

ОСНОВНІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

Макієнко Н.В., Мінухін В.В., Коляда Т.І.,
Торяник І.І., Скляр А.І.

Інститут мікробіології та імунології
ім. І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України

Глобальна пандемія COVID-19 змусила зосередитися багатьох дослідників на формуванні подальших змін в організмі людини, спричинених SARS-CoV. Новий коронавірус SARS-CoV-2 виявився причиною **гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС)**, який аналогічний коронавірусу, що викликає важкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV) й приближений до коронавірусу близькосхідного респіраторного синдрому (MERS - CoV) [1-4].

Сприйнятливість людей до спалахів коронавірусу у XXI столітті вимагає порівняння історії передачі, господарів, резервуарів та смертності від цих вірусів, щоб можна було розробити обґрунтовані та ефективні втручання у здоров'я більшості населення для запобігання майбутнім спалахам зоонозів. Порівняльна історична геноміка пропонує нові уявлення про передбачувані та вірусні мішені з орієнтацією на терапевтичні інновації та профілактику інфекційних захворювань, перш за все, коронавірусної інфекції.

Актуальність проблеми постковідного синдрому (ПКС) полягає в масштабному поширенні цієї патології, зниженні якості життя пацієнтів, нестачі знань про частоту, особливості перебігу та причини віддалених наслідків, нечітких уявленнях стосовно діагностично-терапевтичних підходів, а також невизначеності рекомендацій щодо реабілітації таких хворих.

Науковці, експерти та медичні працівники намагаються знайти рішення виниклої проблеми та варіанти корекції цього стану. Дослідження з приводу тривалої коронавірусної інфекції розростаються, включаючи основну патологію, наслідки, а також реабілітацію пацієнтів.

Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) в одному із своїх звітів по COVID-19 вірусній інфекції в лютому 2020 року, повідомила, що час від початку до одужання хворих на легку форму цієї хвороби триває приблизно 2 тижні, а для одужання важких і критичних хворих потрібно від 3 до 6 тижнів [2]. Але через деякий час з'ясувалося, що у більшості пацієнтів симптоми зберігаються місяцями, або взагалі не зникають, при цьому збудник не виявляється (ПЛР тест негативний), тобто поступово формується уявлення про середньострокові й віддалені наслідки перенесеної хвороби. Підтвердженням цього факту є дослідження, в яких спостерігали за пацієнтами протягом 9 місяців після хвороби. Результати показали, що від 30% до 70% пацієнтів мали стійкі

симптоми [4,5]. Таким чином сформувалось поняття постковідного синдрому (ПКС).

Дискусія науковців з приводу визначення терміну «постковідний синдром» продовжується та на сьогоднішній день існує декілька визначень. Згідно з літературними даними наводимо декілька з варіантів.

За визначенням ВООЗ «Постковідний синдром» (post - COVID19 syndrome PCS - ПКС) – це симптоми чи стани, які розвиваються під час чи після інфекції COVID-19, перебігають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативними діагнозами. Це мультисимптомний синдром, який може виникнути навіть, після легкого перебігу COVID-19 [6-10].

За даними інших авторів «Постковідний синдром», або синдром після COVID або післягострі наслідки COVID-19 (PASC), або синдром хронічного COVID (CCS) - це стан, що характеризується тривалими наслідками, які зберігаються й після типового періоду реконвалесценції - коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) [6, 7, 9, 11].

Група дослідників Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії - NICE (National Institute for Health and Care Excellence) в угоді з Scottish Intercollegiate *Guidelines* Network і The Royal College of General Practitioners в своїх рекомендаціях 30 жовтня 2020 визначають «постковідний синдром як суму ознак та симптомів, що розвиваються під час або після інфекції COVID-19 та які тривають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом» [6, 9, 11].

Резюмуючи, можна відмітити, що визначення науковцями терміну ПКС може змінитись завдяки продовженню вивчення механізмів довготривалих патофізіологічних, імунологічних змін, клінічних проявів в залежності від важкості стану та існуючої коморбідної патології пацієнтів.

Нещодавно в Міжнародній класифікації хвороб (МКХ) 10-го перегляду з'явилася нова нозологія – «постковідний синдром» [6]. *U09 Post-COVID-19 syndrome*, або *long-covid*, іменується як стан після перенесеного COVID-19, неуточнений. Цей код дозволяє встановити зв'язки симптоматики з перенесеною коронавірусною інфекцією, його не можна використовувати у випадках, коли збудник ще присутній в організмі.

Метою цього огляду стали визначення основних аспектів патофізіологічних та імунологічних змін, які спричиняють довготривалі запальні процеси в різноманітних клітинах та тканинах організму на тлі коронавірусної інфекції, тим самим впливаючи на подальший її перебіг та існуючі коморбідні захворювання, а також аналіз можливих причин віддалених наслідків.

Огляд літератури був проведений за допомогою пошуку в базі даних Medline (PubMed), вітчизняних інтернет-ресурсах, використані дані ВООЗ.

Як відомо, інфекція COVID-19 може впливати майже на будь-яку систему органів із

наслідками, включаючи розлади дихальної, серцево-судинної, шлунково-кишкової, нервової систем (нейрокогнітивні розлади, розлади психічного здоров'я), опорно-рухового апарату, порушення обміну речовин, нефрологічні зміни та інше [6-12], й варіативність симптомів, синдромів та постійні терапія COVID-19 інфекції або вторинні інфекції у пацієнтів ускладнюють підтверджений діагноз, тобто формується тривалий - COVID [6-10, 12].

ПКС й досі залишається складним багатогранним патофізіологічним та патобіохімічним процесом. Науковцями та лікарями з'ясовано, що основний патофізіологічний процес, який спричиняє клініку ПКС є SARS-CoV-2-опосередкована ендотеліальна дисфункція, яка з'являється в результаті прямого пошкодження вірусом ендотеліальних клітин, призводячи тим самим до каскаду змін з боку системи згортання, з боку мікроциркуляції, вазоконстрикції (з подальшим розвитком ішемії органів), викликає запалення й набряк тканин. Ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівню фібриногену та зниженням фібринолізу, що й формує довготривалі зміни з боку тканин та органів, які характерні для ПКС. Підтвердженням цього також є створені нейтрофільні позаклітинні пастки (neutrophil extracellular traps - NET) в період початкового процесу, які продовжують запалення, особливо в судинній стінці, тим самим потенціюють тромботичні ускладнення в мікро- та макросудинах шляхом інактивування ендогенних антикоагулянтів та активації тромбоцитів [6,13,14].

На думку дослідників ендотеліальна дисфункція в постковідному періоді обумовлена пролонгованими імунологічними змінами. Дослідниками доведено, що імунологічні реакції у відповідь на проникнення вірусу SARS-CoV-2 призводять до стимуляції Т-клітинного імунітету, особливо в ексудативній стадії, але в наступному процесі - у стадії проліферації легень - загальна кількість Т-лімфоцитів різко знижується, тоді як клітини гуморального імунітету частіше не виявляються. Преваловання CD8 + Т-лімфоцитів-супресорів над CD4 + Т-лімфоцитами-хелперами, можливо, пов'язане з механізмами автоімунного ураження та свідчать про неадекватну вроджену відповідь імунітету за рахунок довготривалої лімфопенії, потенційною атрофією лімфоїдних органів [15].

Враховуючи, що судинні ендотеліальні клітини експресують ACE2, існує ще одна гіпотеза, яка свідчить про те, що SARS-CoV-2 інфікує ендотеліальні клітини безпосередньо та викликає пошкодження, активуючи комплемент та створюючи довготривалий запальний стан [16,17].

Патофізіологічні процеси в легенях, спричинені SARS-CoV-2, які продовжуються при ПКС включають активацію запальних процесів (за рахунок зниження противірусної активності інтерферонів, неефективності вродженого імунітету

хазіяна, проактивації цитокінів з гіперзапаленням) з послідовним можливим прогресуючим внутрішньо альвеолярним та інтерстиціальним фіброзом [17]. Останнє приводить до надмірного відкладення молекул позаклітинного матриксу, таких як фібронектин, колаген і ламінін, в паренхиматозній тканині легень. В подальшому ці зміни призводять до пошкодження епітелію / ендотелію й потовщення альвеолярних стінок, перешкоджанню газообміну в легенях й посилення симптомів втоми, задишки й непереносимості фізичних вправ. Також дистрес-синдром супроводжується феноменом «тихих гіпоксії» (за рахунок низького насичення крові киснем), що й призводить до додаткового ураження інших внутрішніх органів [4, 6, 17].

Довготривалі патофізіологічні зміни також можуть бути зумовлені послабленням шляхів взаємодії інтерферону (IFN) I типу з вірусними клітинами. Як показано групою дослідників [18,19], наслідком порушення індукції IFN є розвиток унікального прозапального цитокінового профілю, що характеризується високим рівнем цитокінів IL-6, IL-1B та фактор некрозу пухлини α (TNF). Це сприяє масовому включенню патологічних запальних нейтрофілів та макрофагів, які утримують більш високі рівні прозапальних цитокінів [19].

Крім того, активована система комплементу, яка зумовила розвиток ендотеліальної дисфункції, запалення, внутрішньосудинну коагуляцію, в кінцевому результаті призводить до поліорганної недостатності. Все це підсилює продукцію ендотеліальних цитокінів, а також експресію важливих молекул адгезії ендотелію, таких як P-, E-селектин та vWF [18, 19], які в свою чергу активують тромбоцити.

Продовження запалення в астроглії відбувається за рахунок нейровірулентної інфекції, що призводить до сильної та тривалої відповіді IFN- α/β разом із підвищеними рівнями макрофагових хемоаттрактантів, таких як CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) та CXCL2 (MIP-2), також CXCL10 (IP-10) та CXCL5 (RANTES). Збільшення хемокінів також пов'язане з високим рівнем макрофагів та нейтрофілів під час гострої інфекції, а також на пізніх стадіях демієлінізації [19].

На думку авторів [20,21], ще одним можливим тригером продовження симптомів в умовах порушення імунної регуляції або стресу при ПКС може бути вплив вірусу на численну кількість бактерій, грибів та паразитів, що можуть змінити активність та/або інфікувати нові тканини й центральну нервову систему (ЦНС). Такими є, наприклад, бактеріальні збудники кліщів, як *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia* та *Bartonella henselae*. Відомо, що *Bartonella henselae* може викликати дисфункцію кровоносних судин, інфікуючи судинні ендотеліальні клітини, тому підвищена активність збудника у пацієнтів, додатково інфікованих SARS-CoV-2, що ти самим сприяє утриманню змін судин або системи кровообігу [22]. Приблизно одна третина населення світу має *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), паразита, який може диференціюватися в латентну

форму, яка спричиняє стійку інфекцію в м'язовій та мозковій тканинах [23].

Ці приклади формують модель уявлення синергізму вірусів та мікробіоти в цілому в умовах здорового континууму, та можливого впливу вірусів на організм в умовах спричинення запалення, зниження захисного імунітету. Також дані можуть вказати нам на розуміння ще одних тривалих механізмів та симптомів ПКС, й можливості його корекції призначенням пробіотичних препаратів.

Різноманіття патофізіологічних змін в організмі призводять до підвищення (на 25%) ризику виникнення тромбоемболії, вазоконстрикції, розвитку аритмії (у зв'язку з ураженням міокарда), на 22% підвищується ризик появи інфарктів міокарду [4,6, 7,13].

Клінічні прояви та синдроми, які виникають після перенесеної інфекції, мають різноманітний характер, залежать від ураження систем організму й можуть мати тривалий період течії.

Діапазон симптомів та їх частота ще не повністю нам «знайомі», та є очевидним, що COVID-19 може впливати не тільки на дихальну, а й на серцево-судинну систему, на мозок - безпосередньо (викликаючи, наприклад, енцефаліт) та опосередковано (наприклад, вторинна – викликати ішемію мозку, за рахунок низьких рівнів кисню або формування судинних тромбів), на нирки та кишечник.

Клінічні прояви ПКС напочатку пов'язували із синдромом хронічної втоми або міалгічним енцефаломієлітом (МЕ).

Теперешні публікації наводять самі найчастіші прояви ПКС:

- ✓ респіраторні: хронічний кашель, задишка, запалення легень і фіброз, легенево-судинні захворювання;
- ✓ серцево-судинні: відчуття стиснення в грудній клітці, гострий міокардит і серцева недостатність;
- ✓ тривала втрата або зміна запахів і смаків;
- ✓ розлади психічного здоров'я, включаючи депресію, тривогу та когнітивні розлади;
- ✓ неврологічні: міалгія, синдром Г'їєна-Барре або невралгічна аміотрофія;
- ✓ шлунково-кишкові розлади з діареєю;
- ✓ постійні головні болі;
- ✓ втома, слабкість і безсоння;
- ✓ порушення функції печінки та нирок;
- ✓ порушення системи гемостазу (переважно у вигляді тромбозів);
- ✓ лімфаденопатія [6, 7, 9, 23].

Респіраторні симптоми описано багатьма авторами, та на наш погляд значущими також є зміни з боку серцево-судинної системи – це перш за все тромботичні ускладнення, міокардити, аритмічні події, гіпотензія. Раніше, у серпні 2020 року, за результатами NICE, гостре запалення міокарду було найбільш часто описаним серцево-судинним ускладненням у пацієнтів COVID-19, яке зустрічалось у 8–12% усіх виписаних із серцевою недостатністю та аритміями. Також повідомлялося

про постійні проблеми у хворих з печінкою та шкірою [6, 23].

Ехокардіографічна та магнітно-резонансна томографія серцевого м'язу, через декілька місяців після перенесеної COVID-19 інфекції, продемонструвала пошкодження міокарда, навіть у тих, у кого спостерігались помірні симптоми, що збільшило ризик розвитку чи прогресування серцевої недостатності та інших ускладнень у пацієнта [6,12,17].

Так, у проспективному когортному дослідженні 78% пацієнтів, які нещодавно одужали від COVID-19 хвороби, продемонстрували аномальні дані з боку серцево-судинної системи за допомогою магнітно-резонансного томографа (МРТ), а 60% мали триваюче запалення міокарду [6, 9,12]. Поширеність цих відхилень через 71 день після встановленого діагнозу COVID-19 не залежала від раніше існуючих станів, тяжкості захворювання, наявності попередніх серцевих симптомів.

Схильність до тромботичних ускладнень - ще одна особливість COVID-19 інфекції, яка пов'язана із описаними вище патофізіологічними змінами, що спричиняє дифузну внутрішньосудинну коагуляцію та тромбоемболічні події. За даними [6,13,17,18] рівень венозної тромбоемболії (ВТЕ) в постковідному періоді може бути оцінений менше 5%. Гіперкоагульовані та гіперзапальні стани, а саме запалення в судинах (ендотеліт), можуть потенційно сприяти стійкому пошкодженню інших органів, включаючи легені, мозок, печінку та нирки в віддаленому постковідному періоді [13,17,18]. Відомо що, прямими наслідками тромбоутворення у пацієнтів як з гострою коронавірусною хворобою, так і з ПКС є: інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, тромбоемболія легеневої артерії, аритмії, тощо.

Синдром аритмій асоціювався не тільки з гострим періодом COVID-19, особливо у важких хворих та тих, хто отримував аритмогенні препарати та препарати, що подовжують інтервал QT (це гідроксихлорохін та азитроміцин), а й в постковідному періоді [6]. Найчастішими аритміями були фібриляція передсердь, передчасні шлуночкові комплекси, різноманітні блокади [6,7,9], що можливо також пов'язано з вогнищевим або дифузним запаленням міокарду.

Синдром ортостатичної гіпотензії та постуральної тахікардії, які частіше лікарі відмічали у пацієнтів, можливо пов'язані з вірусним або імуноопосередкованим порушенням роботи вегетативної нервової системи, а саме, активацією симпатичної системи та сплеском катехоламінів, що призводило до тимчасової або тривалої клініки. Було виявлено запальне опосередковане порушення автономної нервової системи, яке призвело до ортостатичної гіпотензії та тахікардії [7,9,24].

Крім пульмонологічних та кардіологічних розладів, невід'ємною складовою як гострого, так й пізнього періодів COVID-19 є неврологічні розлади. Ці розлади вперше були описані китайськими фахівцями L. Мао та співавторами в 2020 році. Встановлено, що майже у 40,0 % хворих, які

перенесли коронавірусну інфекцію, спостерігаються в подальшому ураження центральної і периферичної нервової системи [24].

В роботах [9, 24] доказано, що збудник досягає центральних мозкових структур через нюхову цибулину і далі розповсюджується трансневральним або гематогенним шляхами. Крім того, складовими механізми ураження нервової системи (а також інших органів і систем організму) у пост- COVID-19 періоді є сукупність всіх патофізіологічних чинників, які являються пусковими в гострому періоді захворювання (особливо гіпоксемії внаслідок вентиляційних порушень та гіперперфузії внаслідок порушень насосної функції серця при ураженні м'яза серця, а також запальних уражень судинної стінки; підвищеного згортання крові та порушення функції ендотелію; нейротропності та нейровірулентності вірусу; накопичення внутрішньоклітинного феритину з посиленням оксидативного стресу; приєднанням бактеріальної інфекції, сепсис).

Зміни функції нейронів у постковідному періоді відбуваються за рахунок збільшення патологічних циркулюючих цитокінів, а особливо ІЛ-6, які можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр та сприяти ускладненням з боку ЦНС (наприклад, зміна психічного стану та нейрокогнітивний порушення серед інших) [24]. Крім того, запалення, пов'язане з COVID-19, може призвести до порушення ергічної дії гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), яка є основою нейромоторної та когнітивної втоми та пояснює апатію та дефіцит уваги [24]. Таким чином у пацієнтів з ПКС досить часто діагностують міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми, «виснажливе багатосистемне неврологічне захворювання, яке, викликається інфекційними захворюваннями в більшості випадків.

Проведення МРТ в динаміці захворювання підтверджує зміни не тільки з боку легенів, серця, а й головного мозку. Так, у дослідженні [8,9,19] показано, що зміни, виявлені в МРТ головного мозку та зниження толерантності до фізичних вправ корелюють із сироватковими маркерами запалення. У групі пацієнтів із ПКС на МРТ головного мозку переважали порушення сигналу, виявлені в таламусі та таламічному випромінюванні, а також порушення у зорово-просторових областях [19, 24].

Після вірусної інфекції може відбутися руйнування β -клітин підшлункової залози і спровокувати початок цукрового діабету. Дослідниками було показано, що SARS-CoV-2 може інфікувати β -клітини й розмножуватися на острівцях підшлункової залози людини у зв'язку зі зменшенням гранул, що секретують інсулін, з порушенням його секреції, що пояснює погіршення рівня контролю глікемії, та розвиток цукрового діабету після COVID-19 [6,19]. Цьому існує пояснення у вигляді потенційного шляху пошкодження β -клітин підшлункової залози які включають глибоку прозапальну цитокінову

відповідь, що призводить до хронічної низькодиференційованої запальної активації системи ренін-ангіотензин-альдостерон через цільовий рецептор ACE2 SARS-CoV-2, якого багато в β -клітинах, що підвищує аутоімунітет у генетично схильних осіб [16,17].

Авторами описані також випадки зміни з боку сечовивідної системи на тлі коронавірусної хвороби [7-9]. Ураження нирок може відбуватися двома шляхами – безпосередні ураження та ураження, пов'язані з порушенням судинної регуляції (COVID-нефропатія). Також виокремлюють два типи ураження, спричинені ГРВІ-CoV-2: внаслідок ГРВІ (гломерулонефрит, COVID-нефропатія) та на тлі лікування COVID-19 (гостре ураження нирок у пацієнтів без хронічної хвороби нирок і з хронічною хворобою нирок). Патофізіологічні зміни в нефронах відбуваються за рахунок ендотеліту та загального запалення, а також, як наслідок, гіпоксії тканин та органів, гіперкоагуляції, формування аутоімунних комплексів [9,13]. Єдине порушення, що трактується як постковідний синдром із боку нирок, – підвищення концентрації креатиніну крові (зниження швидкості клубочкової фільтрації – ШКФ).

Наукові дані, отримані протягом останніх місяців, твердо підтверджують, що особи, які були інфіковані SARS-CoV-2, демонструють чіткий характер зв'язку важкості течії з різноманітними реакціями імунної системи, лабораторних показників на вірусне навантаження [10,18].

У пацієнтів з ПКС відзначаються динамічні зміни з боку коагуляційної ланки у вигляді підвищення рівня D-димеру, фібриногену, змін згортаємості крові, підвищення або зниження тромбоцитів; підвищення феритину та С-реактивного білка (СРБ), які нормалізуються протягом двох місяців після коронавірусної інфекції [15, 18,21]. Появою скарг з боку серцево-судинної системи відмічаються підвищення серцевих біомаркерів, зокрема N-кінцевого про-BNP, що свідчить про загострення або появу серцевої недостатності.

З'ясовано, що імунна відповідь на SARS-CoV-2 індукувала вивільнення різних молекул із запальними властивостями. Деякі з цих молекул були запропоновані як біомаркери для моніторингу клінічної течії та визначення вибору тактики лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою [6,18].

Після одужання у віддаленому періоді пацієнти можуть залишатись з підвищеними імунологічними показниками в організмі, що свідчить про: наявність хронічного процесу та порушення репарації тканин, дисфункції мітохондрій та порушення імунометаболізму, зміни мікробіому та дисбалансу у системі ренін-ангіотензин, та як наслідок формування довгострокової течії COVID-19. Ці дані підтверджуються дослідженням, в якому показано, що в хромосомах людини можливе зберігання фрагментів генетичного матеріалу SARS-

CoV-2 [15,18]. Дослідники продемонстрували можливість ретроінтеграції SARS-CoV-2 у клітинний геном людини та подальшу транскрипцію цих інтегрованих вірусних послідовностей. Це може пояснити позитивні показники щодо SARS-CoV-2 у тих, хто перехворів на коронавірусну інфекцію, за відсутності справжньої інфекції. Таким чином, можливе повторне зараження на SARS-CoV-2 у відсутності тривалого захисного імунітету. Встановлено, що генетичний склад реінфікованого мутованого вірусного штаму відрізняється від оригінального, та повторне зараження може бути пов'язане з більш важкими наслідками [25]. Це може бути зумовлено активацією вірусу, а точніше його генетичного матеріалу, в клітині сімейства ферментів кіназ, які в процесі фосфорилування діють як «стимулятори» цитокінів. В результаті молекулярні механізми людини сприяють виробництву нових часток вірусів. Дослідники виявили, що добре вивчена мережа кіназ, відома як p38/MAPK, запускає вироблення цитокінів та викликає запалення, була значно активована в клітинах, інфікованих SARS-CoV-2, висновок, який здається надзвичайно важливим для патогенезу COVID-19. Також SARS-CoV-2 активує кіназу під назвою CK2, яка стимулює вироблення філоподій, крихітних щупалеподібних виступів, які виходять з поверхні клітини і можуть функціонувати як інфекційна транспортна система [25].

В літературі зустрічається багато описаних випадків повторного зараження вірусом SARS-Cov-2, які відрізняються різноманітністю симптоматики [6, 25,26]. На наш погляд динамічність змін залежить від первинного стану вродженого та набутого імунітету людини, від коморбідних захворювань, що також може впливати на рецидиви вірусної інфекції. Приблизно 12% описаних випадків COVID-19 після першого епізоду інфекції були позитивними під час наступних молекулярних тестів. Автори припускають, що це може бути пов'язане з періодичним «викидом» вірусу, стійкістю вірусу, технікою тестування, включаючи відбір проб, індивідуальною реакцією імунітету людини [27].

Цікаво, що тільки частка спайк-специфічних CD4⁺ Т-клітин у пацієнтів, які одужали від COVID -19, була вищою, ніж у здорових контрольних. Крім того, реакції Т-клітин на SARS -CoV-2 у пацієнтів, які одужали від COVID-19, переважно були реакціями CD4⁺ Т-клітин з сильною експресією цитокінів IL-2. Отже, різні імунологічні ролі CD4⁺ Т-клітин пам'яті та CD8⁺ Т-клітин вимагають подальшого дослідження [27].

Дані попередніх досліджень щодо споріднених вірусів, таких як SARS-CoV, показали, що специфічні Т-клітинні відповіді SARS-CoV на ці віруси зберігаються протягом тривалого періоду порівняно з реакціями антитіл. Період напіввиведення нейтралізуючих антитіл проти SARS-CoV у пацієнтів, які одужали від ГРВІ, становив приблизно 6,4 тижня. У подовжньому дослідженні нейтралізуючі антитіла зникли у 16,1% пацієнтів на 36-му місяці пост-COVID стану

[5,17,19]. Тим не менш, Т-клітини пам'яті, які реагують на білок N SARS-CoV, були виявлені у пацієнтів, які одужали від ГРВІ через 17 років після спалаху цієї хвороби у 2003 році. У поточному дослідженні гуморальна відповідь на SARS -CoV-2 значно знизилася через 7 місяців, тоді як рівні специфічних Т-клітинних відповідей залишалися стабільними, що свідчить про те, що клітинні реакції на SARS -CoV-2 можуть тривати довше, ніж гуморальні реакції [27].

Моніторинг реакції специфічного IgG є важливим аспектом розуміння імунної відповіді у пацієнтів, перехворівших на COVID-19 та з ПКС. Динаміка змін імунної відповіді в постоквідному періоді показує, що близько 69% пацієнтів мали позитивну відповідь IgG протягом першого місяця після появи симптомів [10,17]. Рівні IgG постійно зростали протягом перших трьох місяців після появи симптомів, а його піковий рівень виявлявся після трьох місяців. Хоча після цього рівні поступово знижуються, усі пацієнти, яких тестували протягом четвертого та п'ятого місяців, зберігали високі позитивні рівні IgG. Автори повідомляють [10, 17, 23, 25], що можливий негативний результат імунної відповіді, який свідчить про відсутність або дуже низький рівень антитіл IgG до збудника. Цей тест може дати негативний результат у інфікованих пацієнтів під час інкубаційного періоду та на ранній стадії інфекції, що призводить до недооцінки частки пацієнтів. Науковці зазначають, що однозначний результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки він може свідчити про низький рівень антитіл IgG до збудника у зразку або на ранній стадії імунної відповіді, тим самим показуючи про необхідність неодноразових його вимірювання в динаміці [17,19].

Таким чином, згідно з аналізом джерел, ПКС має різні форми та тривалість перебігу, а патофізіологічні зміни розвитку синдрому пов'язані із можливо тривалою гіперзапальною відповіддю організму ще у фазі гострого захворювання, а також особливостями клітинного та гуморального імунітету пацієнта. За рахунок інтенсивного запалення визначаються клітинні пошкодження, а в подальшому вплив власних антигенів спричинює аутореактивність Т і В-клітин з імунними запальними реакціями.

Симптоми у перехворівших пацієнтів при ПКС, а також динаміка скарг - варіабельні, та можуть бути пов'язані з багатьма чинниками, не лише з персистенцією вірусу в організмі людини, який може запуститись пізніше в іншій формі (штамі), але його тропністю через цільові рецептори до багатьох клітин та тканин. Такі зміни викликають ряд поступових реакцій в організмі з формуванням відстроченого імунозапального захворювання, або реактивацію існуючих хронічних станів.

Перспективу досліджень вбачаємо у пошуках найбільш інформативних діагностичних біомаркерів прогресування захворювання, виявлення факторів, що спричиняють їх розвиток у пацієнтів. Потребують детальнішого вивчення імунологічні

прояви, соматичні відхилення у групи хворих на постковідний синдром.

The main clinical and immunological aspects of post-COVID syndrome

Makienko NV, Minukhin VV, Kolyada TI, Toryanyk II, Sklyar A.I.

COVID-19 pandemic has encouraged many researchers to focus on the formation of further changes in the human body caused by SARS-CoV-2, as well as to study the epidemiological, pathophysiological and immunological processes of coronavirus disease in the long term in order to determine the therapeutic tactics of patients. The article presents the main overview provisions of the formation of post-Covid-19 syndrome in individuals who have been infected with SARS-CoV-2. The reasons, symptoms and the most common syndromes that occur in patients after suffering a coronavirus infection are also given. Scientific data obtained over the past months confirm that individuals after an infection show a clear relationship between the primary severity of the course and various reactions of immune system, changes in laboratory parameters to viral load in the remote period. The obtained research results indicate various immune reactions and basic syndromes that can persist for a long time, which, according to the authors, is associated not only with the presence of comorbid conditions in the patient, but also with the activation of endogenous viruses or an imbalance in the intestinal microbiota.

Key words: post-COVID -19 syndrome, clinical and immunological changes

References:

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Published: 18 December 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188
2. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update of World Health Organization. [Internet]; 2020 [cited 2020 Aug 20]. Available from: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200817-weeklyepi-update-1.pdf?sfvrsn=b6d49a76_4
3. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Published 2021. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
4. Chopyak V.V., Lischuk-Yakimovych H.O., Pukalyak R.M. Immunological aspects of COVID-2019: realities and prospects. (2020). Immunology and Allergy Science and Practice. <https://doi.org/10.37321/immunology.2020.3-4-04>
5. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D. J. et al. (2021). Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. JAMA. Netw Open. Vol.4(2):e210830. <https://doi.org/doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>
6. Golubovska O.A. (2021). Post-COVID-19 syndrome: pathogenesis and main areas of rehabilitation. Health of Ukraine. № 2 (495). P. 16-18. <https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2021/02/2021-Postkovidnyj-syndrom-Golubovska.pdf>

7. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. (2021). The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? Journal of Medical Virology. Vol.93 (2).P.673-674. <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
8. Carfi A., Bernabei R., Landi F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. Jama. Vol.324 (6).P. 603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
9. Al-Jahdhami I., Al-Naamani K., Al-Mawali A. (2021). The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). // Oman Med. J. 36.- e220. <https://doi.org/10.5001/omj.2021.91>
10. Jake S. O'Donnell, Keith J. Chappell. Chronic SARS-CoV-2, a Cause of Post-acute COVID-19 Sequelae (Long-COVID)? - HYPOTHESIS AND THEORY - Front. Microbiol., 02 August 2021 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.724654>
11. Proal Amy D. and VanElzakker Michael B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. (2021) Front. Microbiol. 23 June / <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>
12. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID “long haulers”. <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173>.
13. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. Vol.395 (2). P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
14. Levison M.E. Commentary: what we know so far about post-COVID syndrome. <https://www.msmanuals.com/professional/news/editorial/2020/09/23/2017/post-covid-syndrome>.
15. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., et al. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19 //Am J Hematol. Vol. 95 (7). P.834-847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
16. Ferrario C., Jessup J., Chappell M. et al. (2005). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation. Vol. 111.P.2605-2610.
17. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. (2020). ARC Study Group. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. Thorax. Vol. 76 (4). P.396-398 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
18. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. (2020) Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. Intensive Care Med. Vol. 46. P. 1105–1108. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06059-6>
19. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature .Vol. 584.P. 463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
20. Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister HW (2006) [Cytokine CXCL13: a possible early CSF marker for neuroborreliosis.]. Nervenarzt. Vol.77. P.470–473.

21. Rydkina E, Turpin LC, Sahni SK. (2010) Rickettsia rickettsii infection of human macrovascular and microvascular endothelial cells reveals activation of both common and cell type-specific host response mechanisms. *Infect Immun.* Vol.78.P.2599–25606. <https://doi.org/10.1128/IAI.01335-09>
22. Waldman B S, Schwarz Dominic, Wadsworth Marc H et al. (2020). Identification of a Master Regulator of Differentiation in Toxoplasma. *Cell.* Vol.180 (2). P.359-372.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.013>.
23. Carfi Angelo, Bernabei Roberto et al. (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA.* Vol. 324(6). P.603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
24. Ling Mao, Huijuan Jin, Mengdie Wang, Yu Hu et al. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* Vol. 77(6). P.683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
25. Lehmann AA, Kirchenbaum GA, Zhang T, Reche PA, Lehmann PV. Deconvoluting the T Cell Response to SARS-CoV-2: specificity versus chance and cognate cross-reactivity. *Front Immunol.* (2021) 12:635942. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635942>
26. Teka I.A., Benhasan M.H., Alkershini A.A. et al. (2021) Reinfection with SARS-CoV-2: A case report from Libya. *Travel Med Infect Dis.* 41:102040. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102040>
27. Goplen N. P., Wu Y., Son Y. M., et al. (2020). Tissue-resident CD8⁺ T cells drive age-associated chronic lung sequelae after viral pneumonia. *Sci. Immunol.* 5, eabc4557 <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc4557>