

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf133829>



Иммунология пост-COVID-синдрома

С.Г. Щербак^{1, 2}, А.М. Сарана^{2, 3}, Д.А. Вологжанин^{1, 2}, Т.А. Камилова¹, А.С. Голота¹,
С.В. Макаренко^{1, 2}

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Известно, что инфекция коронавируса SARS-CoV-2 вызывает разнообразные долгосрочные последствия разной степени тяжести после выздоровления от острой фазы COVID-19. Поскольку выживаемость и, следовательно, число людей с пост-COVID-синдромом продолжает расти, крайне необходимо изучение распространённости, происхождения и механизмов проявления симптомов пост-COVID-синдрома. Неадекватная и уникальная воспалительная реакция в острой фазе COVID-19 вызывает тяжёлые респираторные симптомы, которые в дальнейшем могут сопровождаться поражением многих органов, таких как мозг, сердце и почки. В обзоре рассматривается роль нерегулируемого антиген-специфического иммунного ответа на инфекцию вируса SARS-CoV-2 в возникновении и развитии последствий COVID-19. Обсуждается потенциальная роль персистенции вируса в тканевых резервуарах, неразрешённого воспаления, гиперпродукции цитокинов и повреждения тканей, а также молекулярной мимикрии и аутоиммунитета в патогенезе пост-COVID-синдрома — индукции и поддержании несбалансированных иммунных реакций после разрешения острой инфекции SARS-CoV-2.

Ключевые слова: последствия COVID-19; пост-COVID-синдром; «длинный COVID»; постинфекционный синдром; длительные пост-COVID-симптомы; биомаркер; иммунитет; аутоиммунитет; аутоантитела.

Как цитировать

Щербак С.Г., Сарана А.М., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Макаренко С.В. Иммунология пост-COVID-синдрома // Российский медицинский журнал. 2023. Т. 29, № 1. С. 43–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf133829>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf133829>

Immunology of post-COVID syndrome

Sergey G. Scherbak^{1, 2}, Andrey M. Sarana^{2, 3}, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Tatyana A. Kamilova¹, Aleksandr S. Golota¹, Stanislav V. Makarenko^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² St Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

COVID-19, the disease caused by SARS-CoV-2, has diverse long-term consequences of varying severity after recovery from the acute phase. As survivorship and therefore the number of individuals with “long COVID” continue to increase, the prevalence, origins, and mechanisms of post-acute sequelae manifestation must be critically elucidated. The inappropriate and unique inflammatory response in the acute phase of COVID-19 causes severe respiratory symptoms, which can be subsequently accompanied by multiple-organ damage, affecting the brain, heart, kidneys, etc. This review examines the role of an unregulated antigen-specific immune response to COVID-19 in the onset and development of its consequences. We discuss the potential role of virus persistence in tissue reservoirs, unresolved inflammation, cytokine hyperproduction, tissue damage, and molecular mimicry and autoimmunity in the pathogenesis of post-COVID syndrome — the induction and maintenance of imbalanced immune responses after the resolution of acute COVID-19.

Keywords: consequences of COVID-19; post-COVID syndrome; long COVID; post-infection syndrome; long-term post-COVID symptoms; biomarker; immunity; autoimmunity; autoantibodies.

To cite this article

Scherbak SG, Sarana AM, Vologzhanin DA, Kamilova TA, Golota AS, Makarenko SV. Immunology of post-COVID syndrome. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal). 2023;29(1):43–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf133829>

Received: 15.01.2023

Accepted: 25.01.2023

Published: 15.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Последствия инфекции коронавируса SARS-CoV-2, известные как «синдром после острого COVID» (post-acute COVID syndrome, PACS), «пост-COVID-синдром» и «длинный COVID», представляют собой недостаточно изученное состояние, характеризующееся длительными, часто изнурительными симптомами коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и/или развитием новых симптомов после разрешения острой инфекции SARS-CoV-2, которое наблюдается приблизительно у трети перенёсших COVID-19 независимо от степени тяжести. Примерно 40% людей с пост-COVID-синдромом заявили, что PACS значительно влияет на их способность выполнять основные повседневные задачи [1, 2]. Как частота, так и общее количество выздоравливающих пациентов с COVID-19, у которых возникают последствия острой инфекции, — серьёзная проблема общественного здравоохранения. Выявлено более 200 симптомов с воздействием на различные системы органов. Не менее 65 млн человек во всём мире имеют симптомы «длинного COVID», и число случаев увеличивается с каждым днём [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила код U09.9 состоянию после COVID-19 (post-COVID condition) в Международной классификации болезней десятой редакции (МКБ-10). ВОЗ определяет его как «состояние, возникающее у лиц с вероятной или подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе обычно через 3 мес после начала заболевания COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 мес и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают в себя утомляемость, одышку, когнитивную дисфункцию и другие, которые влияют на повседневную деятельность. Симптомы могут сохраняться после острого COVID-19 или возникать впервые после выздоровления от первоначального заболевания, а также флюктуировать или рецидивировать с течением времени» [4, 5].

Несмотря на распространённость и растущую осведомлённость о PACS, физиологические механизмы, лежащие в основе этого явления, остаются плохо изученными. Отчасти это связано с разнообразным набором симптомов PACS и фундаментальными сложностями патогенеза COVID-19. Однако общими механизмами считаются персистирующее воспаление и стойкая иммунная активация.

Появляется всё больше доказательств того, что PACS сопровождается иммунной дисрегуляцией и персистирующим полиорганным воспалением. Повышенные сывороточные уровни маркеров воспаления (С-реактивного белка, TNF- α , IFN- γ и IL-6) наблюдались у людей, выздоровевших от COVID-19, у которых прогрессировало развитие PACS, при этом количество этих воспалительных маркеров коррелировало с количеством симптомов PACS. Замечена корреляция между «длинным COVID» и ответом врождённого иммунитета после острой инфекции SARS-CoV-2 средней степени тяжести: высокая активность клеток врождённого иммунитета и повышенная экспрессия

интерферонов типа I (IFN- β) и III (IFN- λ 1) сохранялись в течение как минимум 8 мес [6]. Считается, что это неразрешённое, вызванное инфекцией воспаление приводит к повреждению тканей, эндотелиальной дисрегуляции, гипоксическому повреждению и активации субпопуляций патогенных эффекторных лимфоцитов [7–9].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСТ-COVID-СИНДРОМА

К факторам, которые могут способствовать развитию хронических симптомов после острого COVID-19, относятся последствия острого повреждения органов, вызванного SARS-CoV-2; постоянные резервуары SARS-CoV-2 в тканях; реактивация других патогенов в условиях иммунной дисрегуляции; проблемы коагуляции; взаимодействие SARS-CoV-2 с микробиомом/виромом человека; постоянная активация иммунных клеток и образование аутоантител вследствие молекулярной мимикрии между пептидами патогена и хозяина. У пациентов с PACS (даже у тех, которые перенесли COVID-19 в лёгкой или бессимптомной форме) имеются повышенные уровни биомаркеров воспаления и признаки воспаления сосудистой стенки при визуализации [10].

В исследованиях [11, 12] показано, что низкая или отсутствующая выработка антител к SARS-CoV-2 и другие недостаточные иммунные реакции (низкие уровни В-клеток памяти, специфичных для антигенов SARS-CoV-2) на острой стадии COVID-19 являются предикторами развития пост-COVID-синдрома через 6–7 мес как у госпитализированных, так и у негоспитализированных пациентов.

Особый интерес представляет связь иммунного статуса с одышкой, поскольку она является более выраженным симптомом при «длинном COVID», чем при других пост-инфекционных синдромах. Сильный гуморальный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 независимо связан с одышкой при длительном наблюдении [13]. С. Phetsouphanh и соавт. [6] описали стойкую иммунологическую дисфункцию у людей через 8 мес после нетяжёлой инфекции SARS-CoV-2, характеризующуюся высокоактивированными сигнатурами врождённого иммунитета и высокой экспрессией IFN I (IFN- β) и III типа (IFN- λ 1), а также CXCL9, CXCL10, IL-8 и sTIM-3. Неясно, существует ли причинно-следственная связь между активацией иммунитета (гуморальными и клеточными реакциями) и «длинным COVID» и до какой степени тяжесть исходной инфекции может обусловить эту связь. Однако пик продукции SARS-CoV-2-специфичных антител через 6–8 нед после острой инфекции независимо ассоциирован с патологической усталостью и симптомами «длинного COVID» через 6 мес наблюдения, что предполагает наличие биологической связи между иммунным ответом и «длинным COVID» [14].

Стойкий дисбаланс врождённого иммунитета подтверждается повышенными концентрациями маркеров так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей внеклеточной нейтрофильной ДНК, вызывающих

окклюзию капилляров, нарушение микроциркуляции и повреждение органов) — нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы и циркулирующей ДНК ядерного и митохондриального происхождения — в плазме пациентов с нетяжелой и тяжелой формами COVID-19, а также пациентов с пост-COVID-синдромом по сравнению со здоровыми людьми. Концентрации этих маркеров коррелируют с тяжестью заболевания и имеют высокую диагностическую силу. Диагностическая мощность уровней нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы и циркулирующей ДНК, определенная по площади под ROC-кривой (area under receiver operating curve, AUROC), составила 0,95, 0,97 и 0,64; 0,99, 1,0 и 0,82; 0,94, 1,0 и 0,93 в группах пациентов с нетяжелой и тяжелой формой COVID-19 и пациентов с пост-COVID-синдромом соответственно. Персистенция маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с «длинным COVID» свидетельствует о необходимости мониторинга этих маркеров у всех выздоровевших пациентов для определения их возможной связи с риском развития последствий инфекции [15].

Пост-COVID-синдром может проявляться истощением иммунных клеток или индукцией рефрактерной воспалительной реакции с сохранением локальной дисфункции тканей. Замечена тенденция к повышению секреции воспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α у пациентов с PACS [16]. Цитокин IL-6, который считается главным медиатором цитокинового шторма, показан как фактор долговременных нейropsychиатрических симптомов у выживших после COVID-19 [17]. Активность IL-6 приводит к смещению дифференцировки активированных Т-хелперов в направлении фенотипа Th17 и репрессии регуляторных Т-клеток (Treg) у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией [18], а также к повышенному соотношению клеток Th17/Treg, тесно связанному с гипervоспалением и повреждением легких [19]. Дисбаланс Th17/Treg объясняет, как системное воспаление может проявляться в виде длительных симптомов после выздоровления от COVID-19, патологической хронической усталости и проблем со сном [17]. При этом комбинация медиаторов воспаления обладает большей прогностической силой [6], поэтому для дальнейшего изучения PACS необходим мониторинг цитокинов в динамике.

В поиске биологических и иммунологических основ PACS, выявления, количественной оценки и иммунологической характеристики биологических факторов, связанных с этим синдромом, проведено продольное мультиомное исследование [20] пациентов с COVID-19 в момент первоначального клинического диагноза (T1), выздоровления от острого COVID-19 (T2) и через 2–3 мес после появления начальных симптомов (T3). У большинства участников группы T3 обнаружены антитела против домена RBD (receptor binding domain) S(spike)-белка SARS-CoV-2. Титры нейтрализующих антител коррелировали с тяжестью острого заболевания. Это свидетельствует о том, что у большинства пациентов группы T3 сохранялся сильный гуморальный ответ против SARS-CoV-2. Хотя S-белок

не индуцирует цитокиновый шторм у пациентов с PACS, известно, что он вызывает дисфункцию перицитов [21], эндотелиальных клеток сосудов [22] и гематоэнцефалического барьера [23].

EW. Chioh и соавт. [8] идентифицировали циркулирующие активированные эндотелиальные клетки после разрешения острой инфекции SARS-CoV-2, постулируя, что этот показатель сосудистого повреждения является следствием гиперпродукции провоспалительных цитокинов активированными цитотоксическими Т-клетками CD8+. Они также наблюдали более высокую частоту эффекторных Т-клеток у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями, связанными с повышенной тяжестью COVID-19 и, следовательно, повышенной вероятностью развития PACS. В поддержку активации лимфоцитов PACS B.K. Patterson и коллеги [24] использовали алгоритм машинного обучения для прогнозирования продолжительности периода времени до исчезновения симптомов инфекции SARS-CoV-2. Полученная в результате прогностическая модель хронического PACS включала в себя повышенные уровни IFN- γ и IL-2 в плазме, что позволяет предположить, что неконтролируемая иммунная активация способствует развитию симптомов PACS после элиминации вируса.

СПОСОБНОСТЬ SARS-CoV-2 СОХРАНЯТЬСЯ В ОПРЕДЕЛЁННЫХ ТКАНЯХ

Дисрегуляция и персистирующее воспаление не требуют постоянного присутствия вирусного антигена после острого вирусного заболевания. Тем не менее всё больше исследований указывают на существование постоянного неинфекционного резервуара антигена SARS-CoV-2. В то время как инфекционный SARS-CoV-2 обычно присутствует в дыхательных путях только в течение первой недели после появления симптомов, вирусные РНК и белковые антигены обнаруживаются в таких местах, как центральная нервная система, кишечник и вторичные лимфоидные органы, в течение недель или месяцев после разрешения острых симптомов [25–27].

У некоторых пациентов с PACS вирус SARS-CoV-2 вызвал хронические симптомы, сохраняясь в тканевых резервуарах в течение длительных периодов времени после острой инфекции [28, 29]. К такому выводу привело изучение иммунного ответа на персистенцию SARS-CoV-2 у некоторых пациентов. L.K. Vibholm и соавт. [29] обнаружили, что через 90 дней после выздоровления 5% субъектов оставались положительными на SARS-CoV-2. Хотя различий в уровнях антител к SARS-CoV-2 между ПЦП-положительными и ПЦП-отрицательными субъектами не было, ПЦП-положительная группа продемонстрировала SARS-CoV-2-специфичные Т-клеточные ответы CD8 со значительно увеличенной силой. Следовательно, эти пациенты всё ещё содержат в себе реплицирующийся вирус.

В нескольких сообщениях указывалось на возможную персистенцию вируса как на причину симптомов «длинного COVID»; вирусные белки и/или РНК обнаружены в репродуктивной системе, сердечно-сосудистой системе, головном мозге, мышцах, глазах, лимфатических узлах, аппендиксе, тканях молочной железы, ткани печени, лёгочной ткани, плазме, стуле и моче [30–32]. Циркулирующий шиповидный антиген вируса SARS-CoV-2 обнаружен у 60% пациентов с «длинным COVID» через 12 мес после постановки диагноза по сравнению с 0% у инфицированных SARS-CoV-2 без симптомов «длинного COVID», что, вероятно, указывает на резервуар активного вируса или его компонентов [33]. Действительно, присутствие вируса в желудочно-кишечных биоптатах указывает на наличие персистентного резервуара SARS-CoV-2 у некоторых пациентов [27, 34].

РНК SARS-CoV-2 выявлена в течение 230 дней после заражения в лёгких и внелёгочных тканях [25, 26]. Однако обнаружение её вне лёгких на поздних сроках после острой инфекции не сопровождалось цитопатическим повреждением тканей или выраженным воспалением [26]. Поэтому, хотя генетический материал SARS-CoV-2 может сохраняться в течение длительного времени после начальной острой инфекции, маловероятно, что это действительно персистирующая или латентная вирусная инфекция. Тем не менее вопрос, могут ли тканевые резервуары SARS-CoV-2 вызывать длительное воспаление в качестве потенциального источника персистентного вирусного антигена, требует дальнейшего изучения [1].

С. Gaebler и коллеги [27] изучали гуморальный ответ на COVID-19 через 1,3 и 6,2 мес после заражения и обнаружили, что в то время как титры антител IgM и IgG против домена RBD вирусного S-белка значительно снизились, уровни RBD-специфических В-клеток памяти остались неизменными. Авторы идентифицировали РНК и белок SARS-CoV-2 в половине кишечных биоптатов, полученных от бессимптомных пациентов с COVID-19 с отрицательным результатом ПЦР-мазка из носа, в среднем через 4 мес после острой инфекции. Это указывает на неполную элиминацию вируса.

Высокие уровни РНК SARS-CoV-2 обнаружены в слизистой оболочке носа трёх из четырёх пациентов с отрицательным результатом теста на РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, но продолжающейся потерей обоняния после острого COVID-19 (образцы были собраны через 110–196 дней после заражения COVID-19) [35]. Вероятнее всего, в слизистой оболочке носа оставался не полноценный контагиозный вирус, а фрагменты его РНК.

Остаётся неясным, как персистенция антигенов SARS-CoV-2 приводит к отдельным симптомам PACS, но в ряде исследований иммунологических основ PASC выявлено нарушение регуляции ответов Т-клеток CD8+ как коррелят риска [36, 37]. Изучение иммунных сигнатур жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пожилых людей с PASC через 60–90 дней после инфекции

выявило стойкое увеличение частоты тканевых резидентных Т-клеток CD69+CD103-CD8+, а также наличие Т-клеток CD4+, экспрессирующих гены, которые ассоциированы с миелоидно-клеточным воспалением, включая *Lyz*, *S100A8* и *S100A9* [37]. После пептидной стимуляции Т-клетки CD69+CD103-CD8+ продуцировали цитотоксические цитокины и экспрессировали гранзим К, который способствует активации фибробластов. М. J. Peluso и соавт. [36] наблюдали у пациентов с PACS снижение частоты склонных к дегрануляции Т-клеток CD107a+CD8+ в периферической крови через 4 мес после инфицирования. В этом исследовании частота нуклеокапсид-специфичных IFN-γ-секретирующих Т-клеток CD8+ быстро снижалась у лиц с PACS. Возможно, что антиген-специфичная активация патогенных Т-клеток CD103-CD8+ приводит к цитотоксическому повреждению и патологии лёгочной ткани или что истощение цитотоксических Т-клеток CD8+ ограничивает возможность полного клиренса вируса или вирусного антигена. Важно отметить, что эти возможности не являются взаимоисключающими.

Возможно также, что несбалансированный острый Т- и В-клеточный ответ может вызвать локальный PACS, связанный с повреждением тканей. С другой стороны, отсроченная активация или истощение адаптивного иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 могут привести к вторичной диссеминации вируса/антигена и неконтролируемому воспалению в дистальных участках. Вероятно, различные органоспецифичные типы PACS контролируются дивергирующими программами ранней транскрипции [20], что отражается на кинетике рекрутирования иммунных клеток и может объяснить гетерогенность PACS.

Иммуносупрессия может способствовать персистенции вируса SARS-CoV-2. Хроническая инфекция SARS-CoV-2 привела к эволюции и снижению чувствительности вируса к нейтрализующим антителам у человека с ослабленным иммунитетом, больного лимфомой [38]. Персистенция SARS-CoV-2 задокументирована у пациента с антифосфолипидным синдромом, который в течение 154 дней получал иммунодепрессанты. Наличие контагиозного вируса SARS-CoV-2 подтверждено в образцах из носоглотки, полученных на 75-й и 143-й дни после начала COVID-19. Исследование тканей после смерти пациента показало самые высокие уровни РНК SARS-CoV-2 в селезёнке и лёгких, причём в процессе терапии SARS-CoV-2 мутировал в домене RBD S-белка [39]. Разные варианты S-белка SARS-CoV-2, выделенные у одного и того же выздоравливающего пациента, содержали мутации, придающие устойчивость к нейтрализующим антителам против SARS-CoV-2 [40]. Резистентность распространялась на моноклональные антитела, используемые клинически, и на поликлональные сывороточные иммуноглобулины, полученные от выздоравливающих доноров. Это говорит о том, что у некоторых пациентов SARS-CoV-2 может уклоняться от иммунного ответа, и это позволяет ему вызывать стойкие симптомы. Действительно, некоторые варианты SARS-CoV-2 несут

мутации S-белка, позволяющие ему уклоняться от иммунитета, включая устойчивость к нейтрализующим антителам или уклонение от HLA-рестриктированного клеточного иммунитета [41–43]. Эти мутации могут способствовать персистенции SARS-CoV-2 у иммунокомпетентных людей.

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ SARS-COV-2, МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К РЕАКТИВАЦИИ УЖЕ ИМЕЮЩИХСЯ ЛАТЕНТНЫХ ПАТОГЕНОВ

Другой возможный сценарий развития стойких симптомов у некоторых пациентов с PACS заключается в том, что SARS-CoV-2 может нарушать регуляцию иммунного ответа хозяина во время острого COVID-19 таким образом, что позволяет персистирующим в организме патогенам реактивироваться, заражать новые участки тела и вызывать новые хронические симптомы. Известно, что люди накапливают персистирующие вирусы в течение жизни. Эти вирусы обычно сохраняются в тканях в латентных нецитолитических формах, но могут реактивироваться в условиях стресса или иммуносупрессии. В образцах 51 типа тканей здоровых людей идентифицированы 39 видов вирусов, в том числе ЭБВ и другие герпес-вирусы человека, цитомегаловирус (CMV), вирус гепатита С (HCV), вирус папилломы человека (HPV), аденоассоциированный вирус и РНК-содержащие вирусы. Коронавирус человека 229-E обнаружен в образцах головного мозга, щитовидной железы, сердца, лёгких, желудка, надпочечников, кожи и крови [44]. Реактивированные вирусы, включая ЭБВ и HHV-6, у пациентов с «длинным COVID» приводят к фрагментации митохондрий и сильно влияют на энергетический обмен. Реактивация ЭБВ у пациентов с «длинным COVID» ассоциирована с утомляемостью и нейрокогнитивной дисфункцией [45]. Экспрессия генов человека и иммунные изменения, коррелирующие с присутствием вируса в ткани, связаны с компонентами иммунного ответа, которые контролируют сигналинг интерферонов 1-го типа и активность патогенов. Если иммунный ответ ослаблен или нарушен, латентные вирусы могут изменить экспрессию своих генов, вызывая ряд стойких симптомов. Например, более 90% людей являются носителями как минимум одного штамма вируса герпеса в латентном состоянии [46]. Отключив интерфероновый ответ хозяина, SARS-CoV-2 позволяет персистирующим герпесвирусам воспользоваться состоянием острого COVID-19 и реактивироваться у пациентов с COVID-19 [47, 48]. Реактивация вирусов ветряной оспы и простого герпеса у пациента с тяжёлой формой COVID-19 коррелировала с началом септического шока [49].

Белки, экспрессируемые вирусом ЭБВ, активируют гены человека, связанные с развитием многих хронических аутоиммунных состояний, а также связываются

с рецептором витамина D, блокируя активацию его генов-мишеней, в том числе тех, которые регулируют компоненты врождённого иммунного ответа. Другие латентные вирусы, которые активируются в условиях вызванной SARS-CoV-2 иммуносупрессии или иммунной дисрегуляции, могут заражать новые участки тела и типы клеток и вызывать новые симптомы. Например, герпесвирусы HHV-6 и HHV-7, попадая в центральную нервную систему, вызывают нейровоспалительный процесс и потерю нейронов. Реактивация латентного ВЭБ и РНКемия SARS-CoV-2 в острой фазе COVID-19 предупреждают о риске PACS. Коронавирус SARS-CoV-2 использует ряд механизмов для уклонения от иммунного ответа хозяина, в том числе нарушает регуляцию интерфероновой реакции. Интерфероны связываются с рецепторами клеточной поверхности и действуют как транскрипционные факторы, регулируя экспрессию сотен генов, белковые продукты которых атакуют вирусы на многих уровнях [46]. SARS-CoV-2 экспрессирует не менее 10 белков, которые позволяют ему либо противодействовать индукции, либо избегать противовирусной активности интерферонов, что даёт возможность вирусу выживать, делая врождённый иммунный ответ хозяина неэффективным. Нарушение ответа Т-клеток может быть результатом недостаточной выработки интерферона, вызванной SARS-CoV-2, поскольку интерфероны активируют эффекторные функции этих клеток [9]. Виремия ЭБВ и РНКемия SARS-CoV-2 выявлены у 14 и 25% протестированных пациентов соответственно на момент постановки диагноза COVID-19, причём некоторые пациенты были положительными по обоим вирусам. PACS нарушения памяти значимо ассоциирован с показателями виремии ЭБВ и РНКемии SARS-CoV-2 на момент постановки диагноза COVID-19, PACS, проявляющийся усталостью и наличием мокроты, — с виремией ЭБВ. Таким образом, реактивация латентного ЭБВ и РНКемия SARS-CoV-2 на момент постановки диагноза COVID-19 служат фактором развития PACS после выздоровления от COVID-19 [20].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ИЗБЫТОЧНОСТЬ ПРИ ПАТОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

Латентные патогены, способные реактивироваться в условиях нарушенной вирусом SARS-CoV-2 иммунной регуляции, изменяют экспрессию генов и метаболизм человека посредством тех же механизмов, которые использует коронавирус для уклонения от иммунного надзора и подавления иммунного ответа инфицированного человека. Таким образом, регуляция иммунитета больного оказывается нарушенной в большей степени, чем в случае одной инфекции. Вследствие этой функциональной избыточности активность одного патогена может поддерживать вирулентность другого. Например,

SARS-CoV-2 экспрессирует белки, которые нарушают регуляцию интерферонового ответа хозяина [46]. HCV и вирус простого герпеса также подавляют интерфероновый сигналинг и экспрессию интерферон-стимулируемых генов. Из этого следует, что у пациентов-носителей этих вирусов может быть больше проблем с формированием иммунного ответа на SARS-CoV-2. Различные патогены могут совместно с SARS-CoV-2 поддерживать гипоксическую среду, способствующую долгосрочным сосудистым и связанным с ними метаболическим расстройствам у пациентов с PACS. Гипоксическая среда в свою очередь может стимулировать активность латентных патогенов, например индуцировать реактивацию ВЗБ. Высокий уровень функциональной избыточности, с помощью которой различные патогены модулируют экспрессию генов человека, иммунитет и метаболизм, означает, что каждый пациент с хроническими симптомами, возникающими в результате их активности, уникален. С другой стороны, способность различных патогенов инфицировать один и тот же тип клеток может привести к общим симптомам у пациентов с разными микробными патогенами: например, инфицировать блуждающий нерв и вызывать сходные наборы хронических симптомов у разных пациентов. Активность персистирующих возбудителей является формой предрасположенности к COVID-19. Это связано с тем, что пожизненная необходимость контролировать вирулентность таких патогенов ложится значительным бременем на иммунную систему человека. Таким образом, латентная инфекция увеличивает вероятность развития PACS [9].

Функциональный анализ для идентификации антигенной специфичности Т-клеточных рецепторов (T-cell receptor, TCR) и исследования динамики транскрипции SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток идентифицировал 150 000 TCR, специфичных для 600 эпитопов, охватывающих весь протеом вируса SARS-CoV-2. Эти функциональные TCR интегрированы с данными секвенирования транскриптомов и эпитопов в одиночных клетках, чтобы выявить транскриптом SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток CD8. У пациентов с желудочно-кишечным пост-COVID-синдромом SARS-CoV-2-специфичные цитотоксические Т-клетки CD8 продемонстрировали недифференцированные фенотипы во время острого заболевания через 2–3 мес после выздоровления, а у пациентов с респираторно-вирусными PACS — противоположную тенденцию. Эта расходящаяся динамика для различных PACS предполагает, что желудочно-кишечный PACS и респираторно-вирусный PACS могут иметь разные патогенетические пути. Анализ транскрипционных отличий между цитотоксическими Т-клетками CD8 в острой фазе COVID-19, которые превратились в эффекторные Т-клетки памяти через 2–3 мес после выздоровления, и теми, которые клонально сократились, показал, что в предшественниках Т-клеток памяти активированы гены, которые ингибируют воспаление или предотвращают чрезмерную активацию: например, *DUSP2* (dual specificity phosphatase 2)

и ген транскрипционного фактора *JUNB*, контролирующего пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. Напротив, в эффекторных клонотипах, предназначенных к удалению путём апоптоза, активированы гены, связанные с воспалительными реакциями. Подобные генные сигнатуры также наблюдались в Т-клетках CD4. Цитомегаловирус-специфичные Т-клетки CD8 пациентов с COVID-19, которые сохраняются после выздоровления, ассоциированы с желудочно-кишечным PACS, что подтверждает экспрессия генов *GNLY* (granulysin), *GZMB* (granular enzyme B) и *PRF1* (perforin 1), используемая в качестве суррогатного маркера цитотоксичности [20].

Многие фенотипы иммунных клеток, связанные с тяжёлым COVID-19, в разной степени остаются после выздоровления и ассоциированы с PACS. Например, супрессорные клетки миелоидного происхождения, которые указывают на иммунный паралич (вторичный иммунодефицит на фоне избыточной стимуляции) и служат предиктором смертности при остром COVID-19, остаются активными после выздоровления от острого COVID-19 у пациентов с PACS, основным симптомом которого является отделение мокроты. Аналогично наличие после выздоровления субпопуляции NK-клеток, напоминающих клетки памяти, ассоциировано с PACS, основным симптомом которого является кашель. Интересно, что Treg, активированные в острой стадии COVID-19, ассоциированы с множеством различных типов PACS, включая желудочно-кишечные, респираторные и неврологические [20].

Анализ транскриптомов в работе [9] выявил группы пациентов с четырьмя различными иммунными эндотипами. Эндотип 1 обогащён Th1-сигнатурами в Т-клетках CD4, M1-подобными воспалительными сигнатурами в моноцитах, цитотоксическими эффекторными сигнатурами в Т-клетках CD8 и NK-клетках, а также сигнатурами памяти в В-клетках. Эндотип 2 обогащён Th2-сигнатурами Т-клеток CD4, M2-подобными (противовоспалительными) моноцитарными сигнатурами и сигнатурами плазматических В-клеток. Третий (промежуточный) эндотип демонстрировал переходный иммунный статус между эндотипами 1 и 2, а четвёртый (наивный) эндотип — сигнатуры наивных Т- и В-клеток и покоящихся NK-клеток. Изучение функциональности Т-клеток CD8 и CD4 после выздоровления показало различную степень стойкой первичной иммунной активации у всех пациентов. Группа пациентов с эндотипом 2 характеризуется самым высоким уровнем госпитализации. Это означает, что иммунитет типа 2 не эффективен с точки зрения элиминации вируса. Исследование эволюции иммунитета от момента постановки диагноза COVID-19 до выздоровления показало, что уже на ранних стадиях течения инфекции пациенты предрасположены к развитию определённых PACS. Это предполагает наличие у этих пациентов факторов PACS во время диагностики COVID-19. Данные факторы минимально влияют на выздоровление от COVID-19 в группе наивного иммунитета, но дифференцировка наивного эндотипа в поляризованный

увеличивает риск развития большинства PACS. После выздоровления пациенты эволюционируют в один из четырёх иммунных эндотипов, и это можно предвидеть на основании данных, полученных на момент постановки диагноза COVID-19. Многие факторы риска PACS можно измерить на ранней стадии заболевания, хотя ассоциации между факторами PACS и эндотипами установлены лишь частично. Авторы отмечают промежуточную «гибридную» группу, которая обновляет каноническую дихотомию иммунной поляризации Th1/Th2. Этот промежуточный эндотип требует дальнейшего изучения, поскольку он ассоциирован как с реактивацией латентного ЗВБ, так и с образованием аутоантител против IFN- α 2. Кроме того, тот факт, что в группе пациентов с наивным (наименее активированным/поляризованным) эндотипом после выздоровления наблюдается меньше случаев PACS, подтверждает гипотезу о связи стойкой иммунной активации и PACS [9].

АУТОИММУНИТЕТ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ПОСТ-COVID-СИНДРОМА

Участники 13-го Международного конгресса по аутоиммунитету (AUTO13, Афины, июнь 2022) называли SARS-CoV-2 «аутоиммунным вирусом» [50]. Для этого имеются веские основания. Из-за его способности вызывать гиперстимуляцию иммунной системы коронавирус связан с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Кавасаки, болезнь Грейвса, системная красная волчанка (СКВ) и многими другими [51]. Хотя точный патогенетический механизм до сих пор неизвестен, исследование группы Y. Shoenfeld показало, что инфекция SARS-CoV-2 стимулирует выработку множества аутоантител, что в свою очередь может привести к опасным для жизни аутоиммунным заболеваниям [52]. Аутоантитела негативно коррелируют с антителами против SARS-CoV-2 и ассоциированы с различными паттернами PACS. Образование аутоантител, особенно анти-IFN- α 2 и антинуклеарных (антител против компонентов клеточного ядра, например, рибонуклеопротеинов), связано с иммунной дисфункцией и смертностью от COVID-19 [53–55].

Важное открытие заключается в том, что специфические аутоантитела связаны с различными PACS. Например, PACS с желудочно-кишечными симптомами и PACS мокроты связаны с повышенными концентрациями множества аутоантител у выздоравливающих и даже на момент постановки диагноза COVID-19. Антитела анти-IFN- α 2 однозначно связаны с респираторно-вирусным PACS. Эти наблюдения позволяют предположить, что уровни аутоантител на момент постановки диагноза COVID-19 могут предвосхищать биомаркеры определённых PACS. Негативная корреляция между антителами против SARS-CoV-2 и аутоантителами предполагает две возможности. Во-первых, антитела анти-IFN- α 2 могут нейтрализовать

сигналинг IFN- α 2, нарушая регуляцию IFN-зависимых В-клеточных ответов и ограничивая продукцию вирус-специфичных антител. Во-вторых, ингибирование IFN- α 2 может активировать провоспалительные цитокины, способствуя образованию антинуклеарных антител против аутоантигенов повреждённых тканей. Соответственно, в плазме пациентов с острой стадией COVID-19 присутствуют множественные биомаркеры воспаления, включая IFN- γ , С-реактивный белок и IL-6, позитивно ассоциированные с аутоантителами у выздоравливающих. В моноцитах и Т-клетках CD8 в острой фазе COVID-19 у этих аутоантитело-позитивных пациентов наблюдалась повышенная экспрессия генов провоспалительных цитокинов. Согласованность между модальностями данных указывает на заметную связь между аутоантителами, гипертвспалением в острой фазе COVID-19 и PACS. Второе направление исследований касалось атипичных В-клеток памяти, которые являются предшественниками продуцирующих аутоантитела плазматических клеток при СКВ. Атипичные В-клетки памяти возникают в результате активации внефолликулярного пути как наивных В-клеток, так и В-клеток памяти и демонстрируют более низкие уровни соматической гипермутации, чем другие В-клетки памяти. Активация при COVID-19 наиболее выражена у пациентов с высоким уровнем аутоантител. Повышенная экспрессия сигнальной молекулы CD79B (компонент сигналинга В-клеточного рецептора BCR) и IFN-индуцибельного гена *MX1* в атипичных В-клетках памяти у этих пациентов подразумевает усиленную передачу сигналов BCR и IFN, напоминающую гиперактивное состояние В-клеток при СКВ, связанное с перепроизводством СКВ-специфичных аутоантител. Эти результаты предполагают общий с СКВ механизм образования аутоантител [17].

Аутоантитела обнаружены в различных тканях пациентов с COVID-19 и вовлечены в развитие состояния после острой фазы COVID-19 [53]. J.M. Arthur и коллеги [56] обнаружили ACE2-специфичные аутоантитела у многих пациентов после выздоровления от COVID-19, сниженную активность растворимого ACE2 в плазме крови и повышенный уровень циркулирующего ангиотензина II, что может привести к усилению воспалительного состояния у пациентов после COVID-19.

Вирус SARS-CoV-2 активирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMP) — ферментов, которые влияют на ремоделирование и неоваскуляризацию тканей посредством деградации белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [57]. Хронические заболевания соединительной ткани, такие как СКВ, склеродермия и васкулит, удваивают тяжесть инфекции COVID-19. У некоторых пациентов обнаружены аутоантитела против белков соединительной ткани и внеклеточного матрикса, включая металлопротеиназы MMP-7, MMP-9 и другие тканевые антигены [53].

У пациентов с PACS выявлены аутоантитела против рецепторов GPCR (G-protein coupled receptor), включая

$\beta 2$ - и $\alpha 1$ -адренорецепторы, рецепторы AT1 ангиотензина II и мускариновые M2-рецепторы [58]. С. Franke и соавт. [59] оценили содержание аутоантител в спинномозговой жидкости у пациентов (средний возраст — 67 лет), имеющих на фоне тяжёлого COVID-19 неврологические симптомы, диагностированные после поступления в отделение интенсивной терапии, и респираторные осложнения. Анализировали антигенное связывание с большой панелью внутриклеточных и поверхностных маркеров заболеваний центральной нервной системы, включая антитела против амфифизина, кардиолипина, белка DNER (Delta/Notch-like EGF-related receptor), β -гликопротеин/аннексин/глутаматных рецепторов, рецептора γ -аминомасляной кислоты типа A, GPCR-рецепторов γ -аминомасляной кислоты, белка CASPR2 (contactin-associated protein-like 2), метаботропного глутаматного рецептора mGluR, белка LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1 protein), рецептора D2R (dopamine-2 receptor), аквапорина-4, миелина и белков скелетных мышц. В результате исследования обнаружены повышенные уровни аутоантител против определённых эпитопов из белков головного мозга, хотя контрольные образцы спинномозговой жидкости пациентов без неврологических заболеваний не анализировали. Несмотря на это ограничение, авторы предположили развитие неврологической патологии как фактор, способствующий тяжести заболевания. Вопрос о том, может ли такая аутореактивность быть причиной персистирующей нейропатологии после элиминации SARS-CoV-2 и ремиссии COVID-19, требует дальнейших исследований [60].

SARS-CoV-2 И УСИЛЕННАЯ ПРОДУКЦИЯ АУТОАНТИТЕЛ

У пациентов с COVID-19 продемонстрированы резкое расширение спектра аутоантител против белков, участвующих в иммунологических функциях (ответы на интерфероны, воспаление, реакция острой фазы, трафик лейкоцитов и функции лимфоцитов), а также высокая распространённость тканевых аутоантител по сравнению с неинфицированным контролем. Многие аутоантитела проявляют функциональную активность и коррелируют с различными иммунологическими, вирусологическими и клиническими параметрами в биологических образцах пациентов с COVID-19. Это означает, что вирус SARS-CoV-2 вызывает более выраженное снижение толерантности, чем предполагалось ранее [50].

Человеческие антитела известны своей полиспецифичностью. Даже Т-клетки, которые регулируют гуморальный иммунитет, характеризуются гибкой специфичностью. Из этого следует, что антитело против микробного белка может таргетировать человеческий белок с аналогичными структурными характеристиками. Эта перекрёстная реактивность может привести к побочному повреждению, воспалению и выработке аутоантител. Например, J. Kreue и соавт. [61] идентифицировали антитела, нейтрализующие

SARS-CoV-2, которые перекрёстно реагируют с аутоантигенами кишечника, почек, лёгких, сердца и мозга. В связи с гомологией белков SARS-CoV-2 с эпитопами белков в ядрах клеток блуждающего нерва функция последнего может нарушаться [62]. В условиях воспаления микроорганизмы, обитающие у пациентов с COVID-19, также могут способствовать выработке аутоантител против ключевых структур хозяина (белков внеклеточного матрикса и компонентов сигнальных путей клеточной адгезии, метаболизма липидов и иммунного сигналинга). Активированные вирусом SARS-CoV-2 В-клетки мигрируют в инфицированную ткань и вырабатывают антитела не только против SARS-CoV-2, но и против других организмов в той же нише, создающих белки, гомологичные человеческим белкам, при этом в ответ на их присутствие могут образовываться аутоантитела, особенно если SARS-CoV-2 заразит участок тела с плотной экосистемой микробиома/виroma. Аутоантитела различаются у разных пациентов с COVID-19, так как состав и вирулентность микробиома/виroma, способствующих продукции перекрёстно-реактивных аутоантител, сильно отличаются у разных людей. Это относится и к патогенам, способным реактивироваться в разных тканях, инфицированных SARS-CoV-2 у разных пациентов. Совокупность таких разнообразных ответов может объяснить значительную часть клинической вариабельности. Продукция разнообразных аутоантител может продолжаться после разрешения острого COVID-19, что приводит к симптомам PACS. Исследование аутоиммунитета при PACS должно включать в себя скрининг аутоантител на гомологию с белками микробиома/виroma и нейровизуализацию воспаления ствола головного мозга [9].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ СИГНАТУРА, ОСНОВАННАЯ НА МУЛЬТИОМИКЕ, И ПОСТ-COVID-СИНДРОМ

Исследователи из Австрии [63] представили модель, рассматривающую альтернативно поляризованные макрофаги M2 как основной вклад в молекулярные изменения, характеризующие пост-COVID-состояние. Протеомика плазмы продемонстрировала низкие уровни белков острой фазы и секретируемых макрофагами провоспалительных цитокинов. Примечательным оказалось подавление IL-18 у пациентов с синдромом «длинного COVID», так как этот провоспалительный цитокин Т-клеток и макрофагов регулирует миграцию и противовирусный ответ макрофагов фенотипа M1. Кроме того, уровни моноцитарно-макрофагальных цитокинов MCP-1/CCL-2 и sTNF-RII значительно снижены у пациентов с «длинным COVID» по сравнению с полностью выздоровевшими. В целом уровни цитокинов у пациентов с «длинным COVID» были довольно низкими, что указывает на отсутствие провоспалительной активности. В то же время поляризованные макрофагоподобные

клетки демонстрируют признаки длительного противовоспалительного действия, а молекулярные паттерны, наблюдаемые у пациентов с «длинным COVID», эффективно имитируются макрофагами M2 *in vitro*. Дополнительные доказательства противовоспалительного статуса получены при анализе липидома, который показал повышенные уровни противовоспалительных липидных метаболитов, способствующих толерогенной поляризации макрофагов. Таким образом, системное торможение воспалительных процессов, наблюдаемое в пост-COVID-состоянии, может быть результатом преобладания альтернативно поляризованных макрофагов M2 [63]. Р. Brodin и соавт. [64] предложили три возможных механизма для объяснения феномена «длинного COVID»: иммунная дисрегуляция, аутоиммунитет и вирусная персистенция. J.J. Kovarik и коллеги [63] полагают, что полученные ими данные полностью совместимы с иммунной дисрегуляцией и персистенцией вируса, но вряд ли поддерживают общую роль аутоиммунитета, поскольку мультиомическая сигнатура, демонстрирующая преобладание противовоспалительных эффекторных молекул в сочетании с молекулярными паттернами, характерное для изменённого метаболизма, обнаруживаемого в плазме пациентов с пост-COVID-синдромом, противоречит провоспалительному паттерну, связанному с аутоиммунитетом.

SARS-CoV-2-СПЕЦИФИЧНЫЕ ГУМОРАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Для выяснения биологических основ «длинного COVID» проведено поперечное исследование Mount Sinai-Yale Long COVID (MY-LC) [65] с участием 215 лиц, разделённых на четыре группы: 1) здоровые, неинфицированные (здоровый контроль); 2) здоровые, невакцинированные, ранее инфицированные SARS-CoV-2; 3) здоровые, ранее инфицированные SARS-CoV-2 без стойких симптомов (выздоровевший контроль, «БК»); и 4) лица с сохраняющимися симптомами после острой инфекции SARS-CoV-2 («длинный COVID», «ДС»). В группах БК и ДС прошло более года с момента первоначального заражения. По всем показателям состояния здоровья у участников группы ДС наблюдалось значительное увеличение интенсивности симптомов и резкое ухудшение качества жизни. Пациенты группы ДС часто сообщали о хронической усталости (87%), «тумане в голове» (brain fog, 78%), проблемах с памятью (62%) и спутанности сознания (confusion, 55%), что совпадает с распространённостью симптомов в многочисленных публикациях о «длинном COVID». Постуральная ортостатическая тахикардия также была частой в группе ДС, при этом 38% участников имели объективные клинические диагнозы. О негативном влиянии пост-COVID-состояния на статус занятости сообщили 51% участников группы ДС. Анализ циркулирующих иммунных медиаторов и гормонов также выявил выраженные различия в содержании кортизола, IL-6, IL-8, CCL4, CCL23, LCN2, CCL20,

CCL19, C4b, галектина-1 и других растворимых факторов у участников с «длинным COVID» по сравнению с контрольными группами, причем снижение концентрации кортизола (с 90 до 47 нг/мл) является наиболее значимым индивидуальным предиктором. Сывороточная концентрация кортизола была самой высокой у здоровых неинфицированных участников группы контроля, ниже — у реконвалесцентов и самой низкой — у участников с «длинным COVID». Порог 70,38 нг/мл обеспечивает максимальную точность классификации (91,9%). Этот гипокортицизм не связан с изменением уровня адренокортикотропного гормона, что свидетельствует о неадекватно притупленном компенсаторном ответе гипоталамо-гипофизарной оси [65]. Значение величины и распространённости гипокортицизма у людей с «длинным COVID» подчёркивается тем, что низкий уровень кортизола является доминирующей характеристикой, определяющей точное разделение участников с «длинным COVID» методами компьютерного моделирования. Низкие уровни кортизола на ранней стадии COVID-19 ассоциированы с респираторным типом «длинного COVID» [20]. Кортизол играет важную роль в развитии гомеодинамических реакций на стресс, а гипокортицизм клинически совпадает с симптомами ДС [65].

Иммунное фенотипирование мононуклеарных популяций периферической крови выявило усиленный гуморальный ответ на SARS-CoV-2, а также на другие вирусные патогены, особенно на ЭБВ, и заметное повышение количества циркулирующих неклассических моноцитов у лиц с «длинным COVID». Неклассические моноциты ассоциированы с противовоспалительными реакциями, поляризацией противовирусного ответа в направлении Th1 и различными хроническими воспалительными и аутоиммунными состояниями. Значительно уменьшены популяции антигенпрезентирующих дендритных клеток. У некоторых участников группы ДС обнаружены Т-клетки CD4, экспрессирующие IL-4 и IL-6, которые коррелируют с реактивностью антител против литических антигенов ЭБВ, но не против антигенов SARS-CoV-2. В совокупности эти результаты согласуются с хронической иммунной активацией у участников с «длинным COVID». Данные, полученные в исследовании MY-LC, предполагают наличие персистентного вирусного антигена (антигенов), реактивацию латентных вирусов и хроническое воспаление. Уровни SARS-CoV-2-специфичных IgG повышены у участников группы ДС по сравнению с вакцинированной контрольной группой. Пептидное профилирование связывания антител с S-белком SARS-CoV-2 продемонстрировало увеличенное связывание у участников с ДС, особенно в участке 682–690, содержащем сайт расщепления фурином, что свидетельствует о хронических иммунных реакциях на вирусные антигены [65].

Другие сообщения подтверждают присутствие персистентных антигенов вируса SARS-CoV-2 в циркуляции [33], кишечных и печёночных биоптатах [32, 66] у людей с «длинным COVID», которые могут вызывать постоянный гуморальный ответ.

Многомерное иммунное профилирование участников группы ДС также выявило повышенный гуморальный иммунный ответ на вирусные антигены, отличные от SARS-CoV-2, особенно на ЗБВ [65].

Виремия ЗБВ во время острого COVID-19 у госпитализированных пациентов предсказывает развитие стойких пост-COVID-симптомов [20]. Повышенный уровень IgG против литических антигенов ЗБВ предполагает реактивацию латентных вирусов герпеса (ЗБВ и вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая) и, возможно, является общим признаком «длинного COVID». Анализ ответов IgG выявил значимые положительные корреляции между реактивностью на антигены ЗБВ и дубль-позитивной популяцией Т-клеток CD4 IL4+/IL-6+ у лиц с «длинным COVID». Эти результаты свидетельствуют о том, что реактивация герпесвируса не является случайной после заражения SARS-CoV-2, и другие вирусы, кроме SARS-CoV-2, могут усугублять стойкие изменения в циркулирующих иммунных эффекторных популяциях. Исследования, изучающие иммунную дисрегуляцию у людей с пост-COVID-синдромом, перенёсших COVID-19 в лёгкой форме, обнаружили изменения популяций Т-клеток, включая функциональное истощение данных клеток, снижение количества эффекторных клеток памяти CD4+ и CD8+ и повышенную экспрессию ингибирующей молекулы PD1 в клетках центральной памяти, сохраняющуюся в течение не менее 13 мес [67]. В контексте гипотез, предполагающих, что аутоантитела могут способствовать патогенезу пост-COVID-синдрома [2, 68], результаты исследования J. Klein и соавт. [65] показывают, что аутоантитела играют ограниченную роль в патологии заболевания. Тем не менее они могут быть связаны с некоторыми симптомами «длинного COVID» и играть модифицирующую роль. Авторы предлагают минимальный набор растворимых биомаркеров (снижение концентрации кортизола, повышение — IL-8 и галектина-1) для диагностики «длинного COVID».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию COVID-19, связан со значительной глобальной заболеваемостью и смертностью. Несмотря на то, что его тропизм в значительной степени ограничивается дыхательными путями, COVID-19 ассоциируется с полиорганной дисфункцией и длительными когнитивными патологиями. Основная движущая сила этой патологии связана с комбинированными эффектами вмешательства вируса в противовирусную защиту хозяина в инфицированных клетках и реакций на материал патогена со стороны клеток-скавенджеров (например, макрофагов). Самой большой проблемой является тот факт, что данный синдром нельзя рассматривать как единую клиническую единицу, и поэтому он требует комплексного междисциплинарного лечения, специально адаптированного к типу и тяжести симптомов.

Острые вирусные инфекции могут оказывать длительное функциональное воздействие на иммунную

систему в течение длительного времени после выздоровления, но их влияние на гомеостатический иммунный статус и реакцию на будущие вызовы до сих пор изучено недостаточно. Несмотря на экспоненциальный рост числа исследований и публикаций, посвящённых различным аспектам пост-COVID-синдрома, многое остаётся непояснённым, особенно если учесть недостаточную продолжительность наблюдений, уникальность индивидуальных иммуномолекулярных паттернов и противоречивость результатов. Это открывает широкий спектр направлений будущих исследований в области этиологии и патогенеза пост-COVID-синдрома. «Длинный COVID» — это мультисистемное заболевание с вовлечением многих органов и систем организма. Оно уже поразило миллионы людей во всем мире, и это число продолжает расти, причём значительная часть людей с «длинным COVID» может получить пожизненную инвалидность, если не будут предприняты соответствующие меры. Вариантов диагностики и лечения пациентов с пост-COVID-синдромом в настоящее время недостаточно, и срочно необходимы клинические исследования для тщательной проверки методов лечения, которые воздействуют на основные биологические механизмы, включая персистенцию вируса, нейровоспаление, гиперкоагуляцию и аутоиммунитет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов: С.Г. Щербак, А.С. Голота, С.В. Макаренко — написание текста статьи; Д.А. Вологжанин, А.М. Сарана — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution: S.G. Shcherbak, A.S. Golota, S.V. Makarenko — manuscript writing; D.A. Vologzhanin, A.M. Sarana — revision and manuscript writing; T.A. Kamilova — search and analytical work, revision and manuscript writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Newell K.L., Waickman A.T. Inflammation, immunity, and antigen persistence in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *Curr Opin Immunol.* 2022. Vol. 77. P. 102228. doi: 10.1016/j.coi.2022.102228
2. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes // *Nat Med.* 2022. Vol. 28, N 5. P. 911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
3. Davis H.E., McCorkell L., Moore Vogel J., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat Rev Microbiol.* 2023. Vol. 13. P. 1–14. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
4. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // *Nature.* 2021. Vol. 594, N 7862. P. 259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
5. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus // *Lancet Infect Dis.* 2022. Vol. 22, N 4. P. e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
6. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat Immunol.* 2022. Vol. 23, N 2. P. 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
7. Chun H.J., Coutavas E., Pine A.B., et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *JCI Insight.* 2021. Vol. 6, N 14. P. e148476. doi: 10.1172/jci.insight.148476
8. Chioh F.W., Fong S.W., Young B.E., et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation // *Elife.* 2021. Vol. 10. P. e64909. doi: 10.7554/eLife.64909
9. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms // *Front Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
10. Leviner S. Recognizing the clinical sequelae of COVID-19 in adults: COVID-19 long-haulers // *J Nurse Pract.* 2021. Vol. 17, N 8. P. 946–949. doi: 10.1016/j.nurpra.2021.05.003
11. García-Abellán J., Padilla S., Fernández-González M., et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study // *J Clin Immunol.* 2021. Vol. 41, N 7. P. 1490–1501. doi: 10.1007/s10875-021-01083-7
12. Augustin M., Schommers P., Stecher M., et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study // *Lancet Reg Health Eur.* 2021. Vol. 6. P. 100122. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100122
13. Blomberg B., Mohn K.G., Brokstad K.A., et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients // *Nat Med.* 2021. Vol. 27, N 9. P. 1607–1613. doi: 10.1038/s41591-021-01433-3
14. Blomberg B., Cox R.J., Langeland N. Long COVID: a growing problem in need of intervention // *Cell Rep Med.* 2022. Vol. 3, N 3. P. 100552. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100552
15. Pisareva E., Badiou S., Mihalovičová L., et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients // *J Med Virol.* 2023. Vol. 95, N 1. P. e28209. doi: 10.1002/jmv.28209
16. Peluso M.J., Lu S., Tang A.F., et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection // *J Infect Dis.* 2021. Vol. 224, N 11. P. 1839–1848. doi: 10.1093/infdis/jiab490
17. Kappelmann N., Dantzer R., Khandaker G.M. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19 // *Psychoneuroendocrinology.* 2021. Vol. 131. P. 105295. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295
18. Ghazavi A., Ganji A., Keshavarzian N., et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19 // *Cytokine.* 2021. Vol. 137. P. 155323. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155323
19. Sadeghi A., Tahmasebi S., Mahmood A., et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls // *J Cell Physiol.* 2021. Vol. 236, N 4. P. 2829–2839. doi: 10.1002/jcp.30047
20. Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // *Cell.* 2022. Vol. 185, N 5. P. 881–895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
21. Avolio E., Carrabba M., Milligan R., et al. The SARS-CoV-2 spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease // *Clin Sci (Lond).* 2021. Vol. 135, N 24. P. 2667–2689. doi: 10.1042/CS20210735
22. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R., et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2. *Circ Res.* 2021. Vol. 128, N 9. P. 1323–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
23. DeOre B.J., Tran K.A., Andrews A.M., et al. SARS-CoV-2 spike protein disrupts blood–brain barrier integrity via RhoA activation // *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021. Vol. 16, N 4. P. 722–728. doi: 10.1007/s11481-021-10029-0
24. Patterson B.K., Guevara-Coto J., Yogendra R., et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 700782. doi: 10.3389/fimmu.2021.700782
25. Van Cleemput J., van Snippenberg W., Lambrechts L., et al. Organ-specific genome diversity of replication-competent SARS-CoV-2 // *Nat Commun.* 2021. Vol. 12, N 1. P. 6612. doi: 10.1038/s41467-021-26884-7
26. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A., et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain at autopsy // *Nature.* 2022. Vol. 612, N 7941. P. 758–763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y
27. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C.C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 // *Nature.* 2021. Vol. 591, N 7851. P. 639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
28. Liotti F.M., Menchinelli G., Marchetti S., et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results // *JAMA Intern Med.* 2021. Vol. 181, N 5. P. 702–704. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7570
29. Vibholm L.K., Nielsen S.S.F., Pahus M.H., et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses // *EBioMedicine.* 2021. Vol. 64. P. 103230. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
30. Tejerina F., Catalan P., Rodriguez-Grande C., et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2022. Vol. 22, N 1. P. 211. doi: 10.1186/s12879-022-07153-4
31. Goh D., Chun Tatt Lim J.C.T., Bilbao Fernández S.B., et al. Persistence of residual SARS-CoV-2 viral antigen and RNA in tissues of patients with long COVID-19 // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 1036894. doi: 10.3389/fimmu.2022.939989

32. Cheung C.C.L., Goh D., Lim X., et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19 // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 226–229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280
33. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae // *Clin Infect Dis*. 2023. Vol. 76, N 3. P. e487–e490. doi: 10.1093/cid/ciac722
34. Natarajan A., Zlitni S., Brooks E.F., et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection // *Med (N Y)*. 2022. Vol. 3, N 6. P. 371–387.e9. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001
35. De Melo G.D., Lazarini F., Levallois S., et al. COVID-19-associated olfactory dysfunction reveals SARS-CoV-2 neuroinvasion and persistence in the olfactory system // *bioRxiv*. 2020 (in press). doi: 10.1101/2020.11.18.388819
36. Peluso M.J., Deitchman A.N., Torres L., et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms // *Cell Rep*. 2021. Vol. 36, N 6. P. 109518. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109518
37. Cheon I.S., Li C., Son Y.M., et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae // *Sci Immunol*. 2021. Vol. 6, N 65. P. eabk1741. doi: 10.1126/sciimmunol.abk1741
38. Kemp S.A., Collier D.A., Datt R.P., et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection // *Nature*. 2021. Vol. 592, N 7853. P. 277–282. doi: 10.1038/s41586-021-03291-y
39. Choi B., Choudhary M.C., Regan J., et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N 23. P. 2291–2293. doi: 10.1056/NEJMc2031364
40. Clark S.A., Clark L.E., Pan J., et al. SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms // *Cell*. 2021. Vol. 184, N 10. P. 2605–2617.e18. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.027
41. McCallum M., Bassi J., De Marco A., et al. SARS-CoV-2 immune evasion by variant B.1.427/B.1.429 // *bioRxiv*. 2021 (in press). doi: 10.1101/2021.03.31.437925
42. Motozono C., Toyoda M., Zahradnik J., et al. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity // *bioRxiv*. 2021 (in press). doi: 10.1101/2021.04.02.438288v1
43. Planas D., Bruel T., Grzelak L., et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies // *Nat Med*. 2021. Vol. 27, N 5. P. 917–924. doi: 10.1038/s41591-021-01318-5
44. Kumata R., Ito J., Takahashi K., et al. A tissue level atlas of the healthy human virome // *BMC Biol*. 2020. Vol. 18, N 1. P. 55. doi: 10.1186/s12915-020-00785-5
45. Peluso M.J., Deveau T.M., Munter S.E., et al. Evidence of recent Epstein-Barr virus reactivation in individuals experiencing Long COVID // *medRxiv*. 2022 (in press). doi: 10.1101/2022.06.21.22276660
46. Acharya D., Liu G.Q., Gack M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19 // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, N 7. P. 397–398. doi: 10.1038/s41577-020-0346-x
47. Chen T., Song J., Liu H., et al. Positive epstein-barr virus detection in corona virus disease 2019 (COVID-19) patients // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 10902. doi: 10.1038/s41598-021-90351-y
48. García-Martínez F.J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection // *Med Clin (Engl Ed)*. 2020. Vol. 155, N 7. P. 319–320. doi: 10.1016/j.medcle.2020.06.010
49. Xu R., Zhou Y., Cai L., et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19 // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 183, N 6. P. 1145–1147. doi: 10.1111/bjd.19484
50. Mahroum N., Elsalti A., Alwani A., et al. The mosaic of autoimmunity — finally discussing in person. The 13th international congress on autoimmunity 2022 (AUTO13) Athens // *Autoimmun Rev*. 2022. Vol. 21, N 10. P. 103166. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103166
51. Mobasher L., Nasirpour M.H., Masoumi E., et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases // *Cytokine*. 2022. Vol. 154. P. 155873. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155873
52. Cabral-Marques O., Halpert G., Schimke L.F., et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 1220. doi: 10.1038/s41467-022-28905-5
53. Wang E.Y., Mao T., Klein J., et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 595, N 7866. P. 283–288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
54. Bastard P., Gervais A., Le Voyer T., et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths // *Sci Immunol*. 2021. Vol. 6, N 62. P. eabl4340. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4340
55. Son K., Jamil R., Chowdhury A., et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms // *Eur Respir J*. 2023. Vol. 61, N 1. P. 2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022
56. Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W., et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 9. P. e0257016. doi: 10.1371/journal.pone.0257016
57. Ueland T., Holter J.C., Holten A.R., et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure: MMP-9 and respiratory failure in COVID-19 // *J Infect*. 2020. Vol. 81, N 3. P. e41–e43. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
58. Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K., et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms // *J Transl Autoimmun*. 2021. Vol. 4. P. 100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
59. Franke C., Ferse C., Kreye J., et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms // *Brain Behav Immun*. 2021. Vol. 93. P. 415–419. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
60. Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M., et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *J Adv Res*. 2022. Vol. 40. P. 179–196. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.013
61. Kreye J., Reincke S.M., Kornau H.C., et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model // *Cell*. 2021. Vol. 183, N 4. P. 1058–1069.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.049
62. Marino Gammazza A., Légaré S., Lo Bosco G., et al. Molecular mimicry in the post-COVID-19 signs and symptoms of neurovegetative disorders? // *Lancet Microbe*. 2021. Vol. 2, N 3. P. e94. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00033-1
63. Kovarik J.J., Bileck A., Hagn G., et al. A multi-omics based anti-inflammatory immune signature characterizes long COVID-19 syndrome // *iScience*. 2023. Vol. 26, N 1. P. 105717. doi: 10.1016/j.isci.2022.105717

64. Brodin P., Casari G., Townsend L., et al. COVID Human Genetic Effort Studying severe long COVID to understand post-infectious disorders beyond COVID-19 // *Nat Med.* 2022. Vol. 28, N 5. P. 879–882. doi: 10.1038/s41591-022-01766-7
65. Klein J., Wood J., Jaycox J., et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling // *medRxiv.* 2022 (in press). doi: 10.1101/2022.08.09.22278592
66. Arostegui D., Castro K., Schwarz S., et al. Persistent SARS-CoV-2 nucleocapsid protein presence in the intestinal epithelium of a

- pediatric patient 3 months after acute infection // *JPGN Reports.* 2022. Vol. 3, N 1. P. e152. doi: 10.1097/PG9.0000000000000152
67. Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines // *J Investig Med.* 2022. Vol. 70, N 1. P. 61–67. doi: 10.1136/jim-2021-002051
68. Mehendru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID // *Nat Immunol.* 2022. Vol. 23, N 2. P. 194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y

REFERENCES

1. Newell KL, Waickman AT. Inflammation, immunity, and antigen persistence in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Immunol.* 2022;77:102228. doi: 10.1016/j.coi.2022.102228
2. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022;28(5):911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
3. Davis HE, McCorkell L, Moore Vogel J, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;13:1–14. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
4. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
5. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
6. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022;23(2):210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
7. Chun HJ, Coutavas E, Pine AB, et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight.* 2021;6(14):e148476. doi: 10.1172/jci.insight.148476
8. Chioh FW, Fong SW, Young BE, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife.* 2021;10:e64909. doi: 10.7554/eLife.64909
9. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
10. Leviner S. Recognizing the clinical sequelae of COVID-19 in adults: COVID-19 long-haulers. *J Nurse Pract.* 2021;17(8):946–949. doi: 10.1016/j.nurpra.2021.05.003
11. García-Abellán J, Padilla S, Fernández-González M, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study. *J Clin Immunol.* 2021;41(7):1490–1501. doi: 10.1007/s10875-021-01083-7
12. Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122
13. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med.* 2021;27(9):1607–1613. doi: 10.1038/s41591-021-01433-3
14. Blomberg B, Cox RJ, Langeland N. Long COVID: a growing problem in need of intervention. *Cell Rep Med.* 2022;3(3):100552. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100552
15. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28209. doi: 10.1002/jmv.28209
16. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *J Infect Dis.* 2021;224(11):1839–1848. doi: 10.1093/infdis/jiab490
17. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;131:105295. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295
18. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155323. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155323
19. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2829–2839. doi: 10.1002/jcp.30047
20. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881–895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
21. Avolio E, Carrabba M, Milligan R, et al. The SARS-CoV-2 spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(24):2667–2689. doi: 10.1042/CS20210735
22. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2. *Circ Res.* 2021;128(9):1323–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
23. DeOre BJ, Tran KA, Andrews AM, et al. SARS-CoV-2 spike protein disrupts blood–brain barrier integrity via RhoA activation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(4):722–728. doi: 10.1007/s11481-021-10029-0
24. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning. *Front Immunol.* 2021;12:700782. doi: 10.3389/fimmu.2021.700782
25. Van Cleemput J, van Snippenberg W, Lambrechts L, et al. Organ-specific genome diversity of replication-competent SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2021;12(1):6612. doi: 10.1038/s41467-021-26884-7
26. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain at autopsy. *Nature.* 2022;612(7941):758–763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y

27. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
28. Liotti FM, Menchinelli G, Marchetti S, et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results. *JAMA Intern Med*. 2021;181(5):702–704. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7570
29. Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH, et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine*. 2021;64:103230. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
30. Tejerina F, Catalan P, Rodriguez-Grande C, et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):211. doi: 10.1186/s12879-022-07153-4
31. Goh D, Chun Tatt Lim JCT, Bilbao Fernández SB, et al. Persistence of residual SARS-CoV-2 viral antigen and RNA in tissues of patients with long COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:1036894. doi: 10.3389/fimmu.2022.939989
32. Cheung CCL, Goh D, Lim X, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022;71(1):226–229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280
33. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e487–e490. doi: 10.1093/cid/ciac722
34. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (N Y)*. 2022;3(6):371–387.e9. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001
35. De Melo GD, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-associated olfactory dysfunction reveals SARS-CoV-2 neuroinvasion and persistence in the olfactory system. *bioRxiv*. 2020 (in press). doi: 10.1101/2020.11.18.388819
36. Peluso MJ, Deitchman AN, Torres L, et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. *Cell Rep*. 2021;36(6):109518. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109518
37. Cheon IS, Li C, Son YM, et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. *Sci Immunol*. 2021;6(65):eabk1741. doi: 10.1126/sciimmunol.abk1741
38. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*. 2021;592(7853):277–282. doi: 10.1038/s41586-021-03291-y
39. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2291–2293. doi: 10.1056/NEJMc2031364
40. Clark SA, Clark LE, Pan J, et al. SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms. *Cell*. 2021;184(10):2605–2617.e18. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.027
41. McCallum M, Bassi J, De Marco A, et al. SARS-CoV-2 immune evasion by variant B.1.427/B.1.429. *bioRxiv*. 2021 (in press). doi: 10.1101/2021.03.31.437925
42. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, et al. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity. *bioRxiv*. 2021 (in press). doi: 10.1101/2021.04.02.438288v1
43. Planas D, Bruel T, Grzelak L, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med*. 2021;27(5):917–924. doi: 10.1038/s41591-021-01318-5
44. Kumata R, Ito J, Takahashi K, et al. A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC Biol*. 2020;18(1):55. doi: 10.1186/s12915-020-00785-5
45. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Evidence of recent Epstein-Barr virus reactivation in individuals experiencing long COVID. *MedRxiv*. 2022 (in press). doi: 10.1101/2022.06.21.22276660
46. Acharya D, Liu GQ, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):397–398. doi: 10.1038/s41577-020-0346-x
47. Chen T, Song J, Liu H, et al. Positive epstein-barr virus detection in corona virus disease 2019 (COVID-19) patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):10902. doi: 10.1038/s41598-021-90351-y
48. García-Martínez FJ, Moreno-Artero E, Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020;155(7):319–320. doi: 10.1016/j.medcle.2020.06.010
49. Xu R, Zhou Y, Cai L, et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1145–1147. doi: 10.1111/bjd.19484
50. Mahroum N, Elsalti A, Alwani A, et al. The mosaic of autoimmunity — finally discussing in person. The 13th international congress on autoimmunity 2022 (AUTO13) Athens. *Autoimmun Rev*. 2022;21(10):103166. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103166
51. Mobasher L, Nasirpour MH, Masoumi E, et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022;154:155873. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155873
52. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nat Commun*. 2022;13(1):1220. doi: 10.1038/s41467-022-28905-5
53. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283–288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
54. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021;6(62):eabl4340. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4340
55. Son K, Jamil R, Chowdhury A, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022
56. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257016. doi: 10.1371/journal.pone.0257016
57. Ueland T, Holter JC, Holten AR, et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure: MMP-9 and respiratory failure in COVID-19. *J Infect*. 2020;81(3):e41–e43. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
58. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
59. Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun*. 2021;93:415–419. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
60. Sukocheva OA, Maksoud R, Beeraka NM, et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Adv Res*. 2022;40:179–196. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.013

61. Kreye J, Reincke SM, Kornau HC, et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model. *Cell*. 2020;183(4):1058–1069.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.049
62. Marino Gammazza A, Légaré S, Lo Bosco G, et al. Molecular mimicry in the post-COVID-19 signs and symptoms of neurovegetative disorders? *Lancet Microbe*. 2021;2(3):e94. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00033-1
63. Kovarik JJ, Bileck A, Hagn G, et al. A multi-omics based anti-inflammatory immune signature characterizes long COVID-19 syndrome. *iScience*. 2023;26(1):105717. doi: 10.1016/j.isci.2022.105717
64. Brodin P, Casari G, Townsend L, et al. COVID Human Genetic Effort Studying severe long COVID to understand post-infectious disorders beyond COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(5):879–882. doi: 10.1038/s41591-022-01766-7

65. Klein J, Wood J, Jaycox J, et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *medRxiv*. 2022 (in press). doi: 10.1101/2022.08.09.22278592
66. Arostegui D, Castro K, Schwarz S, et al. Persistent SARS-CoV-2 nucleocapsid protein presence in the intestinal epithelium of a pediatric patient 3 months after acute infection. *JPGN Reports*. 2022;3(1):e152. doi: 10.1097/PG9.0000000000000152
67. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med*. 2022;70(1):61–67. doi: 10.1136/jim-2021-002051
68. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y

ОБ АВТОРАХ

*** Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 197706, Санкт-Петербург,
Сестрорецк, ул. Борисова, 9, лит. Б;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Макаренко Станислав Вячеславович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 9B Borisova street, 197706, Saint Petersburg,
Sestroretsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Andrey M. Sarana, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Stanislav V. Makarenko;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author