

УДК 616.98:578.834.1]-07-097  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-46-54>

## Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома

Жданова Е.В.<sup>1</sup>, Рубцова Е.В.<sup>2,3</sup>, Костоломова Е.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет (ТюмГМУ)  
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии  
им. акад. Г.А. Илизарова (Центр Илизарова)  
Россия, 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

<sup>3</sup> ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая имени Е.М. Нигинского»  
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 89а

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценить динамику клинических проявлений и цитокиновый профиль сыворотки крови у пациентов с постковидным синдромом.

**Материалы и методы.** Обследовано 46 пациентов (37 женщин и 9 мужчин) с признаками постковидного синдрома спустя 1–12 мес после перенесенной инфекции COVID-19. Факт перенесенной инфекции COVID-19 был лабораторно подтвержден (положительный результат полимеразной цепной реакции РНК SARS-Cov-2 в анамнезе или положительный титр антител иммуноглобулина (Ig) класса G к SARS-Cov-2 после купирования острого периода и при бессимптомном течении инфекции). Наряду с обязательным перечнем исследований, предусмотренных порядком проведения обязательных периодических осмотров медицинских работников, в сыворотке крови пациентов определяли содержание цитокинов интерлейкина (IL) 1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерферона гамма (IFN $\gamma$ ) и уровень общего IgE.

**Результаты.** Формирование постковидного синдрома не зависит от возраста, пола пациентов и тяжести течения острого периода перенесенной инфекции. При отсутствии противовирусной терапии или ее неадекватности вероятность развития постковидного синдрома повышается. В основе формирования клинических проявлений в ранние сроки – до 3 мес – постковидного синдрома лежит высокий уровень и дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов при отсутствии лабораторных признаков воспаления. Клиническая картина характеризуется симптомами астенизации и функциональными нарушениями нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта. Спустя 3 мес уровень большинства цитокинов нормализуется, но остается высокой только концентрация IL-17. Аллергические и аутоаллергические механизмы повреждения кожи, органов дыхания, суставов, а также прогрессирование сердечно-сосудистой патологии определяют клиническую симптоматику постковидного синдрома на протяжении 3–12 мес.

**Заключение.** Динамика цитокинового фона в течение 12 мес отражает различные механизмы повреждения в разные сроки постковидного синдрома, что и определяет спектр его клинических проявлений.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, астенический синдром, цитокины

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым этическим комитетом «Национальный медицинский иссле-

✉ Жданова Екатерина Васильевна, zhdanova.e.v@bk.ru

довательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» (протокол № 2 (72) от 07.10.2022).

**Для цитирования:** Жданова Е.В., Рубцова Е.В., Костоломова Е.Г. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):46–54. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-46-54>.

## Clinical and immunological characteristics of post-COVID syndrome

Zhdanova E.V.<sup>1</sup>, Rubtsova E.V.<sup>2,3</sup>, Kostolomova E.G.<sup>1</sup>

*Tyumen State Medical University  
54, Odesskaya Str., Tyumen, 625023, Russian Federation*

<sup>2</sup>*National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics  
6, M. Ulyanova Str., Kurgan 640014, Russian Federation*

*E.M. Niginisky Consultative and Diagnostic Clinic  
89a, Melnikaite Str., Tyumen, 625023, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To evaluate changes in clinical manifestations and the cytokine profile of blood serum in patients with post-COVID syndrome.

**Materials and methods.** The study involved 46 patients (37 women and 9 men) with signs of post-COVID syndrome 1–12 months after COVID-19 infection. COVID-19 infection was laboratory-confirmed (patients were tested positive for SARS-Cov-2 RNA using polymerase chain reaction (PCR), or they were tested positive for SARS-Cov-2 immunoglobulin (Ig)G antibodies after the end of the acute phase and in asymptomatic infection). Along with mandatory tests included in the regular health checkup of medical staff, the levels of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), interferon gamma (INF $\gamma$ ), and total IgE were determined in the blood serum of patients.

**Results.** The results showed that the development of post-COVID syndrome did not depend on the age and gender of patients and the severity of the acute phase of infection. Patients were more likely to develop post-COVID syndrome in the absence of antiviral therapy or in case of its ineffectiveness. A high level and imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines without laboratory signs of inflammation underlie the development of clinical manifestations at early stages of post-COVID syndrome (up to 3 months). The clinical presentation was characterized by symptoms of asthenia and functional disorders in the nervous, cardiovascular, and respiratory systems and gastrointestinal tract. After 3 months, the content of most cytokines returned to normal levels, whereas only the concentration of IL-17 remained elevated. Allergic and autoallergic mechanisms of damage to the skin, respiratory organs, and joints, as well as progression of cardiovascular pathology determined the clinical symptoms of post-COVID syndrome for 3–12 months.

**Conclusion.** The changes in the cytokine profile over 12 months reflect different damage mechanisms at different periods of the post-COVID syndrome, which determines the range of its clinical manifestations.

**Keywords:** post-COVID syndrome, asthenic syndrome, cytokines

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study

**Conformity with the principles of ethics.** All persons signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at the National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Protocol No. 2 (72) of 07.10.2022).

**For citation:** Zhdanova E.V., Rubtsova E.V., Kostolomova E.G. Clinical and immunological characteristics of post-COVID syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):46–54. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-46-54>.

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, со своим волнообразным течением за счет новых мутаций вируса, приводит к развитию хронического состояния, которое названо «длительным COVID» [1]. Около 20% людей, перенесших острый период COVID-19 с завершённой репликацией SARS-CoV-2, в постковидном периоде испытывают совокупность различных клинических симптомов, которые составляют постковидный синдром (ПКС) [1–3] и от которого страдают до 5 млн человек во всем мире [4, 5].

Постковидный синдром внесён в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (U09.9) как состояние после COVID-19 (Post COVID-19 condition, unspecified) с временным критерием не менее 12 нед [6, 7]. Большинство пациентов в постковидном периоде имеют тенденцию к нормализации лабораторных и рентгенологических показателей, что говорит о достигнутом вирусологическом выздоровлении. Несмотря на это, некоторые пациенты не возвращаются к изначальной физической активности и не отмечают полного выздоровления [8–10]. Особое внимание следует обратить на то, что развитие ПКС не зависит от возраста, гендерных отличий, тяжести течения острого периода, предшествующей госпитализации, и симптоматика может проявиться в различные сроки после перенесённого заболевания.

В настоящее время в нашей стране разработаны и включены в практическую медицину рекомендации по реабилитационным мероприятиям после перенесённого COVID-19 [6]. Предложенная шкала индивидуальной реабилитационной маршрутизации людей, перенесших COVID-19, определяет возможность восстановительных мероприятий на различных этапах оказания медицинской помощи, в частности на амбулаторном. Для этой программы приоритетом является восстановительный период первых 3 мес после острого периода коронавирусной инфекции. Раннее начало реабилитации имеет цель предупредить осложнения и ускорить сроки полного восстановления и возвращения к прежнему образу жизни.

Однако часть пациентов не достигают полного выздоровления даже через 12 мес, что значительно снижает их качество жизни, кроме того, в клинической практике все чаще фиксируются как дебюты, так и прогрессирование многих хронических заболеваний не только в период до 12 нед, но и через 3–8 мес после перенесённой инфекции. В связи с этим выявление механизмов формирования ПКС является актуальным и может служить основой для прогнозирования развития осложнений и патогенетического обоснования профилактики и коррекции его проявлений.

Цель: оценить динамику клинических проявлений и цитокиновый профиль сыворотки крови у пациентов с постковидным синдромом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ полученных данных проведен на базе амбулаторного-поликлинического отделения одного из лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) г. Тюмени с января по май 2022 г. В исследовании приняли участие сотрудники данного ЛПУ, проходившие очередной периодический медицинский осмотр (всего 302 человека, из них 204 женщины). Обязательный перечень обследований включал в себя осмотр терапевта, клинический и биохимический (уровень глюкозы, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов) анализы крови, электрокардиограмму, флюорографическое исследование органов грудной клетки согласно утверждённому МЗ РФ порядку проведения обязательных периодических осмотров медицинских работников, осуществляющих работы с вредными и (или) опасными производственными факторами (приказ Минздрава РФ от 28.01.2021 № 29Н в ред. от 01.02.2022).

Из общего числа обследованных 46 пациентов (37 женщин и девять мужчин) имели признаки астенического синдрома спустя 1–12 мес после перенесённой инфекции COVID-19. Они не имели соматических заболеваний, которые в постковидном периоде могли спровоцировать или усугубить общую астенизацию, т.е. представляли I–II группы здоровья. У всех был лабораторно подтверждённый факт перенесённой инфекции COVID-19 (положительный результат полимеразной цепной реакции ПНК SARS Cov-2 в анамнезе или положительный титр антител иммуноглобулина (IG) класса G к SARS-Cov-2 после купирования острого периода и при бессимптомном течении инфекции).

Тяжесть перенесённой инфекции COVID-19 в остром периоде оценена согласно Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (Минздрав России. Версия 17 (09.12.2022)). Анамнестически 5 человек перенесли острый период COVID-19 бессимптомно, 26 – легко, 10 – средней степени тяжести и 5 – в тяжелой форме. Сроки давности последнего перенесённого острого периода инфекции: 1–3 мес ( $n = 12$ ); 3–6 мес ( $n = 18$ ); 6–12 мес ( $n = 16$ ). Перенесли COVID-19 более двух раз в течение последних 2 лет 49% обследованных.

Содержание цитокинов интерлейкина (IL) -1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, фактора некроза

опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) и интерферона гамма (INF $\gamma$ ) в сыворотке крови у пациентов с ПКС определяли иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов (ООО «Протеиновый контур», Россия). Анализ проводили согласно инструкции, прилагаемой к набору фирмой-изготовителем. Регистрацию результатов проводили на фотометре Multiskan (Labsystems, Финляндия). В качестве контрольных величин использовали показатели, полученные при исследовании сыворотки здоровых доноров крови ( $n = 25$ ). Уровень общего IgE в сыворотке крови определяли с помощью ELISA-анализа с фиксацией результата на ридере Multiskan Sky High (Thermo FS, Финляндия).

Статистическая обработка результатов осуществлена с помощью компьютерной программы Statistica 9 (StatSoft, США). С целью выбора метода статистического анализа проведено определение нормальности распределения значений признаков с использованием критерия Шапиро – Уилка. Нормальный уровень распределения был только у одного из изученных показателей. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ . Анализ различий проводили с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна – Уитни. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия между группами считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Астенический синдром как основное проявление ПКС чаще встречался у женщин ( $n = 37$ ), чем у мужчин ( $n = 9$ ). Средний возраст женщин составил 49,43 [18,0; 73,0] лет. Средний возраст мужчин был выше – 57, 62 [31,0; 73,0] лет (табл. 1).

В основном как мужчины, так и женщины перенесли острый период инфекции в легкой форме (57%,  $n = 26$ ), получая лечение в амбулаторных условиях. Более половины из них (52%) принимали противовирусную терапию не в полном объеме, т.е. не завершили курс противовирусной терапии до конца и (или) не всегда принимали противовирусные препараты в лечебной дозе, или самостоятельно уменьшили дозу

и (или) количество назначенных медикаментов. Перенесли заболевание средней степени тяжести с осложнением в виде интерстициальной пневмонии 10 пациентов, в большинстве своем женщины.

Таблица 1

Возрастные, половые характеристики клинических групп		
Показатель	Число случаев, $n$ (%)	Распределение по возрасту
Мужчины	9 (20%)	18–30 лет: 0 31–40 лет: 1 41–50 лет: 0 51–60 лет: 3 61–70 лет: 3 71 год и старше: 2
Женщины	37 (80%)	18–30 лет: 5 31–40 лет: 6 41–50 лет: 10 51–60 лет: 9 61–70 лет: 3 71 год и старше: 4

В тяжелой форме инфекция COVID-19 перенесена пятью сотрудниками, из которых трое мужчин. Все пациенты при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции получали терапию в стационаре с последующим курсом реабилитации в амбулаторных условиях. Ими был пройден курс этиотропной противовирусной терапии в полном объеме. Перенесли острый период инфекции бессимптомно и были проинформированы о перенесенном COVID-19 лишь по положительному результату IgG к SARS-Cov-2 пять пациентов, из которых четыре женщины.

В течение первых 3 мес после купирования острого периода COVID-19 чаще в медицинской помощи нуждались более молодые люди, среди которых пять женщин в возрасте 32,53 [31,0; 48,0] лет (рис. 1). В период 3–6 мес, напротив, на ухудшение общего состояния чаще жаловались мужчины старше 50 лет. В период 6–12 мес половой состав пациентов был одинаковым, но при этом чаще ухудшение состояния отмечали люди более старшего возраста – 52,3 [45,0; 73,0] лет (рис. 2).

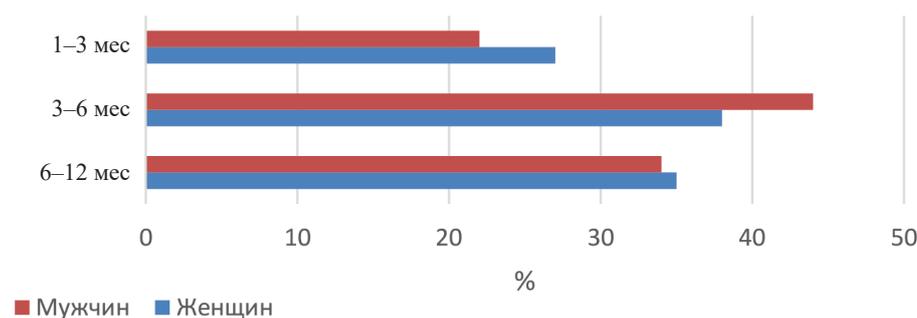


Рис. 1. Половой состав пациентов с ПКС в зависимости от давности перенесенного острого периода

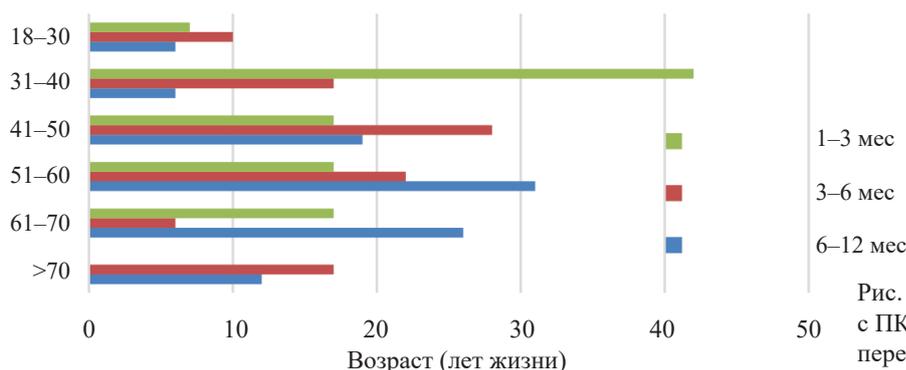


Рис. 2. Возрастной состав пациентов с ПКС в зависимости от давности перенесенного острого периода

В течение 2–3-го мес после перенесенной острой инфекции ведущим синдромом у всех пациентов явился астенический (рис. 3), основными проявлениями которого были: выраженная немотивированная общая слабость, быстрая утомляемость и снижение трудоспособности. Предъявляли жалобы со стороны поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде стойких головных болей разлитого характера, когнитивных и психических нарушений (нарушение сна: бессонница ночью и сонливость днем, яркие сновидения, кошмары, ухудшение памяти на текущие события, невозможность сосредоточиться) семь из 12 пациентов. У пяти пациентов астенизация сопровождалась симптомами нарушения функций сердечно-сосудистой системы (ССС) по типу декомпенса-

ции или дебюта сердечно-сосудистых заболеваний в виде немотивированной тахикардии, повышения или колебаний показателей артериального давления, нарастания одышки при привычной физической нагрузке. При проведенном дообследовании (эхокардиография, суточное холтеровское мониторирование) существенных органических повреждений сердца обнаружено не было. У четырех пациентов фиксировались жалобы на нарушения зрения в виде снижения его остроты, появлении «тумана», «чувства песка», сухости глаз. С такой же частотой сохранялись признаки дисфункции дыхания. Имелись жалобы на кожные высыпания в виде полиморфных пятен или гнойничковой сыпи, диспепсические расстройства и полиартралгии (по одному случаю).

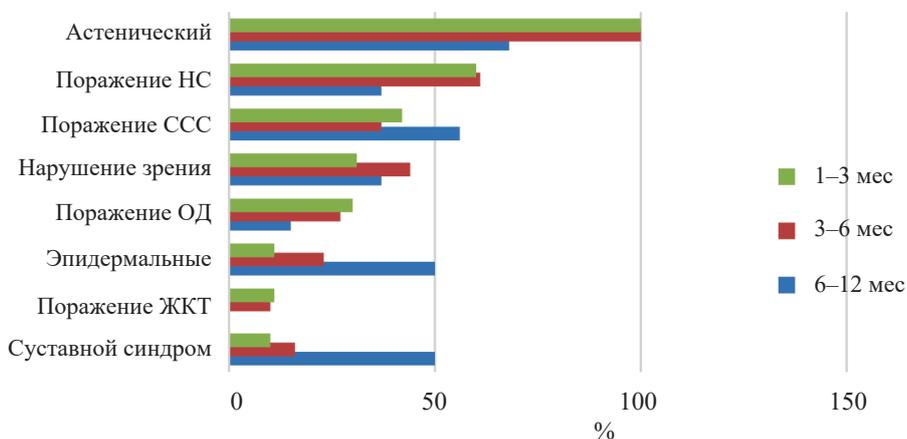


Рис. 3. Жалобы, предъявляемые пациентами в различные периоды ПКС: НС – нервная система, ССС – сердечно-сосудистая система, ОД – органы дыхания, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

При анализе цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с ПКС в период 2–3-го мес выявлены высокие уровни всех исследованных цитокинов (табл. 2). Медианы уровня IL-1 $\beta$  и IL-2 были выше показателей здоровых доноров крови в 1,3 и 1,4 раза; IL-8 и IL-10 в 2 раза соответственно. Содержание IL-

17 превысило контрольные значения в 2,8 раза, IL-4 и IL-6 в 3 и 4,5 раза соответственно. Наибольших значений достигали TNF $\alpha$  и INF $\gamma$ , концентрации которых превышали норму в 5,5 и 70 раз соответственно.

Несмотря на высокие уровни цитокинов, в клиническом анализе крови у пациентов с ПКС

отсутствовали лабораторные признаки воспалительного процесса: значения содержания лейкоцитов в периферической крови составили  $6,12 [5,29; 7,29] \times 10^9/\text{л}$ ; скорость оседания эритроцитов  $9,7 [4; 17] \text{ мм/ч}$ ; С-реактивного белка  $6,9 [5,2; 11,3] \text{ мг/л}$ .

При этом у трех человек из 12 зафиксировано повышение уровня общего IgE, которое не сопровождалось положительным аллергологическим анамнезом и какими-либо клиническими проявлениями аллергии.

Таблица 2

**Вариабельность уровня цитокинов сыворотки крови в клинических группах в зависимости от длительности течения постковидного синдрома, пкг/мл, Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]**

Показатель	Группа 1, 1–3 мес ПКС, <i>n</i> = 12	Группа 2, 3–6 мес ПКС, <i>n</i> = 18	Группа 3, 6–12 мес ПКС, <i>n</i> = 16	Группа 4, здоровые доноры крови, <i>n</i> = 25	<i>p</i>		
					Группы 1–4	Группы 2–4	Группы 3–4
IL-1 $\beta$	3,85 [3,45; 5,35]	2,62 [2,45; 3,05]	2,98 [2,45; 3,37]	2,88 [2,46; 3,12]	0,001	0,249	0,965
IL-2	0,18 [0,13; 0,26]	0,12 [0,09; 0,15]	0,13 [0,12; 0,14]	0,13 [0,09; 0,15]	0,002	0,484	0,655
IL-4	1,28 [0,98; 1,6]	0,37 [0,34; 0,52]	0,43 [0,38; 0,64]	0,42 [0,31; 0,55]	0,000	0,531	0,403
IL-6	3,77 [2,51; 4,64]	1,23 [1,12; 1,30]	0,98 [0,89; 1,17]	1,09 [0,97; 1,29]	0,000	0,363	0,129
IL-8	3,65 [2,85; 5,1]	1,66 [1,34; 2,67]	1,57 [1,36; 2,04]	1,6 [1,25; 2,42]	0,000	1,000	0,633
IL-10	2,48 [1,46; 3,22]	1,15 [1,08; 1,25]	1,2 [1,00; 1,27]	1,14 [1; 1,24]	0,001	0,686	0,720
IL-17	13,3 [11,16; 14,31]	5,74 [5,36; 6,99]	5,49 [4,88; 9,22]	4,75 [3; 5,61]	0,000	0,018	0,030
TNF $\alpha$	1,7 [0,97; 2,65]	0,32 [0,25; 0,42]	0,25 [0,13; 0,46]	0,31 [0,17; 0,44]	0,000	0,919	0,467
INF $\gamma$	9,20 [0,67; 1,13]	0,14 [0,11; 0,15]	0,14 [0,10; 0,19]	0,13 [0,08; 0,08]	0,000	0,879	0,550

В период 3–6 мес после купирования острого инфекционного процесса, вызванного Sars-Cov-2, основным синдромом оставался все тот же астенический у всех пациентов исследуемой группы (100%). У 10 пациентов из 18 фиксировались проявления поражения нервной системы и желудочно-кишечного тракта (тошнота, нарушение аппетита как в сторону его повышения, так и снижения, нарушение вкусовых предпочтений). Симптомы нарушения функции органов дыхания и ССС были у 6 пациентов и, как правило, были менее интенсивными и переносились значительно легче, чем в ранние сроки ПКС.

Однако в этот период зафиксировано увеличение количества пациентов (восемь из 18) с поражением органа зрения. При осмотре врачом-офтальмологом у четырех из них на глазном дне были выявлены изменения в виде ангиопатии сетчатки по дистоническому или гипертоническому типу, причем у половины эти изменения были зафиксированы впервые.

Число пациентов с эпидермальными жалобами в виде появления кожного зуда, петехий, крапивницы и гнойничковой сыпи возросло до четырех случаев. У трех пациентов отмечен суставной синдром в виде артралгии и полиартралгии, который дебютировал у двух и в одном случае прогрессировала деструкция хрящевой ткани. Содержание общего IgE исследуемой группы достигло  $80,8 [25,0; 112,0] \text{ МЕ/мл}$  и было достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,009$ ). Повышение общего IgE было выявлено уже у девяти пациентов, что в пяти случаях сопровождалось клини-

ческой симптоматикой аллергии в виде атопических высыпаний и бронхообструктивного синдрома.

Концентрация всех исследованных цитокинов у пациентов на этом этапе ПКС снизилась и зачастую достигала значений доноров, однако содержание IL-17 оставалось достоверно высоким на уровне  $5,74 [5,36; 6,99] \text{ пкг/мл}$  против  $4,75 [3,0; 5,61] \text{ пкг/мл}$  в контроле ( $p = 0,018$ ) (см. табл. 2).

В период 6–12 мес после инфекции изменяется структура клинической симптоматики ПКС: астенический синдром был диагностирован у 11 пациентов из 16, а признаки дисфункции нервной системы отмечены только в шести случаях. У 10 пациентов зафиксированы стойкие нарушения сердечного ритма различного типа и (или) нарушение процессов реполяризации миокарда (преимущественно у женщин). Стабилизацию артериальной гипертензии и формирование ангиопатии сетчатки у семи пациентов можно рассматривать в качестве признаков органического повреждения ССС.

Нарушения желудочно-кишечного тракта на этом этапе ПКС не встречались. В качестве симптомов нарушения функции внешнего дыхания только у двух пациентов сохранялась одышка при ходьбе и легкое покашливание. Однако у двух пациентов впервые сформировался бронхообструктивный синдром с постоянным кашлем. В одном случае была впервые диагностирована атопическая астма с изменением спирограммы в виде снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)/форсированная жизненная ем-

кость легких (ФЖЕЛ) менее 70%, ОФВ1 менее 80% и положительной пробой с бронхолитиком (прирост на фоне приема сальбутамола составил +12%).

У половины пациентов (восемь случаев из 16) был выявлен эпидермальный синдром, что проявлялось изменениями цвета кожи в виде розовых и красных пятен, у одного пациента – фиолетового цвета, причем самостоятельно никто из них по этому поводу за медицинской помощью не обращался. Эти эпидермальные проявления выявлены при периодическом медосмотре врачом. В одном случае выявлены папулы. Высыпания по типу крапивницы (уртикарная сыпь) были у двух пациентов. У одной женщины в постковидном периоде впервые диагностирована крапивница с часто рецидивирующим течением в виде волдырей бледно-розового и светло-красного цвета, возвышающихся над уровнем кожных покровов и сопровождающихся зудом. Аллергологический анамнез до перенесенной коронавирусной инфекции был отрицательным. На фоне антигистаминной терапии четкой положительной динамики достигнуто не было. Впоследствии была диагностирована моноклональная гаммапатия (синдром Шницлера).

У восьми пациентов в период 6–12 мес зафиксированы поражения опорно-двигательного аппарата, появление или прогрессирование которых обследуемые связывают с перенесенной инфекцией. В трех случаях это была изолированная артралгия или полиартралгии без признаков поражения суставов по результатам ультразвукового исследования. У трех пациентов выявлены деформации хрящевой ткани, артрозоартрит с присоединением признаков синовита. У двоих пациентов на фоне получаемого полного курса нестероидных противовоспалительных средств, хондропротекторов, внутрисуставного введения глюкокортикоидов и физиотерапии прогрессировало разрушение хрящевой ткани коленных суставов, что завершилось деструкцией хряща и развитием асептического некроза и явилось показанием для проведения хирургического вмешательства – эндопротезирования коленных суставов.

Учащение аллергических и аутоаллергических проявлений в период 6–12 мес ПКС сопровождается нарастанием среднего показателя IgE в крови до 98,98 [40,1; 172] МЕ/мл, а также относительного и абсолютного содержания эозинофилов в периферической крови (5,75 [3,2; 7,2] и 0,54 [0,19; 0,76]% × 10<sup>9</sup>/л соответственно). При этом острофазовые показатели сыворотки крови не выходили за границы установленных клинических норм. Цитокиновый профиль сыворотки крови характеризовался только высоким уровнем IL-17, который превышал показатель доноров: 5,49 [4,88;9,22] и 4,75 [3;5,61] пкг/мл соответ-

ственно ( $p = 0,03$ ) (см. табл. 2). Содержание этого цитокина зависело от клинических проявлений ПКС: у пациентов с изолированными атопическими эпидермальными проявлениями концентрация IL-17 составила 9,46 [6,20; 13,66] пкг/мл, при поражениях опорно-двигательного аппарата 12,56 [8,10; 14,56] пкг/мл, а при сочетании суставного и эпидермального синдромов показатель достиг 13,95 [13,05; 14,05] пкг/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Следовательно, клинические проявления ПКС динамически изменяются в течение года после перенесенной острой инфекции, что сопровождается закономерными изменениями цитокинового профиля плазмы крови. Клиническую симптоматику первых 3 мес ПКС в виде астенизации, нарушения функций ЦНС и ССС обуславливают повышенный уровень и дисбаланс как про-, так и противовоспалительных цитокинов.

Постепенное восстановление уровней цитокинов сопровождается уменьшением частоты проявлений астенизации, нарушений функции ЦНС и дыхательной системы. Однако спустя 3 мес и далее в крови отмечен лишь высокий уровень IL-17. Усиленно продуцировать IL-17 могут тучные клетки [11], активность которых возрастает при ПКС [12, 13]. Умеренный синтез IL-17 Т-лимфоцитами способствует выработке противомикробных пептидов, однако длительная продукция семейства IL-17 может привести к хроническому воспалению [14]. Возможно, постоянное и длительное повышение уровня IL-17 способствует и длительному течению постковидного воспаления.

Также, вероятно, одним из факторов активации тучных клеток является повышение IgE. Если его увеличение в ранние сроки ПКС было бессимптомным, то учащение случаев гипериммуноглобулинемии E и возрастание ее значений в отдаленные сроки уже сопровождаются клиническими проявлениями аллергии в виде эпидермальных поражений и бронхообструктивного синдрома.

IL-17 является важным медиатором формирования аллергического и аутоаллергического повреждения, что подтверждается статистически значимыми различиями степени его повышения в зависимости от локализации клинических проявлений, особенно при их сочетании. Известно, что IL-17 обычно индуцирует провоспалительные реакции, часто ассоциированные с аллергией, а также способствует выработке многих других цитокинов, хемокинов и простагландинов [15]. Предполагается, что IL-17 играет важную роль при аутоиммунных заболеваниях [16].

Скорее всего, увеличение концентрации IL-17 способствует и возрастанию частоты повреждения зрительного аппарата в отдаленные сроки ПКС. Высокие концентрации IL-17 и повышенный уровень его продуцирующих Th17 были обнаружены при ряде глазных заболеваний, связанных с неоваскуляризацией [17]. Также доказана патогенная роль IL-17 в возникновении суставного синдрома, что может быть связано с его участием в формировании синовиального воспаления с последующей деструкцией суставной ткани [18].

Учитывая способность IL-17 вызывать эндотелиальную дисфункцию, стимулировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ремоделирование артериол [19, 20], можно объяснить формирование стабильной гипертензии и ангиопатии сетчатки в период 3–12 мес ПКТ. При этом вполне вероятно, что постепенная нормализация функции желудочно-кишечного тракта связана с восстановлением микробиоты кишечника и стимуляцией защиты бактериальных и грибковых патогенов с помощью IL-17 [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие ПКС не зависит от возраста, пола пациентов и тяжести течения острого периода перенесенной инфекции. Однако при отсутствии противовирусной терапии или ее неполноценности вероятность развития ПКС повышается. Спектр клинических проявлений ПКС в течение 12 мес изменяется, что определяется закономерной динамикой цитокинового фона.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):700–708. DOI: 18093/0869-0189-2020-30-5-700-708.
2. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C. et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the COVID symptoms. *Study App*. 2020;27(4):626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
3. Klitzman R.L. Needs to prepare for "post-COVID-19 syndrome". *Am. J. Bioeth.* 2020;20(11):4–6. DOI: 10.1080/15265161.2020.1820755.
4. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., Sahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Post-acute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7(12):ofaa509. DOI: 10.1093/ofid/ofaa509.
5. Altmann D.M., Boyton R.J. Decoding the unknowns in long COVID. *BMJ*. 2021;372:132. DOI: 10.1136/bmj.n132.
6. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(5):2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621.
7. Greenhalgh T., Knight M., A'Court M., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
8. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
9. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., Sahly H.M.E., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Post-acute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7(12):509. DOI: 10.1093/ofid/ofaa509.
10. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
11. Noordenbos T., Blijdorp I., Chen S., Stap J., Mul E., Cañete J.D. et al. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. *J. Leukoc. Biol.* 2016;100:453–462. DOI: 10.1189/jlb.3HI1215-542R.
12. Kazama I. Stabilizing mast cells by commonly used drugs: a novel therapeutic target to relieve post-COVID syndrome? *Drug Discov. Ther.* 2020;14(5):259–261. DOI: 10.5582/ddt.2020.03095.
13. Weinstock L.B., Brook J.B., Walters A.S., Goris A., Afrin L.B., Molderings G.J. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;112:217–226. DOI: 10.5582/ddt.2020.03095.
14. Isailovic N., Daigo K., Mantovani A., Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J. Autoimmun.* 2015; 60:1–11. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.04.006.
15. Chang S.H., Dong C. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation. *Cell Signal*. 2011;23:1069–1075. DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.11.022.
16. Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., Коляденко И.А., Гарбер М.Б., Тищенко С.В. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени. *Успехи биологической химии*. 2019;59:393–418. DOI: 10.1134/S0006297919140116.
17. Li Y., Zhou E. Interleukin-17: role in pathological angiogenesis in ocular neovascular diseases. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2019;247(2):87–98. DOI: 10.1620/tjem.247.87.
18. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open*. 2017;3(1):e000284. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000284.eCollection 2017.
19. Nguyen H., Chiasson V.L., Chatterjee P., Kopriva S.E., Young K.J., Mitchell B.M. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2013;97(4):696–704. DOI: 10.1093/cvr/cvs422.
20. Orejudo M., Garcia-Redondo A.B., Rodrigues-Diez R.R., Rodrigues-Diez R., Santos-Sanchez L., Tejera-Munoz A.

et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2020;134(5):513–527. DOI: 10.1042/CS20190682.  
21. Yang Z.-J., Wang T.-T., Wang B.-Y., Gao H., He C.-W.,

Shang H.-W. et al. Deeper insight into the role of IL-17 in the relationship between hypertension and intestinal physiology. *J. Inflamm. (Lond.)*. 2022;19(1):14. DOI: 10.1186/s12950-022-00311-0.

---

### Информация об авторах

**Жданова Екатерина Васильевна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ТюмГМУ, г. Тюмень, zhdanova.e.v@bk.ru, <http://orcid.org/0004-0002-7938-5470>

**Рубцова Елена Викторовна** – аспирант, Центр Илизарова, г. Курган; врач-терапевт, ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая имени Е.М. Нигинского», г. Тюмень, rubtsova.e.v@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5644-8021>

**Костоломова Елена Геннадьевна** – канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии, ТюмГМУ, г. Тюмень, lenacost@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0237-5522>

(✉) **Жданова Екатерина Васильевна**, zhdanova.e.v@bk.ru

Поступила в редакцию 07.11.2023;  
одобрена после рецензирования 27.11.2023;  
принята к публикации 26.12.2023