

ОБЗОРЫ

УДК 616.322:616.98-036.11

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-4-84-94>

**Патология лимфоэпителиального глоточного кольца
в постковидный период: новые вызовы**

**С. Алексеев¹, С. А. Артюшкин², А. В. Скальный³, С. В. Барашкова⁴,
В. В. Афанасьев⁵, А. С. Яковлев⁶, А. А. Тиньков⁷**

^{1,2,4} Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи,
Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

^{1,2,5} Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

^{1,4} Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий
им. К. А. Раухфуса, Санкт-Петербург, 191036, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, Москва, 117198, Российская Федерация

^{3,7} Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, 119992, Российская Федерация

⁴ Национальный центр клинической морфологической диагностики,
Санкт-Петербург, 192071, Российская Федерация

⁶ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов
им. М. П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, 108819, Российская Федерация

⁷ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза уральского отделения РАН,
Оренбург, 460000, Российская Федерация

¹ svolga-lor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3377-8711>

² Sergei.Artyushkin@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6157>

³ skalnyy_a_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

⁴ patanatombg19@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5618-45>

⁵ streetva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-9039-6265>

⁶ alex-montreal@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1833-6122>

⁷ tinkov_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

Резюме. Цель исследования. Нарративный обзор данных о взаимосвязи патологии лимфоэпителиального глоточного кольца с постковидным синдромом. Результаты опубликованных ранее исследований отмечают снижение выраженности хронических тонзиллитов и аденоидитов во время пандемии COVID-19, что может быть обусловлено активными ограничительными мероприятиями, снижающими вероятность контакта с респираторными патогенами. В то же время после завершения пандемии COVID-19 наблюдается выраженное увеличение заболеваемости хронической воспалительной патологией миндалин, однако непосредственные механизмы данной взаимосвязи изучены недостаточно. Лимфоидная ткань лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова—Вальдейера представляет собой не только один из первых иммунных барьеров на пути SARS-CoV-2, но и место длительного (до полугода) персистирования фрагментов вирусных антигенов и РНК после перенесенной коронавирусной инфекции, что может обуславливать интенсивность иммунопатологических реакций в данной ткани. В частности, при активной инфекции вторичные лимфоидные органы характеризуются апоптозом лимфоцитов вследствие лимфотоксического действия SARS-CoV-2, истощением герминативных центров и микроциркуляторными нарушениями. Помимо этого, справедливо предположить, что системная воспалительная реакция, характеризующаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов активированными моноцитами, а также лимфопения наряду с реактивацией герпесвирусной и аденовирусной инфекции при постковидном синдроме могут вносить значительный вклад в прогрессирование пато-

логии лимфоэпителиального глоточного кольца. Таким образом, пациенты с постковидным синдромом характеризуются повышенным риском прогрессирования тонзиллитов и аденоидитов, что обуславливает необходимость наблюдения данных пациентов оториноларингологом.

Ключевые слова: лимфоэпителиальное глоточное кольцо, COVID-19

Для цитирования: Алексеенко С., Артюшкин С. А., Скальный А. В., Барашкова С. В., Афанасьев В. В., Яковлев А. С., Тиньков А. А. Патология лимфоэпителиального глоточного кольца в постковидный период: новые вызовы. *Российская оториноларингология*. 2024;23(4):84–94. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-4-84-94>

REVIEWS

Pharyngeal lymphoid ring pathology in post-Covid-19 era: new challenges

S. Alekseenko¹, S. A. Artyushkin², A. V. Skal'nyi³, S. V. Barashkova⁴,
V. V. Afanas'ev⁵, A. S. Yakovlev⁶, A. A. Tin'kov⁷

^{1,2,4} Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech,
Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

^{1,2,5} Mechnikov Northwest State Medical University, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

^{1,4} Raukhfus Children's Clinical Center of High Medical Technologies,
Saint Petersburg, 191036, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation

^{3,7} Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119992, Russian Federation

⁴ National Center of Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, 192071, Russian Federation

⁶ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products
of Russian Academy of Sciences, Moscow, 108819, Russian Federation

⁷ Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Orenburg, 460000, Russian Federation

¹ svolga-lor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3377-8711>

² Sergei.Artyushkin@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6157>

³ skalnyy_a_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

⁴ patanatomdgb19@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5618-45>

⁵ streetva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-9039-6265>

⁶ alex-montreal@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1833-6122>

⁷ tinkov_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

Abstract. Objective. To provide a narrative review of data on the relationship between pathology of the pharyngeal lymphoid ring and post-COVID syndrome. The results of previously published studies note a significant decrease in the severity of chronic tonsillitis and adenoiditis during the COVID-19 pandemic, which may be due to active restrictive measures that reduce the likelihood of contact with respiratory pathogens. At the same time, after the end of the COVID-19 pandemic, there has been a significant increase in the incidence of chronic inflammatory pathology of the tonsils, but the direct mechanisms of this relationship have not been sufficiently studied. The lymphoid tissue of the Pirogov-Waldeyer's pharyngeal lymphoid ring is not only one of the first immune barriers to SARS-CoV-2 but also a site of long-term (up to six months) persistence of fragments of viral antigens and RNA after a coronavirus infection, which may determine the intensity of immunopathological reactions in this tissue. In particular, during active infection, secondary lymphoid organs are characterized by lymphocyte apoptosis due to the lymphotoxic effect of SARS-CoV-2, depletion of germinal centers and microcirculatory disorders. In addition, it is fair to assume that the systemic inflammatory response characterized by hyperproduction of proinflammatory cytokines by activated monocytes as well as lymphopenia along with the reactivation of herpesvirus and adenovirus infection in post-COVID syndrome can make a significant contribution to the progression of the pathology of the pharyngeal lymphoid ring. Thus, patients with post-COVID syndrome are characterized by an increased risk of progression of tonsillitis and adenoiditis, which necessitates the observation of these patients by an otolaryngologist.

Keywords: pharyngeal lymphoid ring, COVID-19

For citation: Alekseenko S., Artyushkin S. A., Skal'nyi A. V., Barashkova S. V., Afanas'ev V. V., Yakovlev A. S., Tin'kov A. A. Pharyngeal lymphoid ring pathology in post-Covid-19 era: new challenges. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(4):84–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-4-84-94>

Введение

Новая коронавирусная инфекция (coronavirus disease 2019 – COVID-2019) представляет собой инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, характеризующееся высокой контагиозностью и риском развития респираторного дистресс-синдрома, а также острой дыхательной и полиорганной недостаточностью [1]. Согласно данным ВОЗ на ноябрь 2023 года количество случаев COVID-19 составило более 775 млн, что привело к гибели более 7 млн человек по всему миру [2]. Помимо этого, системный характер нарушений при COVID-19 приводит к развитию широкого спектра осложнений, включающего респираторные, сердечно-сосудистые, эндокринные, неврологические и другие заболевания [3]. При этом комплекс симптомов, которые развиваются во время или после перенесенного COVID-19 и продолжают в течение 2 и более месяцев рассматривается как постковидный синдром [4], также обозначаемый в зарубежной литературе как длительный COVID-19 (long COVID-19 или Post-acute sequelae of COVID-19). Данное состояние может быть обусловлено длительным сохранением фрагментов S-белка и вирусной РНК в течение года после заболевания и даже более [5].

Несмотря на то что ведущее место в клинике COVID-19 занимают дыхательные нарушения, сопровождаемые интоксикационным синдромом, заболевание также характеризуется значительной выраженностью оториноларингологической симптоматики [6], выходящей далеко за пределы нарушений обоняния [7]. Несмотря на то что непосредственно во время пандемии COVID-19 количество обращений и оперативных оториноларингологических вмешательств существенно снизилось по сравнению с допандемийными показателями [8], после окончания пандемии COVID-19 отмечалось увеличение заболеваемости оториноларингологической патологией, в том числе тонзиллитами [9].

В то же время отсутствуют понимание характера изменения эпидемиологических и клинических особенностей патологии лимфоэпителиального кольца в постковидном периоде, а также механизмы, опосредующие данные изменения.

Эпидемиологические характеристики патологии лимфоэпителиального глоточного кольца в период пандемии COVID-19

Ретроспективный анализ данных показал, что в течение 2020 года регистрировалось существенное снижение количества случаев заболеваний верхних дыхательных путей, а также тонзиллитов и аденоидитов по сравнению с соответствующими показателями 2019 года [10]. Частота обострений хронического тонзиллита у

детей существенно снижалась во время локдауна [11]. Как следствие, результаты анализа данных в штате Парана (Бразилия) продемонстрировали, что в период с 2019 по 2021 год отмечалось более чем 50%-ное снижение количества тонзилэктомий и аденоидэктомий по сравнению с предшествующим периодом, несмотря на увеличение количества вмешательств в период с 2017 по 2019 год [12]. При этом снижение частоты аденотонзилэктомий во время локдауна было более выражено у школьников (–59%), чем у дошкольников (–42%), что может являться следствием снижения воздействия респираторных патогенов [13].

У детей, характеризующихся выраженной гипертрофией глоточной миндалины, во время периода самоизоляции отмечались достоверное улучшение симптомов заболевания [14], а также снижение размера аденоидов на 5,4%, что может быть обусловлено нормализацией микробиома носоглотки и снижением частоты респираторных инфекций [15]. При этом отмечается, что причиной снижения симптомов аденоидов наряду с самоизоляцией может являться использование масок и обработка рук [16].

Таким образом, результаты многочисленных исследований отчетливо продемонстрировали выраженное снижение проявлений патологии лимфоэпителиального глоточного кольца во время пандемии COVID-19, что может быть обусловлено уменьшением риска воздействия респираторных патогенов, вызывающих обострение хронических воспалительных заболеваний носоглотки.

Эпидемиологические характеристики патологии лимфоэпителиального глоточного кольца после завершения пандемии COVID-19

В отличие от периода пандемии COVID-19 в постковидном периоде наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости и выраженности симптомов патологии лимфоэпителиального глоточного кольца. В частности, анализ данных, полученных в педиатрических клиниках США, продемонстрировал, что дети с постковидным синдромом характеризуются более частой заболеваемостью острым тонзиллитом (J03), в том числе стрептококковым тонзиллитом (J03.0), а также хроническими заболеваниями миндалин и аденоидов (J35) [16]. Аналогично анализ данных обследования 659 286 детей в клиниках США выявил достоверное увеличение риска развития тонзиллита на 26%, а также ряда других респираторных заболеваний в постковидном периоде [17]. При обследовании детей, проживающих в Якутии, установлено, что у детей с постковидным синдромом частые ОРВИ и тонзиллиты отмечались в 40% случаев [18]. Аналогичные результаты были получены в Израиле, где стрептококковый

тонзиллит являлся одним из наиболее частых заболеваний, регистрируемых после перенесенной легкой коронавирусной инфекции, причем более высокие показатели риска развития тонзиллита отмечались у детей и подростков по сравнению со взрослым населением [19]. Более того, в Ливане частота тонзиллита у детей в посткарантинный период являлась максимальной по сравнению не только с карантинным, но и докарантинным периодом [9]. Данные наблюдения подтверждаются и результатами сравнительного анализа, продемонстрировавшего, что подростки в возрасте до 18 лет, перенесшие COVID-19, характеризуются более высокой частотой острого тонзиллита по сравнению с контрольной когортой [20].

Также отмечается, что у детей в постковидном периоде происходит изменение структуры и клиники острых респираторных инфекций. Установлено, что большинство случаев ОРВИ было вызвано аденовирусом и в меньшей степени вирусами гриппа А и В, причем у 78,6% на этом фоне развивалась пневмония [21]. Аналогично у пациентов, перенесших COVID-19, отмечается повышение концентрации противоаденовирусных IgG в слюне, что свидетельствует о реактивации аденовирусной инфекции в слизистой оболочке ротовой полости в постковидном периоде [22].

Наряду с активацией аденовирусной инфекции имеются указания на активацию герпетической инфекции. Так, результаты исследования, проведенного на базе консультативно-диагностического центра ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» показали, что в первые 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у 15,8% детей, обратившихся в поликлинику, выявлены вирусы герпеса. При этом подавляющее большинство случаев характеризовались наличием вируса Эпштейна—Барр (61,1%), ВГЧ 6-го типа (56,9%), а также ЦМВ (41,7%), тогда как ВГЧ 1-го и 2-го типов был выявлен у 15,3% детей, причем моноинфекция имела место лишь у 56,9% обследуемых [23].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о значительном увеличении частоты и выраженности симптомов тонзиллитов и аденоидитов у детей в постковидном периоде, что в значительной степени контрастирует с наблюдаемым снижением выраженности патологии лимфоэпителиального глоточного кольца во время пандемии COVID-19. С одной стороны, подобное изменение может являться следствием отмены ограничительных мероприятий, в значительной степени лимитирующих передачу респираторных патогенов, тогда как с другой, очевидно обусловлено воздействием SARS-CoV-2 на механизмы патогенеза тонзиллитов и аденоидитов. В то же время непосредственные механизмы данного влияния не установлены.

Лимфоэпителиальное глоточное кольцо как мишень SARS-CoV-2

Лимфоидная ткань кольца Пирогова—Вальдейера является одним из первых иммунных барьеров, встречающихся при воздействии коронавируса [24]. При этом отсутствие патологических процессов в лимфоидной ткани носоглотки рассматривается в качестве одной из возможных причин более легкого течения COVID-19 у детей [25]. Данное предположение косвенно подтверждается данными о более тяжелом течении COVID-19 у детей с предшествующей тонзиллэктомией [26].

В то же время наряду с тканями нервной системы и кишечника лимфоидная ткань [27], в том числе миндалины и аденоиды, могут являться резервуаром для персистирования SARS-CoV-2 при постковидном синдроме [28]. При этом наиболее инфицированными клетками являлись CD20+ В-лимфоциты, в меньшей степени CD4+ лимфоциты, CD123 дендритные клетки, а также CD8+ Т-лимфоциты и CD14+ макрофаги [29], что указывает на существенное влияние вируса на лимфоидную ткань миндалин и аденоидов как при активной коронавирусной инфекции, так и в постковидном периоде.

Учитывая роль миндалин в качестве резервуара SARS-CoV-2, справедливо предположить, что именно в носоглоточной лимфоидной ткани может иметь место наибольшая интенсивность иммунных реакций на антиген с развитием хронического воспаления [30], что было продемонстрировано в отношении ряда других инфекционных агентов, таких как вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус и бета-гемолитический стрептококк [31].

Таким образом, лимфоидная ткань носоглотки может являться одной из мишеней иммунопатологических реакций, имеющих место в постковидном синдроме и связанных с патогенезом тонзиллитов и аденоидитов.

Системное воспаление и иммунная дисфункция как возможные механизмы прогрессирования патологии лимфоэпителиального глоточного кольца в постковидном синдроме

Ведущую роль в патогенезе аденоидитов и тонзиллитов играет воспалительная реакция. Несмотря на отсутствие прямых данных, указывающих на влияние постковидного синдрома на интенсивность воспаления в лимфоидной ткани носоглотки, результаты проведенных исследований указывают на наличие системной воспалительной реакции при постковидном синдроме, в значительной степени опосредующей его влияние на организм [32]. Также отмечается, что постковидный синдром тесно связан с развитием мультисистемного воспалительного синдрома у детей [33].

Результаты проведенных исследований выявили характерные паттерны гиперпродукции провоспалительных цитокинов на фоне снижения уровня противовоспалительных цитокинов. В частности, пациенты с постковидным синдромом характеризуются гиперпродукцией ФНО α , интерферон- α -индуцированного белка (IP-10), ИЛ-6 [34], а также ИЛ-1В, причем основным источником продукции провоспалительных цитокинов являются активированные макрофаги и моноциты [35]. Результаты другого исследования также выявили характерное повышение концентрации IP-10 и ИЛ-1 α , а также количества CD8+CD57+ Т-лимфоцитов наряду с тенденцией к увеличению концентрации ИФН γ , ИЛ-1В, а также ИЛ-6 у пациентов с постковидным синдромом [36]. Более того, даже при отсутствии выраженного постковидного синдрома через 4 месяца после перенесенного COVID-19 отмечается повышенное соотношение ФНО α /IP-10 наряду со снижением количества Т-лимфоцитов в целом и CD4+ клеток в частности [37]. Также предполагается, что одной из причин сохранения провоспалительной реакции при постковидном синдроме является недостаточная продукция ИЛ-10 [38].

В качестве маркеров системного воспаления при постковидном синдроме также отмечается увеличение концентрации циркулирующего С-реактивного белка и соотношения между нейтрофилами и лимфоцитами [39]. Увеличение концентрации С-реактивного белка и фибриногена, а также количества Т-лимфоцитов на фоне снижения популяций В-лимфоцитов наблюдалось у пациентов с COVID-19, получавших лечение с применением антагониста рецептора ИЛ-6 [40].

Безусловно, развитие системного воспаления в постковидном синдроме вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов обусловлено дисфункцией клеток иммунной системы [41]. В частности, обследование пациентов с обострением хронической ЛОР-инфекции и стоматологической патологии, перенесших COVID-19, также выраженные нарушения иммунологической реактивности, характеризующиеся формированием дефицита Т-хелперов на фоне увеличения количества цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток. Также отмечалось снижение концентрации альфа- и гамма-интерферона на фоне увеличения уровня IgE и ЦИК в крови [42]. В ходе другого исследования было показано, что пациенты с постковидным синдромом характеризуются высоким количеством активированных моноцитов и дендритных клеток на фоне отсутствия наивных Т- и В-лимфоцитов, а также гиперпродукцией ИФН I и III типов (IFN- β и IFN- λ 1), что в комплексе свидетельствует об активном воспалительном процессе [43]. Увеличение количества CD56++ естественных

киллеров, гранулоцитов, LD-нейтрофилов, а также резидентных CXCR3+ моноцитов также имело место через 12–16 недель после COVID-19 на фоне сохранения концентрации антител класса IgG к Spike-белку и receptor-binding domain у пациентов, и лимфопении [44].

Наряду с повышением концентрации C3-фрагмента комплемента у пациентов с постковидным синдромом имело место увеличение популяции цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов и Т-хелперов, что характеризует провоспалительное состояние [45]. При этом показано, что увеличение количества SARS-CoV-2-специфичных CD4+ и CD8+ Т-клеточных реакций у пациентов с постковидным синдромом может являться следствием хронической иммунной активации в ответ на персистирование антигенов SARS-CoV-2 [46]. Напротив, у пациентов, перенесших COVID-19 6–12 месяцев назад, отмечалось снижение количества CD46+ и NK-клеток, сопровождающееся компенсаторным увеличением популяций Т-хелперов, TNK-лимфоцитов и В-клеток памяти [47].

Некоторая гетерогенность иммунопатологических реакций при постковидном синдроме может быть обусловлена различиями в тяжести перенесенной инфекции и выраженности собственно постковидного синдрома. В частности, на основании обследования взрослых пациентов с постковидным синдромом выделено 3 степени нарушений: 1 — высокая концентрация IgG, C3-компонента комплемента, а также гемоглобина; 2 — увеличение количества CD3+/CD4+ Т-лимфоцитов; 3 — высокие значения СОЭ, количества нейтрофилов и моноцитов на фоне лимфопении и снижения уровня IgG и C3 [48]. Аналогично результаты другого исследования показали, что у пациентов, перенесших тяжелый COVID-19, отмечается увеличение количества CD8+CD57+ Т-клеток наряду со снижением количества наивных Т-лимфоцитов и гиперпродукцией гранзима В и ИФН γ , свидетельствуя о персистирующей воспалительной реакции. В то же время пациенты, перенесшие легкий COVID-19, характеризовались увеличением количества наивных Т-клеток со снижением количества CD4+ клеток памяти [49].

Таким образом, в постковидном периоде имеет место системная воспалительная реакция, обусловленная гиперпродукцией провоспалительных цитокинов вследствие увеличения количества цитокин-продуцирующих клеток, таких как активированные моноциты и дендритные клетки, а также цитотоксические Т-лимфоциты, на фоне снижения популяции наивных Т- и В-лимфоцитов. Справедливо предположить, что подобные нарушения могут вносить определенный вклад в развитие локальной воспалительной

реакции при тонзиллитах и аденоидитах, а также способствовать реактивации вирусных агентов и повышению восприимчивости организма к широкому спектру патогенов, являющихся триггерами обострения хронических воспалительных заболеваний лимфоэпителиального глоточного кольца. Гипотетически ряд других механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция, микротромбообразование, лимфотромбозы, а также формирование аутоантител при постковидном синдроме [50] также могут вносить определенный вклад в прогрессирование тонзиллитов и аденоидитов, однако непосредственная роль данных механизмов в патологии лимфоэпителиального глоточного кольца в постковидный период изучена недостаточно.

Изменения в лимфоидной ткани при COVID-19

Несмотря на то что данные, характеризующие непосредственные изменения в лимфоидной ткани носоглотки, связанные с увеличением частоты обострений хронических тонзиллитов и аденоидитов при постковидном синдроме, отсутствуют, в ходе ряда работ были выявлены изменения структуры лимфатических узлов и других вторичных лимфоидных органов, обусловленные активной COVID-19-инфекцией.

Ожидаемо, выраженные изменения структуры лимфатических узлов отмечались у лиц, погибших от COVID-19 и его осложнений. В частности, посмертный патоморфологический анализ легочных лимфатических узлов пациентов, погибших от тяжелого COVID-19, продемонстрировал истощение герминативных центров и экстрафолликулярную локализацию плазматиков, снижение количества FOXP3+, Tbet+ и LEF1+ Т-лимфоцитов, торможение экспрессии генов, вовлеченных в созревание и миграцию Т-лимфоцитов, а также реактивацию вирусов герпеса и Эпштейна—Барр наряду с микроциркуляторными нарушениями [51, 52]. При этом гипоплазия герминативных центров лимфатических узлов у пациентов с COVID-19 характеризовалась тесной взаимосвязью с повышенной свертываемостью лимфы и нетозом (NETosis) нейтрофилов [53].

В то же время у детей, перенесших COVID-19, отмечается экспансия герминативного центра в аденоидах, что создает предпосылки для длительного противовирусного иммунитета к SARS-CoV-2 [54]. При этом отмечается, что реакция герминативных центров лимфатических узлов в значительной степени определяется тяжестью течения COVID-19 [55].

Продemonстрировано, что SARS-CoV-2 индуцирует некроз и апоптоз лимфоцитов в селезенке и лимфатических узлах посредством инфицирова-

ния резидентных CD169+ макрофагов с последующей гиперпродукцией ИЛ-6, а также стимуляции Fas-зависимого апоптоза [56]. Апоптоз лимфоцитов лимфатических узлов и селезенки, выявленный у пациентов, погибших от COVID-19, также может быть обусловлен гиперпродукцией ИЛ-6 и ИЛ-1β макрофагами и дендритными клетками [57]. В то же время другими исследователями предполагается, что SARS-CoV-2 может сопровождаться снижением количества дендритных клеток, в том числе присутствующих в лимфатических узлах, а также нарушением их антиген-презентирующей функции и продукции интерферона 1-го типа [58].

Несмотря на то что данные наблюдения относятся к периоду активной коронавирусной инфекции, они отчетливо демонстрируют роль вторичных лимфоидных органов, к которым относятся и образования лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова—Вальдейера, в качестве мишеней лимфотоксического действия SARS-CoV-2, что не может не иметь отдаленного структурного и функционального следа. Несмотря на то что рядом работ демонстрируется восстановление популяций лимфоцитов, а также структуры лимфоидного органа в период реконвалесценции, не исключено, что данный процесс в условиях постковидного синдрома может быть нарушен.

Заключение

Имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют о существенном влиянии постковидного синдрома на патологию лимфоэпителиального глоточного эпителиального кольца. На фоне снижения выраженности симптоматики заболеваний во время пандемии COVID-19 за счет ограничительных мер, снижающих риск контакта с вирусными и бактериальными патогенами, в постковидном периоде отмечается существенное увеличение количества обострений аденоидитов и тонзиллитов. Несмотря на отсутствие комплексного понимания механизмов, опосредующих взаимосвязь между постковидным синдромом и развитием патологии лимфоэпителиального глоточного кольца, справедливо предположить, что данная взаимосвязь может быть обусловлена персистированием антигенов SARS-CoV-2 в ткани миндалин и аденоидов, повреждением лимфоидной ткани вследствие лимфотоксического действия SARS-CoV-2, а также развитием системной воспалительной реакции, иммунопатологических реакций и реактивацией аденовирусной и герпетической инфекции у пациентов с постковидным синдромом. В связи с этим особое внимание следует уделить ранней профилактике возможной хронизации аденонозиллярной патологии, что, в свою очередь, приведет к снижению частоты оперативных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баклаушев В. П., Кулемзин С. В., Горчаков А. А., Лесняк В. Н., Юсубалиева Г. М., Сотникова А. Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. 2020;11(1):7–20. <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>
Baklaushev V. P., Kulemzin S. V., Gorchakov A. A., Lesnyak V. N., Yusubalieva G. M., Sotnikova A. G. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya praktika*. 2020;11(1):7–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>
2. Всемирная организация здравоохранения, 2024. Панель управления COVID-19 ВОЗ. <https://covid19.who.int/>
World Health Organization, 2024. WHO COVID-19 dashboard. (In Russ.) <https://covid19.who.int/>
3. Desai A. D., Lavelle M., Boursiquot B. C., Wan E. Y. Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2022;322(1):C1–C11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
4. Балыкова Л. А., Ширманкина М. В., Владимиров Д. О., Наumenko Е. И., Самошкина Е. С., Чернышова Р. А. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):366–372. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372>
Balykova L. A., Shirmankina M. V., Vladimirov D. O., Naumenko E. I., Samoshkina E. S., Chernyshova R. A. Post-COVID syndrome in children and adolescents: a literature review and clinical observation. *RMZh. Mat' i ditya*. 2022;5(4):366–372. (in Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372>
5. Craddock V., Mahajan A., Spikes L., Krishnamachary B., Ram A. K., Kumar A., Chen L., Chalise P., Dhillon N. K. Persistent circulation of soluble and extracellular vesicle-linked Spike protein in individuals with postacute sequelae of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(2):e28568. <https://doi.org/10.1002/jmv.28568>
6. Егоров В. И., Мустафаев Д. М., Кочнева А. О., Комарова Ж. Е. Новая коронавирусная инфекция в практике врача-оториноларинголога. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):8–12. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-8-12>
Egorov V. I., Mustafaev D. M., Kochneva A. O., Komarova Zh. E. New coronavirus infection in the practice of an otorhinolaryngologist. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(4):8–12 (in Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-8-12>
7. Мегрелишвили С. М., Щербакова Я. Л., Сугарова С. Б., Канина А. Д., Пыхтеева А. П. Неврологические и оториноларингологические проявления при COVID-19. *Российская оториноларингология*. 2021;20(4):72–78. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-72-78>
Megrelishvili S. M., Shcherbakova Ya. L., Sugarova S. B., Kanina A. D., Pykhiteeva A. P. Neurological and otorhinolaryngological manifestations in COVID-19. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(4):72–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-72-78>
8. Trecca E. M., Gaffuri M., Molinari G., Russo F. Y., Turri-Zanoni M., Albera A., di Lullo A. M., Russo G., Mannelli G., Ralli M. Impact of the COVID-19 pandemic on paediatric otolaryngology: a nationwide study. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2023;43(5):352. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-2452>
9. Abi Zeid Daou C., Yammine Y., Daou A. M., Feghali P. A., Najjar W., Barazi R. Incidence of pediatric tonsillitis, otitis and upper respiratory infectious entities in the pre and post COVID-19 quarantine eras. *Acta Otolaryngologica*. 2023;143(5):423–428. <https://doi.org/10.1080/00016489.2023.2200851>
10. Unal A., Cecen A., Ozdemir D. What had changed in patient incoming to ear, nose and throat polyclinics during COVID-19 pandemic? *Medicine Science*. 2023;12(2):532–535. <https://doi.org/10.5455/medscience.2023.04.049>
11. Heward E., Locke J., Kumar N., Izzat S. Recurrent tonsillitis and parental perceptions of tonsillectomy during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020;139:110463. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110463>
12. Galli Weich D. C., Sayuri Otsuki M., de Carli F., Ribas Fonseca V., Oliveira de Menezes L., Cenci Guarienti V., Guerra e Silva I. T. The impact of the COVID-19 pandemic on tonsillectomy and adenoidectomy procedures in the State of Paraná, Southern Brazil: a cross-sectional study. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2022;26. <https://doi.org/10.1055/s-012-54325>
13. Kourelis K., Angelopoulou M., Goulioumis A., Fouzas S., Kourelis T. Surgery for adenotonsillar hypertrophy and otitis media in children is less demanded in quarantine times. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2022;158:111169. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2022.111169>
14. Gelardi M., Giancaspro R., Fiore V., Fortunato F., Cassano M. COVID-19: effects of lockdown on adenotonsillar hypertrophy and related diseases in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020;138:110284. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110284>
15. Zwierz A., Masna K., Zwierz K., Bojkowski M., Burduk P. Impact of isolation on adenoid size and symptoms in preschool children who previously qualified for adenoidectomy: a case-control study. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2023;102(7):NP358–NP363. <https://doi.org/10.1177/01455613211010085>
16. Gao Y. The impact of COVID-19 on pediatric adenoid hypertrophy in Beijing. *Archives of Infect Diseases & Therapy*. 2023;7(2):75–78. <https://www.opastpublishers.com/open-access-articles/the-impact-of-covid19-on-pediatric-adenoid-hypertrophy-in-beijing.pdf>
17. Lorman V., Rao S., Jhaveri R., Case A., Mejias A., Pajor N. M., Patel P., Thacker D., Bose-Brill S., Block J., Hanley P. C., Prahald P., Chen Y., Forrest C. B., Bailey L. C., Lee G. M., Razzaghi H. Understanding pediatric long COVID using a tree-based scan statistic approach: an EHR-based cohort study from the RECOVER Program. *JAMIA Open*. 2023;6(1):o0ad016. <https://doi.org/10.1093/jamiaopen/o0ad016>

18. Rao S., Lee G. M., Razzaghi H., Lorman V., Mejias A., Pajor N. M., Thacker D., Webb R., Dickinson K., Bailey L. C., Jhaveri R., Christakis D. A., Bennett T. D., Chen Y., Forrest C. B. Clinical features and burden of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA Pediatrics*. 2022;176(10):1000-1009. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2800>
19. Иванова О. Н. Постковидный синдром у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;9-2(111):35-39. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040>
Ivanova O. N. Post-COVID syndrome in children. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2021;9-2(111):35-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040>
20. Mizrahi B., Sudry T., Flaks-Manov N., Yehezkeli Y., Kalkstein N., Akiva P., Ekka-Zohar A., Ben David S. S., Lerner U., Bivas-Benita M., Greenfeld S. Long COVID outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023;380:e072529. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>
21. Valdivieso-Martinez B., Sauri I., Philibert J., Calderon J. M., Gas M. E., Diaz J., López-Hontangas J. L., Navarro D., Forner M. J., Redon J. Impact of long-COVID on health care burden: a case control study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(18):5768. <https://doi.org/10.3390/jcm12185768>
22. Lad S. S., Suryawanshi P., Sunthwal S., Lad P., Kavathekar M., Khetre R., Kait S., Kataria P., Mujawar J., Khadilkar A., Lad S. Changing clinical manifestation of respiratory viral infection in children post COVID-19 pandemic. *Indian Journal of Pediatrics*. 2023;90(10):1046. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04709-3>
23. Hannestad U., Apostolou E., Sjögren P., Bragée B., Polo O., Bertilson B. C., Rosén A. Post-COVID sequelae effect in chronic fatigue syndrome: SARS-CoV-2 triggers latent adenovirus in the oral mucosa. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1208181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1208181>
24. Савенкова М. С., Сотников И. А., Афанасьева А. А., Афанасьева Я. В., Душкин Р. В. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):39-44. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44>
Savenkova M. S., Sotnikov I. A., Afanasyeva A. A., Afanasyeva Ya. V., Dushkin R. V. The role of herpesviruses in the post-COVID period in children. *RMZh. Mat' i ditya*. 2023;6(1):39-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44>
25. Russell M. W., Mestecky J. Mucosal immunity: the missing link in comprehending SARS-CoV-2 infection and transmission. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:957107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.957107>
26. Onal M., Onal O., Turan A. Can secondary lymphoid organs exert a favorable effect on the mild course of COVID-19 in children? *Acta Otolaryngologica*. 2021;141(1):83-84. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1814965>
27. Doblan S., Doblan A. History of tonsillectomy is associated with a relatively higher risk of symptomatic disease in patients with COVID-19. *American Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2021;4(5):1138. <https://www.remedypublications.com/open-access/history-of-tonsillectomy-is-associated-with-a-relativelynbsphigher-7428.pdf>
28. Newell K. L., Waickman A. T. Inflammation, immunity, and antigen persistence in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Opinion in Immunology*. 2022;77:102228. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102228>
29. Proal A. D., VanElzakker M. B., Aleman S., Bach K., Boribong B. P., Buggert M., Cherry S., Chertow D. S., Davies H. E., Dupont C. L., Deeks S. G., Eimer W., Ely E. W., Fasano A., Freire M., Geng L. N., Griffin D. E., Henrich T. J., Iwasaki A., Izquierdo-Garcia D., Locci M., Mehendru S., Painter M. M., Peluso M. J., Pretorius E., Price D. A., Putrino D., Scheuermann R. H., Tan G. S., Tanzi R. E., VanBrocklin H. F., Yonker L. M., Wherry E. J. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nature Immunology*. 2023;24(10):1616-1627. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01601-2>
30. Lima T. M., Martins R. B., Miura C. S., Souza M. V., Cassiano M. H., Rodrigues T. S., Veras F. P., Sousa J. D., Gomes R., Almeida G. M., Melo S. R., Silva G. C. D., Dias M., Capato C. F., Silva M. L., Luiz V. E. D. B., Carenzi L. R., Zamboni D. S., Jorge D. M. M., Cunha F. Q., Tamashiro E., Anselmo-Lima W. T., Valera F. C. P., Arruda E. Tonsils are major sites of persistence of SARS-CoV-2 in children. *Microbiology Spectrum*. 2023;11(5):e0134723. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01347-23>
31. Arish M., Qian W., Narasimhan H., Sun J. COVID-19 immunopathology: from acute diseases to chronic sequelae. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(1):e28122. <https://doi.org/10.1002/jmv.28122>
32. Преображенская Ю. С., Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей на современном этапе. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):30-34. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-30-34>
Preobrazhenskaya Yu. S., Drozdova M. V., Ryazantsev S. V. Etiological aspects of chronic pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring in children at the present stage. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(18):30-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-30-34>
33. Ramakrishnan R. K., Kashour T., Hamid Q., Halwani R., Tleyjeh I. M. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:686029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>
34. Munipalli B., Seim L., Dawson N. L., Knight D., Dabrh A. M. Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): a meta-narrative review of pathophysiology, prevalence, and management. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2022;4(1):90. <https://doi.org/10.1007/s42399-022-01167-4>
35. Peluso M. J., Lu S., Tang A. F., Durstenfeld M. S., Ho H. E., Goldberg S. A., Forman C. A., Munter S. E., Hoh R., Tai V., Chenna A., Yee B. C., Winslow J. W., Petropoulos C. J., Greenhouse B., Hunt P. W., Hsue P. Y., Martin J. N., Kelly J. D., Glidden D. V., Deeks S. G., Henrich T. J. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;224(11):1839-1848. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab490>

36. 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. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2022;3(6):100663. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663>
37. Torres-Ruiz J., Lomelín-Gascón J., Lira Luna J., Vargas-Castro A. S., Pérez-Fragoso A., Nuñez-Aguirre M., Alcalá-Carmona B., Absalón-Aguilar A., Balderas-Miranda J. T., Maravillas-Montero J. L., Mejía-Domínguez N. R., Núñez-Álvarez C., Llorente L., Romero-Ramírez S., Sosa-Hernández V. A., Cervantes-Díaz R., Juárez-Vega G., Meza-Sánchez D., Rull-Gabayet M., Martínez-Juárez L. A., Morales L., López-López L. N., Negrete-Trujillo J. A., Falcón-Lezama J. A., Valdez-Vázquez R. R., Gallardo-Rincón H., Tapia-Conyer R., Gómez-Martín D. Novel clinical and immunological features associated with persistent post-acute sequelae of COVID-19 after six months of follow-up: a pilot study. *Infectious Diseases (London)*. 2023;55(4):243-254. <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2158217>
38. Putri D. U., Huang C.-K., Ou T.-Y., Lin C.-F., Lee M.-C., Hung C.-S., Lee C.-H. Persistent dysregulation of cellular immunity following COVID-19 recovery despite minimal post-COVID-19 sequelae manifestation. *Journal of Infection*. 2023;86(5):486-488. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.02.025>
39. Carlini V., Noonan D. M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., Albini A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Frontiers in Immunology*. 2023;(14):1161067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
40. Cortellini A., Gennari A., Pommeret F., Patel G., Newsom-Davis T., Bertuzzi A., Viladot M., Aguilar-Company J., Mirallas O., Filip E., Lee A. J. et al. COVID-19 sequelae and the host proinflammatory response: an analysis from the OnCovid registry. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2022;114(7):979-987. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac057>
41. Сизыкина Л. П., Скрипкина Н. А., Антонова Е. А., Сизыкин Д. В. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного периода у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, получавших терапию с включением антагониста рецептора ИЛ-6. *Иммунология*. 2022;43(5):606-614. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-5-606-614>
Sizyagina L. P., Skripkina N. A., Antonova E. A., Sizyakin D. V. Clinical and immunological characteristics of the post-COVID period in patients with moderate-severe COVID-19 who received therapy with the inclusion of an IL-6 receptor antagonist. *Immunologiya*. 2022;43(5):606-614. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-5-606-614>
42. Narasimhan H., Wu Y., Goplen N. P., Sun J. Immune determinants of chronic sequelae after respiratory viral infection. *Science Immunology*. 2022;7(73):eabm7996. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abm7996>
43. Горбачева И. А., Антонова И. Н., Сычёва Ю. А., Осинцева Я. Е., Донская О. С., Рязанцева Е. С., Касаткин А. Е. Особенности иммунореактивности организма в постковидном периоде у полиморбидных пациентов с хроническими очагами инфекции ЛОР-органов и полости рта. *Российская оториноларингология*. 2022;21(3):32-39. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-32-39>
Gorbacheva I. A., Antonova I. N., Sycheva Yu. A., Osintseva Ya. E., Donskaya O. S., Ryazantseva E. S., Kasatkin A. E. Features of body's immunoreactivity in post-COVID period in polymorbid patients with chronic foci of infection of ENT organs and oral cavity. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(3):32-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-32-39>
44. Phetsouphanh C., Darley D. R., Wilson D. B., Howe A., Munier C. M., Patel S. K., Juno J. A., Burrell L. M., Kent S. J., Dore G. J., Kelleher A. D., Matthews G. V. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*. 2022;23(2):210-216. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>
45. Ryan F. J., Hope C. M., Masavuli M. G., Lynn M. A., Mekonnen Z. A., Yeow A. E., Garcia-Valtanen P., Al-Delfi Z., Gummow J., Ferguson C., O'Connor S., Reddi B. A. J., Hissaria P., Shaw D., Kok-Lim C., Gleadle J. M., Beard M. R., Barry S. C., Grubor-Bauk B., Lynn D. J. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. *BMC Medicine*. 2022;20(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02228-6>
46. García-Gasalla M., Berman-Riu M., Rodríguez A., Iglesias A., Fraile-Ribot P. A., Toledo-Pons N., Pol-Pol E., Ferré-Beltrán A., Artigues-Serra F., Martín-Pena M. L., Pons J., Murillas J., Oliver A., Riera M., Ferrer J. M. Elevated complement C3 and increased CD8 and type 1 helper lymphocyte T populations in patients with post-COVID-19 condition. *Cytokine*. 2023;169:156295. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156295>
47. Opsteen S., Files J. K., Fram T., Erdmann N. The role of immune activation and antigen persistence in acute and long COVID. *Journal of Investigative Medicine*. 2023;71(5):545-562. <https://doi.org/10.1177/10815589231158041>
48. Добрынина М. А., Ибрагимов Р. В., Крицкий И. С., Верховская М. Д., Мосунов А. А., Сарапульцев Г. П., Зурочка А. В., Зурочка В. А., Сарапульцев А. П., Комелькова М. В., Рябова Л. В., Праскурничий Е. А. Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов. *Медицинская иммунология*. 2023;25(4):791-796. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707>
Dobrynina M. A., Ibragimov R. V., Kritsky I. S., Verkhovskaya M. D., Mosunov A. A., Sarapultsev G. P., Zurochka A. V., Zurochka V. A., Sarapultsev A. P., Komelkova M. V., Ryabova L. V., Praskurnichiy E. A. Post-COVID syndrome immunopathology: characterization of phenotypic changes in the immune system in post-COVID patients. *Meditsinskaya immunologiya*. 2023;25(4):791-796. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707>
49. Marsán-Suárez V., Casado-Hernández I., Hernández-Ramos E., Díaz-Domínguez G., Triana-Marrero Y., Duarte-Pérez Y., Miranda-Navarro J., Bringas-Pérez R., Simón-Pita A. M., Hernández-Rego Y. L. M., Miguel-Morales M., Patria-Sánchez M., Zamora-González Y., Romero-Díaz Y., Aquino-Rojas S., González-Díaz I., Merlín-Linares J.

- C., Leyva-Rodríguez A., Rodríguez-Pérez M., Benito-Caballero O., Navarro-Mariño J. A., Elejalde-Larrinaga A. R., Elejalde-Tamayo C., Tam-Rey L. M., Ruiz-Villegas L., de la Guardia-Peña O. M., Jerez-Barcel Y., Chang-Monteagudo A., Lam-Díaz R. M., Macías-Abraham C. M. Biomarkers of sequela in adult patients convalescing from COVID-19. *Advances in Biomarker Sciences and Technology*. 2022;4:36-53. <https://doi.org/10.1016/j.abst.2022.10.001>
50. Wiech M., Chrosicki P., Swatler J., Stepnik D., De Biasi S., Hampel M., Brewinska-Olchowik M., Maliszewska A., Sklinda K., Durlík M., Wierzba W., Cossarizza A., Piwocka K. Remodeling of T cell dynamics during long COVID is dependent on severity of SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:886431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886431>
51. Altmann D. M., Whettlock E. M., Liu S., Arachchillage D. J., Boyton R. J. The immunology of long COVID. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(10):618-634. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7>
52. Haslbauer J. D., Zinner C., Stalder A. K., Schneeberger J., Menter T., Bassetti S., Mertz K. D., Went P., Matter M. S., Tzankov A. Vascular damage, thromboinflammation, plasmablast activation, T-cell dysregulation and pathological histiocytic response in pulmonary draining lymph nodes of COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:763098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763098>
53. Haslbauer J. D., Matter M. S., Stalder A. K., Tzankov A. Histomorphological patterns of regional lymph nodes in COVID-19 lungs. *Der Pathologe*. 2021;42(Suppl. 1):89-97. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00945-6>
54. MacDonald M. E., Weathered R. K., Stewart E. C., Magold A. I., Mukherjee A., Gurbuxani S., Smith H., McMullen P., Mueller J., Husain A. N., Salles C. M., Briquez P. S., Rouhani S. J., Yu J., Trujillo J., Pyzer A. R., Gajewski T. F., Sperling A. I., Kilarski W. W., Swartz M. A. Lymphatic coagulation and neutrophil extracellular traps in lung-draining lymph nodes of COVID-19 decedents. *Blood Advances*. 2022;6(24):6249-6262. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007798>
55. Xu Q., Milanez-Almeida P., Martins A. J., Radtke A. J., Hoehn K. B., Oguz C., Chen J., Liu C., Tang J., Grubbs G., Stein S., Ramelli S., Kabat J., Behzadpour H., Karkanitsa M., Spathies J., Kalish H., Kardava L., Kirby M., Cheung F., Preite S., Duncker P. C., Kitakule M. M., Romero N., Preciado D., Gitman L., Koroleva G., Smith G., Shaffer A., McBain I. T., McGuire P. J., Pittaluga S., Germain R. N., Apps R., Schwartz D. M., Sadtler K., Moir S., Chertow D. S., Kleinstein S. H., Khurana S., Tsang J. S., Mudd P., Schwartzberg P. L., Manthiram K. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 persist in the pharyngeal lymphoid tissue of children. *Nature Immunology*. 2023;24(1):186-199. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01367-z>
56. Laidlaw B. J., Ellebedy A. H. The germinal centre B cell response to SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology*. 2022;22(1):7-18. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00657-1>
57. Feng Z., Diao B., Wang R., Wang G., Wang C., Tan Y., Liu L., Wang C., Liu Y., Liu Yu., Yuan Z., Ren L., Wu Y., Chen Y. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv*. 2020-2003. <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>
58. Xiang Q., Feng Z., Diao B., Tu C., Qiao Q., Yang H., Zhang Y., Wang G., Wang H., Wang C., Liu L., Wang C., Liu L., Chen R., Wu Y., Chen Y. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:661052. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661052>
59. Chang T., Yang J., Deng H., Chen D., Yang X., Tang Z.-H. Depletion and dysfunction of dendritic cells: understanding SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Immunology*. 2022;13: 843342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.843342>

Вклад авторов:

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors:

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Алексеев Светлана — доктор медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41); Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса (191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8); svolga-lor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3377-8711>

Артюшкин Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41), Sergei.Artyushkin@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6157>

Скальный Анатолий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, Российский университет дружбы народов (117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6); Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (119992, Российская Федерация, Москва, Б. Пироговская ул., д. 2, стр. 4); skalnyu_a_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Барашкова Светлана Валерьевна — младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса (191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8); Национальный центр клинической морфологической диагностики (192071, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Славы, д. 32, литера А), patanatombg19@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5618-45>

Афанасьев Владислав Викторович — аспирант кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41), streetva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-9039-6265>

Яковлев Александр Сергеевич — научный сотрудник лаборатории биологии арбовирусов, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (108819, Российская Федерация, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1), alex-montreal@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1833-61227>

Тиньков Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (119992, Российская Федерация, Москва, Б. Пироговская ул., д. 2, стр.4); Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза уральского отделения РАН (460000, Российская Федерация, Оренбург, Пионерская ул., д. 11), tinkov_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

Information about authors

Svetlana Alekseenko — Doctor of Sciences (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Mechnikov North-Western State Medical University (4, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015); Head of the Otorhinolaryngology Department, Rauchfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies (8, Ligovsky ave., Saint Petersburg, Russian Federation, 193036), svolga-lor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3377-8711>

Sergei A. Artyushkin — Doctor of Sciences (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); Mechnikov North-Western State Medical University (4, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015); Sergei.Artyushkin@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6157>

Svetlana V. Barashkova — Junior Researcher at the Laboratory Diagnostic Research Department of the ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); patanatomb19@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5618-4510>

Vladislav V. Afanas'ev — postgraduate student of the Department of Otorhinolaryngology, Mechnikov North-Western State Medical University (4, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015); streetva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-9039-6265>

Alexander S. Yakovlev — Researcher at the Laboratory of Biology of Arboviruses, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Preparations RAS (Polio Institute) (1, 8, Polio Institute village, Russian Federation, Moskovsky settlement, Moscow 108819), alex-montreal@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1833-6122>

Aleksei A. Tin'kov — Doctor of Sciences (Med.), Sechenov Leading Researcher, First Moscow State Medical University (4, 2, Bolshaya Pirogovskaya str., Russian Federation, Moscow, 119992); Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (11, Pionerskaya str., Russian Federation, Orenburg, 460000), tinkov_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

Поступила / Received 29.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.07.2024

Принята в печать / Accepted 05.07.2024