

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК: 616.9:578.834.1-036.65-06:616-002.18
DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-2-113-122
Обзор литературы

Роль системного воспаления в реализации риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и вероятности развития постковидного синдрома

Щукина Е.В.¹, Шестерина Ю.Б.¹, Майлян Д.Э.¹,
Черкащенко С.О.¹, Пивнев Б.А.¹,
Мартыненко А.Ю.¹, Мельников А.Ю.²

- ¹) Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Россия, 283003, ДНР, г. Донецк, проспект Ильича, 16;
²) Центральная городская клиническая больница № 3 г. Донецка, Россия, 283017, ДНР, г. Донецк, ул. Овнатаняна, 16
E-mail: Julia.Shestерina@mail.ru

Аннотация. Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в остром периоде тесно связано с активностью иммунного ответа, по мере выраженности которого увеличивается риск тяжелого течения и летального исхода. Впоследствии около 30 % пациентов отмечают сохранение симптомов в течение 12 недель и более в постостром периоде. Для поиска известных ассоциаций острофазовых показателей и течением как острого периода, так и постковидного синдрома, нами проведен анализ данных литературы с использованием баз данных National Library of Medicine, e-library. Учитывая значимость маркеров воспаления в прогнозировании риска усугубления течения острой инфекции, был проведен анализ их взаимодействия с вероятностью развития постковидного синдрома. Центральную роль в формировании постковидного синдрома играет хроническое низкоинтенсивное воспаление, проявляющееся персистирующим повышением уровней интерлейкина-6, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α и С-реактивного белка. Кроме того, независимыми предикторами длительного COVID могут служить нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение и фибриноген.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, постковидный синдром, воспаление низкой интенсивности, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин

Для цитирования: Щукина Е.В., Шестерина Ю.Б., Майлян Д.Э., Черкащенко С.О., Пивнев Б.А., Мартыненко А.Ю., Мельников А.Ю. 2023. Роль системного воспаления в реализации риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и вероятности развития постковидного синдрома. Актуальные проблемы медицины, 46 (2): 113–122. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-2-113-122



The Role of Inflammation in Realizing the Risk of Severe Coronavirus Infection and Probability of Post-Covid-19 Syndrome Initiation

Elena V. Shchukina¹, Yuliya B. Shesterina¹, David E. Maylyan¹,
Svetlana O. Cherkashchenko¹, Boris A. Pivnev¹, Anastasiya Yu. Martynenko¹,
Aleksandr Yu. Mel'nikov²

¹) State educational institution of higher professional education
«M. Gorky Donetsk national medical university»,
16 Ilich Ave., Donetsk 283003, DPR, Russia;
²) Donetsk central state hospital 3,
16 Ovnatanyan St., Donetsk 283017, DPR, Russia
E-mail: Julia.Shesterina@mail.ru

Abstract. The new coronavirus infection (COVID-19) pandemic has killed more than 6.5 million people. The severity of this infection in acute period is closely related to immune response activity, including cytokines release syndrome, which increases the risk of severe course and death. At the same time, about 30 % of patients demonstrates symptoms persistence for 12 weeks or more, which is referred to as post-COVID-19 syndrome or long COVID. To search for known associations of systemic inflammatory activity and the course of both acute phase and post-COVID-19 syndrome, we conducted a literature review using the National Library of Medicine databases. Considering the significance of markers in predicting the risk of worsening the acute infection severity, we analyzed their interaction with the possibility of chronic postinfectious inflammation development, responsible for post-COVID-19 syndrome formation. Given the postinfectious asthenia syndrome pathogenesis, chronic low-intensity inflammation plays a central role in post-COVID-19 syndrome formation and manifests by persistent increase of interleukin-6, interleukin-1, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein. In addition, high neutrophil/lymphocyte ratio and high fibrinogen may be considered as long COVID predictors.

Keywords: coronavirus disease, post-COVID syndrome, low-grade inflammation, neutrophil/lymphocyte ratio, C-reactive protein, interleukin 6, procalcitonin

For citation: Shchukina E.V., Shesterina Yu. B., Maylyan D.E., Cherkashchenko S.O., Pivnev B.A., Martynenko A.Yu., Mel'nikov A.Yu. 2023. The Role of Inflammation in Realizing the Risk of Severe Coronavirus Infection and Probability of Post-COVID-19 Syndrome Initiation. Challenges in Modern Medicine, 46 (2): 113–122 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-2-113-122

Введение

Пандемии разрушали общества и влияли на общественное здоровье на протяжении всей истории человечества. По состоянию на сентябрь 2022 года было зарегистрировано более 620 миллионов случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и более 6,5 миллионов смертей [Lazarus et al., 2022]. Помимо прямых последствий для здоровья, COVID-19 нарушил экономическую деятельность, социальные взаимодействия и политические процессы, затронул гражданские свободы и прервал образование на всех уровнях.

У определенного процента пациентов, перенесших COVID-19, различные клинические симптомы сохраняются в течение нескольких месяцев после разрешения острой инфекции, что известно как постковидный синдром (ПКС) или длительный COVID-19 [Игнатенко и др., 2022]. В целом было подсчитано, что от 10 % до 35 % выздоровевших лиц страдают длительным COVID-19. Затяжной COVID-19 превратился в хроническое заболевание, которое представляет значительную медицинскую, социальную и экономическую проблему [Lazarus et al., 2022]. Большое количество исследований, анализирующих острый период COVID-19, резко контрастирует с нехваткой данных о постковидном периоде. Как следствие, патофизиологические механизмы ПКС и факторы риска развития остаются гипотетическими. Их изучение и уточнение являются крайне необходимыми для разработки рациональных терапевтических стратегий [Schultheiß et al., 2022].

Таким образом, целью данного обзора стало определение значимости маркеров воспаления как в остром периоде COVID-19, так и их роль в инициации ПКС.

Материалы и методы

В базах данных National Library of Medicine и e-library по ключевым словам был проведен поиск среди англо- и русскоязычных работ, опубликованных в период с 2020 года по 2022 год.

Результаты и обсуждение

Биомаркеры воспаления в остром периоде COVID-19

Исследования показывают, что у пациентов, имеющих тяжелое течение заболевания и находящихся в отделении интенсивной терапии, повышены многочисленные маркеры воспаления по сравнению с пациентами с более легким течением. Эти маркеры включают количество лейкоцитов, соотношение нейтрофилов к лейкоцитам, уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и прокальцитонина (ПКТ) [Ji et al., 2020].

Соотношение количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) определяется как показатель, полученный при делении абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов. Данный маркер является довольно простым для клинического применения, позволяющим прогнозировать риск:

- развития летального исхода;
- прогрессирования заболевания к тяжелому течению;
- потребности в интубации и количества дней интубации;
- госпитализации в отделение интенсивной терапии и длительности пребывания в стационаре.

В ряде исследований сообщалось о прогностическом значении NLR для оценки тяжести заболевания, а также смертности от COVID-19. Более высокие уровни NLR наблюдались у пациентов с тяжелым течением по сравнению с нетяжелым (ОШ 2,80; 95 % ДИ: 2,12–3,48; $p < 0,001$) [Chan, Rout, 2020]. По результатам исследования [Liu et al., 2020] было установлено, что увеличение NLR на каждую единицу приводило к увеличению смертности у пациентов с COVID-19 на 8 %. Таким образом, NLR может быть использован в качестве независимого прогностического маркера тяжести заболевания при COVID-19.

С-реактивный белок (СРБ) – это белок плазмы, вырабатываемый печенью и индуцируемый различными медиаторами воспаления, такими как IL-6. Несмотря на низкую специфичность, этот показатель острой фазы клинически используется в качестве биомаркера различных воспалительных состояний.

Определение СРБ при COVID-19 было освещено в ретроспективном одноцентровом исследовании в Ухане (Китай) [Qin et al., 2020], где у большинства пациентов с тяжелым течением были выявлены его значительно более высокие уровни по сравнению с нетяжелыми пациентами (57,9 мг/л против 33,2 мг/л, $p < 0,001$). В другом исследовании [Li et al., 2020] указывают, что уровень СРБ у нетяжелых пациентов составил $33,2 \pm 32,2$ мг/л, что было значительно ($p = 0,001$) ниже, чем в группе тяжелого ($66,0 \pm 44,9$ мг/л) и крайне тяжелого течения ($97,4 \pm 58,6$ мг/л). Повышенный уровень СРБ был связан с увеличением риска летального исхода в 1,8 раз (ОР 1,84; 95 % ДИ: 1,45–2,33; $p < 0,001$) и тяжести течения COVID-19 практически на 50 % (ОР 1,41; 95 % ДИ; $p < 0,001$) [Huang et al., 2020].

Согласно данным, полученным в нашем центре у небольшой когорты людей ($n = 100$), повышение уровня СРБ более 62,0 мг/л у лиц с тяжелым и крайне тяжелым течением увеличивало риск летального исхода по сравнению с группой нетяжелого течения (ОР 4,57; 95 % ДИ: 2,23–9,37; $p < 0,0001$).

Ферритин является одним из маркеров, которые косвенно могут свидетельствовать о выраженности системного воспаления. Показатель является важным в оценке тяжести COVID-19



и прогнозировании риска летального исхода, хотя данные о его влиянии ограничены и описаны только в небольших когортных исследованиях. Пациенты с комбинированным неблагоприятным исходом имели более высокий уровень ферритина (ОШ 0,90; 95 % ДИ: 0,64–1,15; $p < 0,0001$) в исследованиях [Huang et al., 2020]. Результаты анализа подгрупп показали, что уровень ферритина был выше у умерших пациентов (ОШ 0,96; 95 % ДИ: 0,78–1,13; $p < 0,00001$) и пациентов с тяжелым течением COVID-19 (ОШ 0,97; 95 % ДИ: 0,43–1,50; $p < 0,004$).

Результаты анализа подгрупп в нашем исследовании показали, что высокие уровни ферритина имели место у лиц с тяжелым течением COVID-19 (ОР 3,3; 95 % ДИ: 1,83–5,95; $p < 0,0001$).

Интерлейкин-6 (IL-6) на ранней стадии инфекционного воспаления быстро вырабатывается моноцитами и макрофагами. Выработка цитокина приводит к плейотропным эффектам на приобретенный компонент иммунитета (В- и Т-лимфоциты), а также на врожденную иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги и естественные киллеры), что, в свою очередь, способствует высвобождению новой порции IL-6. Увеличение его синтеза вызывает апоптоз лимфоцитов и уменьшение их количества, что сопровождается лимфопенией у пациентов с COVID-19, нарушая NLR [Iwasaki et al., 2021].

Ряд исследований продемонстрировали прогностическую значимость IL-6 в оценке тяжести течения COVID-19. Так, в исследовании [Chen et al., 2020] уровень IL-6 составил у нетяжелых пациентов 34 ± 7 пг/мл против 72 ± 12 пг/мл у тяжелых ($p < 0,0001$). Таким образом, можно утверждать, что повышенная экспрессия IL-6 ассоциируется с тяжелым течением COVID-19. Согласно исследованию [Liu et al., 2020], повышенные уровни IL-6 коррелировали с тяжелым течением: при легком течении определялся уровень 2,4 [2,1–2,9] пг/мл против 36,5 [30,8–42] пг/мл у лиц с тяжелым ($p < 0,0001$).

При этом у пациентов нашего центра при уровнях IL-6 $> 29,8$ пг/мл увеличивались риски летального исхода (ОР 2,11; 95 % ДИ: 1,41–3,15; $p = 0,0003$).

Уровни **прокальцитонина (ПКТ)** значительно повышаются при бактериальных инфекциях, активно поддерживаемых повышенными концентрациями IL-1, ФНО- α и IL-6. Тем не менее синтез этого биомаркера ингибируется интерфероном- γ , концентрация которого увеличивается во время вирусных инфекций. Поэтому неудивительно, что уровень ПКТ остается в пределах референсных значений у пациентов с неосложненной инфекцией SARS-CoV-2, при этом его существенное повышение будет отражать бактериальную ко-инфекцию, что способствует усугублению клинической картины [Kotula et al., 2018].

Было показано [Pink et al., 2021], что измерение ПКТ и СРБ при поступлении и в течение заболевания у пациентов с COVID-19 важно для выявления вторичных бактериальных инфекций и назначения антибактериальной терапии. Из 99 стационарных пациентов с COVID-19 у 32 во время госпитализации выявлялась вторичная бактериальная инфекция. У таких пациентов по сравнению с теми, у кого отсутствовала бактериальная ко-инфекция, были более высокие уровни ПКТ (0,4 нг/мл против 0,1 нг/мл; $p = 0,016$) и СРБ (131 мг/л против 73 мг/л; $p = 0,001$) при поступлении и во время пребывания в стационаре (2,9 нг/мл против 0,1 нг/мл; $p < 0,001$ соответственно 293 мг/мл против 94 мг/мл; $p = 0,001$).

Ретроспективное исследование [Su et al., 2020] показало, что ПКТ является фактором риска смерти в больнице от COVID-19 (ОР 6,35; 95 % ДИ: 1,39–28,88; $p = 0,001$). Однако стоит отметить, что ПКТ рассматривался как важный фактор риска тяжести COVID-19 на основе однофакторного анализа, что не согласуется с данными, основанными на многомерном анализе после корректировки на смешивающие факторы (ОР 1,05; 95 % ДИ: 0,96–1,15; $p = 0,001$) [Keski, 2021].

Повышение уровней ПКТ среди пациентов нашего центра также было сопряжено с присоединением бактериальной ко-инфекции, при этом усугубляло течение COVID-19 и увеличивало риски летального исхода (ОР 2,45; 95 % ДИ: 1,37–4,38; $p = 0,0025$).

Значимость биомаркеров воспаления в развитии постковидного синдрома

Развитие хронических неспецифических симптомов, включая общую слабость, головную боль, головокружение, постуральную гипотензию, тахикардию и т. д., может сопровождать пациентов, которые перенесли острое инфекционное заболевание. Данное состояние выделено в отдельную гетерогенную нозологию, такую как синдром постинфекционной астении [Anderson, Maes, 2020]. Центральную роль в развитии данной патологии играет нарушение регуляции метаболических процессов в центральных нервных структурах, что сопровождается сохранением хронического системного воспаления после элиминации патогена. Более 30 % пациентов, которые перенесли COVID-19, отмечают похожие симптомы на протяжении 12 недель и более от острой инфекции, что определено как ПКС. Наиболее часто сообщаемыми симптомами ПКС являются усталость, одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, потеря вкуса и обоняния, а также нейрофизиологические проявления, включая расстройства сна и отсутствие концентрации внимания [Игнатенко и др., 2022].

Женский пол был независимо связан с длительным COVID при многофакторном анализе по сравнению с мужчинами (ОШ 3,3; 95 % ДИ: 1,8–6,2; $p < 0,0001$) [Bai et al., 2022]. Было высказано предположение [Ganesh et al., 2021], что после острого COVID-19 и у предрасположенных женщин может активироваться вялотекущая и непрерывная воспалительная реакция – воспаление низкой интенсивности (low-grade inflammation, LGI), которое приводит к окислительному стрессу и вызывает повреждение тканей. Наличие более высоких уровней воспалительных маркеров у лиц с ПКС может свидетельствовать о лежащем в его основе LGI.

Согласно некоторым исследованиям [Ganesh et al., 2021], у части женщин определялось статистически значимое повышение уровня IL-6 (69 % против 39 % у мужчин; $p = 0,04$), в то время как не было статистически значимых различий в повышении СОЭ (18 % у женщин против 26 % у мужчин; $p > 0,05$) и СРБ (15 % у женщин против 21 % у мужчин, $p > 0,05$) между полами.

Дойков и др. [Doikov et al., 2021] проанализировали 96 белков, связанных с иммунным ответом, у субъектов с положительным тестом на SARS-CoV-2 и сравнили их профили масс-спектрометрии с профилями аналогичного отрицательного контроля. Они заметили, что у тех, кто страдал от COVID-19, через 40 дней после заражения наблюдалось значительное повышение биомаркеров, участвующих в воспалении, таких как митохондриальный белок PRDX3 или цитозольный белок NDRG1, что, возможно, ассоциировано с продолжающейся гиперпродукцией цитокинов.

Повышение уровней цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и ФНО- α , совместимо с двумя из наиболее обсуждаемых в настоящее время гипотез об иммунном патогенезе ПКС [Schultheiß et al., 2022].

Первая гипотеза представляет собой непрерывный иммунный ответ против персистирующего вируса или вирусных антигенов, что подкреплено обнаружением иммуногенных вирусных частиц во многих тканях, включая дыхательные пути, почки, головной мозг, желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистую систему через несколько месяцев после заражения и повышенными уровнями высокоактивированных CD38⁺ HLA-DR⁺ миелоидные клетки CD14⁺ CD16⁺ моноциты, которые также содержат персистирующие белки S1 у пациентов с ПКС, а также плазмцитоподобные дендритные клетки и несколько интерферонов в крови пациентов с ПКС. Кроме того, сообщалось об увеличении количества клонотипов CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2 при ПКС [Queiroz et al., 2022]. С этой точки зрения IL-1 β , IL-6 и ФНО- α можно легко интерпретировать как медиаторы продолжающегося иммунного ответа, направленного против SARS-CoV-2.

Вторая гипотеза представлена концепцией хронического перепрограммирования иммунных клеток, которая предполагает, что фаза неконтролируемого гипервоспаления при остром COVID-19 переходит в состояние персистирующей активности иммунных клеток, которое вызывает ПКС. В соответствии с этой моделью может наблюдаться повышение уровней IL-1 β , IL-6 и ФНО- α в постострой фазе заболевания. Есть предположе-



ние, что острое провоспалительное перепрограммирование долгоживущих макрофагов легких или их предшественников может привести к порочному кругу: продукции макрофагами цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , которые, в свою очередь, оказывают хроническое воздействие на макрофагальную систему [Queiroz et al., 2022, Schultheiß et al., 2022].

По данным одного из исследований [Peluso et al., 2021], те, у кого развился ПКС, в раннем периоде (<90 дней) продемонстрировали значительно более высокие уровни ФНО- α (ОШ 1,14; 95 % ДИ: 1,01–1,28; $p=0,028$) и ИЛ-10 (ОШ 1,28; 95 % ДИ: 1,01–1,62; $p=0,038$). Средний уровень ИЛ-6 во время раннего выздоровления был в среднем на 29 % (95 % ДИ: 0,98–1,70; $p=0,07$) выше у пациентов с ПКС, хотя разница не достигала статистической значимости. В позднем восстановительном периоде (>90 дней) средний уровень ИЛ-6 был на 44 % (95 % ДИ: 1,11–1,86; $p=0,0005$) выше среди пациентов с ПКС. Никакие другие маркеры не отличались между группами.

Что касается острофазовых показателей, то в исследовании [Maamar et al., 2022] количество нейтрофилов, NLR, СРБ и фибриноген показали наилучшую корреляцию с симптомами ПКС. Уровни фибриногена были выше при персистирующей миалгии (510 ± 82 мг/дл против 394 ± 87 мг/дл; $p=0,013$). Аносмия, агевзия и утомляемость были связаны с более высоким числом нейтрофилов и отличались по гендерному признаку. При многофакторном анализе у женщин с числом нейтрофилов выше медианы или с уровнем фибриногена, или NLR в самом высоком терциле риск ПКС был повышен в 4–5 раз. У мужчин с СРБ в диапазоне 0,3–1,0 мг/дл, или уровнем фибриногена, или числом нейтрофилов в самом высоком терциле риск ПКС был повышен в 10–17 раз.

Фибриноген, а также СРБ тесно связаны с активацией ИЛ-6, поэтому более высокие уровни фибриногена могут отражать события, вызванные выработкой ИЛ-6 [Maamar et al., 2022].

Согласно некоторым исследованиям [Li et al., 2022], уровни СРБ возвращаются к норме только через два года после заражения. Сохранение более высокого уровня СРБ имеет положительные ассоциации с наличием сопутствующих заболеваний (ОШ 2,89; 95 % ДИ: 1,27–6,75; $p=0,0121$) [Keefe et al., 2022].

Таким образом, маркеры системного воспалительного ответа, которые имеют высокую прогностическую ценность в острую фазу COVID-19, определяя риск тяжелого течения заболевания и риск летального исхода, сохраняют свою высокую предсказательную значимость относительно развития ПКС. В то же время остаются ограниченными данные об участии LGI и хронического высвобождения медиаторов воспаления в поражении систем органов, включая сердечно-сосудистую, нервную и другие, и их роли в сохранении симптоматики в постостром периоде.

Выводы

Воспалительный процесс при COVID-19 развивается и поддерживается не только в остром, но и в постковидном периоде. Определение маркеров воспаления, таких как NLR, СРБ, ферритин, прокальцитонин, уровни цитокинов и фибриногена, играет важную роль в оценке тяжести и прогнозировании исходов COVID-19, а также в развитии ПКС. В основе патогенеза ПКС лежит LGI, что подтверждается определением в крови повышенных уровней интерлейкина-6, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α и С-реактивного белка. Показатели NLR, СРБ могут использоваться в качестве независимых прогностических маркеров тяжести заболевания и его исхода при остром COVID-19. Определение ПКС важно только в остром COVID-19. Сохранение повышенного уровня СРБ спустя 12 недель и более повышает риск развития ПКС у мужчин в 10–17 раз. Наряду с СРБ положительно коррелирует с ПКС и фибриноген. Определение цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α необходимо для оценки тяжести заболевания COVID-19, прогнозирования его исходов, риска возникновения ПКС.

Таким образом, маркеры системного воспалительного процесса, которые имеют высокую прогностическую ценность в острую фазу COVID-19, также могут обеспечивать высо-

кую предсказательную значимость относительно развития ПКС. В дальнейшем необходимо проведение многофакторных анализов для определения иммунных предикторов ПКС.

Список литературы

- Игнатенко Г.А., Домашенко О.Н., Гридасов В.А., Слюсарь Е.А., Скорик Е.Б., Гончарук Е.А. 2022. Long COVID: актуальность проблемы. Университетская клиника. 3 (44): 61–66.
- Anderson G., Maes M. 2020. Mitochondria and immunity in chronic fatigue syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 103: 109976. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.109976
- Bai F., Tomasoni D., Falcinella C., Barbanotti D., Castoldi R., Mulè G., Augello M., Mondatore D., Allegrini M., Cona A., Tesoro D., Tagliaferri G., Viganò O., Suardi E., Tincati C., Beringheli T., Varisco B., Battistini C.L., Piscopo K., Vegni E., Tavelli A., Terzoni S., Marchetti G., Monforte A.D. 2022. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 28 (4): 611. e9-611.e16. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
- Chan A.S., Rout A. 2020. Use of Neutrophil-To-Lymphocyte and Platelet-To-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J. Clin. Med. Res.* 12 (7): 448–53. doi: 10.14740/jocmr4240
- Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., Deng Y., Wei S. 2020. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 43 (0): E005. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
- Doykov I., Hällqvist J., Gilmour K.C., Grandjean L., Mills K., Heywood W.E. 2021. 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res*. 9:1349. doi: 10.12688/f1000research.27287.2.
- Ganesh R., Grach S.L., Ghosh A.K., Bierle D.M., Salonen B.R., Collins N.M., Joshi A.Y., Boeder N.D. Jr, Anstine C.V., Mueller M.R., Wight E.C., Croghan I.T., Badley A.D., Carter R.E., Hurt R.T. 2022. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo. Clin. Proc.* 97 (3): 454–464. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.
- Huang I., Pranata R., Lim M.A., Oehadian A., Alisjahbana B. 2020. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 14: 1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
- Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K., Ma D. 2021. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. 44 (1): 13–34. doi: 10.1007/s10753-020-01337-3.
- Ji P., Zhu J., Zhong Z., Li H., Pang J., Li B., Zhang J. 2020. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 99 (47): e23315. doi: 10.1097/MD.00000000000023315
- Keefe J.A., Avadhanula V., Nicholson E.G., Devaraj S., Piedra P.A., Bozkurt B., Wehrens X.H.T. 2022. Abnormalities in cardiac and inflammatory biomarkers in ambulatory subjects after COVID-19 infection. *Int. J. Cardiol. Heart. Vasc.* 43: 101144. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101144.
- Keski H. 2021. Hematological and inflammatory parameters to predict the prognosis in COVID-19. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2: 1–9. doi: 10.1007/s12288-021-01407-y.
- Kotula J.J. 3rd, Moore W.S. 2nd, Chopra A., Cies J.J. 2018. Association of Procalcitonin Value and Bacterial Coinfections in Pediatric Patients with Viral Lower Respiratory Tract Infections Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 23 (6): 466–472. doi: 10.5863/1551-6776-23.6.466.
- Lazarus J.V., Romero D., Kopka C.J. et al. 2022. A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat. *Nature* 611, 332–345. doi.org/10.1038/s41586-022-05398-2
- Li D., Liao X., Liu Z., Ma Z., Dong J., Zheng G., Zi M., Wang F., He Q., Li G., Zhang Z., Liu L. 2022. Healthy outcomes of patients with COVID-19 two years after the infection: a prospective cohort study. *Emerg Microbes Infect.* 11 (1): 2680–2688. doi: 10.1080/22221751.2022.2133639.
- Li H., Xiang X., Ren H., Xu L., Zhao L., Chen X., Long H., Wang Q., Wu Q. 2020. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J. Infect.* 80 (6): 646–655. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.035.
- Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J., Cheng J., Zhang X., Zhao Y., Xia Z., Zhang L., Wu G., Yi J. 2020. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med*. 12 (7): e12421. doi: 10.15252/emmm.202012421.
- Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H., Luo M., Chen L., Zhao Y. 2020. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio as an Independent Risk Factor for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Infect.* 81 (1): e6–12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002



- Maamar M., Artime A., Pariente E. et al. 2022. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 38 (6): 901–909. doi:10.1080/03007995.2022.2042991
- Michael J. Peluso, Scott Lu, Alex F. Tang, Matthew S. Durstenfeld, Hsi-en Ho, Sarah A. Goldberg, Carrie A. Forman, Sadie E. Munter, Rebecca Hoh, Viva Tai, Ahmed Chenna, Brandon C. Yee, John W. Winslow, Christos J. Petropoulos, Bryan Greenhouse, Peter W. Hunt, Priscilla Y. Hsue, Jeffrey N. Martin, J. Daniel Kelly, David V. Glidden, Steven G. Deeks, Timothy J. Henrich. 2021. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals with Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 224 (11): 1839–1848. doi:10.1093/infdis/jiab490
- Pink I., Raupach D., Fuge J., Vonberg R.P., Hoepfer M.M., Welte T., Rademacher J. 2021. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection.* 49 (5): 935–943. doi: 10.1007/s15010-021-01615-8.
- Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian DS. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 71 (15): 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- Queiroz M.A.F., Neves P.F.M.D., Lima S.S., et.al. 2022. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol.* 12: 922422. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.
- Schultheiß C., Willscher E., Paschold L., Gottschick C., Klee B., Henkes S.S., Bosurgi L., Dutzmann J., Sedding D., Frese T., Girndt M., Höll J.I., Gekle M., Mikolajczyk R., Binder M. 2022. The IL-1β, IL-6 and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell. Rep. Med.* 3 (6): 100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.
- Su W., Qiu Z., Zhou L., Hou J., Wang Y., Huang F., Zhang Y., Jia Y., Zhou J., Liu D., Xia Z., Xia Z.Y., Lei S. 2020. Sex differences in clinical characteristics and risk factors for mortality among severe patients with COVID-19: A retrospective study. *Aging.* 12: 18833–18843. doi: 10.18632/aging.103793.

References

- Ignatenko G.A., Domashenko O.N., Gridasov V.A., Slyusar E.A., Skorik E.B., Goncharuk E.A. 2022. Long COVID: aktual'nost' problemy [Long COVID: the urgency of the problem]. *Universitetskaya klinika.* 3 (44): 61–66.
- Anderson G., Maes M. 2020. Mitochondria and immunity in chronic fatigue syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 103: 109976. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.109976
- Bai F., Tomasoni D., Falcinella C., Barbanotti D., Castoldi R., Mulè G., Augello M., Mondatore D., Allegrini M., Cona A., Tesoro D., Tagliaferri G., Viganò O., Suardi E., Tincati C., Beringheli T., Varisco B., Battistini C.L., Piscopo K., Vegni E., Tavelli A., Terzoni S., Marchetti G., Monforte A.D. 2022. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 28 (4): 611. e9-611.e16. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
- Chan A.S., Rout A. 2020. Use of Neutrophil-To-Lymphocyte and Platelet-To-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J. Clin. Med. Res.* 12 (7): 448–53. doi: 10.14740/jocmr4240
- Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., Deng Y., Wei S. 2020. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 43 (0): E005. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
- Doykov I., Hällqvist J., Gilmour K.C., Grandjean L., Mills K., Heywood W.E. 2021. 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res.* 9:1349. doi: 10.12688/f1000research.27287.2.
- Ganesh R., Grach S.L., Ghosh A.K., Bierle D.M., Salonen B.R., Collins N.M., Joshi A.Y., Boeder N.D. Jr, Anstine C.V., Mueller M.R., Wight E.C., Croghan I.T., Badley A.D., Carter R.E., Hurt R.T. 2022. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo. Clin. Proc.* 97 (3): 454–464. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.
- Huang I., Pranata R., Lim M.A., Oehadian A., Alisjahbana B. 2020. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 14: 1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.

- Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K., Ma D. 2021. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. 44 (1): 13–34. doi: 10.1007/s10753-020-01337-3.
- Ji P., Zhu J., Zhong Z., Li H., Pang J., Li B., Zhang J. 2020. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 99 (47): e23315. doi: 10.1097/MD.00000000000023315
- Keefe J.A., Avadhanula V., Nicholson E.G., Devaraj S., Piedra P.A., Bozkurt B., Wehrens X.H.T. 2022. Abnormalities in cardiac and inflammatory biomarkers in ambulatory subjects after COVID-19 infection. *Int. J. Cardiol. Heart. Vasc.* 43: 101144. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101144.
- Keski H. 2021. Hematological and inflammatory parameters to predict the prognosis in COVID-19. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2: 1–9. doi: 10.1007/s12288-021-01407-y.
- Kotula J.J. 3rd, Moore W.S. 2nd, Chopra A., Cies J.J. 2018. Association of Procalcitonin Value and Bacterial Coinfections in Pediatric Patients with Viral Lower Respiratory Tract Infections Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 23 (6): 466–472. doi: 10.5863/1551-6776-23.6.466.
- Lazarus J.V., Romero D., Kopka C.J. et al. 2022. A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat. *Nature* 611, 332–345. doi.org/10.1038/s41586-022-05398-2
- Li D., Liao X., Liu Z., Ma Z., Dong J., Zheng G., Zi M., Wang F., He Q., Li G., Zhang Z., Liu L. 2022. Healthy outcomes of patients with COVID-19 two years after the infection: a prospective cohort study. *Emerg Microbes Infect.* 11 (1): 2680–2688. doi: 10.1080/22221751.2022.2133639.
- Li H., Xiang X., Ren H., Xu L., Zhao L., Chen X., Long H., Wang Q., Wu Q. 2020. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J. Infect.* 80 (6): 646–655. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.035.
- Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J., Cheng J., Zhang X., Zhao Y., Xia Z., Zhang L., Wu G., Yi J. 2020. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.* 12 (7): e12421. doi: 10.15252/emmm.202012421.
- Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H., Luo M., Chen L., Zhao Y. 2020. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio as an Independent Risk Factor for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Infect.* 81 (1): e6–12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
- Maamar M., Artime A., Pariente E. et al. 2022. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 38 (6): 901–909. doi:10.1080/03007995.2022.2042991
- Michael J. Peluso, Scott Lu, Alex F. Tang, Matthew S. Durstenfeld, Hsi-en Ho, Sarah A. Goldberg, Carrie A. Forman, Sadie E. Munter, Rebecca Hoh, Viva Tai, Ahmed Chenna, Brandon C. Yee, John W. Winslow, Christos J. Petropoulos, Bryan Greenhouse, Peter W. Hunt, Priscilla Y. Hsue, Jeffrey N. Martin, J. Daniel Kelly, David V. Glidden, Steven G. Deeks, Timothy J. Henrich. 2021. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals with Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 224 (11): 1839–1848. doi:10.1093/infdis/jiab490
- Pink I., Raupach D., Fuge J., Vonberg R.P., Hoepfer M.M., Welte T., Rademacher J. 2021. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection*. 49 (5): 935–943. doi: 10.1007/s15010-021-01615-8.
- Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 71 (15): 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- Queiroz M.A.F., Neves P.F.M.D., Lima S.S., et al. 2022. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol.* 12: 922422. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.
- Schultheiß C., Willscher E., Paschold L., Gottschick C., Klee B., Henkes S.S., Bosurgi L., Dutzmann J., Sedding D., Frese T., Girndt M., Höll J.I., Gekle M., Mikolajczyk R., Binder M. 2022. The IL-1 β , IL-6 and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell. Rep. Med.* 3 (6): 100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.
- Su W., Qiu Z., Zhou L., Hou J., Wang Y., Huang F., Zhang Y., Jia Y., Zhou J., Liu D., Xia Z., Xia Z.Y., Lei S. 2020. Sex differences in clinical characteristics and risk factors for mortality among severe patients with COVID-19: A retrospective study. *Aging*. 12: 18833–18843. doi: 10.18632/aging.103793.



Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.
Conflict of interests: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 03.04.2023
Поступила после рецензирования 17.05.2023
Принята к публикации 24.05.2023

Received 03.04.2023
Revised 17.05.2023
Accepted 24.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ


Щукина Елена Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия

 [ORCID: 0000-0002-9022-6155](https://orcid.org/0000-0002-9022-6155)

Шестерина Юлия Борисовна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия

 [ORCID: 0000-0001-8877-0066](https://orcid.org/0000-0001-8877-0066)

Майлян Давид Эдуардович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия

 [ORCID: 0000-0003-4428-022X](https://orcid.org/0000-0003-4428-022X)

Черкащенко Светлана Олеговна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия

 [ORCID: 0009-0004-8955-5949](https://orcid.org/0009-0004-8955-5949)

Пивнев Борис Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия

 [ORCID: 0009-0008-0864-8289](https://orcid.org/0009-0008-0864-8289)

Мартыненко Анастасия Юрьевна, студентка VI курса ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия

 [ORCID: 0009-0008-4795-6903](https://orcid.org/0009-0008-4795-6903)

Мельников Александр Юрьевич, кандидат медицинских наук, главный врач Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка, ДНР, Россия

 [ORCID: 0009-0007-1940-2244](https://orcid.org/0009-0007-1940-2244)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Shchukina, MD in Medicine, associate professor, Head of Department of internal diseases № 1 of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR, Russia

Yuliya B. Shesterina, assistant of the Department of internal diseases № 1 of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR, Russia

David E. Mailyan, PhD in Medicine, associate professor of the Department of internal diseases № 1 of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR, Russia

Svetlana O. Cherkashchenko, assistant of the Department of internal diseases № 1 of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR, Russia

Boris A. Pivnev, PhD in Medicine, associate professor of the Department of internal diseases № 1 of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR, Russia

Anastasiya Yu. Martynenko, 6th student of the M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR, Russia

Aleksandr Yu. Mel'nikov, PhD in Medicine, Head of Donetsk central state hospital 3, Donetsk, DPR, Russia