

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-263-271

УДК 616.1/9-085.212-06:616.831-009.7

EDN: DUUQGV



В.Н. Ларина*¹, Е.А. Стоделова¹, Ж.М. Салмаси²,
А.Н. Казимирский², Г.В. Порядин²

¹ — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета,
Москва, Россия

РОЛЬ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В РАЗВИТИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

V.N. Larina*¹, E.A. Stodelova¹, Zh.M. Salmasi²,
A.N. Kazimirskij², G.V. Porjadin²

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Department
of Outpatient Therapy, Faculty of General Medicine Moscow, Russia

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Department
of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of General Medicine
Moscow, Russia

The Role of the Innate Immune System in the Development of Postcovid Syndrome and its Complications

Резюме

На сегодняшний день в мире актуальна проблема сохранения симптомов после выздоровления от новой коронавирусной инфекции. Клиническая картинка постковидного периода имеет множественные проявления: общие, респираторные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, кожные и другие симптомы. На данный момент не определены четкие лабораторные критерии, позволяющие установить диагноз данного состояния, но показана роль нейтрофилов в развитии как острого заболевания, так и постковидного синдрома. Образование нейтрофильных экстраклеточных ловушек (нетоз) является одним из патофизиологических механизмов течения новой коронавирусной инфекции. Кроме того, доказано влияние процесса нетоза на развитие осложнений в постковидном периоде. В статье обсуждается история термина, разнообразные клинические проявления постковидного периода, а также — роль механизмов врожденного иммунитета на всех этапах течения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, экстраклеточные нейтрофильные ловушки, нетоз, НЭЛ*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.01.2023 г.

Принята к публикации 25.05.2023 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Стоделова Е.А., Салмаси Ж.М. и др. РОЛЬ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В РАЗВИТИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 263-271. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-263-271. EDN: DUUQGV

*Контакты: Вера Николаевна Ларина, e-mail: larinav@mail.ru

*Contacts: Vera N. Larina, e-mail: larinav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Abstract

To date, the problem of preserving symptoms after recovery from a new coronavirus infection is urgent in the world. This condition is called postcovid syndrome. The clinical picture of postcovid syndrome has multiple manifestations: general, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, skin and other symptoms. At the moment, there are no laboratory criteria for the diagnosis of this condition, but the great role of neutrophils in the development of both acute disease and postcovid syndrome has been proven. The formation of neutrophil extracellular traps (not toz) is one of the pathophysiological mechanisms of the course of a new coronavirus infection. In addition, the effect of the ketosis process on the development of complications in the postcovid period has been proven. The article discusses the history of the term, various clinical manifestations of the postcovid period, as well as the role of innate immunity mechanisms at all stages of the course of a new coronavirus infection.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, postcovid syndrome, extracellular neutrophil traps, netosis, NETs

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2023

Accepted for publication on 25.05.2023

For citation: Larina V.N., Stodelova E.A., Salmasi Zh.M. et al. The Role of the Innate Immune System in the Development of Postcovid Syndrome and its Complications. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 263-271. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-263-271. EDN: DUUQGV

Актуальность

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) началась в Китайской Народной Республике в марте 2019 года и на сегодняшний день, по данным Университет Джонса Хопкинса, опыт борьбы с данным заболеванием имеет 217 стран. Новая коронавирусная инфекция — острое респираторное вирусное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 с преимущественным поражением верхних дыхательных путей. Клиническими формами заболевания являются: острая респираторная вирусная инфекция, атипично протекающая пневмония без дыхательной недостаточности, острый респираторный дистресс-синдром (пневмония с острой дыхательной недостаточностью), сепсис, септический шок, ДВС-синдром, тромбозы, тромбоэмболии.

По официальным данным сайта Стопкоронавирус.рф в России на январь 2023 года от новой коронавирусной инфекции выздоровели около 21 млн жителей. После клинического выздоровления у некоторых пациентов сохраняются симптомы COVID-19. Указанное состояние названо постковидным синдромом, в иностранной литературе именуемое «long covid». В Международную классификацию болезней 10-го пересмотра были включены несколько кодов, характеризующий течение постковидного периода у человека: U08.9, U09.9, U12.9.

Цель данной статьи — познакомить практикующих врачей с информацией о постковидном синдроме, его симптомами. В статье обсуждается роль системы врожденного иммунитета и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в развитии постковидного синдрома и его осложнений. При подготовке обзора использованы полнотекстовые научные публикации в открытом доступе российских и зарубежных библиотечных баз данных eLibrary, PubMed, Web of Science. Глубина поиска составила 4 года, начиная с 2019 г. На основании анализа имеющихся данных возможно

сделать заключение о необходимости наблюдения пациентов в постковидном периоде для профилактики возникновения различных осложнений.

Определение и клинические характеристики постковидного синдрома

Термин «long covid» был введен пользователями социальных сетей, при описании в собственном блоге самочувствия после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Указанные данные привлекли внимание средств массовой информации и лишь затем были проведены исследования этих симптомов у пациентов [1].

Одно из первых исследований было проведено в Италии с участием пациентов, находящихся на амбулаторном наблюдении после выздоровления от COVID-19. В исследование было включено 143 пациента, средний возраст составлял 56,5 лет. Оценка состояния пациентов была проведена в среднем через 60,3 дня после заболевания. Было показано, что только 12,6% пациентов не имели никаких симптомов, связанных с COVID-19, в то время как у 32% пациентов сохранялись 1 или 2 симптома, а у 55% пациентов — 3 или более симптомов [2].

По результатам литературного обзора Shin Jie Yong были выделены различные описания постковидного синдрома (таблица 1) [3].

Всемирная организация здравоохранения определяет постковидное состояние, как состояние, возникающее у лиц с вероятным или подтвержденным заболеванием новой коронавирусной инфекцией обычно через 3 месяца от начала COVID-19, протекающее с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы могут проявляться впервые, после выздоровления от COVID-19 или сохраняться после перенесенного заболевания. Симптомы также могут изменяться или повторяться в течение времени [4].

Таблица 1. Определение и характеристика постковидного синдрома

Определение	Характеристика
Постковидный синдром	Долгосрочное заболевание COVID-19, которое является циклическим, прогрессирующим и многофазным Сохранение симптомов на протяжении более 2 месяцев Сохранение симптомов на протяжении более 3 месяцев с момента появления первых симптомов
Затяжной ковид	Мультиорганные симптомы, которые сохраняются в течение нескольких месяцев после острого COVID-19 Сохранение симптомов, на протяжении более 100 дней Сохранение симптомов на протяжении более 4 недель после первоначальной инфекции или установленного диагноза
Хронический постковидный синдром	Мультиорганные симптомы, которые сохраняются в течение нескольких месяцев после острого COVID-19
Ковид с остаточными явлениями	Сохранение симптомов, на протяжении более 100 дней
Поздние последствия инфекции SARS-CoV-2	Сохранение симптомов на протяжении более 4 недель после первоначальной инфекции или установленного диагноза
Постактивный синдром COVID-19	Сохранение симптомов на протяжении более 4 недель после появления первого симптома
Острые постковидные симптомы	Сохранение симптомов на протяжении 5-12 недель
Длительные постковидные симптомы	Сохранение симптомов на протяжении 12-24 недели
Стойкие постковидные симптомы	Сохранение симптомов на протяжении более 24 недель
Подострый COVID-19 Продолжающийся симптоматический COVID-19	Сохранение симптомов в течение 1-3 месяцев с момента появления первых симптомов
Хронический синдром COVID-19	Сохранение симптомов на протяжении более 3 месяцев с момента появления первых симптомов
Длительный синдром COVID	Сохранение симптомов на протяжении более 3 месяцев с момента появления первых симптомов

Table 1. Definition and characteristics of postcovid syndrome

Definition	Characteristic
Postcovid syndrome	Long-term COVID-19 disease, which is cyclical, progressive and multiphase Persistence of symptoms for more than 2 months The persistence of symptoms for more than 3 months from the moment of the first symptoms
Lingering covid	Multi-organ symptoms that persist for several months after acute COVID-19 The persistence of symptoms, for more than 100 days The persistence of symptoms for more than 4 weeks after the initial infection or diagnosis
Chronic postcovid syndrome	Multi-organ symptoms that persist for several months after acute COVID-19
Covid with residual phenomena	The persistence of symptoms, for more than 100 days
Late effects of SARS-CoV-2 infection	The persistence of symptoms for more than 4 weeks after the initial infection or diagnosis
COVID-19 Postactive syndrome	The persistence of symptoms for more than 4 weeks after the appearance of the first symptom
Acute postcovid symptoms	Persistence of symptoms for 5-12 weeks
Long-term postcovid symptoms	Persistence of symptoms for 12-24 weeks
Persistent postcovid symptoms	Persistence of symptoms for more than 24 weeks
Subacute COVID-19 Ongoing symptomatic COVID-19	Persistence of symptoms for 1-3 months from the moment of the first symptoms
Chronic COVID-19 syndrome	The persistence of symptoms for more than 3 months from the moment of the first symptoms
Long-term COVID syndrome	Persistence of symptoms for more than 3 months from the moment of the first symptoms

Центры по контролю и профилактике заболеваний США определяют постковидное состояние как широкий спектр возникающих, возвращающихся или текущих проблем со здоровьем, которые люди могут испытывать через четыре или более недель после заражения COVID-19. Отмечено, что даже у людей, не имевших ранее симптомов COVID-19 в течение нескольких дней или недель после заражения, могут возникать постковидные состояния. Также исследователи классифицируют постковидные состояния на вновь-возникающие симптомы или длительно текущие симптомы, полиорганные последствия, в том числе мульти-системный воспалительный синдром и последствия госпитализации, включая синдром после интенсивной терапии [5].

Специалисты Московского городского научного общества терапевтов в течении инфекции COVID-19 выделяют: бессимптомный процесс; острый процесс с различными симптомами; затянувшийся процесс, протекающий с симптомами острой инфекции и постковидный синдром, при котором происходит возникновение новых симптомов болезни или появление ранее регрессировавших симптомов через несколько месяцев после выздоровления [6].

Клинические проявления постковидного синдрома различны: респираторные симптомы (одышка и кашель), сердечно-сосудистые симптомы (стеснение в груди, головная боль, сердцебиение), общие симптомы (усталость, высокая температура), неврологические симптомы (когнитивные нарушения, головная боль,

нарушение сна, головокружение), желудочно-кишечные симптомы (тошнота, диарея, боль в животе, снижение аппетита), скелетно-мышечные симптомы (боль в суставах и мышцах), психиатрические симптомы (депрессия, тревога), симптомы поражения ЛОР-органов (боль в ухе, горле, потеря обоняния), а также кожная сыпь [6-7].

По данным Huang С и соавт. [8] 76% пациентов — участников крупного когортного исследования предъявляли, по крайней мере, одну жалобу при последующем наблюдении после выписки из стационара (среднее время наблюдения после появления симптомов составило 186 дней), причем наибольшее количество жалоб предъявляли женщины. Наиболее распространенными симптомами в постковидном периоде были усталость и мышечная слабость (63%), нарушения сна (26%), беспокойство или депрессия (23%). Также было обнаружено, что данные симптомы сохранялись у пациентов и через 6 месяцев после выздоровления.

В исследование Niedziela JT и соавт. [9] были включены 200 пациентов, перенесших COVID-19, без тяжелых сопутствующих заболеваний. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от условий лечения: лечение в домашних (114 человек) и в госпитальных условиях (86 человек). Встречаемость симптомов в среднем через 105-107 дней после острой фазы заболевания, была одинаковой в обеих группах и достигла 30,7% у негоспитализированных и 38,4% — у госпитализированных пациентов. Наиболее распространенными симптомами были anosmia, ageusia, учащенное сердцебиение, усталость и кашель. Различий между исследуемыми группами в симптоматике постковидного синдрома не наблюдалось.

Диагностика «постковидного синдрома» проводится только на основании оценки сохраняющихся или вновь появившихся симптомов после перенесенной инфекции, общего ухудшения самочувствия. Лабораторно-диагностические критерии для данного диагноза не разработаны. Также недостаточно данных о длительности течения постковидного синдрома и факторах, влияющие на его развитие.

Роль нейтрофилов в патогенезе постковидного синдрома

Одним из механизмов развития COVID-19 является привлечение и активация нейтрофилов в очаг инфекции. Нейтрофилы — разновидность лейкоцитов, которые входят в число гранулоцитов крови и принимают активное участие в воспалительных реакциях. Различный состав химических гранул нейтрофилов позволяет им выбирать множественные антимикробные стратегии в очагах инфекции:

- Фагоцитоз
- Дегрануляция
- Способность к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз) [10].

Развитие новой коронавирусной инфекции сопровождается повышенным соотношением нейтрофилов

к лимфоцитам, что влияет на тяжесть заболевания и клинический прогноз. В связи с этим нейтрофилы и их эффекторные механизмы все чаще признаются важными медиаторами в иммунопатогенезе COVID-19 [11].

В начале XXI века V. Brinkmann и соавт. описали новую стратегию антимикробного действия нейтрофилов — формирование во внеклеточном пространстве сетеподобных структур (нейтрофильных внеклеточных ловушек, НЭЛ или NETs — neutrophil extracellular traps).

НЭЛ представляют собой внеклеточные структуры, подобные сетям из нитей хроматина, высланных высокоактивными протеазами и белками ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения. Высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофильных клеток, происходящее во время регулируемой формы гибели клеток нейтрофильных клеток, известной как нетоз, может быть вызвано различными индукторами: микроорганизмами, бактериальными компонентами, активированными тромбоцитами, комплементарными пептидами, аутоантителами, интерлейкинами (ИЛ) ИЛ-8 и т.д. [12].

Существует несколько морфологических форм экстраклеточных нейтрофильных ловушек, наибольший интерес представляют две из них: сетевидная — отличается наибольшей «эффективностью» при захвате патогенов и характеризует воспаление с благоприятным течением и нитевидная — обнаруживается при асептическом воспалении, и после процесса ферментативного гидролиза может служить фактором вторичной альтерации. В постковидном периоде обнаруживаются НЭЛ в виде неорганизованного пучка тонких нитей [13].

Экстраклеточные ловушки обнаруживались у пациентов как в остром периоде новой коронавирусной инфекции, так и после выздоровления, о чем свидетельствуют данные в таблице 2.

В работе Казимирского А.Н. и соавт. [15], посвященной сопоставлению клинико-лабораторный характеристик пациентов с постковидным синдромом, был включен 21 амбулаторный пациент в возрасте 18–59 лет (36 [27÷50]), в период 1-3 месяца после перенесенного заболевания. Легкую форму заболевания перенесли 11 пациентов, среднетяжелую форму — 7 пациентов, тяжелую форму — 3 пациента. Группу здорового контроля составили 20 пациентов в возрасте 18–59 лет (38,5 [29÷51,5]) без перенесенной коронавирусной инфекции. У больных с постковидным синдромом в биохимическом анализе крови было повышено содержание показателей: аланинаминотрансферазы (в 1,7 раз), гамма-глутамилтранспептидазы (в 2,1 раз) и щелочной фосфатазы (в 3,7 раз), также было увеличено содержание внеклеточных пуриновых оснований. У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме, количество НЭЛ было выше, чем у лиц с легкой формой заболевания, при этом у пациентов с тяжелой формой заболевания, ловушки отсутствовали [$p < 0,05$]. У всех пациентов в постковидном периоде обнаруживались НЭЛ одной формы: в виде тонких одиночных нитей, что указывает на текущий процесс асептического воспаления.

Таблица 2. Результаты исследований, связанных с определением количества экстраклеточных нейтрофильных ловушек или их продуктов у пациентов с коронавирусной инфекцией
Table 2. Results of studies related to the determination of the number of extracellular neutrophil traps or their products in patients with coronavirus infection

Авторы/ Authors	Период определения нейтрофильных экстраклеточных ловушек или их продуктов у пациентов/ Period of determination of neutrophil extracellular traps or their products in patients	Обнаруженные результаты/ Found results
Fernández S. и соавт.	48-72 часов после госпитализации/ 48-72 hours after hospitalization	Экстраклеточные нейтрофильные ловушки/ Extracellular neutrophil traps
Zuo Y. и соавт.	1-25 день госпитализации/ 1-25 day of hospitalization	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Panda R. и соавт.	1 и 7 день заболевания/ 1st and 7th day of the disease	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Eleonora Petito и соавт.	2-5 день заболевания/ 2-5 day of the disease	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Masso-Silva JA и соавт.	1, 3, 5, 7, 9, 11 дни заболевания/ 1, 3, 5, 7, 9, 11 days of illness	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Guéant JL и соавт.	4-14 день заболевания/ 4-14 day of the disease	Экстраклеточные нейтрофильные ловушки/ Extracellular neutrophil traps
Kinnare N и соавт.	1-3 день госпитализации/ 1-3 days of hospitalization	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps
Кассина Д.В. и соавт	День госпитализации и до 12 суток после госпитализации/ Day of hospitalization and up to 12 days after hospitalization	Экстраклеточные нейтрофильные ловушки/ Extracellular neutrophil traps
Ng, H. и соавт.*	1-7 день госпитализации, 4 месяца от начала заболевания/ 1-7 day of hospitalization, 4 months from the onset of the disease	Сывороточные маркеры экстраклеточных нейтрофильных ловушек/ Serum markers of extracellular neutrophil traps

Примечание. * В исследование Ng, H. и соавт. [14] были включены 106 пациентов со средней и тяжелой степенью течения COVID-19. При обследовании сыворотки крови: уровни цитруллинированного гистона H3, бесклеточной ДНК, нейтрофильной эластазы были повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. В дальнейшем, было продолжено наблюдение за 55 пациентами в течении 4 месяцев (медиана 122 [109-132] дней) после острого заболевания. В течение этого периода проводился забор плазмы крови с определением сывороточных маркеров НЭЛ, содержание которых через 4 месяца снизилось до уровня здоровых людей, при этом, в работе не учитывалось самочувствие пациента после выздоровления и сохранение или появление жалоб

Note. * The study of Ng, H. et al. [14] included 106 patients with moderate and severe COVID-19. When examining blood serum: levels of citrullinated histone H3, cell-free DNA, neutrophil elastase were elevated in patients with COVID-19 compared with healthy people. Subsequently, 55 patients were followed up for 4 months (median 122 [109-132] days) after acute illness. During this period, blood plasma was taken with the determination of serum markers of NEL, the content of which decreased to the level of healthy people after 4 months, while the work did not take into account the patient's well-being after recovery and the preservation or appearance of complaints

Роль нетоза в развитии патологических нарушений в постковидном периоде

Активный процесс нетоза ведет к неблагоприятному развитию коагулопатии и иммунотромбозу. Чрезмерное образование экстраклеточных нейтрофильных ловушек запускает каскад патофизиологических нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Существует несколько механизмов активации нетоза, под действием вируса SARS-CoV-2. С одной стороны, инфильтрированные вирусом нейтрофилы непосредственно индуцируют нетоз и высвобождение НЭЛ. С другой стороны, воздействие SARS-CoV-2 на нейтрофилы увеличивает выработку эпителиальными клетками и макрофагами, провоспалительных медиаторов (ИЛ-8, ИЛ-1 β), что запускает процесс нетоза. Другим путем активации выработки НЭЛ являет-

ся индуцированная вирусом активация тромбоцитов, которая может усилить этот процесс, взаимодействуя с нейтрофилами.

Было доказано, что при септических состояниях образование НЭЛ и побочные продукты нетоза действуют как прямые усилители воспаления: стимуляция нетоза обеспечивая высвобождение свободной ДНК и побочных продуктов (например, эластаз и гистонов). Вследствие этого, макрофаги и эндотелиальные клетки выделяют избыточные провоспалительные цитокины, которые усиливают образование НЭЛ, формируя порочный круг гипервоспаления при COVID-19. Гипервоспаление (также известное как «цитокиновый шторм») типично для COVID-19 и развивается вместе с иммунотромбозом, способствуя развитию острого респираторного дистресс-синдрома и обширной органной недостаточности [16].

Образование НЭЛ — является связующим звеном между процессами воспаления и тромбообразования.

Антимикробные вещества, высвобождаемые при образовании НЭЛ дополнительно активируют тромбоциты. Взаимодействие активированных тромбоцитов с иммунными клетками стимулирует систему свертывания, образуя взаимосвязанный процесс, соединяющий тромбоцитарные и воспалительные пути [16]. Морфологический субстрат тромба: сети, генерируемые нейтрофилами, которые состоят из деконденсированного хроматина в виде волокон. Таким образом, образуется каркас тромба и происходит активация тромбоцитов и коагуляции [17].

Определена статистически значимая связь между развитием системного воспаления при COVID-19 и резким увеличением количества маркеров НЭЛ, высказаны предположения об их ключевой роли в тяжести острого респираторного дистресс-синдрома, сердечно-сосудистых, почечных и воспалительных системных проявлениях на более поздней стадии заболевания. В исследовании Guéant JL и соавт. [18] принимали участие 155 пациентов в возрасте 25-86 лет, имеющих подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции. В контрольную группу вошли 35 человек с отрицательным результатом теста на COVID-19. Уровни маркеров НЭЛ: нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы-ДНК, гистоновой ДНК и двуцепочечной ДНК в крови амбулаторных и госпитализированных пациентов с COVID-19 были значительно выше, чем в группе контроля. Наблюдалась ассоциация компонентов НЭЛ с клиническими проявлениями и биомаркерами тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

При этом, на сегодняшний день в мировой литературе существуют единичные случаи подтверждения взаимосвязи между существованием экстраклеточных нейтрофильных ловушек и течением постковидного периода. Среди основополагающих механизмов развития постковидного синдрома можно выделить: вирусную персистенцию, стойкое гипервоспаление, выработку аутоантител, изменение системы гомеостаза, характеризующееся аномалией коагуляции. Авторы выделяют нетоз как процесс, обеспечивающий связь системы врожденного иммунитета, персистирующего воспаления, эндотелиальной дисфункции, процессов гемостаза и тромбоза [19].

Взаимосвязь процессов активации НЭЛ подтверждает исследование Pisareva E. [20], в котором наблюдались 42 пациента, ранее переболевшие COVID-19. Каждый из них имел хотя бы один симптом постковидного синдрома через 6 месяцев после выписки из отделения интенсивной терапии. Исследование плазмы крови больных показало, что содержание сывороточных маркеров экстраклеточных нейтрофильных ловушек выше по сравнению с группой здоровых людей. Это наводит автора на мысль, что неконтролируемая активация НЭЛ в результате COVID-19 может поддерживаться петлей обратной связи, возникающей в результате высвобождения системных побочных продуктов нетоза.

По данным Płazak W и соавт. [21] образование НЭЛ является одним из патогенетических механизмов

стимуляции коагуляции и усиления прогрессирования атеросклероза у пациентов после COVID-19, наряду с такими механизмами как дисфункция эндотелия, наличие антифосфолипидных антител, активация системы комплемента.

У пациентов в постковидном периоде было предложено несколько гипотез о стойком состоянии гиперкоагуляции, на которое влияет целая совокупность патофизиологических факторов: персистирующее воспаление, выработка аутоантител, активация вирусом лейкоцитов и тромбоцитов, что ведет к поддержанию воспалительной реакции. В постковидном периоде наблюдается персистирующее тромбообразование, поддерживаемое устойчивой активацией эндотелиальных клеток и тромбоцитов и повышенным образованием фибринового сгустка [22]. Таким образом, этот процесс приводит к появлению группы пациентов, у которых сохраняются симптомы после выздоровления от COVID-19 и развиваются внезапные сердечно-сосудистые осложнения. Так, например, совокупная частота тромбозов (включая артериальные и венозные осложнения) на 30-й день после выписки составила 2,5 % (95 % доверительный интервал 0,8-7,6) [23]. Крупные когортные исследования также доказывают эту гипотезу: в течении 12 месяцев после перенесённой COVID-19 у пациентов регистрировался повышенный риск развития таких сердечно-сосудистых осложнений как: острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма, миокардит и перикардит, осложнения ишемической болезни сердца [24].

Scharf RE и соавт. [25] отмечали, что к механизмам развития постковидного синдрома относятся: вирусная персистенция и нарушение адаптивного иммунитета, образование НЭЛ, гипервоспаление и активация гомеостаза. Об иммунологическом дисбалансе в течении постковидного периода говорит и работа Islam MS и соавт. [26], где отмечается, что белки SARS-CoV-2 напрямую взаимодействуют с иммунными медиаторами, что приводит к нарушению выработки интерферона 1 типа и повышенной активации нейтрофилов. И вводят термин «NETinjury», обозначая каскад иммунологических реакций, который включает нетоз и коагулопатию, приводящих к микротромбированию органов пациента.

Появление после выздоровления у пациентов с COVID-19 таких симптомов как усталость, боль в мышцах и когнитивные нарушения может быть связано также с избыточным нетозом. Потенциальные механизмы развития нарушения мозгового кровообращения связаны с тромбозом и включают ингибитор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ИАПФ2) — опосредованное повреждение эндотелия, снижение уровня ИАПФ2, острое воспаление и коагулопатию, связанные с инфекцией, образование НЭЛ и антифосфолипидных антител, гипергликемию и острую стрессовую реакцию [27].

Схематично патологические нарушения в постковидном периоде и связь их с процессом нетоза можно изобразить следующим образом (рис. 1).



Рисунок 1. Взаимосвязь патологических нарушений в постковидном периоде

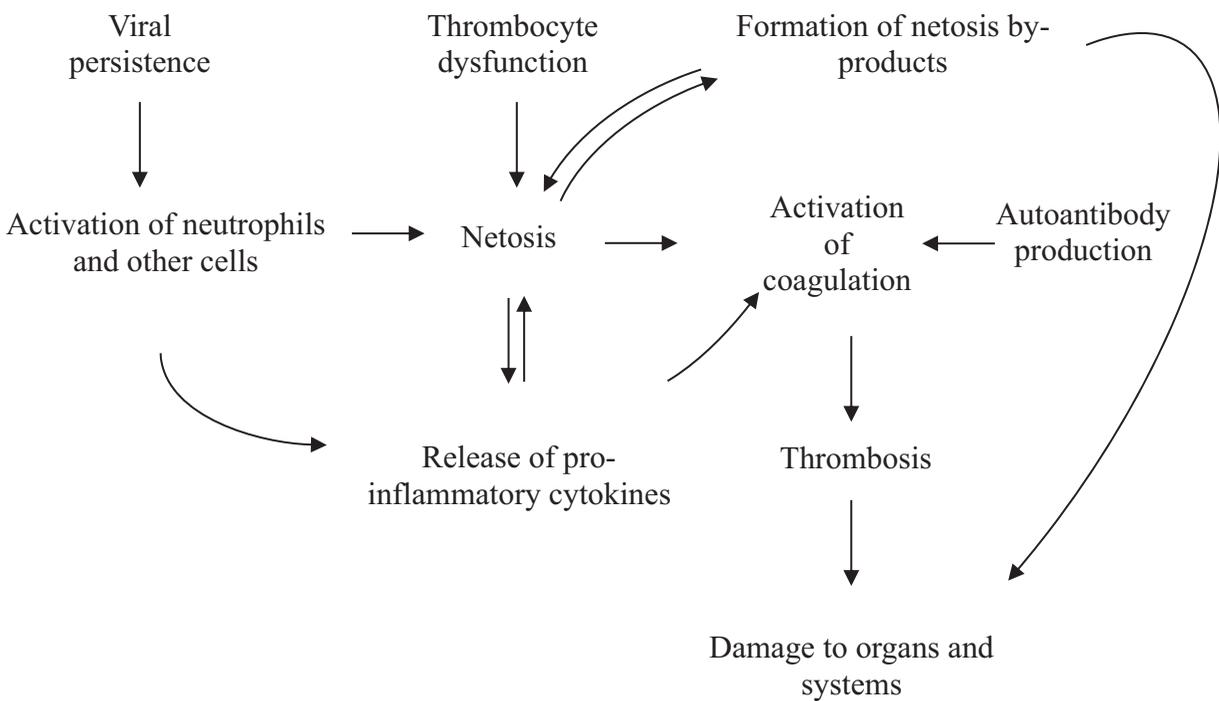


Figure 1. The relationship of pathological disorders in the postcovid period

Многие эксперты отмечают значимость нейтрофилов в патогенезе артериальной гипертензии [28], а также отмечают повышенное их содержание на протяжении всего периода госпитализации у пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензией [29]. Процесс нетоза напрямую влияет на течение хронических заболеваний, в том числе известен вклад НЭЛ как прогипертензивных медиаторов в течение артериальной гипертензии. Кроме того, ИАПФ2 является общим

рецептором для сердечно-сосудистой системы и патофизиологии инфицирования COVID-19, ведь ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы являются антигипертензивными препаратами первой линии терапии, а SARS-CoV-2 использует ИАПФ2 в качестве рецептора для проникновения в организм. При заражении коронавирусной инфекцией у пациента с артериальной гипертензией, вследствие снижения уровня ИАПФ2, может возникнуть неадекватный иммунный ответ,

включая отсроченный провоспалительный цитокиновый шторм, вызывающий инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами с дальнейшим повреждением тканей. Попадая в очаг инфекции, нейтрофилы распознают вирусные частицы, что приводит к выработке НЭЛ, что предположительно является новым механизмом повреждения сердечно-сосудистой системы после перенесенной инфекции [30].

Кроме того, обнаруживаются более высокие содержание продуктов нетоза у лиц с ожирением и сахарным диабетом, что позволяет рассматривать данные состояния «пронетотическими», которые могут сопровождаться развитием тромботических осложнений [31].

Общей чертой всех развивающихся в постковидном периоде осложнений является вовлечение тех органов, которые тесно связаны с сосудистой системой и системой крови. В первую очередь вовлекаются сердечно-сосудистая и дыхательная система. Однако, воспаление сосудистой стенки, а также нарушение процессов коагуляции, создают условия для развития тромбозов, поражения других органов и систем, таких как нервная система, желудочно-кишечный тракт, печень и почки [32].

Заключение

Реальная клиническая практика и международное научное медицинское сообщество свидетельствуют о сохранении у ряда пациентов симптомов перенесенной новой коронавирусной инфекции на протяжении длительного периода времени после клинического выздоровления. В основе патогенеза постковидного синдрома лежит множество механизмов, среди которых рассматривается длительно текущее воспаление в результате образования нейтрофильных экстраклеточных ловушек — нетоза, рассматриваемого в качестве формы запрограммированной клеточной гибели. Оценка воспалительного статуса пациента в постковидном периоде возможна по количеству НЭЛ в крови, что требует дальнейшего более детального изучения для разработки лечения, направленного на ослабление негативных последствий нетоза.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ларина В.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы

Стоделова Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-749>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственная за все аспекты работы

Салмаси Ж.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-001-8524-0019>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

Казимирский А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3079-4089>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

Порядин Г.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Larina V.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Stodelova E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-749>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Salmasi Zh.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-001-8524-0019>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content.

Kazimirskij A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3079-4089>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content.

Porjadin G.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content.

Список литературы/ References:

- Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med.* 2021 Jan; 268: 113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426 [in Russian].
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603 [in Russian].
- Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021 Oct; 53(10): 737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397 [in Russian].
- Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. [In Russian].
- Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Постковидный синдром: образ болезни, концепция патогенеза и классификация. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2021; 5-6: 3-10. DOI: 10.26347/1607-2502202105-06003-010. Vorobyov P.A., Vorobyov A.P., Krasnova L.S. Postcovid syndrome: the image of the disease, the concept of pathogenesis and classification. *Problems standardization in healthcare.* 2021; 5-6: 3-10. DOI: 10.26347/1607-2502202105-06003-010.
- Ларина В.Н., Рыжих А.А., Бикбаева Л.И. Пост-ковидный период: современный взгляд и клинические особенности. *Архивъ внутренней медицины.* 2021; 11(3): 186-195. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195>. Larina V.N., Ryzhikh A.A., Bikbaeva L.I. Post-covid period: modern view and clinical features. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021; 11(3): 186-195. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195> [In Russian].
- Дворников А.С., Силян А.А., Гайдина Т.А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(6):422-429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429>.

- Dvornikov A.S., Silin A.A., Gaidina T.A., et al. Skin manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):422-429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429> [In Russian].
8. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16; 397(10270): 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
9. Niedziela J.T., Głowacki J., Ochman M, et al. Post-COVID-19 complications in hospitalized and nonhospitalized patients: the Silesian database of COVID-19 complications (SILCOV-19). *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132: 16233. doi:10.20452/pamw.16233.
10. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И. и др. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (12): 825-833. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-825-833>
- Andriukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., et al. Antimicrobial strategies of neutrophils in infectious pathology. *Clinical laboratory diagnostics*. 2016; 61 (12): 825-833. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-825-833> [In Russian].
11. Cavalcante-Silva L., Carvalho D., Lima E.A., et al. Neutrophils and COVID-19: The Road So Far. *Int Immunopharmacol* (2021) 90: 107233. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107233.
12. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. *Вестник РАМН*. 2021; 76(1): 75–85. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1395>
- Bitsadze V.O., Slushanchuk E.V., Khizroeva D.H., et al. Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammatory diseases. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021; 76(1): 75-85. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1395> [In Russian].
13. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., и др. Новые возможности диагностики и исследования патогенеза различных видов воспаления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(2): 34-42. doi: 10.25557/0031-2991.2022.02.34-42
- Kazimirskiy A.N., Salmasi Zh.M., Poryadin G.V., et al. New possibilities of diagnosis and investigation of the pathogenesis of various types of inflammation. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2022; 66(2): 34-42. doi: 10.25557/0031-2991.2022.02.34-42 [In Russian].
14. Ng H., Havervall S., Rosell A., et al. Circulating Markers of Neutrophil Extracellular Traps Are of Prognostic Value in Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Feb;41(2):988-994. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315267.
15. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., и др. Постковидный синдром ассоциирован с повышением внеклеточных пуриновых оснований и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21(2): 41–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-41-47>
- Kazimirsky A.N., Salmasi Zh.M., Poryadin G.V., et al. Postcovid syndrome is associated with an increase in extracellular purine bases and neutrophil extracellular traps in blood plasma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022; 21(2): 41–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-41-47> [In Russian].
16. Zhu Y., Chen X., Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front Immunol*. 2022; 13: 838011. Published 2022 Mar 2. doi:10.3389/fimmu.2022.838011.
17. Jing H, Wu X, Xiang M, Liu L, Novakovic VA, Shi J. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Nov 16; 13: 992384. doi: 10.3389/fimmu.2022.992384.
18. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. *Вестник РГМУ*. 2020; 5: 5-14. doi: 10.24075/vrgmu.2020.054.
- Kazimirskiy A.N., Salmasi Zh.M., Poryadin G.V. The antiviral system of innate immunity: pathogenesis and treatment of COVID-19. *Bulletin of RSMU*. 2020; 5: 5-14. doi: 10.24075/vrgmu.2020.054 [In Russian].
19. Scharf R.E., Anaya J.M. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*. 2023 Mar 4; 15(3): 675. doi: 10.3390/v15030675.
20. 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 Jan; 95(1): e28209. doi: 10.1002/jmv.28209.
21. Płazak W., Drabik L. SARS-CoV-2 infection and SLE: endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis. *Clin Rheumatol*. 2023 Jan; 9: 1–12. doi: 10.1007/s10067-022-06497-1.
22. Martins-Gonçalves R., Hottz E.D., Bozza P.T. Acute to post-acute COVID-19 thromboinflammation persistence: Mechanisms and potential consequences. *Curr Res Immunol*. 2023; 4: 100058. doi: 10.1016/j.crimmu.2023.100058.
23. Patell R., Bogue T., Koshy A., et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136 (11): 1342–1346. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007938>.
24. Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 28, 583–590 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.
25. Scharf R.E., Anaya J.M. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*. 2023 Mar 4;15(3):675. doi: 10.3390/v15030675.
26. Islam M.S., Wang Z., Abdel-Mohsen M., et al. Tissue injury and leukocyte changes in post-acute sequelae of SARS-CoV-2: review of 2833 post-acute patient outcomes per immune dysregulation and microbial translocation in long COVID. *J Leukoc Biol*. 2023 Mar 1;113(3):236-254. doi: 10.1093/jleuko/qiac001.
27. Lou M., Yuan D., Liao S., et al. Potential mechanisms of cerebrovascular diseases in COVID-19 patients. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):35-51. doi: 10.1007/s13365-021-00948-2.
28. Belen E., Sungur A., Sungur M.A., et al. Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Jul;17(7):532-7. doi: 10.1111/jch.12533.
29. Xia F., Zhang M., Cui B., et al. COVID-19 patients with hypertension are at potential risk of worsened organ injury. *Sci Rep*. 2021; 11(1):3779. Published 2021 Feb 12. doi:10.1038/s41598-021-83295-w.
30. McCarthy C.G., Saha P., Golonka R.M., et al. Innate Immune Cells and Hypertension: Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps (NETs). *Compr Physiol*. 2021 Feb 12;11(1):1575-1589. doi: 10.1002/cphy.c200020.
31. Thierry A.R., Roch B. Neutrophil Extracellular Traps and By-Products Play a Key Role in COVID-19: Pathogenesis, Risk Factors, and Therapy. *J Clin Med*. 2020 Sep 11; 9(9): 2942. doi: 10.3390/jcm9092942.
32. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021 Apr 18; 13(4): 700. doi: 10.3390/v13040700.