

## НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

### Immune system disturbances after a new coronavirus infection COVID-19

T.V. Glazanova, E.R. Shilova

Russian Research institute of hematology and transfusiology, Saint-Petersburg, Russian Federation

#### Резюме

За время пандемии появилось большое число работ, посвященных COVID-инфекции, позволивших достаточно глубоко понять патогенетические особенности течения заболевания, накопить значительный клинический опыт. Однако остаётся открытым вопрос о степени участия гуморального и клеточного (прежде всего, Т-клеточного звена) иммунитета в механизмах иммунной защиты и невосприимчивости к инфицированию вирусом, особенностях иммунного ответа отдельных лиц. Постковидный синдром в настоящее время является самостоятельным диагнозом и включен в Международную классификацию болезней МКБ-10, но отдаленные последствия воздействия вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему еще недостаточно хорошо установлены. При этом длительно поддерживаемая повышенная активность иммунной системы может способствовать развитию аутоиммунных реакций и осложнений. В обзоре литературы приводятся результаты исследований, главным образом, посвященных проблемам нарушений в системе иммунитета после перенесенной инфекции COVID. Описаны особенности изменений в субпопуляциях Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, их функциональных свойств, системы комплемента и других факторов гуморального иммунитета, а также продукции ряда ключевых цитокинов. Подробно представлены данные об иммунологических нарушениях при постковидном синдроме и в периоде реконвалесценции. Так как COVID-19 является инфекцией, оказывающей значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз, то особое внимание уделяется категории лиц с повышенным риском развития тяжелых осложнений. В числе последних – пожилые больные, пациенты, страдающие сахарным диабетом, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, в особенности опухолевыми заболеваниями кроветворной и лимфоидной тканей, такими как хронический лимфолейкоз, лимфома, множественная миелома. В обзоре уделено отдельное внимание особенностям течения COVID-19 и реакции иммунной системы на вакцинацию у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Расшифровка значимости отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета у пациентов, перенесших COVID-19, является важным вопросом при создании эффективных вакцин и совершенствовании методов терапии.

#### Abstract

During the pandemic, a large number of works devoted to COVID infection have appeared, which have made it possible to understand the pathogenetic features of the disease and to accumulate significant clinical experience. However, the question remains about the degree of participation of humoral and cellular (primarily T-cell) immunity in the mechanisms of immune defense and resistance to COVID-19, the individual features of the immune response in different subjects. Post-COVID syndrome is currently a separate diagnosis included in the ICD-10 International Classification of Diseases, but the long-term effects of the SARS-CoV-2 on the immune system are not yet well established. At the same time, a long-term increased activity of the immune system can contribute to the development of autoimmune reactions. The review of the literature presents the results of studies, mainly devoted to immune system disorders after COVID infection. The changes in subpopulations of T-lymphocytes, B-lymphocytes, their functional properties, the complement system and other factors of humoral immunity, as well as the production of a number of cytokines are described. Data on immune disorders in post-COVID syndrome and during the convalescence period are presented in detail. Since COVID-19 is an infection that has a significant impact on the hematopoietic system and hemostasis, special attention is paid to the category of subjects with an increased risk of severe complications. Among the latter are elderly patients, persons suffering from diabetes mellitus, oncological and oncohematological patients, in particular, with hematopoietic and lymphoid tissue neoplasia, such as chronic lymphocytic leukemia, lymphoma, multiple myeloma. The review pays special attention to the peculiarities of the course of COVID-19 and the response of the immune system to vaccination in patients with oncohematological diseases. Deciphering the significance of individual links of cellular and humoral immunity in patients who have undergone COVID-19 is an important issue in creating effective vaccines and improving therapeutic methods.

**Ключевые слова:** COVID-19, клеточный иммунитет, постковидный синдром, онкогематологические заболевания.

## Введение

Пандемия COVID-19, начавшись в 2019 г. и идя на спад в большинстве регионов, все же продолжается до настоящего времени и, по всей видимости, SARS-CoV-2 не исчезнет из человеческой популяции. За время пандемии появилось большое число работ, посвященных COVID-инфекции, позволивших достаточно глубоко понять патогенетические особенности течения заболевания, накопить значительный клинический опыт, но остаются и нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения.

Как и в случае других вирусных инфекций, иммунный контроль над SARS-CoV-2 достигается за счет согласованного взаимодействия гуморального и клеточного иммунитета [1–3]. Однако при достаточно подробно изученном патогенезе заболевания остаётся открытым вопрос о степени участия гуморального и клеточного (прежде всего, Т-клеточного звена) иммунитета в механизмах иммунной защиты и невосприимчивости к инфицированию вирусом, особенностях иммунного ответа отдельных лиц.

Известно также, что в течение 6 и более месяцев после перенесенного заболевания могут наблюдаться проявления постковидного синдрома при сохранении дисбаланса в иммунологических показателях [4–6]. Постковидный синдром в настоящее время является самостоятельным диагнозом и включен в Международную классификацию болезней МКБ-10, а пациенты с постковидным синдромом нуждаются в его лечении. Если клинические постковидные проявления служат предметом активного изучения в последние годы, то отдаленные последствия воздействия вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему еще недостаточно хорошо установлены. При этом длительно поддерживаемая повышенная активность иммунной системы может способствовать развитию аутоиммунных реакций и осложнений.

В связи с вышесказанным актуальным является дальнейшее изучение особенностей состояния иммунной системы как в период заболевания, так и в постковидном и поствакцинальном периоде.

## Характеристики изменений в иммунной системе при COVID-19

Коронавирусная инфекция COVID-19 является острым заболеванием, вызываемым РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*, который, попадая в организм через дыхательные пути, первоначально взаимодей-

**Key words:** COVID-19, cell immunity, post-COVID syndrome, hematologic malignancies.

ствует с Толл-рецепторами (TLR) эпителиальных клеток бронхов, альвеол, кишечника, клеток сосудистого эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, а также с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2). Ключевым условием инфицирования SARS-CoV является связывание шиповидного белка вируса с рецепторами ACE2, имеющимися в большинстве тканей организма человека, включая мембраны пневмоцитов, энтероцитов, эндотелиальных клеток сосудов, гладкомышечных клеток в большинстве органов и даже в клетках коры и ствола головного мозга, гипоталамуса, следствием чего, вероятно, являются полиорганные поражения при инфекции COVID-19. Всё это приводит к разносторонним реакциям со стороны иммунной системы, при тяжелом течении – к образованию большого количества биологически активных веществ, так называемому «цитокиновому шторму», эндотелиальным васкулопатиям с микрокровоизлияниями и микротромбозами, дисрегуляцией свертывания крови, возникновению острого респираторного дистресс-синдрома. Поскольку развитие системного воспалительного ответа (цитокинового шторма, гипериммунных реакций) может вести к полиорганному поражению, существует мнение о том, что тяжесть течения COVID-19-инфекции обусловлена не столько самим вирусом, сколько гиперреактивностью иммунной системы [1, 2, 7].

Вопросу образования специфических антител к детерминантам SARS-CoV-2, отвечающих за противовирусный иммунитет, уделено достаточно большое внимание, и этот вопрос широко освещен в литературе. Однако в процессах противовирусной защиты важную роль играют не только антитела, но и факторы клеточного иммунитета. Для устранения начавшегося инфекционного процесса большое значение имеют Т-лимфоциты. Активированные Т-клетки-киллеры в ответ на SARS-CoV-2 обладают способностью предотвращать распространение вируса из верхних дыхательных путей. Следовательно, эффективность такого ответа будет определять тяжесть симптомов, вирусную нагрузку и скорость передачи инфекции. Предполагается, что развитие лейкопении и лимфопении является способом ускользания вируса от иммунного ответа хозяина [8, 9]. Показано, что инфекция COVID-19 приводит к истощению эффекторных Т-клеток, что отрицательно сказывается на их противовирусной защите от SARS-CoV-2, а функциональное истощение цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) коррелирует с прогрессирова-

нием заболевания [10, 11]. Эта утрата функции эффекторных Т-клеток происходит либо благодаря повышенной экспрессии ингибирующих рецепторов на поверхности Т-клеток из-за активности цитокинов, либо из-за снижения количества регуляторных Т-клеток. В то же время имеются данные о том, что истощение CD8+ Т-клеток в процессе развития инфекции SARS-CoV не влияло на клиренс или репликацию вируса, тогда как истощение CD4+ Т-клеток приводило к патологическим последствиям, представленным интерстициальным пневмонитом и задержкой клиренса инфекции из легких. Было обнаружено, что такое истощение CD4+ Т-клеток и задержка элиминации вируса из организма связаны со снижением выработки цитокинов, нейтрализующих антител и рекрутирования лимфоцитов в легочную ткань [12], что подчеркивает влияние COVID-19 на CD4+ Т-лимфоциты. Установлено, что общее количество NK и CD8+ Т-клеток у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 было заметно снижено. Функция NK и CD8+ Т-клеток была истощена при повышенной экспрессии CD94/NKG2A, ингибиторного рецептора, который распознает антигены класса HLA-E и экспрессируется на NK-клетках и субпопуляции Т-лимфоцитов. Важно отметить, что у выздоравливающих пациентов количество NK и CD8+ Т-клеток восстанавливалось на фоне сниженной экспрессии NKG2A. Эффективная терапия COVID-19 сопровождалась увеличением числа Т-клеток, ЦТЛ и NK-клеток [13].

Данными различных авторов было показано, что CD4+ Т-клетки формируют основную ось адаптивного иммунного ответа в отношении SARS-CoV-2 и способны дифференцироваться в несколько подтипов. Эти различные физиологические эффекторы позволяют CD4+ Т-клеткам выполнять различные роли в адаптивном иммунном ответе на SARS-CoV-2. О наличии классического противовирусного Th1-клеточного ответа при COVID-19 впервые сообщили еще в январе 2020 г., а в более поздних работах дополнительно описаны прямые противовирусные эффекты и профили экспрессии белков IFN- $\gamma$ , ФНО и ИЛ-2 [14, 15].

Вирус-специфические популяции Т-фолликулярных хелперных клеток (Tfh) участвуют в ряде функций, включая хелперную функцию в отношении В-клеток при инфекции SARS-CoV-2. Более высокие уровни циркулирующих клеток Tfh связаны с более легкой степенью тяжести заболевания SARS-CoV-2 и имеют решающее значение для стимуляции продукции В-клеток [15]. Однако связь между тяжестью заболевания, количеством клеток Tfh и титрами нейтрализующих антител сложна и до конца не изучена

Ключевыми эффекторами, продуцируемыми в ответ на ряд вирусных инфекций, являются

CD8+ Т-клетки, а их повышенные уровни в периферической крови коррелируют со снижением тяжести заболевания. Роль данных клеток заключается в усилении цитотоксичности за счет экспрессии таких молекул, как IFN- $\gamma$ , гранзим В, перфорин и CD107a. Подобно тому, как это показано для CD4+ Т-клеток, было продемонстрировано существование SARS-CoV-2-специфических циркулирующих CD8+ эффекторных Т-клеток, проявляющих иммунологическую память и перекрестную реактивность. В частности, описано наличие таких CD8+ Т-клеток уже через 1 день после появления симптомов, а также у 70% пациентов в периоде выздоровления [16].

У пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровым контролем наблюдается иммунный ответ в виде выработки широкого спектра воспалительных цитокинов с участием Th1, Th2, Th17, а также противовоспалительных цитокинов. Цитокины, хемокины и факторы роста, отличающие заболевание средней тяжести от тяжелого или критического или коррелирующие с показателями тяжести заболевания легких, по крайней мере, по данным одного из исследований, включают IL1 $\alpha$ , IL1-RA, MIP1 $\alpha$ , MCSF, GCSF, HGF, IL-6, IL10, IL7 и IP10 [17]. Уровень IP10 (CXCL10) также повышен при острых респираторных вирусных инфекциях, вызванных родственными коронавирусами SARS и MERS [18].

При тяжелой инфекции SARS-CoV необычная конверсия В-лимфоцитов в макрофагоподобные клетки приводит к неспособности гуморального и клеточного звена иммунной системы своевременно реагировать на нейтрализацию вирусной инфекции. В долгосрочной перспективе ответ В-клеток имеет решающее значение для развития надежной защиты хозяина от повторного заражения. Продолжительные исследования показали, что содержание В-клеток памяти, направленных против шиповидного белка SARS-CoV-2, увеличивается в интервале от 1 до 8 месяцев после инфицирования, и большинство из них представляют собой клетки, продуцирующие IgG, а меньшая часть – IgA [19].

Как и для большинства вирусов, ответ В-клеток на SARS-CoV-2 контролируется клетками Tfh и в итоге приводит к клональной пролиферации В-клеток с образованием субпопуляций плазмобластов для выработки специфических нейтрализующих антител. В-клеточный ответ на SARS-CoV-2 может происходить особенно быстро, во многих случаях без необходимости созревания аффинности, а в литературе имеются противоречивые сообщения относительно корреляции В-клеточного ответа с тяжестью заболевания [20].

Патогенные уровни иммунных комплексов (ИК) обычно наблюдаются при некоторых заболе-

ваниях, таких как сывороточная болезнь или вирусные заболевания, при которых сообщалось об отложении ИК и чрезмерных воспалительных реакциях. Участие ИК в патогенезе тяжелых случаев инфекции SARS-CoV-2 подтверждается поздним развитием цитокинового шторма, особенно эндотелиита и диссеминированного микрососудистого тромбоза, поражающего многие органы, включая сердце, головной мозг и почки [21, 22]. Белки комплемента связываются с эритроцитами, которые затем переносят ИК к фагоцитам в печени и селезенке. Роль и механизмы активации путей комплемента и свертывания крови в условиях инфекции SARS-CoV-2 противоречивы, но несомненны [2, 23]. Кроме того, было обнаружено, что при активации зависимых от IL-6 воспалительных иммунных реакций система комплемента влияет на гуморальный иммунитет, восприимчивость к заболеванию и клинический исход, связанные с инфекцией SARS-CoV-2. Так, активация белка комплемента C3 происходит на ранних этапах и способствует протромботическим и провоспалительным состояниям, кульминацией которых является поражение органов-мишеней, наблюдаемое при тяжелом течении COVID-19. При этом высокие уровни маркеров воспаления коррелировали с патологически низкими уровнями компонентов комплемента C3 и C4. Сделан вывод, что эти низкие уровни являются результатом чрезмерной активации каскада комплемента с последующим развитием легочного поражения, что в итоге приводило к снижению уровня C3 [24].

Имеются сообщения о том, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает типы иммунного ответа, которые связаны со значительным увеличением числа мегакариоцитов [25]. Ряд цитокинов, которые активируются при инфекции SARS-CoV-2, также влияют на мегакариопоэз. Одним из таких цитокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6), уровень которого повышен у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 [2, 26]. ИЛ-6, в свою очередь, повышает уровень тромбopoэтина (ТПО), основного фактора роста мегакариоцитов, ответственного за продукцию мегакариоцитов и тромбоцитов. При связывании со своим рецептором с-Mpl ТПО стимулирует продукцию клеток-предшественников мегакариоцитов в дополнение к ускорению их пролиферации. Ингибирование ТПО было связано с нейтрализацией тромбоза и предотвращением тромбоземболии, являющейся результатом повышения уровня ИЛ-6. Также было установлено, что у пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 наблюдается активация ИЛ-9 [27]. Повышенные уровни этого цитокина также вызывают усиление передачи сигналов пути JAK-STAT, что приводит к более высоким концентрациям мегакариоци-

тов [28]. Цитокины, активируемые при инфекции SARS-CoV-2 и приводящие к увеличению содержания мегакариоцитов, включают, помимо ИЛ-6 и ИЛ-9, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон-гамма (IFN $\gamma$ ) и IL-1b. Повышенные уровни ТПО и ИЛ-6 могут стимулировать передачу сигналов по пути JAK-STAT для увеличения выработки мегакариоцитов и тромбоцитов. С учетом повышенной стимуляции передачи сигналов JAK-STAT у пациентов с COVID-19, терапевтические стратегии для уменьшения клинических проявлений COVID-19 могут включать использование ингибиторов JAK [26].

### **Период реконвалесценции и постковидный синдром**

Одной из важнейших особенностей коронавирусной инфекции является полиорганность поражения, что во многом определяет долгосрочные последствия у значительной части пациентов с COVID-19 после выздоровления. Термин «Длительный COVID» (или «Long-COVID») начал широко использоваться с 2020 г. для описания различных симптомов, сохраняющихся либо проявляющихся через несколько недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2, независимо от вирусного статуса. Позже появилось официальное название PASC (post-acute sequelae of COVID-19). Сегодня это уже самостоятельный диагноз, включенный в Международную классификацию болезней МКБ 10 с шифром U09.9, — состояние после COVID-19 (Post-COVID-19 condition). Частота постковидного синдрома точно неизвестна, но большинство исследователей сходятся во мнении, что у каждого пятого человека есть симптомы, которые сохраняются через 5 недель, а у каждого десятого есть симптомы в течение 12 недель или дольше после острой стадии COVID-19 [29]. Данные наблюдений показали, что 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и в 2,3% случаев дольше [30]. Продолжаться такое состояние может 6, 12 месяцев, а у части наблюдаемых и больше года. Так, встречаются сведения, что более 70% людей, госпитализированных с коронавирусной болезнью, полностью не восстановились, и через 12 месяцев после выздоровления при этом отмечалась возможность длительного персистирования вируса в некоторых тканях [6, 34].

Пациенты с постковидным синдромом нуждаются в соответствующем лечении и реабилитации после перенесенного COVID-19, и современная система здравоохранения во многих странах предусматривает создание так называемых постковидных центров — отделений по лечению постковидного синдрома с целью оказания специали-

зированной помощи пациентам и сохранения качества жизни.

Предметом дискуссии является вопрос, связано ли наличие симптомов с персистенцией вируса или же вирус запускает внутренние механизмы повреждения органов и тканей, тем более что у большей части пациентов с синдромом продолжающегося COVID-19 результаты ПЦР-исследований отрицательны, что указывает на микробиологическое выздоровление. Вероятно, этиология Long-COVID носит многофакторный характер. Большую часть постковидных проявлений в настоящее время связывают не с активностью вируса, а с аутоиммунными реакциями в отношении центральной и автономной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и т.д. [4]. А длительное сохранение иммунного дисбаланса, по всей видимости, может служить предиктором остаточных поражений [5].

Отдаленные последствия COVID-19 (PASC) представляют собой медицински и социально значимую проблему. Однако количественные факторы риска для PASC и их биологических ассоциаций плохо изучены. Было проведено углубленное мультиомное пролонгированное исследование 309 пациентов с COVID-19 от первоначального диагноза до выздоровления (через 2–3 месяца), объединившее клинические данные и симптомы, о которых сообщают пациенты. Определили 4 основных фактора риска развития PASC на момент первоначальной диагностики COVID-19: диабет 2 типа, наличие в крови РНК вируса SARS-CoV-2, наличие в крови вируса Эпштейна – Барр и специфические аутоантитела. У пациентов с PASC желудочно-кишечного тракта специфичные для SARS-CoV-2 и CMV-специфические CD8+ Т-клетки продемонстрировали уникальную динамику во время выздоровления от COVID-19. Анализ иммунологических характеристик, ассоциированных с симптомами, выявил скоординированную поляризацию иммунитета на 4 подтипа, определяющих различную тяжесть заболевания в остром периоде и в периоде PASC. Обнаружено, что иммунологические ассоциации между факторами PASC со временем уменьшаются, что приводит к различному иммунному статусу у реконвалесцентов. Выявляемость большинства факторов PASC при диагностике COVID-19 подчеркивает важность ранних измерений параметров заболевания для понимания возникающих хронических состояний и предлагает стратегии лечения PASC [32].

Было показано, что у больных, перенесших коронавирусную инфекцию легкой и тяжелой степени, отмечаются значительные изменения состава циркулирующих иммунных клеток, которые сохраняются длительное время (не менее 3–9 месяцев после острой фазы заболевания)

и сходны с таковыми при аутоиммунных заболеваниях. Во-первых, это увеличение доли провоспалительных Т-хелперов 17 (Th17), циркулирующих в крови в течение длительного времени после заболевания, и снижение противовоспалительных Т-регуляторных клеток ( $T_{reg}$ ), сопровождающееся изменением баланса Th17/ $T_{reg}$  [33], что характерно для широкого спектра аутоиммунных заболеваний [34]. Во-вторых, наблюдался дисбаланс между субпопуляциями Т-фолликулярных хелперных (Tfh) клеток и регуляторных (Tfr) клеток [35], что также отмечается при аутоиммунных проявлениях, связанных с образованием аутоантител [36].

В-третьих, в периферической крови больных COVID-19 обнаружено повышенное количество короткоживущих высокодифференцированных CD8+ Т-лимфоцитов, сохраняющихся длительное время [5, 33], что свидетельствует о продолжающихся процессах дифференцировки и циркуляции этих клеток с выходом из лимфоидной ткани. Эти клетки, по-видимому, больше не связаны с элиминацией SARS-CoV-2 и его антигенов, но могут быть еще одним признаком развития аутоиммунной реакции. Отмечено увеличение доли зрелых эффекторных клеток с фенотипом CD45RA+CCR7– в периферической крови реконвалесцентов, а в случае CD8+ цитотоксических Т-клеток это также было связано с увеличением доли зрелых перфорин- и гранзим-экспрессирующих лимфоцитов, которые способны продуцировать TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  [37]. При этом наличие легочных осложнений было тесно связано с увеличением в циркуляции доли короткоживущих эффекторных CD27–CD62L–CD8+ Т-клеток, а также зрелых Т-клеток, способных продуцировать перфорин, гранзим В и IFN $\gamma$ . Отмечено также, что через 1,5–2,5 месяца после острой фазы COVID-19 в периферической крови выздоровевших пациентов сохранялся высокий уровень гранзим+CD8+ Т-лимфоцитов [38].

Приводятся экспериментальные доказательства того, что у лиц с бессимптомным течением инфекции SARS-CoV-2 развивается вирус-специфический Т-клеточный ответ, который по силе неотличим от такового у пациентов с симптомами, но более полноценен функционально, характеризуясь усиленной секрецией Т-хелперами 1 типа (Th1) цитокинов IFN $\gamma$  и IL-2, которая связана с пропорциональной и скоординированной продукцией провоспалительных (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. Обсуждается значение этих результатов для патологии и разработки вакцин [39].

Результаты исследования ответа Т-клеток периферической крови COVID-19 реконвалесцентов в отдаленные сроки (20–26 недель) показали, что экспрессия маркера активации PD-1 на CD4+

Т-клетках обследованной когорты сохранялась значительно сниженной по сравнению с таковой у здоровых доноров. Относительное содержание Tc2, Th2 и Th17 в когорте COVID-19 реконвалесцентов было сопоставимо с таковым у здоровых, но уровень Tc17 был выше. Также у COVID-19 реконвалесцентов было меньше Т-клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ , но больше Т-клеток, секретирующих IL-2. В целом, Т-клеточный ответ в когорте COVID-19 реконвалесцентов в отдаленном периоде претерпел как фенотипические, так и функциональные изменения. Однако после клинического выздоровления специфические для SARS-CoV-2 Т-клеточные формы ответа могут сохраняться по крайней мере в течение 6 месяцев, что может быть полезным в борьбе с повторным заражением [40].

Специфичные для SARS-CoV-2 Т-клетки памяти, вероятно, могут быть критически важными для долгосрочной иммунной защиты от COVID-19. Авторы сопоставили функциональный и фенотипический ландшафт специфичных для SARS-CoV-2 Т-клеточных реакций у неинфицированных лиц, членов семьи заболевших и лиц с острой инфекцией или COVID-19 в стадии выздоровления. Специфичные для острой фазы SARS-CoV-2 Т-клетки обладали фенотипом высокоактивированных цитотоксических клеток, который коррелировал с различными клиническими маркерами тяжести заболевания, в то время как специфичные для фазы выздоровления от инфекции SARS-CoV-2 Т-клетки были полифункциональными и демонстрировали фенотип клеток памяти. Важно отметить, что специфичные к SARS-CoV-2 Т-клетки были обнаружены у серонегативных членов семьи заболевших и выздоравливающих лиц с бессимптомным и легким COVID-19 в анамнезе. Данные показывают, что SARS-CoV-2 вызывает широко направленные реакции Т-клеток памяти, что в дальнейшем может препятствовать возникновению повторных эпизодов инфекции COVID-19 [41].

### Аутоиммунитет

Антигенная мимикрия SARS-CoV-2 с тканями человека привлекла внимание недавно. Было обнаружено, что несколько антигенов тканей хозяина проявляли сильную реактивность с антителами к SARS-CoV-2; это показало, что не только антигены легочной ткани, но и несколько других тканевых антигенов перекрестно реагировали с белками SARS-CoV-2 [42]. В частности, взаимосвязь между шипом SARS-CoV-2, ядерными белками и аутоиммунными белками-мишенями высветила возможность аутоиммунной реакции против тканей человека, приводящей к обширному повреждению органов, тканей и клеток, наблюдаемому при тяжелых инфекциях SARS-CoV-2. Чрезмерное реагирование потенциально может привести

к аутоиммунной реакции против белков и тканей хозяина, таких как легочные сурфактантные белки, соединительная ткань, дыхательная, пищеварительная, сердечно-сосудистая и нервная системы [43]. Стоит отметить, что недавнее исследование показало, что риск развития тяжелого COVID-19 среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями не имеет различий по сравнению с таковым у лиц без аутоиммунной патологии [44]. Это может быть связано с одновременным применением ими иммунодепрессантов, которые играют роль в модуляции цитокинового шторма в тяжелых случаях COVID-19.

### COVID-19 у отдельных категорий больных и онкогематологических пациентов

Перенесенная коронавирусная инфекция, наряду с проблемами, связанными непосредственно с воздействием вируса SARS-CoV-2 и его последствиями, способствует выявлению скрытых, клинически неманифестных проблем в организме. Так как COVID-19 является инфекцией, оказывающей значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз, то существуют категории лиц с повышенным риском развития тяжелых осложнений, в том числе пожилые больные, страдающие сахарным диабетом, онкологические и онкогематологические пациенты. Особенно это касается пациентов, имеющих опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной тканей, такие как хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфома, множественная миелома, острый лейкоз [45–47].

Существуют данные о том, что пожилой возраст является фактором повышенного риска смертности от COVID-19, а также инфекций, вызванных вирусами MERS-Cov и SARS, вирусом гриппа. Вероятной причиной этого могут быть некоторые возрастные хронические заболевания и/или более низкий уровень иммунитета. Кроме того, известно, что старение влияет на количественное содержание и функциональные особенности CD4 + Т-клеток, CD8 + Т-клеток, В-клеток [48]. Возрастное снижение клонового разнообразия Т-клеток и В-клеток связано с нарушением ответа на вирусные инфекции, такие как грипп, а избыточная продукция цитокинов Th2 может привести к формированию длительного провоспалительного иммунного ответа и, следовательно, возможно, способствовать ухудшению результатов лечения.

Женщины с коронавирусом имеют более низкие показатели госпитализации и смертности, чем мужчины [49]. Результаты метаанализа, выполненного Н. Peckham et al. [50], также показали, что мужской пол, по-видимому, является фактором риска смертности от COVID-19. Ранее сообщалось о половых различиях как в адаптивной, так и врожденной иммунной системе, и они могут объ-

яснить преимущество женщин при коронавирусной инфекции. В рамках адаптивной иммунной системы мужчины характеризуются меньшим количеством CD8 + Т-клеток, CD4 + Т-клеток и снижением продукции В-клеток по сравнению с женщинами [51]. Более того, поскольку некоторые важные иммунорегуляторные гены расположены на X-хромосоме, пациенты-женщины могут иметь преимущество из-за более высокой экспрессии TLR7.

У части людей есть приобретенная невосприимчивость к SARS-CoV-2, вероятнее всего, обусловленная Т-клетками, которые ранее «активировались» другими коронавирусами и сохранили иммунологическую память. Так, в одном из исследований были обнаружены SARS-CoV-2-реактивные CD4+ Т-клетки у 40–60% людей, не имевших в анамнезе данных заболеваний или контактов с вирусносителями, что свидетельствует о перекрестно-реактивном распознавании Т-клеток между циркулирующими коронавирусами «сезонных простудных заболеваний» и SARS-CoV [2, 52]. Поскольку Т-клетки являются инструментом «долговременной памяти» иммунной системы и могут оставаться в крови в течение длительного времени после заражения, то, возможно, этим объясняется устойчивость к вирусу COVID-19, поскольку в результате контакта с другими коронавирусами в прошлом иммунная система может сохранять способность распознавать вирусы с похожими поверхностными белками.

Целый ряд факторов, ослабляющих иммунную защиту, влияет на развитие осложнений с фатальным исходом при инфицировании COVID-19 у онкологических больных. К таким факторам относятся особенности самих онкологических заболеваний и побочные эффекты проводимой терапии, включая развитие лейкопении и нейтропении, прямое иммуносупрессивное действие ряда применяемых средств терапии. Может играть роль неблагоприятный общесоматический статус у многих онкологических пациентов и сопутствующая патология, развитие мукозитов и нутритивная недостаточность [46, 53].

Учитывая более пожилой возраст, сопутствующие заболевания и иммунную дисфункцию, пациенты с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) могут подвергаться особенно высокому риску заражения и неблагоприятных исходов, связанных с COVID-19. Проведено международное исследование, включавшее пациентов с ХЛЛ, у которых был диагностирован симптоматический COVID-19, средний возраст на момент постановки диагноза COVID-19 составил 70,5 лет. В когортах пациентов, как не получающих терапию, так и на фоне лечения были одинаковые показатели госпитализации в отделения интенсивной терапии (35%

против 36%), интубации (33% против 25%) и смертности (37% против 32%). Лечение ХЛЛ с помощью ингибиторов тирозинкиназы Брутона на фоне COVID-19 не влияло на выживаемость (летальность 34% против 35%), хотя большинство пациентов во время курса лечения COVID-19 получали лечение ингибиторами тирозинкиназы Брутона. Эти данные свидетельствуют о том, что категория пациентов с ХЛЛ, госпитализированных с COVID-19, независимо от фазы заболевания или статуса лечения, подвержена высокому риску смерти [53].

Затяжная инфекция COVID-19 является новой проблемой для пациентов с лимфомой или иммунодефицитом. Проведено изучение продолжительности пребывания в стационаре по поводу COVID-19 среди пациентов с лимфомой. В исследование включены 111 взрослых пациентов с лимфомой, поступивших для лечения COVID-19 в марте и апреле 2020 г. Медиана возраста составила 65 лет (диапазон от 19 до 92 лет), у 94 пациентов (85%) была В-клеточная неходжкинская лимфома. В течение 12 месяцев до госпитализации по поводу COVID-19 79 пациентов (71%) получали лечение, из них 63 (57%) – анти-CD20-терапию. При медиане наблюдения 191 день (3–260) 6-месячная общая выживаемость составила 69%. Авторами установлено, что возраст  $\geq 70$  лет, рецидивирующая/рефрактерная лимфома и недавнее проведение анти-CD20-терапии являются факторами риска увеличения продолжительности госпитализации по поводу COVID-19 и смерти пациентов с лимфомой [47].

Проведенные исследования показали, что наибольшая степень риска осложнений COVID-19 характерна для больных, получающих противоопухолевую лекарственную или лучевую терапию в период инфицирования, а также при сочетании лейкопении с низким уровнем иммуноглобулинов. К группе повышенного риска относятся также пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток менее 6 месяцев назад, лица, получающие иммуносупрессивную терапию длительное время, больные пожилого возраста, больные с рецидивом или прогрессией опухоли [46]. Связанные с переносимой инфекцией вынужденные перерывы в противоопухолевой терапии, отказ от применения высокодозной химиотерапии, ограничения в использовании МКА и лучевой терапии дополнительно играют негативную роль в исходе сочетанной онкопатологии и COVID [45].

Инфекция COVID-19 приводит как к острой смертности, так и к длительной персистенции вируса и рецидивам заболевания у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, но факторы, способствующие персистенции инфекции в этой популяции, неизвестны.

В публикации 2022 г. С. Lee et al. [54] отмечено, что В-клеточные лимфомы подвержены особенно высокому риску стойкого положительного результата на вирус SARS-CoV-2. Дальнейший анализ этих пациентов выявил отдельные факторы риска тяжести начальной фазы заболевания по сравнению с хроническим течением заболевания. Активная терапия и снижение количества Т-клеток были причинами острой смертности у пациентов с лимфомой, инфицированных COVID-19, тогда как терапия, направленная на удаление В-клеток, была основной причиной повторной госпитализации по поводу COVID-19. У пациентов с персистирующей положительной реакцией на SARS-CoV-2 наблюдались высокие уровни вирусной энтропии, согласующиеся с эволюцией вируса внутри хозяина, особенно у пациентов с нарушениями Т-клеточного иммунитета — изменением содержания и функций CD8+ лимфоцитов. Эти результаты показывают, что персистирующая инфекция COVID-19, вероятно, остается риском для пациентов с нарушенным адаптивным иммунитетом и что необходимы дополнительные терапевтические стратегии для обеспечения элиминации вируса в этой группе высокого риска.

#### Вакцинация и реакция иммунной системы

Важным аспектом проблемы является реакция иммунной системы на вакцинацию от COVID-19. Имеются данные о снижении эффективности вакцины против SARS-CoV-2 у пациентов с гемобластозами. Высказано предположение, что при наличии опухоли и связанной с лечением иммуносупрессии иммунное профилирование перед вакцинацией может помочь прогнозировать ее иммуногенность. Было проведено комплексное иммунологическое обследование 83 гематологических пациентов до вакцинации с оценкой гуморального ответа в отношении 4 вирусных антигенов — выработки антител классов IgM, IgG и IgA на 7-й день после вакцинации против COVID-19 второй дозой. Медицинские работники того же возраста служили контрольной группой ( $n = 102$ ). У пациентов отмечались значительные изменения 44 из 59 типов иммунных клеток; у пациентов с моноклональными гаммапатиями наблюдалась более выраженная иммуносупрессия, чем у пациентов с В-клеточными лимфомами и лимфомой Ходжкина. Иммунная дисрегуляция возникала до лечения, достигла пика во время терапии, и нормализации не наблюдалось после прекращения лечения. Авторы идентифицировали иммунотип, который был в значительной степени связан со слабым антительным ответом, и обнаружили, что относительное содержание нейтрофилов, классических моноцитов, CD4+ и CD8+ эффекторных клеток памяти с низкой экспрессией CD127 (CD127<sub>low</sub>), а также наивных CD21+ и IgM+D+

В-клеток памяти было независимо связано с иммуногенностью. Таким образом, предложены новые иммунные биомаркеры для прогнозирования эффективности вакцины против COVID-19 у гематологических пациентов, которые дополняют факторы, связанные с лечением, и могут помочь адаптировать возможные бустерные вакцины [55].

Также было проведено исследование 551 пациента с гематологическими злокачественными новообразованиями: лейкемией, лимфомой и множественной миеломой с определением титров анти-SARS-CoV-2 IgG антител и их нейтрализующей активности через 1 и 3 месяца после первоначальной вакцинации. По сравнению с группой контроля (лиц без злокачественных новообразований системы крови) у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями титры антител через 1 и 3 месяца были снижены. Кроме того, у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями была заметно снижена вирус-нейтрализующая способность антител — 26,3% через 1 месяц и 43,6% через 3 месяца, несмотря на положительную сероконверсию, частота которой составляла 51,5% и 68,9% соответственно. Лица контрольной группы имели 93,2% и 100% нейтрализующую способность через 1 и 3 месяца соответственно. Пациенты с лейкемией, лимфомой и множественной миеломой в процессе наблюдения имели одинаково сниженный ответ на вакцинацию. Лечение ингибиторами тирозинкиназы Брутона, венетоклаксом, ингибиторами фосфоинозитид-3-киназы, анти-CD19/CD20 терапией и ингибиторами CD38/антигена созревания В-клеток существенно замедляло ответ на вакцину, тогда как однокомпонентные иммуномодулирующие агенты не давали такого эффекта [56].

Результаты нескольких исследований показали, что пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, особенно лимфоидной природы, имеют более низкий ответ антител на вакцины против COVID-19, чем население в целом, и могут оставаться незащищенными от инфекции SARS-CoV-2 [57]. Самый плохой ответ отмечается у пациентов с ХЛЛ. В исследовании, включавшем 67 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, только у 23% пациентов с ХЛЛ выработались антитела к SARS-CoV-2 после полной вакцинации по сравнению с 61,1% пациентов с другими гематологическими злокачественными новообразованиями, хотя 69,2% пациентов с ХЛЛ не получали активной противоопухолевой терапии. Терапия ибрутинибом и антителами к CD20, по-видимому, также сильно влияет на выработку антител в результате вакцинации [58]. Сходные результаты получены и в другом исследовании, показавшем, что почти у всех обследованных пациентов с лимфомой,

получавших препараты моноклональных антител против CD20 отдельно или в сочетании с химиотерапией, не наблюдалось серопозитивного ответа после вакцинации против COVID-19. Количество CD19+ клеток у преобладающего большинства пациентов с лимфомой было низким. В течение периода наблюдения в 3 месяца только у одного из этих пациентов развилась легкая форма инфекции COVID-19. Результаты убедительно свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с низким количеством лимфоцитов CD19+, вызванным лечением моноклональными антителами против CD20, не достигается серопозитивный ответ после вакцинации против COVID-19 [59].

В ходе проспективного пролонгированного мультиомного исследования, в котором приняли участие 398 взрослых, было проведено сравнение особенностей выработки антител и специфического Т-клеточного ответа на 35-й и 120-й день после вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и контрольной когорты (лиц без гематологических злокачественных новообразований). Хотя процент сероконверсии на 35-й день в контрольной группе (98%) был выше по сравнению с пациентами с миелоидными (82%) и лимфоидными (48%) новообразованиями, на 120-й день существенное увеличение сероконверсии наблюдалось в когорте пациентов как с миелоидными (97%), так и с лимфоидными (66%) новообразованиями. Примечательно, что специфические к белку «шипа» CD4+ и CD8+ -клетки и когорте в лимфоидными (71%/31%) новообразованиями и контрольной группе (74%/42%) были сопоставимы. Таким образом, предоставлены убедительные доказательства индуцированной вакциной иммуногенности у большинства пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, а кинетика сероконверсии и клеточные ответы имеют решающее значение для определения того, у каких пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями вырабатывается иммунитет [60].

В связи с этим пациентам с онкологическими заболеваниями особенно важно соблюдать все меры по профилактике COVID-19 и проводить вакцинацию при первой же возможности. При этом следует учесть, что для многих пациентов с опухолями, преимущественно лимфоидной природы (особенно при моноклональных гаммапатиях), выработка антител нарушена, и это предрасполагает как к более тяжелому течению, так и к более частым случаям реинфекции [55].

### Заключение

Несмотря на значительное число работ, посвященных данной проблеме, иммунный ответ при

COVID-19 еще не полностью изучен, а окончательные данные о постинфекционном иммунитете отсутствуют. Дальнейшие исследования и точные научные данные будут иметь важное значение для более глубокого понимания патологических процессов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, для планирования и практики общественного здравоохранения, создания новых подходов к формированию восстановительного лечения пациентов, перенесших COVID-19.

Дальнейшие исследования актуальны также для понимания механизмов иммунной защиты, разработки программ иммунореабилитации при постковидном синдроме, создания новых подходов к формированию восстановительного лечения пациентов, перенесших COVID-19. Расшифровка значимости отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета является важным вопросом при создании эффективных вакцин и методов терапии.

### Литература

1. Болевич, С.Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С.Б. Болевич, С.С. Болевич // Сеченовский вестник. — 2020. — № 11 (2). — С. 50–61. — doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.
2. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
3. Mohn K.G., Br edholt G., Zhou F. et al. Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. *PloS ONE*, 2022;17(2):e0261979. doi: 10.1371/journal.pone.0261979
4. Malkova A.; Kudryavtsev I., Starshinova A. et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens*. 2021;10:1408. doi:10.3390/pathogens10111408
5. Wu J., Tang L., Ma Y. et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio*. 2021;12(5):e0159921. doi:10.1128/mBio.01599-21
6. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021; 27: 601–615. doi: 0.1038/s41591-021-01283-z
7. Liu C., Martins A.J., Lau W.W. et al. Time-resolved systems immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19. *Cell Volume*. 2021; 184(7):1836-1857.e22 doi:10.1016/j.cell.2021.02.018
8. Wong R.S., Wu A., To K.F. et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326(7403):1358–1362. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1358
9. Li T., Qiu Z, Zhang L. et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2004;189(4):648–51. doi:10.1086/381535
10. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541-543. doi:10.1038/s41423-020-0401-3
11. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:827 doi:10.3389/fimmu.2020.00827
12. Chen J., Lau Y.F., Lamirande E.W. et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARSCoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol*. 2010;84(3):1289–1301. doi: 10.1128/JVI.01281-09.
13. Zheng M., Gao Y., Wang G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17:533–535. doi:10.1038/s41423-020-0402-2

14. Braun J., Loyal L., Frensch M. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020;587(7833):270-274. doi:10.1038/s41586-020-2598-9
15. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996-1012.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.09.038
16. Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8<sup>+</sup> T cells. *Nat Med*. 2021;27(1):78-85. doi:10.1038/s41591-020-01143-2
17. Liu Y., Zhang C., Huang F. et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Sci. Rev.* 2020;7:1003–1011. doi:10.1093/nsr/nwaa037
18. Shin H.-S., Kim Y., Kim G. et al. Immune responses to middle east respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 984–992. doi:10.1093/cid/ciy595
19. Bernardes J.P., Mishra N., Tran F. et al. Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. *Immunity*. 2020;53(6):1296-1314.e9. doi:10.1016/j.immuni.2020.11.017.
20. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. doi:10.1126/SCIENCE.ABC8511
21. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
22. Vuitton D.A., Vuitton L., Seillès E., Galanaud P. A plea for the pathogenic role of immune complexes in severe Covid-19. *Clin Immunol*. 2020;217:108493. doi:10.1016/j.clim.2020.108493.
23. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(12):1331–1332. doi:10.1177/2047487320931305.
24. Fang S., Wang H., Lu L. et al. Decreased complement C3 levels are associated with poor prognosis in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol* 2020; 89(Pt A):107070. doi:10.1016/j.intimp.2020.107070
25. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E. et al. Megakaryocytes and plateletfibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID 19: a case series. *E Clinical Medicine* 2020;24:100434. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100434.
26. Battina H., Alentado V., Srour E. et al. Interaction of the inflammatory response and megakaryocytes in COVID-19 infection. *Exp Hematol* 2021; 104: 32-39. doi:10.1016/j.exphem.2021.09.005
27. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M. et al. The COVID-19 cytokine storm: What we know so far. *Front Immunol*. 2020;11:1446. doi:10.3389/fimmu.2020.01446
28. Behrens K., Alexander W.S. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors*. 2018;36:89–103. doi:10.1080/08977194.2018.1498487
29. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555-2556. doi:10.1002/jmv.26624
30. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021; 27(4): 626–631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y
31. Chertow D., Stein S., Ramelli S. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain, 20 December 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1139035/v1]
32. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi:10.1016/j.cell.2022.01.014
33. Orolagas-Stavrou N., Politou M., Rousakis P. et al. Peripheral blood immune profiling of convalescent plasma donors reveals alterations in specific immune subpopulations even at 2 months post sars-cov-2 infection. *Viruses*. 2021; 13: 26. doi.org/10.3390/v13010026
34. Knochelmann H.M., Dwyer C.J., Bailey, S.R. et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell. Mol. Immunol*. 2018;15(5):458-469. doi:10.1038/s41423-018-0004-4
35. Gong F., Dai Y., Zheng T. et al. Peripheral CD4<sup>+</sup> T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Investig*. 2020; 130: 6588–6599. doi:10.1172/JCI141054
36. Kurata I, Matsumoto I, Sumida T. T follicular helper cell subsets: A potential key player in autoimmunity. *Immunol. Med*. 2021; 44: 1–9. doi:10.1080/25785826.2020.1776079
37. Shuwa H.A., Shaw T.N., Knight S.B. et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med*. 2021;2(6): 720–735.e4 doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.013
38. Chen Q., Yu B., Yang Y., et al. Immunological and inflammatory profiles during acute and convalescent phases of severe/critically ill COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021;97:107685.. doi:10.1016/j.intimp.2021.107685
39. Le Bert N., Clapham H., Tan A. et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med*. 2021;218(5).e20202617 doi:10.1084/jem.20202617
40. Zhao B., Zhong M., Yang Q. et al. Alterations in Phenotypes and Responses of T Cells Within 6 Months of Recovery from COVID-19: A Cohort Study. *Virol Sin*. 2021;36(5):859-868. doi:10.1007/s12250-021-00348-0
41. Sekine T., Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O. et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-168.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.08.017
42. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;114:102506. doi:10.1016/j.jaut.2020.102506
43. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102597. doi:10.1016/j.autrev.2020.102597
44. Druyan A., Lidar M., Brodavka M. et al. The risk for severe COVID 19 in patients with autoimmune and/or inflammatory diseases: first wave lessons. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14627. doi:10.1111/dth.14627
45. Поддубная, И.В. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 / И.В. Поддубная [и др.] // Современная Онкология. — 2020. — № 22 (3). — С. 45–58. — doi:10.26442/18151434.2020.3.200152
46. The Lancet Oncology. COVID-19 and cancer: 1 year on. *Lancet Oncol*. 2021; 22(4):411. doi:10.1016/S1470-2045(21)00148
47. Dulery R., Lamure S., Delord M. et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol*. 2021;96:934–44. doi:10.1002/ajh.26209
48. Goronzy J.J., Weyand C.M. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity*. 2017;46(3):364–78. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.010
49. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:442–447. doi:10.1038/s41577-020-0348-8
50. Peckham, H., de Gruijter N., Raine C. et al. Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity, 20 April 2020, PREPRINT (Version 2) available at Research Square. doi:10.21203/rs.3.rs-23651/v2
51. Abdullah M., Chai P-S., Chong M-Y. et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol*. 2012;272(2):214–219. doi:10.1016/j.cellimm.2011.10.009
52. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-1501. e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015
53. Mato A., Roeker L., Lamanna N. et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020;136(10):1134–1143. doi:10.1182/blood.202006965

54. Lee C., Shah M., Hoyos D. et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov.* 2022;12(1):62–73. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1033

55. Tamariz-Amador L.E., Battaglia A., Maia C. et al. Immune biomarkers to predict SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in patients with hematological malignancies. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):202. doi:10.1038/s41408-021-00594-1

56. Chung D., Shah G., Devlin S. et al. Disease- and Therapy-Specific Impact on Humoral Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(6):568–576. doi:10.1158/2643-3230.BCD-21-0139

57. Maneikis K., Šablauskas K., Ringelevičiūtė U., et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(8):e583–e592.

58. Addeo A., Shah P.K., Bordry N. et al. Immunogenicity of SARSCoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(8):1091–1098.e2. doi:10.1016/j.ccell.2021.06.009

59. Tvito A., Ronson A., Ghosheh R. et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies inhibit seropositive response to Covid-19 vaccination in non-Hodgkin lymphoma patients within 6 months after treatment. *Exp. Hematol.* 2022;107:20-23. doi:10.1016/j.exphem.2021.12.396.

60. Jotschke S., Schulze S., Jaekel N. et al. Longitudinal Humoral and Cellular Immune Responses Following SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Myeloid and Lymphoid Neoplasms Compared to a Reference Cohort: Results of a Prospective Trial of the East German Study Group for Hematology and Oncology (OSHO). *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1544. doi:10.3390/cancers14061544

## References

1. Bolevich C.B., Bolevich S.S. Kompleksnyj mekhanizm razvitiya COVID-19. *Sechenovskij vestnik.* 2020; 11(2): 50–61. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.

2. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861–880. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007

3. Mohn K.G., Br edholt G., Zhou F. et al. Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. *PLoS ONE*, 2022;17(2):e0261979. doi:10.1371/journal.pone.0261979

4. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A. et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021;10:1408. doi:10.3390/pathogens10111408

5. Wu J., Tang L., Ma Y. et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio.* 2021;12(5):e0159921. doi:10.1128/mBio.01599-21

6. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27: 601–615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z

7. Liu C., Martins A.J., Lau W.W. et al. Time-resolved systems immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19. *Cell Volume.* 2021; 184(7):1836–1857.e22 doi:10.1016/j.cell.2021.02.018

8. Wong R.S., Wu A., To K.F. et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326(7403):1358–1362. doi:10.1136/bmj.326.7403.1358

9. Li T., Qiu Z., Zhang L. et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004;189(4):648–51. doi:10.1086/381535

10. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):541–543. doi:10.1038/s41423-020-0401-3

11. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:827 doi:10.3389/fimmu.2020.00827

12. Chen J., Lau Y.F., Lamirande E.W. et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARSCoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T

cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* 2010;84(3):1289–1301. doi:10.1128/JVI.01281-09.

13. Zheng M., Gao Y., Wang G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology.* 2020;17:533–535. doi:10.1038/s41423-020-0402-2

14. Braun J., Loyal L., Frentsch M. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020;587(7833):270–274. doi:10.1038/s41586-020-2598-9

15. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell.* 2020;183(4):996–1012.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.09.038

16. Schulten I, Kemming J, Oberhardt V, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8<sup>+</sup> T cells. *Nat Med.* 2021;27(1):78–85. doi:10.1038/s41591-020-01143-2

17. Liu Y., Zhang C., Huang F. et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Sci. Rev.* 2020;7:1003–1011. doi:10.1093/nsr/nwaa037

18. Shin H.-S., Kim Y., Kim G. et al. Immune responses to middle east respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 984–992. doi:10.1093/cid/ciy595

19. Bernardes J.P., Mishra N., Tran F. et al. Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. *Immunity.* 2020;53(6):1296–1314.e9. doi:10.1016/j.immuni.2020.11.017.

20. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science.* 2020;369(6508):eabc8511. doi:10.1126/SCIENCE.ABC8511

21. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

22. Vuitton D.A., Vuitton L., Seillès E., Galanaud P. A plea for the pathogenic role of immune complexes in severe Covid-19. *Clin Immunol.* 2020;217:108493. doi:10.1016/j.clim.2020.108493.

23. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(12):1331–1332. doi:10.1177/2047487320931305.

24. Fang S., Wang H., Lu L. et al. Decreased complement C3 levels are associated with poor prognosis in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol* 2020; 89(Pt A):107070. doi:10.1016/j.intimp.2020.107070

25. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E. et al. Megakaryocytes and plateletfibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID 19: a case series. *E Clinical Medicine* 2020;24:100434. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100434.

26. Battina H., Alentado V., Srour E. et al. Interaction of the inflammatory response and megakaryocytes in COVID-19 infection. *Exp Hematol* 2021; 104: 32-39. doi:10.1016/j.exphem.2021.09.005

27. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M. et al. The COVID-19 cytokine storm: What we know so far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. doi:10.3389/fimmu.2020.01446

28. Behrens K., Alexander W.S. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors.* 2018;36:89–103. doi:10.1080/08977194.2018.1498487

29. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol.* 2021;93(5):2555–2556. doi:10.1002/jmv.26624

30. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine.* 2021; 27(4): 626–631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y

31. Chertow D., Stein S., Ramelli S. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain, 20 December 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1139035/v1

32. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi:10.1016/j.cell.2022.01.014
33. Orologas-Stavrou N., Politou M., Rousakis P. et al. Peripheral blood immune profiling of convalescent plasma donors reveals alterations in specific immune subpopulations even at 2 months post sars-cov-2 infection. *Viruses*. 2021; 13: 26. doi.org/10.3390/v13010026
34. Knochelmann H.M., Dwyer C.J., Bailey, S.R. et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell. Mol. Immunol.* 2018;15(5):458-469. doi:10.1038/s41423-018-0004-4
35. Gong F., Dai Y., Zheng T. et al. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Investig.* 2020; 130: 6588 – 6599. doi:10.1172/JCI1141054
36. Kurata I., Matsumoto I., Sumida T. T follicular helper cell subsets: A potential key player in autoimmunity. *Immunol. Med.* 2021; 44: 1 – 9. doi:10.1080/25785826.2020.1776079
37. Shuha H.A., Shaw T.N., Knight S.B. et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med.* 2021;2(6): 720 – 735.e4 doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.013
38. Chen Q., Yu B., Yang Y., et al. Immunological and inflammatory profiles during acute and convalescent phases of severe/critically ill COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2021;97:107685. doi:10.1016/j.intimp.2021.107685
39. Le Bert N., Clapham H., Tan A. et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.* 2021;218(5).e20202617 doi:10.1084/jem.20202617
40. Zhao B., Zhong M., Yang Q. et al. Alterations in Phenotypes and Responses of T Cells Within 6 Months of Recovery from COVID-19: A Cohort Study. *Virology*. 2021;36(5):859-868. doi: 10.1007/s12250-021-00348-0
41. Sekine T., Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O. et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19 *Cell*. 2020;183(1):158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017
42. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. doi:10.1016/j.jaut.2020.102506
43. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597. doi:10.1016/j.autrev.2020.102597
44. Druyan A., Lidar M., Brodavka M. et al. The risk for severe COVID 19 in patients with autoimmune and/or inflammatory diseases: first wave lessons. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14627. doi:10.1111/dth.14627
45. Poddubnaya I.V., Tumyan G.S., Trofimova O.P. i dr. Osobennosti vedeniya onkogematologicheskikh pacientov v usloviyah pandemii COVID-19. *Sovremennaya Onkologiya.* 2020; 22 (3): 45 – 58. *The Lancet Oncology.* COVID-19 and cancer: 1 year on. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4):411. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00148
46. Dulery R., Lamure S., Delord M. et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol.* 2021;96:934 – 44. doi: 10.1002/ajh.26209
47. Goronzy J.J., Weyand C.M. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity.* 2017;46(3):364 – 78. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.010
48. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:442 – 447. doi:10.1038/s41577-020-0348-8
49. Peckham, H., de Gruijter N., Raine C. et al. Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity, 20 April 2020, PREPRINT (Version 2) available at Research Square. doi:10.21203/rs.3.rs-23651/v2
50. Abdullah M., Chai P-S., Chong M-Y. et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol.* 2012;272(2):214 – 219. doi:10.1016/j.cellimm.2011.10.009
51. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020;181(7):1489-1501. e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015
52. Mato A., Roeker L., Lamanna N. et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood.* 2020;136(10):1134 – 1143. doi:10.1182/blood.2020006965
53. Lee C., Shah M., Hoyos D. et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov.* 2022;12(1):62 – 73. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1033
54. Tamariz-Amador L.E., Battaglia A., Maia C. et al. Immune biomarkers to predict SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in patients with hematological malignancies. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):202. doi: 10.1038/s41408-021-00594-1
55. Chung D., Shah G., Devlin S. et al. Disease- and Therapy-Specific Impact on Humoral Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2021;2 (6): 568 – 576. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0139
56. Chung D., Shah G., Devlin S. et al. Disease- and Therapy-Specific Impact on Humoral Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2021;2 (6): 568 – 576. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0139
57. Addeo A., Shah P.K., Bordry N. et al. Immunogenicity of SARSCoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(8):1091 – 1098.e2. doi:10.1016/j.ccell.2021.06.009
58. Tvito A., Ronson A., Ghosheh R. et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies inhibit seropositive response to Covid-19 vaccination in non-Hodgkin lymphoma patients within 6 months after treatment. *Exp. Hematol.* 2022;107:20-23. doi: 10.1016/j.exphem.2021.12.396.
59. Jotschke S., Schulze S., Jaekel N. et al. Longitudinal Humoral and Cellular Immune Responses Following SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Myeloid and Lymphoid Neoplasms Compared to a Reference Cohort: Results of a Prospective Trial of the East German Study Group for Hematology and Oncology (OSHO). *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1544. doi:10.3390/cancers14061544

#### Авторский коллектив:

Глазанова Татьяна Валентиновна — заведующий научно-исследовательской лабораторией иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н.; e-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Шилова Елена Романовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.м.н.; тел.: 8 (812)717-08-90, e-mail: sherom08@inbox.ru