

ВАРИАТИВНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА $IFN\alpha$ И $IFN\gamma$ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С АКТИВАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



М.Г. Атажахова^{1, 2}, Г.А. Чудилова², Л.В. Ломтатидзе², Е.А. Поезжаев²

¹ ФГБОУ ВО Майкопский государственный технологический университет, г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

² ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Резюме. Постковидный синдром (ПКС) характеризуется долгосрочными осложнениями и состояниями, сопровождающимися нейроиммуновоспалением, и включает в себя синдром хронической усталости (СХУ) и когнитивные расстройства (КР), которые зачастую ассоциированы с активацией хронических герпесвирусных инфекций (ГВИ). Своевременное выявление симптомов и иммунодиагностика ПКС являются приоритетными и представляют несомненный интерес. Цель: уточнить уровни сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов, интерферонов альфа и гамма у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с подтвержденной активацией хронических герпесвирусных инфекций. Исследованы 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с жалобами на проявления ПКС, ассоциированного с ГВИ — группа исследования (ГИ). Проведено анкетирование по модифицированной шкале-опроснику для оценки выраженности симптомов ПКС в баллах от 0 до 4, ПЦР реального времени ГВИ (ВЭБ, ВПГ1/2, ВЧГ6, ВЧГ8, ЦМВ) в слюне и соскобе с миндалин, определение уровня $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, про- ($TNF\alpha$, $IL-18$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-17A$, $IL-8$) и противовоспалительных ($IL-4$ и $IL-10$) цитокинов в сыворотке крови. Группа сравнения (ГС) — 60 условно здоровых лиц. Пациенты ГИ, имеющие микст-ГВИ с доминированием ВЭБ, отмечали наиболее выраженные и стойкие клинические проявления ПКС, среди которых лидирующее место занимали длительные ощущения СХУ и КР. Была выявлена сохраняющаяся мультисистемная воспалительная реакция, подтверждающаяся повышенным уровнем $IL-6$ и $IL-17A$, что обуславливало тяжелое течение ПКС. В постковидном периоде детектирована гиперпродукция $IL-1\beta$, которая сопровождалась клиническими проявлениями стойкого нейроиммуновоспаления. При этом, выявленный дефицит $IFN\alpha$, $IFN\gamma$ и дисрегуляторные нарушения в противовирусной защите иммунной системы у пациентов с ПКС способствовали активации ГВИ. Получены данные о дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов в ГИ, что подтверждает наличие сохраняющейся мультисистемной воспалительной реакции с доминированием стойкого нейроиммуновоспаления, что обу-

Адрес для переписки:

Атажахова Маргарита Галимовна
385009, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Ветеранов, 61,
ФГБОУ ВО Майкопский государственный технологический
университет.
Тел.: 8 (928) 460-34-42,
E-mail: doctor_atazhachova@mail.ru

Contacts:

Margarita G. Atazhakhova
385009, Russian Federation, Republic of Adygea, Maikop,
Veteranov str., 61, Maikop State Technological University.
Phone: +7 (928) 460-34-42.
E-mail: doctor_atazhachova@mail.ru

Для цитирования:

Атажахова М.Г., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Поезжаев Е.А.
Вариативность изменений про- и противовоспалительных цитокинов
на фоне дефицита $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ у пациентов с постковидным синдромом,
ассоциированным с активацией хронических герпесвирусных
инфекций // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 488–494.
doi: 10.15789/2220-7619-VOC-16749

Citation:

Atazhakhova M.G., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Poyezhaev E.A.
Variability of changes in proand antiinflammatory cytokines due to $IFN\alpha$
and $IFN\gamma$ deficiency in patients with post-COVID syndrome associated with
activation of chronic herpes viral infections // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 488–494.
doi: 10.15789/2220-7619-VOC-16749

славливает тяжелое течение ПКС. Дисбаланс системы цитокинов на фоне дефицита IFN α и IFN γ , сопряженный с активацией хронических ГВИ с доминированием ВЭБ в постковидном периоде, способствует развитию нейроиммуновоспаления, что сопровождается ведущими клиническими признаками ПКС: СХУ и КР.

Ключевые слова: постковидный синдром, герпесвирусная инфекция, интерфероны, цитокины, синдром хронической усталости, когнитивные расстройства.

VARIABILITY OF CHANGES IN PROAND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES DUE TO IFN α AND IFN γ DEFICIENCY IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME ASSOCIATED WITH ACTIVATION OF CHRONIC HERPES VIRAL INFECTIONS

Atazhakhova M.G.^{a,b}, Chudilova G.A.^b, Lomtadidze L.V.^b, Poezhaev E.A.^b

^a Maikop State Technological University, Maikop, Republic of Adygea, Russian Federation

^b Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Post-COVID syndrome (PCS) is characterized by long-term complications and conditions accompanied by neuroimmunoinflammation, and includes chronic fatigue syndrome (CFS) and cognitive disorders (CD), which are often associated with activation of chronic herpesvirus infections (HVI). Timely detection of symptoms and immunodiagnosis of PCS are a priority and are of undoubted interest. Objective: to clarify the levels of serum proand anti-inflammatory cytokines, alpha and gamma interferons in patients with post-COVID syndrome associated with confirmed activation of chronic herpesvirus infections. Patients (n = 60) aged from 18 to 65 years with complaints of manifestations of PCS associated with HVI were studied — the study group (SG). A survey was conducted using a modified scale-questionnaire to assess the severity of PCS symptoms in points from 0 to 4, real-time PCR of HVI (EBV, HSV1/2, VCH6, VCH8, CMV) in saliva and scrapings from the tonsils, determination of the level of IFN α and IFN γ , pro- (TNF α , IL-18, IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-8) and anti-inflammatory (IL-4 and IL-10) cytokines in blood serum. Comparison group (CG) — 60 apparently healthy individuals. SG patients with mixed HVI with EBV dominance noted the most pronounced and persistent clinical manifestations of PCS, among which the leading place was occupied by longterm sensations of CFS and CD. A persistent multisystem inflammatory response was identified, confirmed by elevated levels of IL-6 and IL-17A, which caused severe PCS. In post-COVID period, hyperproduction of IL-1 β was detected, which was accompanied by clinical manifestations of persistent neuroimmunoinflammation. At the same time, the identified deficiency of IFN α , IFN γ and dysregulatory disorders in the antiviral defense of the immune system in patients with PCS contributed to the activation of HVI. Data on the imbalance of proand anti-inflammatory cytokines in the SG were obtained, which confirms the presence of a persistent multisystem inflammatory reaction with dominance of persistent neuroimmunoinflammation, which causes severe PCS. An imbalance of the cytokine system with IFN α and IFN γ deficiency, associated with the activation of chronic HVI with EBV dominance in the post-COVID period, contributes to the development of neuroimmunoinflammation, which is accompanied by the leading clinical signs of PCS: CFS and CD.

Key words: post-COVID syndrome, herpesvirus infection, interferons, cytokines, chronic fatigue syndrome, cognitive disorders.

Введение

Многогранный характер постковидного синдрома (ПКС) обуславливает ряд сложных иммунопатофизиологических механизмов, таких как: иммунная дисрегуляция, синдром системного воспалительного ответа, повреждение сосудов микроциркуляторного русла, аутоиммунные процессы, вегетативная и нервная дисфункции, прямое цитотоксическое действие вируса на клетки и его длительная персистенция [10].

При COVID-19 задействовано большое количество одновременно действующих факторов, которые индуцируются неадекватным уровнем про- и противовоспалительных цитокинов и в конечном итоге определяют исход COVID-19. При этом иммунная система может перейти как в стадию длительной активации врожденного и адаптивного иммунитета, так и в стадию иммуносупрессии. Эти дисрегу-

ляторные процессы поддерживают синдром стойкого мультисистемного воспаления, часто наблюдаемого после перенесенного тяжелого инфекционного процесса, и являются одной из предполагаемых причин стойкого постковидного синдрома (ПКС) [11]. Появление симптомов нейроиммуновоспаления предположительно состоит в том, что SARS-CoV-2 избирательно заражает нейроны и, перейдя в латентное состояние с низкой репликативной активностью, может поддерживать состояние, характерное для ПКС. Пациенты с ПКС часто подвержены коинфекциям, например, герпесвирусным, которые могут часто реактивироваться, в том числе при стрессовой ситуации, и дополнительно негативно влиять на иммунную систему [9].

При ПКС включается множество иммунопатофизиологических механизмов, ведущих к мультисистемному поражению органов и тканей: синдром хронической усталости (СХУ),

когнитивные расстройства (КР), миалгический энцефаломиелит (МЭ). На фоне гиперактивации иммунной системы развиваются иммунотромбозы и коагулопатии с участием нейтрофилов, формирующих NET, и активированных тромбоцитов [8, 12].

Характерной особенностью ПКС является его затяжной, волнообразный и часто рецидивирующий характер, что существенно ухудшает физическую активность и качество жизни пациентов. Астения различной степени тяжести, характеризующаяся постоянным ощущением усталости, не проходящей после отдыха, повышенная утомляемость даже при незначительных нагрузках и снижение работоспособности являются наиболее частыми жалобами пациентов с ПКС. КР проявляются затруднениями с запоминанием и освоением новой информации, снижением концентрации внимания, ухудшением умственной работоспособности, ощущением «тумана в голове» [2].

Разнообразные проявления ПКС непредсказуемы и опасны, поэтому крайне важно оценить у таких пациентов развитие симптоматики, часто сопровождающей течение тяжелых вирусных инфекций с развитием СХУ и КР [5].

При ПКС дисрегуляторные нарушения в противовирусной иммунной защите могут проявляться истощением и функциональной неполноценностью клеток врожденного и адаптивного иммунитета с последующим прогрессированием нарушений молекулярных механизмов, связанных с продукцией интерферона (IFN). При этом, у пациентов в остром периоде COVID-19 и на этапе выздоровления наблюдаются блокада продукции IFN α и IFN γ , повышение уровня нейтрофил-ассоциированных цитокинов, изменение содержания и фенотипа субпопуляций НГ, нарушение их функций [3]. Многочисленные исследования показали, что SARS-CoV-2 индуцирует реактивацию герпесвирусов — вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6 типа (ВЧГ6) [14]. Коинфекция SARS-CoV-2 и герпесвирусов может утяжелять течение каждого из вызываемых данными вирусами заболеваний [13]. Кроме того, у пациентов с хроническими активными герпесвирусными инфекциями с локальными и системными проявлениями присутствуют различные дисрегуляторные нарушения в противовирусной иммунной защите и системе IFN, усугубляющие состояние иммунокомпрометированности у пациентов с ПКС [4].

Диагностика ПКС основывается на характерных симптомах и данных анамнеза, а также проведении дифференциальной диагностики для исключения других возможных причин данного состояния. Лечение ПКС направлено

на облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов, оно может включать в себя медикаментозную терапию, иммунотерапию и когнитивную реабилитацию. Важно отметить, что ПКС может иметь значительное влияние на повседневную жизнь пациентов, снижая их социальную активность, трудоспособность и общее благополучие.

Цель — уточнить уровни сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов, интерферонов альфа и гамма у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с подтвержденной активацией хронических герпесвирусных инфекций.

Материалы и методы

В группу исследования (ГИ) вошли 60 пациентов (28 женщин, 32 мужчин) в возрасте от 18 до 65 лет, испытывающих различные симптомы и проявления ПКС, ассоциированного с ГВИ, спустя 12 и более недель после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции. Анамнестически установлено, что вирус SARS-CoV-2 в остром периоде COVID-19 был идентифицирован в 100% случаев ПЦР-тестом. Сформирована группа сравнения (ГС), состоящая из 60 условно-здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

У пациентов ГИ был собран подробный анамнез жизни и заболевания, применялись методы физикального обследования, а также проводилось анкетирование по модифицированной шкале-опроснику для оценки тяжести симптомов ПКС в баллах от 0 до 4 [4].

Для выявления реактивации хронических ГВИ (ВЭБ, ВПГ1/2, ВЧГ6, ВЧГ8, ЦМВ) с целью их детекции проводили ПЦР реального времени (ПЦР-РВ) в слюне и соскобе с миндалин набором «АмплиПрайм» с помощью амплификатора детектирующего QuantStudio 5. Для оценки состояния иммунного ответа на реактивацию ГВИ, выявления интерферонового статуса и цитокинового профиля у пациентов с ПКС, ассоциированным с ГВИ, определяли уровень IFN I и II типов, а также нейтрофил-ассоциированных про- (TNF α , IL-18, IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-8) и противовоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов в сыворотке крови наборами «Вектор-Бест» методом твердофазного ИФА с помощью анализатора StatFax 4200 (Awareness Technology, США).

Результаты и обсуждение

В ходе анкетирования было показано, что клинические проявления СХУ и КР различной степени выраженности выявлялись у 100% исследуемых пациентов ГИ. Согласно модифицированной нами 5-балльной шкале (0 баллов —

отсутствие симптомов; 1 балл — минимальные симптомы; 2 балла — средняя выраженность симптомов; 3 балла — тяжелая степень; 4 балла — очень тяжелая степень), общее количество баллов в ГИ составило 17,0 (15,25–19,75) баллов, что в 17 раз больше, чем в ГС — 1,0 балл (0,5–2,0) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Наиболее навязчивыми жалобами у пациентов ГИ являлись: снижение работоспособности, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, стойкое ощущение хронической усталости. Также все пациенты предъявляли жалобы разной степени выраженности на нарушение когнитивных функций в виде снижения процессов запоминания, трудностей с концентрацией внимания, ощущение «тумана в голове», артралгии, миалгии.

При комплексном исследовании пациентов, прошедших анкетирование, были отобраны 38 человек, предъявляющих наиболее выраженные жалобы на симптомы ПКС и набрав-

шие наибольшее количество баллов согласно опроснику, среди них 20 пациентов отмечали клинические проявления ВПГ-инфекции орорифациальной локализации. Для определения этиологической структуры ГВИ использовали молекулярно-биологические и серологические методы диагностики. С целью детекции ДНК герпесвирусов ВЭБ, ВПГ1/2, ВЧГ6, ВЧГ8, ЦМВ в соскобе с миндалин и слюне использовался метод ПЦР-РВ. Для определения наличия и уровня гуморального иммунного ответа на герпесвирусные инфекции применялся метод ИФА-диагностики: ВЭБ (IgG VCA, IgG EBNA), ВПГ1/2 (IgG HSV 1/2), ВЧГ6 (IgG HHV6), ВЧГ8 (IgG HHV8), ЦМВ (IgG CMV). Сопоставление полученных данных способствовало адекватной полноценной диагностике, подтверждающей реактивацию хронических ГВИ.

Анализ полученных данных позволил выявить варианты микст-герпесвирусной инфекции (микст-ГВИ) с доминированием ВЭБ, при которых частота встречаемости была следую-

Таблица 1. Выраженность клинических проявлений постковидного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19 (в баллах) (Me (Q₁; Q₃))

Table 1. Severity of clinical manifestations of postcovid syndrome in patients who underwent COVID-19 (in points) (Me (Q₁; Q₃))

Симптомы Symptoms	Группа сравнения (ГС) Comparison Group n = 60	Группа исследования (ГИ) Study Group n = 60
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)
Синдром хронической усталости, непереносимость физической нагрузки, снижение работоспособности, повышенная утомляемость Chronic fatigue syndrome, exercise intolerance, decreased performance, increased fatigue	0,5 (0,1; 1,0)	3,0 (2,0; 3,0)*
Снижение процессов запоминания, трудности с концентрацией внимания, ощущение «тумана в голове» Reduced memorization processes, difficulty concentrating, "brain fog"	0,0 (0,0; 0,0)	3,0 (2,0; 3,0)*
Головная боль, головокружение, мигрень Headache, dizziness, migraine	0,5 (0,1; 1,0)	2,0 (2,0; 3,0)*
Артралгии, миалгии Arthralgia, myalgia	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (1,0; 3,0)*
Панические атаки, расстройства настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия Panic attacks, mood disorders, emotional lability, psychogenic depression	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (2,0; 2,0)*
Нарушения засыпания и сна Falling asleep and sleep disorders	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (2,0; 2,0)*
Повышенная потливость, субфебрилитет Excessive sweating, subfebrility	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (1,0; 2,0)*
Кашель и одышка Cough and shortness of breath	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 1,0)
Клинические проявления герпесвирусных инфекций Clinical manifestations of herpesvirus infections	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 2,0)*
Общее количество баллов Total number of points	1,0 (0,5; 2,0)	17,0 (15,25; 19,75)*

Примечание. * — значимость отличий от показателей группы сравнения, $p < 0,05$.

Note. * — the significance of differences from the indicators of the comparison group, $p < 0,05$.

шей: ВЭБ + ВЧГ6 — 5%; ВЭБ + ВПГ1/2 — 28,4%; ВЭБ + ВЧГ6 + ВПГ1/2 — 33,3%; ВЭБ + ВЧГ6 + ВЧГ8 + ВПГ1/2 — 33,3%.

Стоит отметить, что у пациентов с микст-герпесвирусной инфекцией, имеющих детекцию 3 и более вирусов герпеса, с доминированием во всех группах ВЭБ, наблюдались наиболее выраженные и стойкие клинические проявления ПКС, среди которых лидирующее место занимали длительные ощущения СХУ и КР, а выраженность симптомов, согласно опроснику, составила 19 (17–21) баллов. Следует подчеркнуть наиболее важную особенность ГВИ — при динамическом наблюдении у большинства пациентов отмечалась активная репликация ВПГ1/2, ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6, ВЧГ8 даже в период отсутствия некоторых клинических проявлений инфекционного процесса.

Оценка интерферонового статуса позволила выявить снижение уровней IFN α и IFN γ , что

Таблица 2. Цитокиновый профиль пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией герпесвирусных инфекций (Me (Q₁; Q₃))

Table 2. Cytokine profile in patients with PACS, associated with activation of herpesvirus infections (Me (Q₁; Q₃))

Показатели Parameter Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа сравнения (ГС) Comparison Group (n = 60)	Группа исследования (ГИ) Study Group (n = 60)
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	0,1 (0,01; 0,1)	3,95* (1,6; 5,6)
TNF α , пг/мл TNF α , pg/ml	4,43 (2,6; 4,9)	4,15 (2,1; 5,8)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	12,3 (1,9; 13,1)	1,7 (1,2; 2,8) n = 56
		307,7* (197,2; 357,1) n = 4
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	5,3 (3,5; 5,7)	10,7* (6,4; 16,8)
IL-18, пг/мл IL-18, pg/ml	322,51 (185,5; 381,7)	183 (156,8; 232,9)
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/ml	13,6 (7,7; 21,8)	0,03* (0,01; 0,02) n = 56
		460,95* (374,1; 461,0) n = 4
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	3 (2,5; 3,3)	3,1 (2,0; 4,9), n = 51 15,6* (12,1; 18,2), n = 9
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	2,7 (2,2; 2,9)	3,4 (1,7; 4,95), n = 42 20,0* (18,2; 23,3), n = 18
IFN α , пг/мл IFN α , pg/ml	17,4 (16,2; 25,7)	1,4* (1,0; 3,9)
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/ml	5,7 (5,3; 13,9)	2,3* (1,6; 3,35)

Примечание. * — значимость отличий от показателей группы сравнения, p < 0,05.

Note. * — the significance of differences from the indicators of the comparison group, p < 0,05.

подтверждает слабую противовирусную защиту у пациентов с ПКС, что сопровождается активацией ГВИ. Уровень IFN α в ГИ оказался значительно ниже (в 12,4 раза) — 1,4 (1,0–3,9) пг/мл по сравнению с ГС — 17,4 (16,2–25,7) пг/мл (p < 0,05), при этом, показатели IFN γ были ниже в 2,5 раза — 2,3 (1,6–3,35) пг/мл, чем в ГС — 5,7 (5,3–13,9) пг/мл (p < 0,05) (табл. 2).

Анализ результатов исследования цитокинового профиля позволил выявить следующие тенденции: концентрация TNF α в исследуемой группе — 4,15 (2,1–5,8) пг/мл не отличалась от значений ГС — 4,43 (2,6–4,9) пг/мл (p > 0,05) также, как и уровень IL-18 у пациентов ГИ не показал статистически значимой разницы — 183 (156,8–232,9) пг/мл по сравнению с показателями ГС 322,51 (185,5–381,7) пг/мл (p > 0,05). В то же время уровень провоспалительного цитокина IL-1 β в ГИ оказался повышенным в 39,5 раз до 3,95 (1,6–5,6) пг/мл против 0,1 (0,01–0,1) пг/мл (p < 0,05) в ГС. Повышение концентрации IL-1 β имеет тесную связь с активацией иммунного ответа по Th1-пути, что может приводить к воспалительным и деструктивным процессам и являться неблагоприятным фактором для развития нейроиммуновоспаления, лежащего в основе КР [6].

Анализ уровня системного провоспалительного цитокина IL-6 выявил неоднозначный характер изменений: у 56 пациентов ГИ концентрация IL-6 регистрировалась на уровне 1,7 (1,2–2,8) пг/мл и не отличалась от данных ГС (p > 0,05), в то же время у 4 пациентов было выявлено значительное повышение уровня IL-6 в 25 раз — 307,7 (197,2–357,1) пг/мл против ГС 12,3 (1,9–13,1) пг/мл (p < 0,05). Стоит отметить, что высокое содержание уровня IL-6 в периферической крови регистрировалось у пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19 с последующим развитием тяжелого течения ПКС и предъявляющих наиболее выраженные и стойкие жалобы согласно шкале-опроснику — 19 (17–21) баллов, что в 19 раз больше, чем в ГС — 1,0 балл (0,5–2,0) (p < 0,05), и было ассоциировано с микст-ГВИ с доминированием ВЭБ, подтвержденными лабораторными исследованиями.

Исследование IL-17A в ГИ выявило также неоднозначные данные: так, у 56 пациентов было отмечено снижение уровня IL-17A до 0,03 (0,01–0,02) пг/мл, и, напротив, у 4 пациентов с микст-ГВИ регистрировалось повышение IL-17A в 34 раза [460,95 (374,1–461,0)] пг/мл по сравнению с ГС [13,6 (7,7–21,8)] пг/мл (p < 0,05).

Уровень концентрации IL-8 в ГИ был повышен в 2 раза — 10,7 (6,4–16,8) пг/мл по сравнению с ГС 5,3 (3,5–5,7) пг/мл (p < 0,05).

Анализ уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 также выявил изменения

их концентрации в сыворотке крови. Так, было отмечено повышение уровня IL-4 у 42 пациентов ГИ в 1,3 раза — 3,4 (1,7–4,95) пг/мл, а у 18 пациентов в 7,5 раз — 20,0 (18,2–23,3) пг/мл против ГС 2,7 (2,2–2,9) пг/мл ($p_{1,2} < 0,05$). В то же время показатели IL-10 у 51 пациента составили 3,1 (2,0–4,9) пг/мл и не отличались от ГС ($p_1 > 0,05$), а у 9 пациентов были повышены в 5,2 раза — 15,6 (12,1–18,2) пг/мл против ГС 3 (2,5–3,3) пг/мл ($p < 0,05$). Пациенты с повышенным уровнем IL-4 и IL-10 предъявляли различные жалобы на симптомы ПКС среднего и тяжелого вариантов течения, также у данных пациентов отмечалась активация микст-ГВИ с доминированием ВЭБ.

Заключение

Чрезмерные воспалительные реакции, которые являются следствием воздействия SARS-CoV-2, зависят также от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний и характеризуются повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, на фоне недостаточной продукции IFN α и IFN γ , что приводит к формированию «цитокинового шторма», коагулопатии, тромбоемболии [7, 15].

Ранее нами были показаны данные о дефекте фагоцитарной и микробицидной функциях НГ, что, по нашему мнению, сопряжено с уменьшением уровня IL-17A в сыворотке кро-

ви, выявленном в настоящем исследовании [1]. В то же время сохраняющаяся мультисистемная воспалительная реакция подтверждается повышенным уровнем IL-6 и IL-17A, что обуславливает тяжелое течение ПКС. Детектированная гиперпродукция IL-1 β сопровождалась клиническими проявлениями стойкого нейроиммуновоспаления в постковидном периоде.

Выявленный дефицит IFN α и IFN γ обуславливает дисрегуляторные нарушения в противовирусной иммунной защите, что способствует активации ГВИ у пациентов с ПКС и, по-видимому, способствует дефектному функционированию НГ у пациентов с ПКС [1]. Позитивная регуляторная роль рекомбинантного IFN α 2b на дефектно функционирующие НГ с уменьшением их агрессивного действия у пациентов с ПКС и реактивацией ГВИ была подтверждена нашими экспериментальными исследованиями в системе *in vitro* [1].

Таким образом, выявленный нами у пациентов в постковидном периоде дисбаланс цитокинов на фоне дефицита IFN α и IFN γ косвенно свидетельствует о развитии нейроиммуновоспаления не только после перенесенного COVID-19, но и при ПКС, ассоциированным с активацией хронических ГВИ с доминированием ВЭБ, что сопровождается такими ведущими клиническими признаками ПКС, как СХУ и КР, нарушающими качество жизни пациентов.

Список литературы/References

- Атажахова М.Г., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Матушкина В.А., Ковалева С.В., Чапурина В.Н. Позитивные эффекты рекомбинантного интерферона α 2b на фенотип субпопуляции CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119 нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом и герпесвирусными инфекциями // Российский иммунологический журнал. 2023. Т. 26, № 4. С. 647–656. [Atazhakhova M.G., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Matushkina V.A., Kovaleva S.V., Chapurina V.N. Positive effects of recombinant interferon α 2b on the phenotype of the CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119 neutrophil granulocytes subpopulation in patients with postcovid syndrome and herpesvirus infections. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, vol. 26, no. 4. pp. 647–656. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028–7221-13908-PEO.
- Ковальчук В.В., Дроздова М.С., Чепель Ю.А., Нестерин К.В. Постковидный синдром. Мифы и реалии // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 23. С. 20–26. [Kovalchuk V.V., Drozdova M.S., Chepel Yu.A., Nesterin K.V. Postcovid syndrome. Myths and realities. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, vol. 18, no. 23, pp. 20–26. (In Russ.)]
- Нестерова И.В., Горodin В.Н., Матушкина В.А., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н., Халтурина Е.О., Тетерин Ю.В., Ломтатидзе Л.В., Пирогова А.И. Неоднозначная роль нейтрофильных гранулоцитов в иммунопатогенезе COVID-19: взаимосвязь с дисбалансом провоспалительных нейтрофил-ассоциированных цитокинов и дефицитом интерферона- α // Инфекционные болезни. 2022. Т. 20, № 4. С. 12–24. [Nesterova I.V., Gorodin V.N., Matushkina V.A., Chudilova G.A., Chapurina V.N., Khalturina E.O., Teterin Yu.V., Lomtadze L.V., Pirogova A.I. The ambiguous role of neutrophil granulocytes in the immunopathogenesis of COVID-19: the relationship with the imbalance of pro-inflammatory neutrophil-associated cytokines and interferon- α deficiency. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases*, 2022, vol. 20, no. 4, pp. 12–24. (In Russ.)]
- Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Клинико-иммунологическая эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной инфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 37. С. 30–41. [Nesterova I.V., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V. Clinical and immunological effectiveness of the integration program for the rehabilitation of the immune system in patients with atypical chronic active herpesvirus coinfection before and during COVID-19, as well as in the postcovid period. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, vol. 18, no. 37, pp. 30–41. (In Russ.)]
- Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13, № 3. С. 93–98.

- [Khasanova D.R., Zhitkova Yu.In, Maskaeva G.R. Postcovid syndrome: a review of knowledge about pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment prospects. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 93–98. (In Russ.)]
6. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, vol. 53, pp. 25–32.
 7. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodriguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, vol. 54, pp. 62–75.
 8. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2023, vol. 21, no. 3, pp. 133–146.
 9. Gedefaw L., Ullah S., Leung P.H.M., Cai Y., Yip S.P., Huang C.L. Inflammasome Activation-Induced Hypercoagulopathy: Impact on Cardiovascular Dysfunction Triggered in COVID-19 Patients. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 4, 916. doi: 10.3390/cells10040916.
 10. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T., Taito S., Nakamura K., Unoki T., Kawai Y., Kenmotsu Y., Saito M., Yamakawa K., Nishida O. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.*, 2019, vol. 6, no. 3, pp. 233–246.
 11. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2023, vol. 64, no. 1, pp. 66–74.
 12. Ouwendijk W.J.D., Raadsen M.P., van Kampen J.J.A., Verdijk R.M., von der Thusen J.H., Guo L., Hoek R.A.S., van den Akker J.P.C., Endeman H., Langerak T., Molenkamp R., Gommers D., Koopmans M.P.G., van Gorp E.C.M., Verjans G.M.G.M., Haagmans B.L. High Levels of Neutrophil Extracellular Traps Persist in the Lower Respiratory Tract of Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 223, no. 9, pp. 1512–1521.
 13. Saade A., Moratelli G., Azoulay E., Darmon M. Herpesvirus reactivation during severe COVID-19 and high rate of immune defect. *Infect. Dis. Now.*, 2021, vol. 51, no. 8, pp. 676–679.
 14. Simonnet A., Engelmann I., Moreau A.S., Garcia B., Sixa S., Kalioubie A.E., Robriquet L., Hober D., Jourdain M. High incidence of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect. Dis.*, 2021, vol. 51, no. 3, pp. 296–299.
 15. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062.

Авторы:

Атажахова М.Г., старший преподаватель кафедры физиологии и общей патологии ФГБОУ ВО Майкопский государственный технологический университет, г. Майкоп, Республика Адыгея; аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия;

Чудилова Г.А., д.б.н., доцент, зав. отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия;

Ломтатидзе Л.В., к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия;

Поезжаев Е.А., студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия.

Authors:

Atazhakhova M.G., Senior Lecturer, Department of Physiology and General Pathology, Maikop State Technological University, Maikop, Republic of Adygea; Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation;

Chudilova G.A., DSc (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation;

Lomtatidze L.V., PhD (Biology), Senior Research Associate of the Department of Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation;

Poezhaev E.A., 6th year Student of Pediatric Faculty, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation.