

## РЕКОНВАЛЕСЦЕНТИ ПІСЛЯ COVID-19 ТА ХОЗЛ: ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ

О. І. Лемко<sup>\*,A,B,C,D,E,F</sup>, Н. В. Вантюх<sup>B,C,D,E</sup>, Д. В. Решетар<sup>B,C</sup>, С. В. Лукашук<sup>B,C</sup>

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті;  
E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

**Резюме.** Віддалені негативні наслідки пандемії COVID-19 щодо здоров'я перехворілих ставлять нові завдання перед медичною наукою. Це пов'язано з розвитком постковідного синдрому, який характеризується полісиндромністю уражень та подальшим формуванням хронічної патології.

**Мета.** На основі дослідження цитокинового статусу та клітинного імунітету порівняти активність запального процесу та вираженість імунної дисфункції у реконвалесцентів COVID-19 без патології бронхо-легеневої системи в анамнезі через 1–2 місяці після гострого періоду з аналогічними показниками у реконвалесцентів після коронавірусної інфекції з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) в анамнезі та хворими на ХОЗЛ поза гострим його періодом.

**Матеріали і методи.** Обстежено 31 реконвалесцент COVID-19 середньої важкості, віком 34–67 років, через 1–2 місяці після гострого періоду хвороби. В анамнезі цих пацієнтів не було даних про попередні хвороби бронхо-легеневої системи (1-а група). В 2-у групу ввійшли 44 реконвалесценти віком 41–68 років, у яких інфекція протікала вже на фоні наявного ХОЗЛ II–III ступеня. Третю групу склали 73 хворих на ХОЗЛ II–III ступеня поза загостренням, які не хворіли на COVID-19. Контрольна група практично здорових включала 24 особи. Активність запального процесу визначали за рівнями про- і проти запальних цитокинів імуноферментним методом. Неспецифічна резистентність досліджувалась шляхом визначення фагоцитарної активності та фагоцитарного числа моноцитів. Показники клітинного імунітету оцінювали за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл (CD3<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) та на цій основі розраховували індексні показники, які характеризують взаємозв'язки досліджуваних субпопуляцій.

**Результати.** За даними про- і проти запальних цитокинів у реконвалесцентів після COVID-19 першої групи через 1–2 місяці після гострого періоду хвороби зберігалась залишкова активність запалення. Вираженість цього процесу відповідала хронічному системному запаленню у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення і могла бути реальним підґрунтям розвитку хронічної патології будь-якої локалізації. Ці дані підтверджувались також підвищеним рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та пригніченням фагоцитарної активності моноцитів. Зниження кількості Т-лімфоцитів було більш суттєвим у реконвалесцентів після COVID-19, але зменшення співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> та кількості натуральних кілерів було найбільш вираженим у хворих на ХОЗЛ.

**Висновки.** У реконвалесцентів після COVID-19 середньої важкості через 1–2 місяці після гострої фази хвороби зберігається суттєва залишкова активність запального процесу, яка за своєю вираженістю відповідає такій у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення. Ці зміни поєднуються з порушенням неспецифічної резистентності та клітинного імунітету, які за деякими параметрами є навіть більш вираженими, ніж у хворих на ХОЗЛ. Виявлені порушення свідчать про наявність імунної дисфункції та порушення взаємодії імунних клітин, що може бути основою для розвитку хронічної патології. Ці зміни та наявна залишкова активність запалення визначають необхідність проведення реабілітаційного лікування в найближчі строки після гострого періоду коронавірусної інфекції.

**Ключові слова:** реконвалесценти після COVID-19, хронічне обструктивне захворювання легень, імунна реактивність.

Хоча пандемія COVID-19 вже стихла, а кількість нових випадків є незначною, але її віддалені результати є вельми суттєвими і ставлять нові завдання перед медичною наукою та системою охорони здоров'я в цілому [5, 7]. Це зумовлено, перш за все, полісиндромністю уражень в гострому періоді та наявністю виражених залишкових явищ у віддаленому періоді з формуванням так

званого тривалого COVID-19 і постковідного синдрому у 20–30 % пацієнтів [22], що є суттєвим етіологічним фактором подальшого розвитку хронічної патології [7].

Слід зауважити, що наразі все ще дискутується питання, які стани слід відносити до постковідного синдрому [6]. На думку Ladds і співавторів [12], якщо симптоми і/або імунологічні параме-

три зберігаються 2 і більше тижнів після гострого періоду хвороби, а це може свідчити про довготривалі наслідки. Однак, на сьогодні домінує думка, що якщо певні клінічні симптоми зберігаються більше, ніж чотири тижні після гострого періоду хвороби, цей стан розглядається як тривалий COVID-19 [6]. Якщо ж дані прояви мають місце більше 12-ти тижнів від початку гострого COVID-19 і не пов'язані з альтернативними діагнозами, то дану ситуацію слід розцінювати як постковідний синдром [6]. Водночас, незважаючи на високу поширеність довготривалих змін після гострого періоду хвороби, механізми та патофізіологія тривалого COVID-19 залишаються недостатньо вивченими [7]. Серед можливих патогенетичних механізмів тривалого COVID-19 називають персистенцію коронавірусу в організмі та реактивацію інших вірусних агентів, імунну дисфункцію і дисрегуляцію, приєднання аутоімунних процесів, ендотеліальні порушення тощо [2].

Велика увага приділяється також взаємозв'язку хронічної патології та особливостям перебігу COVID-19. Слід зауважити, що первинна наявність у пацієнтів хронічного захворювання може, з однієї сторони, ускладнювати перебіг COVID-19, а з іншої — перенесена коронавірусна інфекція здатна, в свою чергу, сприяти прогресуванню та ускладненню перебігу цієї хронічної патології [20, 22].

Враховуючи виражені респіраторні прояви в більшості пацієнтів у гострому періоді хвороби, досліджувалось питання ризику розвитку хронічних респіраторних захворювань після перенесеного COVID-19 [17]. Так, було доведено підвищення ризику розвитку ряду респіраторних захворювань, зокрема, бронхіальної астми, бронхоектазів, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та раку легень, причому ризик розвитку цих захворювань зростає відповідно до важкості перебігу COVID-19 у гострому періоді та при повторній реінфекції. Водночас, Singh D. та співавтори (2022) [21] вважають, що потенційно негативні взаємозв'язки між COVID-19 та ХОЗЛ у великій мірі пов'язані зі зниженням противірусного захисту та дисфункціональними порушеннями імунітету в цілому.

Досліджували також можливі зміни перебігу уже наявного ХОЗЛ після інфікування SARS-CoV-2. Деякі автори вказують на зменшення частоти госпіталізації з приводу ХОЗЛ, порівняно з

допандемічним періодом [18], але респіраторні симптоми при цьому збільшувались [19]. Автори висловлюють гіпотезу, що дана ситуація пов'язана з особливостями організаційних заходів системи охорони здоров'я. В той же час, більшість дослідників відзначають як збільшення частоти загострень ХОЗЛ, так і суттєве зростання прямих медичних витрат (в 1,6 рази), що відображає посилення інтенсивності лікування пацієнтів з ХОЗЛ після інфікування COVID-19 [6, 8, 13]. Крім того, наявне ХОЗЛ зумовлює гірші наслідки перенесеного COVID-19 [6, 16, 22]. Зокрема, ймовірність тривалого COVID-19 у цього контингенту пацієнтів збільшувалась на 32 % [22]. Більшість авторів вважають, що наявність основного захворювання, яке супроводжується хронічним запаленням, збільшує ризик тривалого перебігу коронавірусної інфекції [13, 16, 22].

Одним з провідних патогенетичних факторів, що можуть лежати в основі негативних взаємозв'язків між ХОЗЛ і COVID-19, є дисфункція імунної системи [10, 15]. Halpin D.M.G. та співавтори (2021) [10] вважають, що основою несприятливого прогнозу у хворих на ХОЗЛ у випадку інфікування SARS-CoV-2 є зниження антибактеріальної та противірусної активності, порушена презентація антигену, дефектна цитотоксичність. На роль імунної дисфункції вказують також інші дослідники [16, 20].

Численними дослідженнями пацієнтів з ХОЗЛ доведено патогенетичну роль хронічного системного запального процесу, оксидантного стресу та імунної дисфункції в розвитку та прогресуванні цієї патології [9]. Такі ж патогенетичні механізми лежать в основі COVID-19, а їх вираженість відіграє суттєву роль у важкості перебігу процесу та можливості довготривалих наслідків [1, 3]. Поєднання ж цих патологічних станів може визначати наростання патологічних змін в організмі і бути основою формування інших хронічних процесів. У зв'язку з цим постає також питання розробки реабілітаційних програм для даного контингенту пацієнтів після завершення гострого періоду [13, 14], особливо у осіб, які вже мають якусь хронічну патологію [10].

**Мета роботи.** На основі дослідження цитокінового статусу та клітинного імунітету порівняти активність запального процесу та вираженість імунної дисфункції у реконвалесцентів після COVID-19 без патології бронхо-легеневої систе-

ми в анамнезі через 1–2 місяці після гострого періоду з аналогічними показниками у реконвалесцентів після коронавірусної інфекції з ХОЗЛ в анамнезі та хворими на ХОЗЛ поза гострим його періодом.

#### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 31 реконвалесцент після COVID-19 (1-а група) віком від 34 до 67 років, серед яких переважали жінки (18 осіб — 58,1 %), а чоловіки склали 41,9 % (13 осіб). В анамнезі та медичних документах обстежених реконвалесцентів не було даних про попередні рецидивуючі чи хронічні хвороби бронхо-легеневої системи, або інші захворювання, які б могли зумовити розвиток хронічного запального процесу, або ж імунної дисфункції. Однак, у всіх обстежених в гострому періоді коронавірусної хвороби мала місце ковідна пневмонія, наявність якої було підтверджено рентгенологічно, а важкість хвороби розцінювали як помірну. У зв'язку з цим, а також, враховуючи епідеміологічну ситуацію, всі пацієнти в гострому періоді хвороби проходили стаціонарне лікування у відповідних відділеннях Ужгородської центральної міської клінічної лікарні та обласної клінічної інфекційної лікарні. Через 1–2 місяці після гострого періоду проводили обстеження цих реконвалесцентів з метою виявлення і оцінки віддалених наслідків коронавірусної інфекції. За цей час жодних реабілітаційних заходів хворим не призначали.

Крім того, в такі ж строки після гострого періоду COVID-19 проведено обстеження реконвалесцентів, які водночас були хворими на ХОЗЛ II–III ст. (2-а група). В цю групу входили 44 особи, переважно чоловіки (25 осіб — 56,8 %), віком 41–68 років. В гострому періоді COVID-19 в них були прояви пневмонії середньої важкості. На момент обстеження (через 1–2 місяці після COVID-19) ХОЗЛ було поза періодом загострення.

Третю групу пацієнтів склали 73 хворих на ХОЗЛ II–III ст. важкості, які не хворіли на гостру респіраторну коронавірусну хворобу. Всі пацієнти даної групи знаходились поза гострим періодом ХОЗЛ, а середня тривалість захворювання складала ( $13,2 \pm 0,98$ ) років. Серед обстежених переважали чоловіки — 46 осіб (63,0 %). Діагноз ХОЗЛ ґрунтувався згідно рекомендацій GOLD на відповідних клініко-анамнестичних даних та обстеженнях функції зовнішнього дихання з про-

веденням фармакологічної проби на зворотність бронхообструкції.

Крім того, обстежено 24 практично здорові особи в якості контрольної групи для лабораторних досліджень.

Для дослідження особливостей і активності запального процесу оцінювали цитокиновий статус організму шляхом визначення рівню прозапальних (фактору некрозу пухлин альфа – ФНПа, інтерлейкіну-8 — ІЛ-8, в пг/мл) та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-10 в пг/мл) імуноферментним методом за допомогою наборів фірми «Reddot Biontech INC» (Канада) на імуноферментному аналізаторі «Lab-Line-022» згідно інструкцій виробника з подальшим розрахунком співвідношення між про- і протизапальними цитокінами:  $(\text{ФНПа} + \text{ІЛ-8}) / (\text{ІЛ-4} + \text{ІЛ-10})$  (в одиницях, од.).

Відображенням активності запального процесу є також рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які асоціюються з активністю імунного запалення і можливим імунокомплексним ураженням тканин та подальшим розвитком хронічної патології. Визначали рівень загальних ЦІК (в ммоль/л) шляхом преципітації з поліетиленгліколем з молекулярною масою 6000 (ПЕГ 6000) за Nashkova [11]. Для уточнення (підтвердження) наявності та вираженості імунокомплексних уражень розраховували індекс імунокомплексного ураження як співвідношення показника пацієнта до норми даної лабораторії  $(\text{ЦІК} / N_{\text{ЦІК}})$  (в одиницях, од.).

Імунологічні дослідження включали вивчення неспецифічної резистентності та клітинного імунітету. Неспецифічна резистентність організму досліджувалась на основі визначення фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ – при мікроскопії підраховували число фагоцитуючих моноцитів на 100 клітин, у %) та її інтенсивності, яку оцінювали за фагоцитарним числом (ФЧМ – середня кількість частинок латексу, поглинутих одним моноцитом) [4]. В якості тест-системи використовували інертні часники латексу розміром 1,3–1,5 мкм.

Показники клітинного імунітету досліджували за допомогою реакції непрямой імуофлюорисценції з використанням моноклональних антитіл виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України на люмінесцентному

мікроскопі «ЛЮМАМ І1». Вивчали стандартну імунограму ( $CD3^+$ ,  $CD22^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), що дало змогу оцінювати відносний вміст в крові, відповідно, Т-, В-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів. Розраховували також співвідношення вмісту в крові відносних кількостей  $CD4^+/CD8^+$ ,  $CD3^+/CD22^+$ , які відображають характер взаємозв'язку досліджуваних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів в процесі імунозапальної відповіді (в одиницях, од.). Окрім того, визначали відносний рівень  $CD16^+$  (у %), що експресується на натуральних кілерах.

Накопичення даних та їх математична обробка проводились з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Excel LTSC MSO (номер ліцензії 00472-20000-00000-AA008). Оскільки значення показників, що вивчалися, підлягали нормальному розподілу, для опису змінних використовували параметричні методи: середнє арифметичне значення ( $M$ ), його статистичну похибку ( $m$ ) та середньоквадратичне відхилення ( $\delta$ ), з наступною перевіркою достовірності відмінностей між показниками за допомогою критерію Ст'юдента. Результати аналізу вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Обстеження реконвалесцентів після COVID-19, проведені через 1–2 місяці після гострого періоду хвороби, показали, що, не дивлячись на інтенсивне стаціонарне лікування з введенням глюкокортикоїдів в гострому періоді і достатню тривалість часу після нього, суттєва активність запального процесу у цього контингенту пацієнтів зберігалась (табл. 1). Слід відзначити, що ці зміни мали місце, як у першій групі хворих без патології бронхо-легеневої системи в анамнезі, так і у другій, де COVID-19 розвивався на фоні вже наявного ХОЗЛ. Зокрема, рівень ФНПа, який вважають ключовим прозапальним цитокином, що відображає наявність тканинних ушкоджень, зберігався підвищеним у 1,5 рази, порівняно з контролем в першій і другій групі і не відрізнявся суттєво від рівню цього цитокіну у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення. Слід також врахувати, що даний цитокин посилює запальний процес за рахунок активації макрофагів та нейтрофілів, зумовлює гіперпро-

дукцію ІЛ-8 та посилює міграцію фагоцитів і Т-лімфоцитів у вогнище запалення [20], що може бути основою поступового формування хронічного запального процесу після коронавірусної інфекції, якщо вчасно не прийняти відповідні лікувальні заходи.

Ще більш суттєвим було підвищення ІЛ-8, який має хемотаксичні властивості, забезпечуючи міграцію нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів у вогнище запалення. Найбільш вираженим збільшення ІЛ-8 було у реконвалесцентів після COVID-19 (в 2,5 рази та 2,8 рази відповідно в першій і другій групі обстежених), досягаючи ( $39,2 \pm 2,25$ ) пг/мл та ( $43,9 \pm 2,98$ ) пг/мл відповідно (табл. 1). Водночас, у хворих на ХОЗЛ поза загостренням, для яких характерним є наявність хронічного системного запального процесу, рівень цього прозапального цитокіну сягав ( $28,8 \pm 1,46$ ) пг/мл, що тільки в 1,8 рази вище контролю і достовірно нижче значень попередніх двох груп. Це могло вказувати на значуще (суттєве) збереження активності запалення після коронавірусної інфекції протягом тривалого часу, несхильного до самогальмування.

Підвищення рівня прозапальних цитокинів проходило на тлі достовірного зниження протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 у всіх трьох групах обстежених. Рівень ІЛ-4, який не тільки протидіє запаленню і гальмує прозапальні медіатори, але й сприяє регенерації тканин, був найбільш зниженим (у 2,3 рази проти контролю) у хворих на ХОЗЛ (3-я група) (табл. 1). У реконвалесцентів після COVID-19, в тому числі хворих на ХОЗЛ, рівень цього цитокіну хоча і був менше контролю, але все-таки достовірно вище третьої групи, що, ймовірно, пов'язано з попереднім стаціонарним лікуванням із застосуванням системних глюкокортикоїдів.

Рівень ІЛ-10, дія якого пов'язана, перш за все, з гальмуванням імунних реакцій, в тому числі аутоімунних процесів та попередженням пошкоджуючого впливу на тканини, був найбільш зниженим (у 2,9 рази проти контролю) у пацієнтів 2-ої групи з поєднаною патологією — ХОЗЛ і водночас реконвалесценти після COVID-19. У пацієнтів 1-ої та 3-ої груп зниження рівня ІЛ-10 було дещо менш вираженим (у 2,3 рази та 2,5 рази, відповідно) без суттєвої різниці між ними, що також підтверджує збереження значимої активності запального процесу у реконвалесцентів після коронавірусної інфекції навіть при від-

сутності попередньої бронхолегеневої патології в анамнезі.

Підтвердженням цього також слугувала величина співвідношення про- і протизапальних цитокінів, яка була найбільш значимою у другій групі при поєднанні ХОЗЛ і COVID-19, досягаючи ( $2,77 \pm 0,22$ ) од. проти ( $0,65 \pm 0,04$ ) од. у контролі (збільшення у 4,3 рази). У першій та третій групах це співвідношення збільшувалось менш виражено (у 3,1 та 2,9 рази, відповідно) без суттєвої різниці між ними (табл. 1).

Отже, за даними показників про- і протизапальних цитокінів у реконвалесцентів після COVID-19 навіть при відсутності обтяженого анамнезу по рецидивуючих чи хронічних запальних захворюваннях, через 1–2 місяці після гострого періоду хвороби зберігалась залишкова активність запального процесу, яка по своїй вираженості відповідала хронічному системному запаленню у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення і могла бути реальним підґрунтям розвитку хронічної патології будь-якої локалізації.

Ці дані підтверджувались також дослідженнями рівнів ЦІК та розрахунком індексу імуннокомплексного ураження ( $\text{ЦІК} / N_{\text{ЦІК}}$ ), що характеризують вираженість запального процесу,

опосередкованого імуннокомплексними механізмами. Так, вміст ЦІК був підвищеним у 2,2–2,5 рази, найбільш суттєво у 2-ій групі при поєднанні ХОЗЛ і коронавірусної інфекції, досягаючи ( $42,5 \pm 1,83$ ) ммоль/л, що достовірно більше, ніж у першій групі, та дещо вище, ніж у хворих на ХОЗЛ (табл.1). Індекс імуннокомплексного ураження достовірно зростає у всіх трьох групах, порівняно з контролем, дещо більш виражено у 2-ій групі, що підтверджувало суттєву роль імуннокомплексних механізмів у підтриманні запального процесу у віддаленому періоді після гострої фази COVID-19.

В імунному захисті макроорганізму важлива роль належить природній резистентності (фагоцитам) та широкому спектру ефекторних клітин адаптивного імунітету (Т- і В-лімфоцитам), недостатність та порушення функції яких може сприяти підтримці хронічного запального процесу – спільного патогенетичного механізму у розвитку і формуванню чисельної хронічної патології.

В цілому, у всіх трьох групах обстежених пацієнтів спостерігалось достовірно зниження фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) у 1,2–1,4 рази та їх фагоцитарного числа (ФЧМ) порівняно з контролем, що було підтвердженням пригнічен-

**Таблиця 1. Деякі показники активності запального процесу у обстежених хворих ( $M \pm m$ )**

Показники, одиниці виміру	Контроль (n = 24)	Реконвалесценти COVID-19 (n = 31)	ХОЗЛ + реконвалесценти COVID-19 (n = 23)	ХОЗЛ (n = 73)
ФНП- $\alpha$ , пг/мл p'	$6,15 \pm 1,20$	$9,04 \pm 0,72^*$ P <sub>1-2</sub> нд	$9,22 \pm 0,75^*$ P <sub>2-3</sub> нд	$8,88 \pm 0,44^*$ P <sub>1-3</sub> нд
ІЛ-8, пг/мл p'	$15,7 \pm 2,00$	$39,2 \pm 2,25^*$ P <sub>1-2</sub> < 0,3	$43,9 \pm 2,98^*$ P <sub>2-3</sub> < 0,001	$28,8 \pm 1,46^*$ P <sub>1-3</sub> < 0,01
ІЛ-4, пг/мл p'	$16,1 \pm 1,13$	$9,95 \pm 0,77^*$ P <sub>1-2</sub> < 0,3	$8,98 \pm 0,69^*$ P <sub>2-3</sub> < 0,05	$7,08 \pm 0,34^*$ P <sub>1-3</sub> < 0,001
ІЛ-10, пг/мл p'	$36,6 \pm 1,96$	$15,9 \pm 0,98^*$ P <sub>1-2</sub> < 0,05	$12,6 \pm 0,85^*$ P <sub>2-3</sub> < 0,1	$14,4 \pm 0,61^*$ P <sub>1-3</sub> < 0,3
(ФНП- $\alpha$ +ІЛ-8) / (ІЛ-4+ІЛ-10), од. p'	$0,65 \pm 0,04$	$2,02 \pm 0,21^*$ P <sub>1-2</sub> < 0,05	$2,77 \pm 0,22^*$ P <sub>2-3</sub> < 0,01	$1,88 \pm 0,11^*$ P <sub>1-3</sub> нд
ЦІК, ммоль/л p'	$17,1 \pm 1,02$	$37,2 \pm 1,54^*$ P <sub>1-2</sub> < 0,05	$42,5 \pm 1,83^*$ P <sub>2-3</sub> < 0,1	$38,0 \pm 1,59^*$ P <sub>1-3</sub> нд
ЦІК / N <sub>ЦІК</sub> , од. p'	$1,00 \pm 0,06$	$2,20 \pm 0,08^*$ P <sub>1-2</sub> < 0,1	$2,4 \pm 0,07^*$ P <sub>2-3</sub> < 0,2	$2,22 \pm 0,09^*$ P <sub>1-3</sub> нд

Примітки тут і далі: \* — достовірна різниця показника, порівняно з контролем; p' — достовірність різниці показників між групами хворих; нд — різниця показників недостовірна.

ня антибактеріального захисту (табл. 2). Адже мононуклеарно-фагоцитарна система повинна забезпечити презентацію антигену клітинам набутого імунітету, а її пригнічення може зумовити подальше приєднання бактеріальної флори та сприяти розвитку або прогресуванню хронічних запальних процесів.

Найбільш вираженим зменшення показників ФАМ і ФЧМ було у хворих, у яких коронавірусна інфекція розвинулась на фоні вже наявного ХОЗЛ (2-а група). Водночас, суттєвої різниці між показниками 1-ої та 3-ої груп не відмічено (табл. 2).

Дещо інша ситуація спостерігалась при аналізі кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (табл. 2). Загалом у всіх трьох групах виявлено достовірне зменшення відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів, яке проходило, в основному, за рахунок CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і супроводжувалось зменшенням величини співвідношення CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup>. У реконвалесцентів після COVID-19 як першої, так і другої груп зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) було більш суттєвим, ніж у хворих на ХОЗЛ поза загостренням (3-я група), що слід вважати наслідком коронавірусної інфекції. Водночас, зниження відносної кількості CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів до (25,8 ± 0,51) % проти контролю (27,2 ± 0,39) % (p < 0,05) мало

місце лише у реконвалесцентів без ХОЗЛ в анамнезі (1-а група) і могло асоціюватись зі зниженням противірусного захисту. Однак, зменшення величини імунорегуляторного індексу CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup>, що відображає стан імунodefіциту та дисбаланс в роботі імунної системи, був найбільш вираженим у хворих на ХОЗЛ, тобто на тлі тривалого хронічного системного запалення. Так, величина цього індексу у реконвалесцентів, у яких коронавірусна інфекція розвинулась при наявному ХОЗЛ, склала (1,11 ± 0,02) од. проти (1,19 ± 0,03) од. (p < 0,05) у реконвалесцентів без ХОЗЛ в анамнезі.

Виявлені зміни свідчили про певне виснаження можливостей імунної системи зі зниженням її здатності формувати адекватну імунну відповідь на антигенний подразник, що в подальшому могло сприяти підтриманню хронічного системного запального процесу з формуванням хронічної патології різної локалізації, в тому числі бронхолегеневої системи.

Заслуговують на увагу також зміни відносної кількості натуральних кілерів (CD16<sup>+</sup>), які, зокрема, забезпечують елімінацію генетично-дефектних клітин та клітин, уражених внутріклітинними патогенами, без попередньої імунізації. Вони діють відразу і разом з факторами неспеци-

Таблиця 2. Деякі показники імунної реактивності у обстежених хворих (M ± m)

Показники, одиниці виміру	Контроль (n = 24)	Реконвалесценти COVID-19 (n = 31)	ХОЗЛ + реконвалесценти COVID-19 (n = 44)	ХОЗЛ (n = 73)
ФАМ, % p'	42,8 ± 1,06	34,4 ± 0,91* P <sub>1-2</sub> < 0,01	31,3 ± 0,41* P <sub>2-3</sub> < 0,001	35,0 ± 0,51* P <sub>1-3</sub> HA
ФЧМ, од. p'	3,01 ± 0,06	2,68 ± 0,07* P <sub>1-2</sub> < 0,05	2,50 ± 0,03* P <sub>2-3</sub> < 0,001	2,71 ± 0,04* P <sub>1-3</sub> HA
CD3 <sup>+</sup> , % p'	66,2 ± 0,60	56,9 ± 0,61* P <sub>1-2</sub> < 0,3	55,7 ± 0,81* P <sub>2-3</sub> < 0,001	59,1 ± 0,36* P <sub>1-3</sub> < 0,01
CD22 <sup>+</sup> , % p'	15,2 ± 0,29	19,9 ± 0,65* P <sub>1-2</sub> HA	20,1 ± 0,39* P <sub>2-3</sub> < 0,05	19,0 ± 0,26* P <sub>1-3</sub> < 0,3
CD4 <sup>+</sup> , % p'	38,06 ± 0,67	30,5 ± 0,44* P <sub>1-2</sub> < 0,3	29,6 ± 0,52* P <sub>2-3</sub> < 0,05	31,1 ± 0,27* P <sub>1-3</sub> < 0,3
CD8 <sup>+</sup> , % p'	27,2 ± 0,39	25,8 ± 0,51* P <sub>1-2</sub> < 0,05	26,8 ± 0,43 P <sub>2-3</sub> < 0,3	27,5 ± 0,20 P <sub>1-3</sub> < 0,01
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , од. p'	1,41 ± 0,03	1,19 ± 0,03* P <sub>1-2</sub> < 0,05	1,11 ± 0,02* P <sub>2-3</sub> HA	1,13 ± 0,01* P <sub>1-3</sub> < 0,1
CD3 <sup>+</sup> /CD22 <sup>+</sup> , од. p'	4,39 ± 0,11	2,65 ± 0,11* P <sub>1-2</sub> < 0,2	2,87 ± 0,08* P <sub>2-3</sub> < 0,05	3,13 ± 0,06* P <sub>1-3</sub> < 0,001
CD16 <sup>+</sup> , % p'	17,3 ± 0,36	20,6 ± 0,52* P <sub>1-2</sub> < 0,05	18,7 ± 0,54* P <sub>2-3</sub> < 0,001	13,7 ± 0,37* P <sub>1-3</sub> < 0,001

фічної резистентності становлять першу лінію захисту організму від інфекційних агентів, перш за все, вірусів. У реконвалесцентів після COVID-19 1-ої групи (без ХОЗЛ в анамнезі) виявлено достовірне зростання їх кількості до  $(20,6 \pm 0,52) \%$  порівняно з контролем  $(17,3 \pm 0,36) \%$ ;  $p < 0,001$ , що, ймовірно, вказувало на залишкові прояви активації цієї ланки противірусного захисту під час гострого періоду коронавірусної інфекції. У реконвалесцентів з ХОЗЛ в анамнезі кількість CD16<sup>+</sup>-клітин також була вищою за контроль  $(18,7 \pm 0,54) \%$ ;  $p < 0,05$ , але, водночас, нижчою за 1-у групу (табл. 2). Це могло вказувати на менш інтенсивну активацію CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів в гострому періоді хвороби в цієї групи хворих, що, в свою чергу, було фактором, який сприяв розвитку тривалого COVID-19 та постковідного синдрому.

У хворих на ХОЗЛ, які не мали коронавірусної інфекції (3-я група), кількість натуральних кілерів суттєво знижувалась порівняно з контролем, досягаючи  $(13,7 \pm 0,37) \%$  ( $p < 0,001$ ), що вело до недостатньої реалізації реакцій спонтанної та антитілозалежної цитотоксичності та відображало пригнічення противірусного захисту у даного контингенту хворих, а також відповідно могло сприяти більш важкому перебігу COVID-19 у разі приєднання цієї інфекції.

Рівень В-лімфоцитів (CD22<sup>+</sup>) був достовірно вищим порівняно з контролем у всіх трьох групах обстежених (табл. 2), що вказувало на певну активацію гуморального імунітету внаслідок посиленого антитілоутворення у відповідь на надмірне антигенне навантаження організму, причому, у реконвалесцентів після коронавірусної інфекції це підвищення було більш суттєвим, особливо у обстежених другої групи при поєднанні з ХОЗЛ (табл. 2). Отримані результати узгоджуються з даними про зростання рівнів ЦІК та підвищення прозапального ІЛ-8 і величини співвідношення про- і протизапальних цитокінів (табл. 1), які також були найбільш значимими у 2-ій групі обстежених.

Збільшення кількості В-лімфоцитів супроводжувалось також достовірним зменшенням співвідношення CD3<sup>+</sup>/CD22<sup>+</sup>, найбільш вираженим у реконвалесцентів після COVID-19, що відобража-

ло стан імунного дисбалансу. Ця ситуація разом зі зменшенням величини співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> могла призводити до порушення необхідної для повноцінного імунного нагляду взаємодії імункомпетентних клітин з потенціюванням системного запального процесу.

### Висновки

1. У реконвалесцентів після COVID-19 середньої важкості у віддаленому періоді (через 1–2 місяці після гострої фази захворювання) зберігалась суттєва залишкова активність запального процесу, що підтверджувалось збереженням підвищеного рівня прозапальних цитокінів (ФНП-α та ІЛ-8) на тлі зниженого рівня проти-запальних ІЛ-4 та ІЛ-10. Вираженість цього процесу була близькою до активності запалення у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення, що може бути підґрунтям розвитку постковідного синдрому і хронічної запальної патології будь-якої локалізації. У реконвалесцентів, у яких коронавірусна інфекція розвинулась на фоні вже наявного ХОЗЛ, дані зміни були ще більш суттєвими.

2. У реконвалесцентів після коронавірусної інфекції середньої важкості, які не проходили реабілітаційного лікування, через 1–2 місяці після гострої фази захворювання зберігались порушення неспецифічної резистентності та клітинного імунітету у вигляді зниження фагоцитарної активності моноцитів та зменшення кількості Т-лімфоцитів, яке проходило, в основному, за рахунок CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і супроводжувалось порушенням співвідношень між досліджуваними субпопуляціями клітин. Ці зміни за деякими параметрами у реконвалесцентів після COVID-19 були навіть більш вираженими, ніж у хворих на ХОЗЛ поза загостренням і свідчать про наявність імунної дисфункції та порушення взаємодії імункомпетентних клітин, необхідної для повноцінного імунного нагляду.

3. Виявлені зміни імунної реактивності та наявна залишкова активність запального процесу визначають необхідність проведення реабілітаційного лікування в найближчі строки після гострого періоду коронавірусної інфекції.

## CONVALESCENTS AFTER COVID-19 AND COPD: PECULIARITIES OF THE IMMUNE REACTIVITY

O. I. Lemko, N. V. Vantiukh, D. V. Reshetar, S. V. Lukashchuk

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

**Abstract.** The long-term negative consequences of the COVID-19 pandemic for the health of patients who had recovered raise new challenges for medical science. This is due to the development of post-COVID syndrome, which is characterized by polysyndromic lesions and further formation of chronic pathology.

**The aim.** Based on the study of cytokine status and cellular immunity, to compare the activity of the inflammatory process and the severity of immune dysfunction in convalescents after COVID-19 without a history of bronchopulmonary pathology 1–2 months after the acute period with similar indices in convalescents after coronavirus infection with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and patients with COPD beyond exacerbation.

**Materials and methods.** 31 COVID-19 convalescents with moderate severity, aged 34–67 years were examined 1–2 months after the acute period of the disease. These patients had no previous diseases of the bronchopulmonary system (group 1). The second group included 44 convalescents aged 41–68 years, in whom the infection occurred already against the background of existing COPD (GOLD II–III). The third group consisted of 73 patients with COPD (GOLD II–III) beyond exacerbation, who did not have COVID-19. The control group of apparently healthy individuals included 24 individuals. The activity of the inflammatory process was determined by the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines by the enzyme-linked immunosorbent assay method. Nonspecific resistance was studied by determining the phagocytic activity and phagocytic number of monocytes. Cellular immunity indices were investigated by indirect immunofluorescence reaction using monoclonal antibodies (CD3<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) and indices characterizing the relationships between the studied subpopulations were calculated.

**Results.** According to the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in convalescents after COVID-19 in group 1, residual inflammatory activity persists 1–2 months after the acute period of the disease. The severity of this process corresponds to chronic systemic inflammation in patients with COPD beyond the exacerbation and can be a real basis for the development of chronic pathology of any localization. These data were also confirmed by an increased level of circulating immune complexes and suppression of the phagocytic activity of monocytes. The decrease in the number of T-lymphocytes number was more significant in convalescents after COVID-19, but the decrease in the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio and the number of natural killer cells was more pronounced in patients with COPD.

**Conclusions.** In convalescents after COVID-19 of moderate severity 1–2 months after the acute period of the disease significant residual activity of the inflammatory process persists, which in its severity corresponds to that in patients with COPD beyond exacerbation. These changes are combined with disturbances of nonspecific resistance and cellular immunity, which in some parameters are even more pronounced than in patients with COPD. The revealed changes indicate the presence of immune dysfunction and impaired interaction of immune cells, which may be the basis for the development of chronic pathology. These changes and the existing residual activity of inflammation determine the necessity for rehabilitation in the near future after the acute period of coronavirus infection.

**Key words:** convalescents after COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, immune reactivity.

**Декларація етики.** Під час збору, аналізу та оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на використання їх даних у науковій публікації.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Стаття підготовлена в межах науково-дослідної роботи «Деякі закономірності розвитку коморбідних станів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості їх немедикаментозної корекції» (№ держреєстрації 0120U101711), виконаної за кошти державного бюджету України.

**Ethics Declaration.** During the collection, analysis, and publication of data, the confidentiality of patients who provided voluntary written consent to the use of their data in a scientific publication was ensured.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The article was prepared within the framework of the research work “Some regularities of comorbid conditions development in patients with chronic obstructive pulmonary disease and possibilities for their non-medicamentous correction” (state registration number 0120U101711), carried out with funds from the state budget of Ukraine.

### REFERENCES

- Vantiukh NV, Lemko OI, Reshetar DV. Peculiarities of immune reactivity in convalescents after COVID-19. *Asthma and Allergy*. 2023;1:36–43. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2023-1-36-43>.
- Hovornyan AV, Ilashchuk TO. Long-term sequelae of coronavirus disease: long COVID-19 and cardiovascular outcomes (a literature review). *Zaporozhye Medical Journal [Internet]*. 2024;26(3):223-3. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.292858>.
- Lemko OI, Gabor ML, Vantiukh NV, Reshetar DV, Lukashchuk SV. Lipid peroxidation processes in convalescents after COVID-19: their diagnostic significance and correction under the influence of rehabilitation treatment. *Family Medicine. European Practices*. 2024;4:76-82. DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2024.320815>.
- Lapovets LLe, Lutsyk BD, Lebed HB, Akimova VM. Posibnyk z laboratornoi imunologii Handbook of laboratory immunology. Lviv, 2008. 268 s.
- Adab P, Haroon S, O'Hara ME, Jordan RE. Comorbidities and COVID-19. *BMJ*. 2022;377:01431. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.01431>.
- Awatade NT, Wark PAB, Chan ASL, et al. The Complex Association between COPD and COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(11):3791. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12113791>.
- Bohmwald K, Diethelm-Varela B, Rodríguez-Guilarte L, et al. Pathophysiological, immunological, and inflammatory features of long COVID. *Front Immunol*. 2024;15:1341600. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341600>.
- Choi JY, Kim KJ, Rhee CK. Change in exacerbation rate of COPD patients before and after COVID-19 infection. *Scientific reports*. 2025;15(1):2427.

- DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86426-9>.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2023). Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
  10. Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti AA. COPD & COVID-19. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;57(3):162-164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2021.01.004>.
  11. Haskova V. et al. Novy způsob stanovení cirkulujících imunokomplexů lidských serech. Chas.lek.ches. 1977;116(14):436-437.
  12. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 «long Covid» patients and draft quality principles for services. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):1144. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-06001-y>.
  13. Lee CT, Wang PH, Cheng SL. Long-Term Effects of COVID-19 on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025;20:2539-2548. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S523149>.
  14. Lemko OI, Vantiukh NV, Reshetar DV, Lukashchuk SV. COVID-19 convalescents' rehabilitation: Expediency and effectiveness. Acta Balneol. 2025;67(3):159-164. DOI: <https://doi.org/10.36740/ABAL202503102>.
  15. Liu Y, Zhang W, Sun M, et al. The severity assessment and nucleic acid turning-negative-time prediction in COVID-19 patients with COPD using a fused deep learning model. BMC Pulm Med. 2024;24:515. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03333-x>.
  16. Mara G, Nini G, Cotoraci C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and COVID-19: The Impact of Hematological Biomarkers on Disease Severity and Outcomes. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(8):2765. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14082765>.
  17. Meng M, Wei R, Wu Y, et al. Long-term risks of respiratory diseases in patients infected with SARS-CoV-2: a longitudinal, population-based cohort study. EClinicalMedicine. 2024;69,102500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102500>. PMID: 38389713.
  18. Nishioki T, Sato T, Okajima A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on COPD exacerbations in Japanese patients: a retrospective study. Sci Rep. 2024;14:2792. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53389-2>.
  19. Polat Yulug D, Sen E, Alpaydin AO, et al. Impact of COVID-19 and lockdown on outcomes of COPD patients in Turkey: lessons for the future. BMC pulmonary medicine. 2025;25(1),414. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03883-8>.
  20. Polverino F, Kheradmand F. COVID-19, COPD, and AECOPD: Immunological, Epidemiological, and Clinical Aspects. Front. Med. Pulmonary Medicine. 2021;7:2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.627278>.
  21. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. Current opinion in pulmonary medicine. 2022;28(2):76-83. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000834>.
  22. Terry P, Heidele RE, Wilson AQ, Dhand R. Risk of long COVID in patients with pre-existing chronic respiratory diseases: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Respir Res. 2025;12(1):e002528. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2024-002528>.

**Цитування:** Лемко ОІ, Вантюх НВ, Решетар ДВ, Лукашчук СВ. Реконвалесценти після COVID-19 та ХОЗЛ: особливості імунної реактивності. Астма та алергія. 2026;25(2):8-16. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-2-8-16.

**Cited:** Lemko OI, Vantiukh NV, Reshetar DV, Lukashchuk SV. Convalescents after COVID-19 and COPD: peculiarities of the immune reactivity. Asthma and allergy (Ukraine). 2026;25(2):8-16. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-2-8-16. Ukrainian.

#### Відомості про авторів

##### О. І. Лемко\*

Доктор мед. наук, професор  
професор кафедри факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна  
електр. адр.: o.i.lemko@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7668-9498>

##### Н. В. Вантюх

Кандидат мед наук, доцент  
доцент кафедри госпітальної терапії медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна  
електр. адр.: natalia.vantiukh@uzhnu.edu.ua,  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1609-3657>

##### Д. В. Решетар

Старший викладач кафедри клінічних дисциплін стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
вул. Університетська, 16, м. Ужгород, 88000, Україна  
електр. адр.: dvreshetar@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4876-466X>

##### С. В. Лукашчук

кандидат медичних наук, доцент  
доцент кафедри клінічних дисциплін стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
вул. Університетська, 16, м. Ужгород, 88000, Україна  
електр. адр.: svit.lu@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7797-938X>

#### Information about authors

##### O. I. Lemko

Dr. of Medicine. Professor  
Professor of the Faculty Therapy Department, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University,  
1, Narodna Sq., Uzhhorod, 88000, Ukraine

##### N. V. Vantiukh

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
Associate Professor of the Hospital Therapy Department, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, 1, Narodna Sq., Uzhhorod, 88000, Ukraine

##### D. V. Reshetar

Senior lecturer of the Clinical Disciplines Department, Faculty of Dentistry, Uzhhorod National University, 16, Universytetska St., Uzhhorod, 88000, Ukraine

##### S. V. Lukashchuk

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
Associate Professor of the Clinical Disciplines Department, Faculty of Dentistry, Uzhhorod National University, 16, Universytetska, Uzhhorod, 88000, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 05.01.2026 р.

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2026 р.

Прийнято до друку / Accepted: 19.03.2026 р.