 3) и клинические признаки герпесвирусной инфекции, активизирующейся после COVID-19, свидетельствующих о дисфункции клеточного иммунитета. При этом у пациентов с показателями РБТЛ в ответ на ФГА $> 50\%$ функциональная активность КС ЦОГ в пределах показателей здоровых лиц. Возможно, что больные с дисфункцией клеточного иммунитета в группу пациентов без ПКС были включены ошибочно, так как в список проявлений ПКС не был включен такой важный признак, как дисфункция клеточного иммунитета, а именно снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген, или его клинических проявлений в виде герпесвирусной инфекции.

Большинство исследователей, занимающихся проблемами COVID-19 и признающих значимость состояния системы иммунитета в развитии заболевания, к проявлениям ПКС относят: общую слабость, снижение работоспособности, когнитивные нарушения, бессонницу, депрессию, аносмию, дисгевзию, артралгии, миалгии, боль в груди, одышку, кашель и др. [4, 11, 16, 18, 20], однако не включают в список признаков дисфункцию клеточного иммунитета. Безусловно, при проведении клинических исследований, определенные трудности вызывает получение информации о состоянии клеточного иммунитета. Однако клиническим проявлением дисфункции клеточного иммунитета является герпесвирусная инфекция [1], которая может быть выявлена и при клиническом обследовании.

Таким образом, мы полагаем, что в патогенезе ПКС важная роль принадлежит дисфункции клеточного иммунитета, взаимосвязанная с продолжающимся хроническим воспалением и проявляющаяся в снижении пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА и высокой активностью клеток, синтезирующих циклооксигеназу. Мы согласны с точкой зрения Shin

Jie Yong [23], который полагает, что ПКС это следствие продолжающегося хронического воспаления, индуцированное коронавирусом, дисбиозом к-ка, дисрегуляцией иммунной системы. Однако на вопрос Апауа J. и соавт. [7] является ли ПКС аутоиммунным заболеванием отвечаем отрицательно, так как считаем, что COVID-19 — это системное заболевание, характеризующееся поражением многих органов и систем. И аутоиммунные изменения могут быть как вторичным проявлением деструкции тканей организма, так и следствием дисфункции клеточного иммунитета.

Заключение

Исследование пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА, в зависимости от наличия ПКС, позволило установить снижение их функции, что может свидетельствовать о значимости этого явления в патогенезе развития синдрома. Отсутствие в списке признаков ПКС дисфункции клеточного иммунитета приводит к снижению числа пациентов с ним и ошибочной трактовке полученных результатов. Дифференциация больных в зависимости от наличия дисфункции иммунитета по клеточному типу (РБТЛ в ответ на ФГА $\leq 50\%$) позволила установить более высокую активность клеток, синтезирующих циклооксигеназу, принимающую участие в развитии воспаления и обуславливающую иммунодефицит, что находит свое клиническое проявление в активации герпесвирусной инфекции после перенесенного COVID-19. Активность клеток, синтезирующих ЦОГ выше при ПКС, развившимся после средне-тяжелой и тяжелой формы новой коронавирусной инфекции, протекающей в виде пневмонии.

Таким образом, хроническое воспаление при ПКС, ассоциированное с высокой активностью клеток, синтезирующих ЦОГ, обуславливает развитие дисфункции клеточного иммунитета, что является не только причиной развития синдрома, но и немаловажным его признаком.

Финансирование

Тема НИР была утверждена 8.04.2021 на заседании научно-планового совета РязГМУ (Протокол № 8).

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 9, от 05.04.2021 г.).

Список литературы / References

1. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций // Клиническая дерматология и венерология, 2015. Т. 14, № 5. С. 104-114. [Vikulov G.Kh. Immunological aspects of herpesvirus infections. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*, 2015, Vol. 14, no. 5, pp. 104-114. (In Russ.)]
2. Глазанова Т.В., Шилова Е.Р. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Журнал инфектологии, 2022. Т. 14, № 4. С. 26-37. [Glazanova T.V., Shilova E.R. Immune system disturbances after a new coronavirus infection COVID-19. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2022, Vol. 14, no. 4, pp. 26-37. (In Russ.)]
3. Добин В.Л., Горбунов А.В., Муратов Е.Н. Клиническое наблюдение необычного течения коронавирусной инфекции у больного с хроническим диссеминированным туберкулезом легких и ВИЧ // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова, 2021. Т. 29, № 4. С. 539-543. [Dobin V.L., Gorbunov A.V., Muratov E.N. Clinical case of an unusual course of coronavirus infection in patient with chronic disseminated pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = I. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2021, Vol. 29, no. 4, pp. 539-543. (In Russ.)]
4. Доценко Э.А., Доценко М.Л. Постковидный синдром // Рецепт, 2021. Т. 24, № 4, Ч. 2. С. 5-21. [Dotsenko E.A., Dotsenko M.L. Post-COVID syndrome. *Retsept = Recipe*, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 5-21. (In Russ.)]
5. Любавин А.В., Котляров С.Н. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Наука молодых (Eruditio Juvenium), 2022. Т. 10, № 1. С.101-112. [Lyubavin A.V., Kotlyarov S.N. Peculiarities of the course of acute coronary syndrome in patients with new coronavirus infection. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*, 2022, Vol. 10, no. 1, pp. 101-112. (In Russ.)]
6. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021". www.who.int. Archived from the original on 2022-04-23. Retrieved 2022-01-07. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
7. Anaya J., Herrán M., Beltrán S., Rojas M. Is post-COVID syndrome an autoimmune disease? *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 18, no. 7, pp. 653-666.
8. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., Cattalini M., Greenbaum A., Kanduc D., Alijotas-Reig J., Zinserling V., Semenova N., Amital H., Shoenfeld Y. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2020, Vol. 19, no. 8, 102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
9. Guihot A., Litvinova E., Autran B., Debré P., Vieillard V. Cell-mediated immune responses to COVID-19 Infection. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1662. doi: 10.3389/fimmu.2020.01662.
10. Haunhorst S., Bloch W., Javelle F., Krüger K., Baumgart S., Drube S., Lemhöfer C., Reuken P., Stallmach A., Müller M., Zielinski C.E., Pletz M.W., Gabriel H.H.W., Puta C. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients – indications for their potential involvement in the development of Long COVID? *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1070994. doi: 10.3389/fimmu.2022.1070994.
11. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 2021, Vol. 397, no. 10270, pp 220-232.
12. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., Lee A.C.H., Tam A.R., Fong C.H.Y., Law C.Y., Leung E.K.H., To K.K.W., Tan K.C.B., Woo Y.C., Lam C.W., Hung I.F.N., Lam K.S.L. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 Patients with COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2021, Vol. 106, no. 2, pp. e926-e935.
13. Maamari K.A., Busaidi I.A., Kindi M.A., Zadjali F., BaAlawi F., Anesta W., Amri K.A., Albalushi W., Balushi H.A., Amri A.A., Aljufaili M., Al-Busaidi M., Muharrmi Z.A., Balkhair A., Riyami N.A., Ghanim Z., Alshekaili J. Short and long-term immune changes in different severity groups of COVID-19 disease. *Int. J. Infect. Dis.*, 2022, Vol. 122, pp. 776-784.
14. Mitsuyama Y., Yamakawa K., Fujimi S. Residual persistence of cytotoxicity lymphocytes and regulatory T cells in patients with severe coronavirus disease 2019 over a 1-year recovery process. *Acute Med. Surg.*, 2022, Vol. 9, no. 1, e803. doi: 10.1002/ams2.803.
15. Montes N., Domènech È., Guerrero S., Oliván-Blázquez B., Magallón-Botaya R. Analysis of cell-mediated immunity in people with long COVID. *medRxiv*, 202106.09.21258553. doi: 10.1101/2021.06.09.21258553.
16. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
17. Ni L., Cheng M.-L., Feng Y., Zhao H., Liu J., Ye F., Ye Q., Zhu G., Li X., Wang P., Shao J., Deng Y.-Q., Wei P., Chen F., Qin C.-F., Wang G., Li F., Zeng H., Dong C. Impaired Cellular Immunity to SARS-CoV-2 in Severe COVID-19 Patients. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 603563. doi: 10.3389/fimmu.2021.603563.
18. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.*, 2021, Vol. 52, no. 6, pp. 575-581.

19. Shuwa H.A., Shaw T.N., Knight S.B., Wemyss K., McClure F.A., Pearmain L., Prise I., Jagger C., Morgan D.J., Khan S., Brand O., Mann E.R., Ustianowski A., Bakerly N.D., Dark P., Brightling C.E., Brij S., CIRCO, Felton T., Simpson A., Grainger J.R., Hussel T., Konkel J.E., Menon M. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med*, 2021, Vol. 2, no 6, pp 720-735.
20. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C., Pujol J.C., Klaser K., Antonelli M., Canas L.S., Molteni E., Modat M., Jorge Cardoso M., May A., Ganesh S., Davies R., Nguyen L.H., Drew D.A., Astley C.M., Joshi A.D., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M.F., Duncan E.L., Menni C., Williams F.M.K., Franks P.W., Chan A.T., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C.J. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.*, 2021, Vol. 27, no. 4, pp. 626-631.
21. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H., Jahaj E., Theophilopoulou K., Kotanidou A., Tzioufas A.G. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, Vol. 79, no. 12, pp. 1661-1663.
22. Willi S., Lüthold R., Hunt A., Hänggi N.V., Sejdiu D., Scaff C., Bender N., Staub K., Schlagenhauf P. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: a systematic review. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 40, 101995. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.101995.
23. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)*, 2021, Vol. 53, no. 10, pp. 737-754.

Авторы:

Асфандиярова Н.С. — д.м.н., старший научный сотрудник, доцент ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, г. Рязань, Россия

Рубцова М.А. — заведующая лечебно-диагностическим отделением, подразделение ГКБ № 10 ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, Россия

Authors:

Asfandiyarova N.S., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Associate Professor, I. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Rubtsova M.A., Head, Medical and Diagnostic Department, City Clinical Hospital No. 10, Affiliation of Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

Поступила 06.02.2023
Принята к печати 26.05.2023

Received 06.02.2023
Accepted 26.05.2023