

О. М. Рекалова  
КОВІД-19-АСОЦІЙОВАНІ ЗМІНИ ІМУНІТЕТУ ТА УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

КОВІД-19-АСОЦІЙОВАНІ ЗМІНИ ІМУНІТЕТУ  
ТА УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

О. М. Рекалова

Резюме

В огляді літератури представлено основні дані про механізми патогенезу нової вірусної інфекції Ковід-19: вірусного ураження, імунної дисфункції, ендотеліального ураження. Описано особливості імунологічних змін при Ковід-19-асоційованих станах різної важкості та при формуванні легеневого ураження. Представлено результати досліджень по особливостям легеневої патології при вірусному ураженні легень, гострому респіраторному дистрес-синдромі, хронічному обструктивному захворюванні легень, інтерстиційному легеневому фіброзі, бронхіальній астмі, активному та латентному туберкульозі легень. Також описано деякі патологічні механізми, які призводять до довготривалого захворювання та стійких змін легень після Ковід-19 (фіброз, бронхоектази, обструктивний бронхіоліт, легенева тромбоемболія). Розглянуто аутоімунні ускладнення на фоні даної вірусної інфекції та при вакцинації проти Ковід-19, особливості вакцино-індукованого імунітету та значення перехресної імунологічної реактивності.

**Ключові слова:** Ковід-19, вірус SARS-CoV-2, патогенез, імунітет, ураження легень.

Укр. пульмонол. журнал. 2023;31(2):13–23.

Рекалова Олена Михайлівна,  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»  
Завідувач відділення пульмонології, клінічної алергології і імунології  
Доктор мед. наук, професор  
10, вул. М. Амосова, 03038, Київ, Україна  
Тел.: 38044 270 42 22, pulmonol@ipf.kiev.ua

COVID-19-ASSOCIATED CHANGES IN IMMUNITY  
AND LUNG LESIONS

O. M. Rekalova

Abstract

The review of the literature presents basic data on the mechanisms of pathogenesis of a new viral COVID-19 infection: viral damage, immune dysfunction, endothelial lesions. The features of immunological changes in the COVID-19-associated conditions of different severity and genesis of pulmonary lesions have been described. The results of studies on the features of pulmonary pathology in viral lung lesions, acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive lung disease, interstitial pulmonary fibrosis, bronchial asthma, active and latent pulmonary tuberculosis have been presented. Additionally, some pathological mechanisms leading to the formation of long-term disease and persistent changes in the lungs after COVID-19 (fibrosis, bronchiectasis, obstructive bronchiolitis, pulmonary thromboembolism) have been outlined. The autoimmune complications due to this viral infection and vaccination against COVID-19, the features of vaccine-induced immunity and the role of cross-immunological reactivity have been reviewed.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2 virus, pathogenesis, immunity, lung damage.

Ukr. Pulmonol. J. 2023;31(2):13–23.

Olena M. Rekalova  
SI "National institute of phthisiology and pulmonology named after  
F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine"  
Chief of the Department of Pulmonology,  
Clinical Allergology and Immunology  
MD, PhD, doctor of medicine, professor  
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine  
Tel.: 38044 270 42 22, pulmonol@ipf.kiev.ua

Досвід пандемії Ковід-19 показав, що вірус SARS-CoV-2 є новою коронавірусною інфекцією, яка за клінічним значенням суттєво відрізняється від інших сезонних респіраторних вірусних інфекцій, переважно вражає дихальну систему та може обумовлювати ураження багатьох органів та систем організму з летальними або довготривалими наслідками.

Основні фактори патогенезу Ковід-19

1. **Вірусна інфекція** (гостра фаза), коли відбувається зв'язування глікопротеїну шипа SARS-CoV-2 з рецепторами клітин господаря АПФ2 (ангіотензин-перетворюючий фермент-2) [1], який найбільш широко експресується в епітелії верхніх дихальних шляхів, різних легневих клітинах (альвеолярних клітинах II типу, макрофагах, ендотеліальних, гладком'язових клітинах, периваскулярних перичитах) [2], а також в серце, центральній нервовій системі, нирках, печінці, очах, кішечнику, кровоносних судинах — тому при Ковід-19 можуть ура-

жуватися різні органи. Саме перелічені клітини дихальних шляхів уражуються вірусом при Ковід-19 в першу чергу [3].

2. Наступна **іммунна / запальна реакція**. При зараженні людини вірусом SARS-CoV-2 імунна система активується і починає виробляти «прозапальні» цитокіни, медіатори для знищення інфекції з підвищенням рівней інтерферонів (IFN) IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF у сироватці, які зазвичай ефективні у пацієнтів [4, 5]. Адекватна імунна відповідь на початку інфекції SARS-CoV-2 призводить до підвищення рівня Т-лімфоцитів в крові [4], які є основними виробниками IFN- $\gamma$  [6]. Стимуляція Т-лімфоцитів відіграє ключову роль в активації та диференціюванні В-лімфоцитів, що призводить до продукції нейтралізуючих антитіл [7]. Цікаво, що рівні IL-2 та IL-12 значно вищі у пацієнтів з безсимптомним та легким перебігом Ковід-19, у той час як рівні IL-6 корелюють з підвищеною тяжкістю та несприятливими наслідками при Ковід-19 [8, 9]. Ефективність CD4+ Т-лімфоцитів проти SARS-CoV-2 на ранніх стадіях прогнозує сприятливий довгостроковий адаптаційний імунітет [10].

Однак коронавіруси використовують різні стратегії ухилення від імунітету та інгібують шляхи вироблення

IFN, що пов'язано зі зниженням кількості та активності лімфоцитів у пацієнтів з тяжкою формою Ковід-19 [11, 12]. На фоні **дисрегуляції імунної системи** розвивається неадекватна, надмірна реакція імунної системи на вірусну інфекцію, яка відома як «цитокіновий шторм», з ознаками руйнування лімфоцитів. Спостерігається висока продукція великої кількості прозапальних цитокінів: IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$  та ін., хемокінів CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 та ін., які виділяються імунними ефекторними клітинами [13, 14]. Розвивається синдром гіперактивності макрофагів і гемофагоцитарний синдром (гемофагоцитарний лімфогістоцитоз) з одночасним пригніченням ключових ланок імунної системи: з атрофічними змінами селезінки та лімфатичних вузлів зі зниженням в них кількості Т-лімфоцитів, натуральних кілерних клітин, які відіграють вирішальну захисну роль в елімінації вірусу та попередженні персистенції інфекції [15].

Таким чином, гірші результати Ковід-19 пов'язані з лімфопенією та дисфункцією Т-клітин [16]. При цьому вірусне навантаження у пацієнтів із важкими перебігом Ковід-19 до 60 разів вище, ніж в легких випадках [17, 18]. Виражена імуносупресія призводить до розмноження бактеріальної інфекції (частіше — це *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli* і *Staphylococcus spp.*), що провокує різке погіршення стану пацієнта з розвитком бактеріальної пневмонії, сепсису [19, 20, 21].

Отже, при Ковід-19 у важких пацієнтів спостерігаються ознаки імунної дисрегуляції з розвитком гіперзапальної відповіді та одночасним зниженням імунної функції (клінічно це проявляється через один-два тижні після початку захворювання).

3. Одним з основних факторів патогенезу Ковід-19 є **пошкодження ендотеліальних судинних клітин** внаслідок прямого вірусного інфікування через рецептор АПФ2, що також провокує вивільнення запальних цитокінів, активації тромбоцитів, утворенню фібринового згустку [22]. Перехрест запалення та тромбозу призводить до важкої запальної реакції, яка виникає в альвеолах. Поширені при тяжкому перебігу Ковід-19 системні прояви (синдром позалегенового системного гіперзапалення) через пошкодження ендотелію та гіперкоагуляцію пов'язані з серцевими (> 20 % хворих [23]), нирковими, неврологічними ускладненнями [24], можуть призводити до інфаркту, інсульту, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, антифосфоліпідного синдрому, васкуліту [25, 26, 27].

Розвиток ендотеліальної дисфункції при Ковід-19 може пояснити, чому найбільш важкими пацієнтами були особи похилого віку при наявності певних супутніх захворювань, при яких відмічається системна ендотеліальна дисфункція: гіпертонія (17–57 %), ожиріння (41 %), цукровий діабет (8–34 %), серцево-судинні порушення, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), патологія нирок, злоякісні (гематологічні, рак легень, метастатичні) захворювання [28, 29]. Найсильнішими факторами ризику смерті були злоякісні пухлини (HR = 3,50), ХОЗЛ (HR = 2,68), діабет (HR = 1,59), гіпертонія (HR = 1,58) [30, 31, 32].

Отже, ендотеліальна дисфункція може бути важливим фактором важкості перебігу, смерті, а також тривалості симптомів Ковід-19.

Таким чином, легені є першим органом-мішенню для інфекції SARS-CoV-2, проте патологічні зміни можуть поширюватися на різні органи, включаючи серце, мозок, кровоносні судини, нирки, кишечник та інші.

### Клінічні симптоми, легеневі порушення

Встановлено, що 50 % інфікованих коронавірусом мали **безсимптомний перебіг**, при цьому виробляли велику кількість антитіл [33]. Серед осіб з симптомами Ковід-19 **легкий перебіг** (у вигляді респіраторної інфекції, іноді — з легкою пневмонією) мали приблизно 81 %, у них також були виявлені перехресто-реактивні антитіла IgG і IgA до сезонних вірусів HCoV, на підставі чого зроблено припущення, що ці раніше існуючі антитіла можуть здійснювати захист проти SARS-CoV-2 [34].

**Важке захворювання** (із задишкою, гіпоксією, > 50 % ураження легень) було зафіксовано у 14 % хворих, критичне захворювання (з дихальною недостатністю, шоком або поліорганною дисфункцією) — у 5 % хворих, з яких помирало 20 % [35, 36, 37].

**Легеневе ушкодження** внаслідок прямого вірусного інфікування при Ковід-19, яке супроводжується гіпоксемією, виникає через ексудат, альвеолярний набряк, що зв'язані з пошкодженням мікросудин та внутрішньосудинними тромбами [38, 39]. Це знижує перфузію та вентиляцію у капілярному руслі [40]. Невідповідність вентиляції/перфузії викликає гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію, тим самим обмежуючи приплив крові до областей порушеного газообміну [41] з внутрішньолегеновим шунтуванням крові в інших областях. Гіпоксична легенева вазоконстрикція, у свою чергу, сприяє агрегації тромбоцитів з підвищенням ризику утворення тромбів [42, 43]. Все це обумовлює несприятливі наслідки Ковід-19, включаючи смертність [44].

Після поправки на вік, стать та супутні захворювання встановлено, що **хронічне обструктивне захворювання легень** (ХОЗЛ) було значним фактором ризику госпіталізації та смерті (коефіцієнт ризику — 1,54) [45, 46, 47]. Існує кілька механізмів, які пояснюють такі результати Ковід-19 у пацієнтів з ХОЗЛ. Підвищена експресія АПФ2 в епітеліальних клітинах [48, 49, 50] та експресія молекули внутрішньоклітинної адгезії-1 (ICAM-1) [51] при ХОЗЛ, особливо в осіб з вищим індексом маси тіла та частішими загостреннями [52, 53] свідчить про збільшення можливостей проникнення вірусу в легені. Коагулопатія і дисфункція ендотеліальних клітин при ХОЗЛ підвищують ризик мікротромбозу при Ковід-19 [54, 55, 56]. Зниження перфузії та вентиляції призводить до гіпоксичної вазоконстрикції та внутрішньолегенового шунтування крові. Постійна колонізація дихальних шляхів бактеріями при ХОЗЛ в стабільному стані сприяє розвитку бактеріальних інфекцій при вірусній інфекції [57], яка зменшує бактеріальний фагоцитоз альвеолярними макрофагами [58]. Вторинна бактеріальна інфекція на фоні існуючої при ХОЗЛ нижчої експресії ІФН- $\beta$  в епітелії бронхів та альвеолярних макрофагах приводить до пневмонії.

Таким чином, хворі на ХОЗЛ можуть мати підвищений ризик вірусного інфікування, мікротромбозу, шкідливого впливу посилення внутрішньолегового шунтування та вторинної бактеріальної інфекції.

Хворим на ХОЗЛ рекомендується не змінювати використання інгаляційних кортикостероїдів в якості підтримуючої терапії під час Ковід-19 [59]. Дійсно, в ряді досліджень доведено, що системні та інгаляційні кортикостероїди покращують результати лікування хворих та підтверджують їх захисну роль проти Ковід-19. Так, інгаляційний будесонід, який вводили амбулаторно на ранніх стадіях Ковід-19, зменшував потребу в екстреній медичній допомозі та скорочував час одужання [60]. Кортикостероїд дексаметазон (перорально або внутрішньовенно) знижував смертність у госпіталізованих пацієнтів з Ковід-19, які потребували кисню або штучної вентиляції легень [61].

Основною причиною летальних випадків при Ковід-19 був **гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС)** з важким ураженням легень (як і для інфекцій SARS-CoV, MERS-CoV, грипу H1N1, H1N5) [62, 63]. Одним з пускових механізмів ГРДС є бурхливий напад імунної системи на організм («цитокіновий шторм») з некрозом уражених клітин, зі збільшенням проникності кровоносних судин, змін мікроциркуляції, прогресуванням запалення та поліорганної недостатності і смерті у важких випадках зараження SARS-CoV-2 [64].

За досвідом спостережень за хворими на важкий ГРДС, повністю одужувало 30–50 % пацієнтів, але у 36–62 % залишався фіброз легень, а також інші хворобливі ознаки [65, 66, 67]. Це були задишка, головним чином пов'язана з перенесеним важким станом та міопатією на фоні незначних стійких рентгенографічних змін [68, 69]. Аналогічні результати з характерним зниженням дифузійної спроможності легень (DLCO — Diffusing Capacity for carbon monoxide — CO) спостерігалися після ГРДС під час пандемії грипу H1N1 при відсутності подальшого прогресуючого фіброзного захворювання навіть після екстракорпоральної оксигенації, з наявністю рентгенографічних змін у вигляді фіброзних смуг і гіалінових мембран. Взагалі, у хворих, які перебували в відділенні інтенсивної терапії, мають місце додаткові симптоми внаслідок пролонгованої штучної вентиляції легень, яка часто є причиною недостатності харчування з втратою м'язової маси, асоційовані зі зниженням якості життя, когнитивними порушеннями [67]. Близько половини людей при цьому мають нову серйозну інвалідність та не повернуться до роботи.

### Симптоми при тривалому спостереженні після гострої фази та їх можливі причини

При тривалому спостереженні встановлено, що у 80 % пацієнтів після гострої фази Ковід-19 залишається один або кілька симптомів [70]. «**Довготривалий ковід**» означає наявність постійних симптомів більше ніж через 4 тижні після їх появи, при «**постковідному синдромі**» вони тривають більше 12 тижнів [71]. П'ятьма найпоширенішими симптомами є: втома (58 %), головний біль (44 %), порушення уваги (27 %), випадання волосся (25 %), задишка (24 %), кашель (19 %) [72, 73, 74].

Найбільш характерними виявилися 6 підвищених лабораторних показників: D-димер (20 %), NT-proBNP (11 %), СРБ (8 %), феритин сироватки (8 %), прокальцитонін (4 %), ІЛ-6 (3 %) [70]. Порушення легеневої функції у вигляді зниження DLCO спостерігалось у 10 % пацієнтів.

Аномалії на рентгенограмі органів грудної порожнини / КТ були виявлені у 35–45 % пацієнтів навіть через 60–100 днів початку захворювання [70, 75], особливо у пацієнтів, які потребували інтенсивної терапії або штучної вентиляції легень [76, 77]. Через 1 рік зміни виявлялися лише у 16 % пацієнтів, без прогресування цих змін [78]. Симптом «матового скла» та фіброзних смуг (від легких змін до важкого фіброзу) були найбільш поширеними (21 %), бронхоектази виявлені у 10 %, потовщення міждолькової перегородки — у 8 %, ретикулярні зміни — у 6 %, консолидація — у 3 % пацієнтів [79, 80].

Причина тривалих симптомів після Ковід-19 залишається неясною. Це може бути генетична схильність, вік, доза вірусу і шлях зараження, наявність супутніх захворювань, а також стан імунної системи [70]. Імовірно, що саме незавершене тривале запалення може бути фактором ризику формування затяжної форми Ковід-19 та розвитку інших патологічних станів [81]. Дійсно, у багатьох хворих при довготривалому ковіді відмічався стійко підвищений рівень прозапальних факторів (IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$ 2/3 та IL-6) [82], що може сприяти підвищеному ризику запалення серця, перикарда та артерій протягом року після діагностики Ковід-19 [83].

Визначена генетична, патологічна та клінічна схожість між при ідіопатичному легеневому фіброзі (ІЛФ) та фіброзними змінами після Ковід-19 [80, 84]. Але патогенез постковідного фіброзу легень відрізняється від патогенезу ІЛФ, який є хронічною фіброзуючою інтерстиційною пневмонією невідомої причини [85]. ІЛФ не є результатом первинного імунопатогенного механізму, хоча імунні клітини відіграють складну роль в утворенні фіброзу під дією патогенів або небезпеки, що генерують профібротичні шляхи або пригнічують антифібротичні механізми. Окрім цього, пацієнти з ІЛФ мали більш важкий перебіг Ковід-19 та підвищену смертність зі співвідношенням шансів 3,2 [86].

Вірус SARS-CoV-2 порушує функціонування альвеолярного епітелію (з реплікацією альвеолярних клітин II типу та надмірним виробленням TGF- $\beta$  [87]) та ендотеліальних клітин, які після активації виділяють багато нейромедіаторів, що викликають міграцію, проліферацію та активацію фібробластів та міофібробластів, які стійкі до апоптотичних механізмів і продовжують секретувати компоненти позаклітинного матриксу. Патологічним результатом є заміщення звичайного позаклітинного матриксу на патологічно змінений та багатий колагеном, що сприяє порушенню DLCO. Отже, клітини з рецепторами АПФ2 і альвеолярні макрофаги, які безпосередньо уражуються SARS-CoV-2, є основними учасниками розвитку фіброзу легень. Крім того, у пацієнтів з Ковід-19 виявлено високі рівні: 1) INF- $\gamma$ , який сприяє профібротичним запальним змінам [88, 89]; 2) TGF- $\beta$ , який посилює міграцію фібробластів з подальшою диференціацією в міофібробласти; 3) ІЛ-17, який стимулює дегрануля-

цію нейтрофілів та окислювальний стрес, що сприяє розвитку фіброзу.

При оцінці функції легень після Ковід-19 було встановлено, що майже у 39 % пацієнтів єдиною суттєвою аномалією було зниження DLCO [90, 91]. В основному, спостерігалось незначне зниження DLCO (яке тривало від двох тижнів до 3 місяців), на відміну від хворих, які потребували штучної вентиляції легень (неінвазивної або інвазивної механічної вентиляції, кисневої терапії з високим потоком), в яких був в 4,6 рази вищий ризик порушення DLCO [92].

Таким чином, довгострокові легеневі наслідки гострого Ковід-19 через кілька тижнів після первинної інфекції можуть проявлятися у вигляді організуючої інтерстиційної пневмонії, яка у пацієнтів з легкими порушеннями з часом може зникнути спонтанно, а також бути у вигляді тяжкого фіброзу [93, 94, 95]. При таких змінах в легенях клінічно відмічається більш стійка задишка, кашель, біль у грудях та міалгія [75].

Ефективність застосування протифіброзних засобів нинтеданибу та пірфенідону при постковідному фіброзі неоднозначна та продовжує вивчатись [92].

Бронхіальні аномалії (потовщення та дилатація стінок) зустрічаються у гострій та ранній фазах одужання від Ковід-19 у 68 % пацієнтів з пневмонією, їх частота та тяжкість з часом зменшується [96]. Бронхоектази у вигляді тракційних форм на фоні фіброзу тривало зберігаються частіше у пацієнтів з більш тяжким перебігом Ковід-19 та переважно мають периферичний характер (у 85 %), зворотно корелюють з DLCO ( $p < 0,001$ ), та прямо — з вираженістю кашлю ( $p = 0,03$ ) [97]. Питання, чи є бронхоектази у тих, хто вижив після Ковід-19, первинним проявом фіброзу (тракційні бронхоектази), або результатом пошкодження бронхів вірусною інфекцією, або баротравмою, або будь-якої комбінації цих етіологій, — залишається відкритим. Пов'язані з ГРДС бронхоектази давно визнані звичайним явищем, вони найбільш поширені в передніх відділах легень і вважаються результатом баротравми в умовах штучної вентиляції легень, при цьому тяжкість захворювання корелює з тривалістю вентиляції та високим тиском на вдиху [98, 99]. Через 5–7 місяців після виписки з приводу важкої Ковід-19-асоційованої пневмонії при КТ бронхоектази виявлено у 13–17 % пацієнтів, тобто розширення бронхів може бути повністю оборотним [96, 100].

Ознаки *обструктивного бронхіоліту* також можуть бути проявами постковідного синдрому. Так, аномальне співвідношення залишкового об'єму до загальної ємності легень були виявлені у 37 % зі стійкими респіраторними симптомами в середньому через 13,8 тижнів після позитивного тесту на Ковід-19, і свідчили про невелику обструкцію дихальних шляхів [101].

Рентгенологічним підтвердженням цього стану були ознаки «повітряної пастки» у віддаленому періоді у тих, хто пережив Ковід-19. Повітряні пастки були помічені при експіраторній КТ у 29 % хворих, раніше госпіталізованих з приводу пневмонії Ковід-19, причому їх кількість була значно вищою в групі хворих з важкої пневмонією [102, 103]. Неясно, чи є повітряна пастка проявом зворотного запалення дихальних шляхів, первинного

пошкодження дихальних шляхів внаслідок Ковід-19, облітеруючого постінфекційного бронхіоліту, наслідків ГРДС або якогось іншого процесу [77].

*Легенева тромбоемболія* типова для важкої форми Ковід-19 [104] через розвиток тромбозу в більш дрібних легневих судинах [39] внаслідок підвищеної коагуляції та дисфункції ендотеліальних клітин [105]. Через 3 місяці після зараження Ковід-19 наявність тромбоемболії легеневої артерії було встановлено при КТ-ангіографії лише у трьох (5,5 %) з 55 пацієнтів з респіраторними симптомами, при цьому жоден з них не отримував профілактичної антикоагулянтної терапії під час госпіталізації [106]. Легеневий ендотеліт, який є важливою ознакою гострого Ковід-19, може тривало зберігатися в період одужання, що обумовлює підвищений ризик тромбоемболії легеневої артерії і, можливо, розвиток легеневої гіпертензії [107] та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії [108].

Таким чином, можливими причинами стійкої задишки при постковідному синдромі, особливо після важкого захворювання, окрім інтерстиційної пневмонії з порушенням дифузійної спроможності легень, можуть бути тромбоемболії, пошкодження серця, синдром після інтенсивної терапії (міопатія, тривога, дисфункціональне дихання) [65].

За результатами більшості проаналізованих досліджень, наявність *бронхіальної астми* (БА) у хворих на Ковід-19 не супроводжувалась підвищеним ризиком госпіталізації, надходження до реанімаційного відділення, інтубації / штучної вентиляції легень, вищим клінічним ступенем тяжкості або рівнем летальності [109, 110, 111]. Не виключено, що це може бути пов'язано зі зниженою експресією АПФ2 на фоні переважаючого запалення 2 типу при астмі або алергії. Однак дорослі з важкою формою астми мали підвищений ризик інтенсивної терапії та смерті від Ковід-19 [112, 113, 114], що може бути обумовлено механізмами, аналогічними таким при ХОЗЛ.

За даними британських дослідників [115], серед онлайн-опитуваних 4500 хворих на БА, пацієнти, які перенесли Ковід-19 (таких було 10,5 %), частіше використовували інгалятори, 56 % серед них повідомили про те, що мали тривалий COVID, при якому вони частіше, ніж ті хворі на БА, у кого не було long COVID, відмічали гірше дихання (74 % проти 35 %), більш часто використовували інгалятори (68 % проти 35 %). Отже, тривалі симптоми часто зустрічаються у людей з астмою після Ковід-19.

При захворюванні на Ковід-19 хворим на БА рекомендовано продовжувати прийом усіх рекомендованих препаратів, у тому числі інгаляційних та пероральних кортикостероїдів. Нещодавні дослідження вказують на те, що використання інгаляційних кортикостероїдів пригнічує експресію рецептора АПФ2 та його зв'язування з SARS-CoV-2 через інтерферонзалежний механізм I типу [116].

Встановлено, що *активний туберкульоз легень* є фактором ризику тяжкого перебігу хвороби та смерті у пацієнтів з Ковід-19 [117, 118]. Це можливо пояснити тим, що спочатку Th1 імунна відповідь на SARS-CoV-2

підсилює активність макрофагів в легенях, а відповідь Th17 сприяє міграції та активації нейтрофілів, що ще більше посилює запальний процес. Для зниження цих відповідей підвищується продукція IL-10 і диференціація Treg, що знижує клітинний захист проти мікобактерій та відповідь IFN- $\gamma$  на вірус. Це призводить до вищої захворюваності та смертності хворих на активний туберкульоз [119].

Протилежна картина при Ковід-19 спостерігається у осіб з наявністю латентного туберкульозу (ЛТб) [120]. У відповідь на інвазію віруса Т-клітини і макрофаги виробляють IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  і IL-2, які збільшують кількість та активність Т-клітин, що підсилюють імунну регуляцію гранульоми, яка утримує мікобактерії [121, 122, 123]. При цьому пацієнти з безсимптомним Ковід-19 і ЛТб мали більш високу абсолютну кількість лімфоцитів та рівні прозапальних цитокінів сироватки порівняно з пацієнтами лише з Ковід-19 без туберкульозу [124].

Отже, у пацієнтів з ЛТб та Ковід-19 відбувається позитивна імуномодуляція проти Ковід-19, ймовірно, завдяки тренуваному вродженому імунітету та перехресному гетерологічному імунітету, що позитивно впливає на результат [125, 126].

У невеликому відсотку пацієнтів із Ковід-19 в результаті незвичайної імунної реакції на вірус можуть виникати *аутоімунні реакції*, коли імунна система спрямовує свою активність проти власних тканин організму, сприймаючи їх помилково як загрозу чи інфекцію. Наприклад, *синдром Гійєна-Барре* — рідкісне неврологічне захворювання, при якому імунні клітини атакують нервові клітини організму з розвитком м'язової слабкості різних груп м'язів (ніг вплоть до параличей, рук, обличчя, дихальних м'язів, — що затрудняє дихання, та ін.) [127]. У деяких випадках Ковід-19 були зареєстровані *васкуліти* — запальні реакції, що вражають судини різних органів з порушенням їх функції [128]. Зокрема, *хвороба Кавасакі* — гострий гарячковий системний дитячий васкуліт, найчастішими скаргами при якому є лихоманка більше 3 днів, біль в животі, блювота, діарея, червоні очі і висип на тулубі, частіше з легкими респіраторними симптомами або без них [129, 130]. У деяких пацієнтів з Ковід-19 можуть виникати *аутоімунний тиреоїдит*, *тромбоцитопенія*, *гемолітична анемія* [131, 132].

### Поствакцинальні наслідки

Є окремі повідомлення, що подібні *аутоімунні реакції* можуть розвиватись і після вакцинації від Ковід-19. Звичайною та найбільш частою реакцією на вакцинацію проти Ковід-19 є побічні ефекти [133, 134] від легких місцевих проявів (біль у місці ін'єкції) до системних симптомів (лихоманка, головний біль). При *вакцино-індукованій тромботичній тромбоцитопенії* (або тромбозі з синдромом тромбоцитопенії) [135, 136] усі уражені молоді та раніше здорові пацієнти мали прогресуючі тромби, переважно на атипових ділянках, включаючи тромбоз церебральних венозних синусів, внутрішній венозний тромбоз та тромбоемболію легеневої артерії в поєднанні з тромбоцитопенією після отримання вакцини проти Ковід-19. Потенційними наслідками вакцинавання проти Ковід-19 можуть бути *міокардит* [137], *IgA-васкуліт* (хво-

роба *Шенляйн-Геноха*) [138], *вовчаковий нефрит*, *Базедова хвороба*. Побічні ефекти є більш важкими у жінок та молодих людей [139]. При цьому пацієнти добре реагували на лікування високими дозами внутрішньовенного імуноглобуліну, преднізолону, гідроксихлорохіну [140].

Ймовірні механізми, які призводять до аутоімунних проявів при вакцинації проти Ковід-19, включають молекулярну мімікрію, вироблення аутоантитіл, певну роль можуть грати деякі ад'юванти вакцин [141, 142, 143]. Ці явища також можуть бути побічним продуктом тимчасового сплеску продукції IFN-I [144]. В цілому залишається поки залишається відкритим питання: чи є причинно-наслідковий зв'язок між вакциною проти Ковід-19 та аутоімунними проявами, чи це випадковість [145].

До *вакцино-асоційованої лімфаденопатії* після щеплення проти SARS-CoV-2 відносять хворобливу або безболісну припухлість або збільшення лімфатичних вузлів (зазвичай в пахвовій області, потім в надключичному і шийному відділах) ( $\leq 1,1$  % випадків), яка пов'язана з реактивними змінами лімфовузлів [146, 147, 148]. Значно частіше це спостерігалось при застосуванні мРНК-вакцини [149]. Така реакція триває від 10 днів до двох місяців [150]. Якщо вона триває довше, слід запропонувати біопсію для диференціації з метастатичною лімфаденопатією [151].

У переважній більшості людей після перенесеного Ковід-19 виробляється *природний імунітет* — клітинно-опосередкований і гуморальний, який забезпечує захист від повторного зараження та важких захворювань, тобто формується *імунологічна пам'ять* [152]. У разі повторного зараження вірусне навантаження приблизно в 10 разів нижче, ніж при первинному зараженні [153], а вираженість симптомів значно нижча, з меншим ступенем госпіталізацій (0,06%) та вкрай низькою летальністю.

Захисні антитіла і В-клітини пам'яті були виявлені в багатьох дослідженнях через 12–18 місяців та довше після одужання [152, 154]. Клітинна відповідь на основі Т-лімфоцитів, яка є основою при будь-якому інфекційному захворюванні, активується і залишається активною навіть при відсутності гуморальної відповіді. Т-CD8+, Т-CD4+ лейкоцити відіграють вирішальну роль у підтримці анамнестичної відповіді [155, 156]. Більш раннє дослідження інфекції SARS-CoV вже показало, що відповіді на структурні білки SARS-CoV зберігаються до 11 років після зараження [157].

*Перехресна імунологічна реактивність* попередніх сезонних коронавірусних інфекцій потенційно може модулювати профіль антитіл до інфекції SARS-CoV-2 [158]. Так, клітини CD4+ у 40–60 % людей, що не контактували з раніше з SARS-CoV-2, відповідають на нього, — що свідчить про перехресну реактивність Т-клітин між циркулюючими «холодними» коронавірусами та SARS-CoV-2 [159]. Ця корисна імунологічна пам'ять має клінічні наслідки з точки зору пом'якшення наслідків SARS-CoV-2 інфекції [160].

Природна інфекція призводить до більшої продукції IgA на поверхні слизової носоглотки, яка має здатність нейтралізувати інфекцію у верхніх дихальних шляхах

протягом декількох місяців [161, 162], тоді як вакцинація викликає вироблення IgA в слизових оболонках мінімально.

*Вакциноіндукований імунітет* згасає швидше, ніж природний постковідний імунітет. У вакцинованих осіб спочатку високі титри антитіл зменшуються до 40 % кожен наступний місяць, майже зникаючи приблизно через п'ять місяців після другої дози, тоді як у реконвалесцентів зниження становить близько 5 % на місяць. [163]. Вакцинація знижує ризик зараження Ковід-19 і госпіталізації на термін до 9 місяців [154].

## ЛІТЕРАТУРА

- Lan J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215–220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
- Gheblawi M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
- Liu J, et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discov*. 2021;7(1):17. doi: 10.1038/s41421-021-00249-2.
- Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):186–193. doi: 10.1038/s41590-021-01122-w.
- Robison HM, et al. Risk assessment of latent tuberculosis infection through a multiplexed cytokine biosensor assay and machine learning feature selection. *Sci Rep*. 2021;11(1):20544. doi: 10.1038/s41598-021-99754-3.
- Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:581–582. doi: 10.1038/s41577-020-00436-4.
- Bertoletti A, Tan AT, Le Bert N. The T cell response to SARS-CoV-2: kinetic and quantitative aspects and the case for their protective role. *Oxf Open Immunol* 2021;23:iqab006. doi: 10.1093/oxfimm/iqab006.
- Costela-Ruiz VJ, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;54:62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
- Tjan LH, et al. Early differences in cytokine production by severity of coronavirus disease 2019. *J Infect Dis*. 2021;223:1145–1149. doi: 10.1093/infdis/jiab005.
- Diani S, et al. SARS-CoV-2-The Role of Natural Immunity: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022 Oct 25;11(21):e2722. doi: 10.3390/jcm11216272.
- Damiati LA, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection on the clinical, hematological, and inflammatory parameters in COVID-19 patients: A retrospective cross-sectional study. *J Infect Public Health*. 2022;15:214–221. doi: 10.1016/j.jiph.2021.12.013
- Lee J, et al. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: A nationwide cohort study. *Cancers (Basel)*. 2021;13:471. doi: 10.3390/cancers13030471.
- de Wit E, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol*. 2016;14:523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
- Li X, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020. doi: 10.1016/j.jpaha.2020.03.001.
- Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. April 2020. *Journal Pre-proof. Cytokine & Growth Factor Reviews* 53. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>.
- Diao B, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- Lai CC, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;4 pii:S1684-1182(20)30040-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
- Liu Y, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
- Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- De Bruyn A, et al. Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: A retrospective single-center evaluation. *BMC Infect. Dis*. 2022;22:207. doi: 10.1186/s12879-022-07192-x.
- Pourajam S, et al. Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2022;12:784130. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.784130>.
- Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2020;9(7):1583. <https://doi.org/10.3390/cells9071583>.
- Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Contemporary Review. Heart Rhythm Society*. June 2020;26:1547–5271. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
- Bonaventura A, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:319–329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
- Abou-Ismaïl MY, et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Review Article*. 2020;194:101–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
- Costanzo L, et al. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *Venous and lymphatic disease in the COVID-19 pandemic*. 2020;8(5):711–716. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.05.018.

*Вакцинація осіб, що перенесли Ковід-19, повинна бути переоцінена, оскільки подальше введення вакцини, особливо з другою дозою, не призводить до значного поліпшення імунітету, але зростає частота і важкість побічних реакції [164–167].*

Таким чином, імунологічні механізми грають дуже важливу роль в виникненні важкого перебігу та ускладнень Ковід-19. Розуміння описаних патогенетичних особливостей Ковід-19 допомагає адекватно та ефективно лікувати хворих з гострим та тривалим перебігом інфекції та її наслідками.

## REFERENCES

- Lan J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215–220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
- Gheblawi M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
- Liu J, et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discov*. 2021;7(1):17. doi: 10.1038/s41421-021-00249-2.
- Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):186–193. doi: 10.1038/s41590-021-01122-w.
- Robison HM, et al. Risk assessment of latent tuberculosis infection through a multiplexed cytokine biosensor assay and machine learning feature selection. *Sci Rep*. 2021;11(1):20544. doi: 10.1038/s41598-021-99754-3.
- Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:581–582. doi: 10.1038/s41577-020-00436-4.
- Bertoletti A, Tan AT, Le Bert N. The T cell response to SARS-CoV-2: kinetic and quantitative aspects and the case for their protective role. *Oxf Open Immunol* 2021;23:iqab006. doi: 10.1093/oxfimm/iqab006.
- Costela-Ruiz VJ, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;54:62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
- Tjan LH, et al. Early differences in cytokine production by severity of coronavirus disease 2019. *J Infect Dis*. 2021;223:1145–1149. doi: 10.1093/infdis/jiab005.
- Diani S, et al. SARS-CoV-2-The Role of Natural Immunity: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022 Oct 25;11(21):e2722. doi: 10.3390/jcm11216272.
- Damiati LA, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection on the clinical, hematological, and inflammatory parameters in COVID-19 patients: A retrospective cross-sectional study. *J Infect Public Health*. 2022;15:214–221. doi: 10.1016/j.jiph.2021.12.013
- Lee J, et al. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: A nationwide cohort study. *Cancers (Basel)*. 2021;13:471. doi: 10.3390/cancers13030471.
- de Wit E, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol*. 2016;14:523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
- Li X, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020. doi: 10.1016/j.jpaha.2020.03.001.
- Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. April 2020. *Journal Pre-proof. Cytokine & Growth Factor Reviews* 53. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>.
- Diao B, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- Lai CC, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;4 pii:S1684-1182(20)30040-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
- Liu Y, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
- Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- De Bruyn A, et al. Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: A retrospective single-center evaluation. *BMC Infect. Dis*. 2022;22:207. doi: 10.1186/s12879-022-07192-x.
- Pourajam S, et al. Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2022;12:784130. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.784130>.
- Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2020;9(7):1583. <https://doi.org/10.3390/cells9071583>.
- Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Contemporary Review. Heart Rhythm Society*. June 2020;26:1547–5271. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
- Bonaventura A, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:319–329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
- Abou-Ismaïl MY, et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Review Article*. 2020;194:101–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
- Costanzo L, et al. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *Venous and lymphatic disease in the COVID-19 pandemic*. 2020;8(5):711–716. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.05.018.

27. Lemke G, Silverman GJ. Blood clots and TAM receptor signalling in COVID-19 pathogenesis. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:395–396. doi: 10.1038/s41577-020-0354-x.
28. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
29. Yang X, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
30. Leung JM, et al. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
31. Sardu C, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J. Clin. Med*. 2020;9(5):1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>.
32. Guan W-J, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
33. Dwyer CJ, et al. Comparative analysis of antibodies to SARS-CoV-2 between asymptomatic and convalescent patients. 2021;24:102489. <https://doi.org/10.1016/j.jisci.2021.102489>.
34. Ortega N, et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat. Commun*. 2021;12:4740. doi: 10.1038/s41467-021-24979-9.
35. Guan W-J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
36. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
37. Zhang Q, et al. Clinical features and prognostic factors of patients with COVID-19 in Henan Province, China. *Hum Cell*. 2021;34:419–435. doi: 10.1007/s13577-021-00499-y.
38. Carsana L, et al. Pulmonary postmortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
39. Ackermann M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
40. Lang M, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1365–1366. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30367-4.
41. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 2014;44:1023–1041. doi: 10.1183/09031936.00037014.
42. Sardu C, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J. Clin. Med*. 2020;9(5):1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>.
43. Casa LD, Deaton DH, Ku DN. Role of high shear rate in thrombosis. *J Vasc Surg*. 2015;61:1068–1080. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.050.
44. Kotwica A, et al. Intrapulmonary shunt measured by bedside pulse oximetry predicts worse outcomes in severe COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57. doi: 10.1183/13993003.03841-2020.
45. Aveyard P, et al. Association between preexisting respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:909–923. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00095-3.
46. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(2):76–83. doi: 10.1097/MCP.0000000000000834.
47. Xiao WW, et al. Is chronic obstructive pulmonary disease an independent predictor for adverse outcomes in coronavirus disease 2019 patients? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:11421–11427. doi: 10.26355/eurev\_202011\_23635.
48. Cai G, et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1557–1559. doi: 10.1164/rccm.202003-0693LE.
49. Jacobs M, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J*. 2020;56:2378–2382. doi: 10.1183/13993003.02378-2020.
50. Smith JC, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev Cell* 2020;53:514–529. e3. doi: 10.1016/j.devcl.2020.05.012.
51. Shukla SD, et al. The main rhinovirus respiratory tract adhesion site (ICAM-1) is upregulated in smokers and patients with chronic airflow limitation (CAL). *Respir Res*. 2017;18:6. doi: 10.1186/s12931-016-0483-8.
52. Higham A, Singh D. Increased ACE2 expression in bronchial epithelium of COPD patients who are overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1586–1589. doi: 10.1002/oby.22907.
53. Watson A, et al. Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. *Respir Res*. 2021;22:164. doi: 10.1186/s12931-021-01755-3.
54. Ashitani J, et al. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2002;41:181–185. doi: 10.2169/internalmedicine.41.181.
55. Vaidyula VR, et al. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res* 2009;124:259–261. doi: 10.1016/j.thromres.2008.12.030.
56. Cella G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:205–208. doi: 10.1177/107602960100700304.
57. Wang Z, et al. Airway host-microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019;20:113. doi: 10.1186/s12931-019-1085-z.
58. Finney LJ, et al. Human rhinovirus impairs the innate immune response to bacteria in alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1496–1507. doi: 10.1164/rccm.201806-1095OC.
59. Halpin DMG, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
27. Lemke G, Silverman GJ. Blood clots and TAM receptor signalling in COVID-19 pathogenesis. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:395–396. doi: 10.1038/s41577-020-0354-x.
28. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
29. Yang X, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
30. Leung JM, et al. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
31. Sardu C, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J. Clin. Med*. 2020;9(5):1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>.
32. Guan W-J, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
33. Dwyer CJ, et al. Comparative analysis of antibodies to SARS-CoV-2 between asymptomatic and convalescent patients. 2021;24:102489. <https://doi.org/10.1016/j.jisci.2021.102489>.
34. Ortega N, et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat. Commun*. 2021;12:4740. doi: 10.1038/s41467-021-24979-9.
35. Guan W-J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
36. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
37. Zhang Q, et al. Clinical features and prognostic factors of patients with COVID-19 in Henan Province, China. *Hum Cell*. 2021;34:419–435. doi: 10.1007/s13577-021-00499-y.
38. Carsana L, et al. Pulmonary postmortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
39. Ackermann M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
40. Lang M, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1365–1366. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30367-4.
41. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 2014;44:1023–1041. doi: 10.1183/09031936.00037014.
42. Sardu C, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J. Clin. Med*. 2020;9(5):1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>.
43. Casa LD, Deaton DH, Ku DN. Role of high shear rate in thrombosis. *J Vasc Surg*. 2015;61:1068–1080. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.050.
44. Kotwica A, et al. Intrapulmonary shunt measured by bedside pulse oximetry predicts worse outcomes in severe COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57. doi: 10.1183/13993003.03841-2020.
45. Aveyard P, et al. Association between preexisting respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:909–923. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00095-3.
46. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(2):76–83. doi: 10.1097/MCP.0000000000000834.
47. Xiao WW, et al. Is chronic obstructive pulmonary disease an independent predictor for adverse outcomes in coronavirus disease 2019 patients? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:11421–11427. doi: 10.26355/eurev\_202011\_23635.
48. Cai G, et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1557–1559. doi: 10.1164/rccm.202003-0693LE.
49. Jacobs M, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J*. 2020;56:2378–2382. doi: 10.1183/13993003.02378-2020.
50. Smith JC, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev Cell* 2020;53:514–529. e3. doi: 10.1016/j.devcl.2020.05.012.
51. Shukla SD, et al. The main rhinovirus respiratory tract adhesion site (ICAM-1) is upregulated in smokers and patients with chronic airflow limitation (CAL). *Respir Res*. 2017;18:6. doi: 10.1186/s12931-016-0483-8.
52. Higham A, Singh D. Increased ACE2 expression in bronchial epithelium of COPD patients who are overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1586–1589. doi: 10.1002/oby.22907.
53. Watson A, et al. Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. *Respir Res*. 2021;22:164. doi: 10.1186/s12931-021-01755-3.
54. Ashitani J, et al. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2002;41:181–185. doi: 10.2169/internalmedicine.41.181.
55. Vaidyula VR, et al. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res* 2009;124:259–261. doi: 10.1016/j.thromres.2008.12.030.
56. Cella G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:205–208. doi: 10.1177/107602960100700304.
57. Wang Z, et al. Airway host-microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019;20:113. doi: 10.1186/s12931-019-1085-z.
58. Finney LJ, et al. Human rhinovirus impairs the innate immune response to bacteria in alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1496–1507. doi: 10.1164/rccm.201806-1095OC.
59. Halpin DMG, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.

60. Yu LM, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021;398:843–855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.
61. Group RC, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
62. Xu Z, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp. Med.* 2020. 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
63. Mauad T, et al. Tracking the time course of pathological patterns of lung injury in severe COVID-19. *Respir Res.* 2021;22:32. doi: 10.1186/s12931-021-01628-9.
64. Zhou X, Ye Q. Cellular immune response to COVID-19 and potential immune modulators. *Front Immunol* 2021;12:646333. doi: 10.3389/fimmu.2021.646333.
65. Achkar M, Jamal O, Chaaban T. Post-COVID lung disease(s). *Ann Thorac Med.* 2022;17(3):137–144. doi: 10.4103/atm.atm\_103\_22.
66. DePinho R. Looming Health Crisis: Long Term Effects from Covid-19. 2020. <https://rondepinho.com/insight/looming-health-crisis-long-term-effects-from-covid-19/>
67. Ngai JC, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010;15(3):543–550. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
68. Guan CS, et al. CT findings of COVID-19 in follow-up: Comparison between progression and recovery. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26:301–307. doi: 10.5152/dir.2019.20176.
69. Kanne JP, et al. Long-term Lung Abnormalities Associated with COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2023;306(2):e221806. doi: 10.1148/radiol.221806.
70. Lopez-Leon S, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
71. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ.* 2020;370:m2815. doi: 10.1136/bmj.m2815.
72. Lamprecht B. Is there a post-COVID syndrome? *Pneumologie.* 2020. doi: 10.1007/s10405-020-00347-0.
73. Vink M, Vink-Niese A. Could cognitive behavioural therapy be an effective treatment for long COVID and post COVID-19 fatigue syndrome? lessons from the Qure study for Q-fever fatigue syndrome. *Healthcare.* 2020. doi: 10.3390/healthcare8040552.
74. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021;146:110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469.
75. Hama Amin BJ, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg.* 2022;77:103590. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103590>.
76. Liao T, et al. Long-Term Effects of COVID-19 on Health Care Workers 1-Year Post-Discharge in Wuhan. *Infect Dis Ther* 2022;11(1):145–163. doi: 10.1007/s40121-021-00553-0.
77. Kanne JP, et al. Long-term Lung Abnormalities Associated with COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2023;306(2):e221806. doi: 10.1148/radiol.221806.
78. Valenzuela C, Waterer G, Raghu G. Interstitial lung disease before and after COVID-19: a double threat? *Eur Respir J.* 2021;58(6):2101956. doi: 10.1183/13993003.01956-2021.
79. Han X, et al. Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1-year Follow-up CT after Severe COVID-19. *Radiology.* 2021;301(3):E438–E440. doi: 10.1148/radiol.2021210972
80. Patrucco F, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Post-COVID-19 Lung Fibrosis: Links and Risks Microorganisms. 2023;11(4):895. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040895>.
81. Nathan C. Nonresolving inflammation redux. *Immunity.* 2022;55(4):592–605. doi: 10.1016/j.immuni.2022.03.016.
82. Phetsouphanh C, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 2022;23:210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.
83. Xie Y, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28:583–590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.
84. Bridi GDP, Tanni SE, Baldi BG. Current Understanding of Post-COVID Pulmonary Fibrosis: Where Are We? *Arch Bronconeumol.* 2023;59(2):69–70. doi: 10.1016/j.arbres.2022.07.014.
85. Raghu G, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022;205:e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-03995T>.
86. Esposito AJ, et al. Increased Odds of Death for Patients with Interstitial Lung Disease and COVID-19: A Case–Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202:1710–1713. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2441LE>.
87. McDonald LT. Healing after COVID-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320:L257–L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.
88. Tran S, et al. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. *Cells* 2022;11:2489. <https://doi.org/10.3390/cells11162489>.
89. Bellan M, et al. No-More COVID study group. Determinants of long COVID among adults hospitalized for SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Front. Immunol.* 2022;13:1038227. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038227>.
90. Torres-Castro R, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021;27:328–337. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>.
91. Rinaldo RF, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J.* 2021;58:2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021.
92. Patrucco F, et al. Long-lasting consequences of coronavirus disease 19 pneumonia: A systematic review. *Minerva Med.* 2022;113:158–171. doi: 10.23736/s0026-4806.21.07594-7.
93. Aesif SW, et al. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol* 2021;155(4):506–514. doi: 10.1093/ajcp/aaqaa264.
94. Funk GC, et al. Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(17–18):979–982. doi: 10.1007/s00508-021-01852-9.
95. Hall DJ, et al. Successful Lung Transplantation for Severe Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(1):e17–e19. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.10.004.
96. Hu Q, et al. Reversible Bronchiectasis in COVID-19 Survivors With Acute Respiratory Distress Syndrome: Pseudobronchiectasis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:739857. doi: 10.3389/fmed.2021.739857.
60. Yu LM, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021;398:843–855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.
61. Group RC, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
62. Xu Z, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp. Med.* 2020. 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
63. Mauad T, et al. Tracking the time course of pathological patterns of lung injury in severe COVID-19. *Respir Res.* 2021;22:32. doi: 10.1186/s12931-021-01628-9.
64. Zhou X, Ye Q. Cellular immune response to COVID-19 and potential immune modulators. *Front Immunol* 2021;12:646333. doi: 10.3389/fimmu.2021.646333.
65. Achkar M, Jamal O, Chaaban T. Post-COVID lung disease(s). *Ann Thorac Med.* 2022;17(3):137–144. doi: 10.4103/atm.atm\_103\_22.
66. DePinho R. Looming Health Crisis: Long Term Effects from Covid-19. 2020. <https://rondepinho.com/insight/looming-health-crisis-long-term-effects-from-covid-19/>
67. Ngai JC, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010;15(3):543–550. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
68. Guan CS, et al. CT findings of COVID-19 in follow-up: Comparison between progression and recovery. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26:301–307. doi: 10.5152/dir.2019.20176.
69. Kanne JP, et al. Long-term Lung Abnormalities Associated with COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2023;306(2):e221806. doi: 10.1148/radiol.221806.
70. Lopez-Leon S, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
71. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ.* 2020;370:m2815. doi: 10.1136/bmj.m2815.
72. Lamprecht B. Is there a post-COVID syndrome? *Pneumologie.* 2020. doi: 10.1007/s10405-020-00347-0.
73. Vink M, Vink-Niese A. Could cognitive behavioural therapy be an effective treatment for long COVID and post COVID-19 fatigue syndrome? lessons from the Qure study for Q-fever fatigue syndrome. *Healthcare.* 2020. doi: 10.3390/healthcare8040552.
74. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021;146:110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469.
75. Hama Amin BJ, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg.* 2022;77:103590. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103590>.
76. Liao T, et al. Long-Term Effects of COVID-19 on Health Care Workers 1-Year Post-Discharge in Wuhan. *Infect Dis Ther* 2022;11(1):145–163. doi: 10.1007/s40121-021-00553-0.
77. Kanne JP, et al. Long-term Lung Abnormalities Associated with COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2023;306(2):e221806. doi: 10.1148/radiol.221806.
78. Valenzuela C, Waterer G, Raghu G. Interstitial lung disease before and after COVID-19: a double threat? *Eur Respir J.* 2021;58(6):2101956. doi: 10.1183/13993003.01956-2021.
79. Han X, et al. Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1-year Follow-up CT after Severe COVID-19. *Radiology.* 2021;301(3):E438–E440. doi: 10.1148/radiol.2021210972
80. Patrucco F, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Post-COVID-19 Lung Fibrosis: Links and Risks Microorganisms. 2023;11(4):895. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040895>.
81. Nathan C. Nonresolving inflammation redux. *Immunity.* 2022;55(4):592–605. doi: 10.1016/j.immuni.2022.03.016.
82. Phetsouphanh C, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 2022;23:210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.
83. Xie Y, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28:583–590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.
84. Bridi GDP, Tanni SE, Baldi BG. Current Understanding of Post-COVID Pulmonary Fibrosis: Where Are We? *Arch Bronconeumol.* 2023;59(2):69–70. doi: 10.1016/j.arbres.2022.07.014.
85. Raghu G, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022;205:e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-03995T>.
86. Esposito AJ, et al. Increased Odds of Death for Patients with Interstitial Lung Disease and COVID-19: A Case–Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202:1710–1713. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2441LE>.
87. McDonald LT. Healing after COVID-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320:L257–L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.
88. Tran S, et al. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. *Cells* 2022;11:2489. <https://doi.org/10.3390/cells11162489>.
89. Bellan M, et al. No-More COVID study group. Determinants of long COVID among adults hospitalized for SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Front. Immunol.* 2022;13:1038227. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038227>.
90. Torres-Castro R, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021;27:328–337. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>.
91. Rinaldo RF, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J.* 2021;58:2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021.
92. Patrucco F, et al. Long-lasting consequences of coronavirus disease 19 pneumonia: A systematic review. *Minerva Med.* 2022;113:158–171. doi: 10.23736/s0026-4806.21.07594-7.
93. Aesif SW, et al. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol* 2021;155(4):506–514. doi: 10.1093/ajcp/aaqaa264.
94. Funk GC, et al. Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(17–18):979–982. doi: 10.1007/s00508-021-01852-9.
95. Hall DJ, et al. Successful Lung Transplantation for Severe Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(1):e17–e19. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.10.004.
96. Hu Q, et al. Reversible Bronchiectasis in COVID-19 Survivors With Acute Respiratory Distress Syndrome: Pseudobronchiectasis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:739857. doi: 10.3389/fmed.2021.739857.



97. McGroder CF, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;76(12):1242–1245. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217031.
98. Desai SR, et al. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology* 1999;210(1):29–35. doi: 10.1148/radiology.210.1.r99ja2629.
99. Treggiari MM, et al. Air cysts and bronchiectasis prevail in nondependent areas in severe acute respiratory distress syndrome: a computed tomographic study of ventilator-associated changes. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1747–1752. doi: 10.1097/00003246-200208000-00012.
100. Besutti G, et al. Follow-Up CT Patterns of Residual Lung Abnormalities in Severe COVID-19 Pneumonia Survivors: A Multicenter Retrospective Study. *Tomography*. 2022;8(3):1184–1195. doi: 10.3390/tomography8030097.
101. Kooner HK, et al. 129Xe MRI ventilation defects in ever-hospitalised and never-hospitalised people with post-acute COVID-19 syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001235. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001235.
102. Franquet T, et al. Air trapping in COVID-19 patients following hospital discharge: retrospective evaluation with paired inspiratory/expiratory thin-section CT. *Eur Radiol*. 2022;32(7):4427–4436. doi: 10.1007/s00330-022-08580-2.
103. Jia X, et al. Quantitative inspiratory-expiratory chest CT findings in COVID-19 survivors at the 6-month follow-up. *Sci Rep*. 2022;12(1):7402. doi: 10.1038/s41598-022-11237-1.
104. Jalde FC, et al. Widespread parenchymal abnormalities and pulmonary embolism on contrast-enhanced CT predict disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:666723. doi: 10.3389/fmed.2021.666723.
105. Spiezia L, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020;120:998–1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
106. Remy-Jardin M, et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine*. 2021;34:100778. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100778.
107. Cueto-Robledo G, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): A Review of Another Sequel of Severe Post-Covid-19 Pneumonia. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101187. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101187.
108. Tudoran C, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *J Clin Med*. 2021;10(2):199. doi: 10.3390/jcm10020199.
109. Кочуєва ММ, із співавт. Особливості коморбідного перебігу бронхіальної астми та гострої коронавірусної інфекції. Міжнародний медичний журнал 2021;2:10–15. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-2-2>.
110. Jackson DJ, et al. Association of Respiratory Allergy, Asthma, and Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
111. Inoue H, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):17–35. doi: 10.1164/rccm.202109-2205PP.
112. Bloom CI, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC who clinical characterisation protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021;9:699–711. doi:10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
113. Williamson EJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
114. Zhu Z, et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:327–329. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.001.
115. Philip KEJ, et al. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Respiratory Research*. 2022;9:e001056. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001056.
116. Schultze A, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):106–1120. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
117. Aggarwal AN, et al. Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0259006. doi: 10.1371/journal.pone.0259006.
118. Song W-M, et al. COVID-19 and tuberculosis coinfection: An overview of case Reports/Case series and meta-analysis. *Front Med*. 2021;8:657006. doi: 10.3389/fmed.2021.657006.
119. Flores-Lovon K, et al. Immune responses in COVID-19 and tuberculosis coinfection: A scoping review. *Front Immunol*. 2022;13:992743. doi: 10.3389/fimmu.2022.992743.
120. Madan M, et al. Impact of latent tuberculosis on severity and outcomes in admitted COVID-19 patients. *Cureus*. 2021;13(11):e19882. doi: 10.7759/cureus.19882.
121. Brighenti S, Andersson J. Local immune responses in human tuberculosis: learning from the site of infection. *J Infect Dis*. 2012;205(2):S316–S324. doi: 10.1093/infdis/jis043.
122. Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Invest*. 2021;131:e136222. doi: 10.1172/JCI136222.
123. Zhou X, Ye Q. Cellular immune response to COVID-19 and potential immune modulators. *Front Immunol*. 2021;12:646333. doi: 10.3389/fimmu.2021.646333.
124. Rajamanickam A, et al. Latent tuberculosis co-infection is associated with heightened levels of humoral, cytokine and acute phase responses in seropositive SARS-CoV-2 infection. *J Infect*. 2021;83:339–46. doi: 10.1016/j.jinf.2021.07.029.
125. Netea MG, Quintin J, van der Meer JWM. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011; 9:355–61. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
126. Gonzalez-Perez M, et al. The BCG vaccine for COVID-19: First verdict and future directions. *Front Immunol*. 2021;12:632478. doi: 10.3389/fimmu.2021.632478.
127. Хрулев АЕ, і др. Острые и хронические дисимунные полиневропатии в условиях пандемии Covid-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2021;2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-i-hronicheskie-dizimmunnye-polinevropatii-v-usloviyah-pandemii-covid-19-patogenez-osobennosti-klinicheskoy-kartiny>.
97. McGroder CF, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;76(12):1242–1245. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217031.
98. Desai SR, et al. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology* 1999;210(1):29–35. doi: 10.1148/radiology.210.1.r99ja2629.
99. Treggiari MM, et al. Air cysts and bronchiectasis prevail in nondependent areas in severe acute respiratory distress syndrome: a computed tomographic study of ventilator-associated changes. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1747–1752. doi: 10.1097/00003246-200208000-00012.
100. Besutti G, et al. Follow-Up CT Patterns of Residual Lung Abnormalities in Severe COVID-19 Pneumonia Survivors: A Multicenter Retrospective Study. *Tomography*. 2022;8(3):1184–1195. doi: 10.3390/tomography8030097.
101. Kooner HK, et al. 129Xe MRI ventilation defects in ever-hospitalised and never-hospitalised people with post-acute COVID-19 syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001235. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001235.
102. Franquet T, et al. Air trapping in COVID-19 patients following hospital discharge: retrospective evaluation with paired inspiratory/expiratory thin-section CT. *Eur Radiol*. 2022;32(7):4427–4436. doi: 10.1007/s00330-022-08580-2.
103. Jia X, et al. Quantitative inspiratory-expiratory chest CT findings in COVID-19 survivors at the 6-month follow-up. *Sci Rep*. 2022;12(1):7402. doi: 10.1038/s41598-022-11237-1.
104. Jalde FC, et al. Widespread parenchymal abnormalities and pulmonary embolism on contrast-enhanced CT predict disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:666723. doi: 10.3389/fmed.2021.666723.
105. Spiezia L, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020;120:998–1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
106. Remy-Jardin M, et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine*. 2021;34:100778. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100778.
107. Cueto-Robledo G, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): A Review of Another Sequel of Severe Post-Covid-19 Pneumonia. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101187. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101187.
108. Tudoran C, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *J Clin Med*. 2021;10(2):199. doi: 10.3390/jcm10020199.
109. Kochuyeva MM, et al. Osoblyvosti komorbidnogo perebigu bronhialnoyi astmy ta gostroyi koronavirusnoyi infektsiyi (Features of comorbid course of bronchial asthma and acute coronavirus infection). *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal*. 2021;2:10–15. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-2-2>.
110. Jackson DJ, et al. Association of Respiratory Allergy, Asthma, and Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
111. Inoue H, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):17–35. doi: 10.1164/rccm.202109-2205PP.
112. Bloom CI, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC who clinical characterisation protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021;9:699–711. doi:10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
113. Williamson EJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
114. Zhu Z, et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:327–329. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.001.
115. Philip KEJ, et al. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Respiratory Research*. 2022;9:e001056. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001056.
116. Schultze A, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):106–1120. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
117. Aggarwal AN, et al. Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0259006. doi: 10.1371/journal.pone.0259006.
118. Song W-M, et al. COVID-19 and tuberculosis coinfection: An overview of case Reports/Case series and meta-analysis. *Front Med*. 2021;8:657006. doi: 10.3389/fmed.2021.657006.
119. Flores-Lovon K, et al. Immune responses in COVID-19 and tuberculosis coinfection: A scoping review. *Front Immunol*. 2022;13:992743. doi: 10.3389/fimmu.2022.992743.
120. Madan M, et al. Impact of latent tuberculosis on severity and outcomes in admitted COVID-19 patients. *Cureus*. 2021;13(11):e19882. doi: 10.7759/cureus.19882.
121. Brighenti S, Andersson J. Local immune responses in human tuberculosis: learning from the site of infection. *J Infect Dis*. 2012;205(2):S316–S324. doi: 10.1093/infdis/jis043.
122. Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Invest*. 2021;131:e136222. doi: 10.1172/JCI136222.
123. Zhou X, Ye Q. Cellular immune response to COVID-19 and potential immune modulators. *Front Immunol*. 2021;12:646333. doi: 10.3389/fimmu.2021.646333.
124. Rajamanickam A, et al. Latent tuberculosis co-infection is associated with heightened levels of humoral, cytokine and acute phase responses in seropositive SARS-CoV-2 infection. *J Infect*. 2021;83:339–46. doi: 10.1016/j.jinf.2021.07.029.
125. Netea MG, Quintin J, van der Meer JWM. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011; 9:355–61. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
126. Gonzalez-Perez M, et al. The BCG vaccine for COVID-19: First verdict and future directions. *Front Immunol*. 2021;12:632478. doi: 10.3389/fimmu.2021.632478.
127. Khrulev AYe, et al. *Ostryye i khronicheskiye dizimmunnye polinevropatii v usloviyah pandemii Covid-19: patogenez, osobennosti klinicheskoy kartiny, diagnostiki i terapii (obzor literatury)* (Acute and chronic disimmune polyneuropathy in the conditions of pandemic Covid-19: pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapy (review of literature)). *Nervno-myshechnyye bolezni* 2021;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-i-hronicheskiye-dizimmunnye-polinevropatii-v-usloviyah-pandemii-covid-19-patogenez-osobennosti-klinicheskoy-kartiny>

128. Wong K, et al. COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series. *Ann Med Surg.* 2022;74:103249. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103249.
129. Khan KS, Ullah I. SARS-CoV-2 causes Kawasaki-like disease in children: Cases reported in Pakistan. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26340.
130. Ouldali N, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):662–668. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30175-9.
131. Alharbi MG, et al. COVID-19 associated with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2022;15(2):157–166. doi: 10.1080/17474086.2022.2029699.
132. Tatal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis.* 2022;47:102314. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102314.
133. Hause AM, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years - United States, December 14, 2020–July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(31):1053–1058. doi: 10.15585/mmwr.mm7031e1.
134. Rosenblum HG, et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(32):1094–1099. doi: 10.15585/mmwr.mm7032e4.
135. Arepally GM, Ortel TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood.* 2021;138(4):293–298. doi: 10.1182/blood.2021012152.
136. Montgomery J, et al. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1202–1206. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2833.
137. Elrashdy F, et al. Autoimmunity roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102941. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102941.
138. Badier L, et al. IgA vasculitis in adult patient following vaccination by ChadOx1 nCoV-19. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102951. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102951.
139. Bunders MJ, Altfeld M. Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity.* 2020;53(3):487–495. doi: 10.1016/j.immuni.2020.08.003.
140. Patil S, Patil A. Systemic lupus erythematosus after COVID-19 vaccination: A case report. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(10):3103–3104. doi: 10.1111/jocd.14386.
141. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergol Int.* 2021;70(3):313–318. doi: 10.1016/j.allit.2021.04.003.
142. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. COVID-19 vaccine anaphylaxis: IgE, complement or what else? A reply to: «COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not?». *Allergy.* 2021;76(6):1938–1940. doi: 10.1111/all.14725.
143. Klimek L, et al. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: Possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy.* 2021;76(11):3307–3313. doi: 10.1111/all.14794.
144. Sprent J, King C. COVID-19 vaccine side effects: The positives about feeling bad. *Sci Immunol.* 2021;6(60):eabj9256. doi: 10.1126/sciimmunol.abj9256.
145. Chen Y, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022;165(4):386–401. doi: 10.1111/imm.13443.
146. Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
147. Centers for Disease Control and Prevention Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions and Adverse Events. [(accessed on 30 November 2022)];2021 Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>.
148. Centers for Disease Control and Prevention The Moderna COVID-19 Vaccine's Local Reactions, Systemic Reactions, Adverse Events, and Serious Adverse Events. 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/Reactogenicity.html>.
149. Park JY, Lee JY, Yi SY. Axillary Lymphadenopathy on Ultrasound after COVID-19 Vaccination and Its Influencing Factors: A Single-Center Study. *J. Clin. Med.* 2022;11:238. doi: 10.3390/jcm11010238.
150. El-Sayed MS, et al. The incidence and duration of COVID-19 vaccine-related reactive lymphadenopathy on 18F-FDG PET-CT. *Clin. Med.* 2021;21:e633–e638. doi: 10.7861/clinmed.2021-0420.
151. Ho TC, et al. Immune Response Related to Lymphadenopathy Post COVID-19 Vaccination. *Vaccines.* 2023;11(3):696. doi: 10.3390/vaccines11030696.
152. Diani S, et al. SARS-CoV-2-The Role of Natural Immunity: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(21):6272. doi: 10.3390/jcm11216272.
153. Letizia AG, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: A prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:712–720. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00158-2).
154. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: A retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect. Dis.* 2022;22:781–790. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00143-8).
155. Le Bert N, et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.* 2021;218:e20202617. doi: 10.1084/jem.20202617.
156. Rodda LB, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell.* 2021;184:169–183. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.029.
157. Ng, O-W, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine.* 2016;34:2008–2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.063.
158. Aydlilo T, et al. Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients. *Nat. Commun.* 2021;12:3781. doi: 10.1038/s41467-021-23977-1.
159. Grifoni A, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020;181:1489–1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
160. Majdoubi A, et al. A majority of uninfected adults show preexisting antibody reactivity against SARS-CoV-2. *JCI Insight.* 2021;6:e146316. doi: 10.1172/jci.insight.146316.
161. Wang Z, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021;595:426–431. doi: <https://doi.org/10.1011/2021.05.07.443175>.
128. Wong K, et al. COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series. *Ann Med Surg.* 2022;74:103249. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103249.
129. Khan KS, Ullah I. SARS-CoV-2 causes Kawasaki-like disease in children: Cases reported in Pakistan. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26340.
130. Ouldali N, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):662–668. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30175-9.
131. Alharbi MG, et al. COVID-19 associated with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2022;15(2):157–166. doi: 10.1080/17474086.2022.2029699.
132. Tatal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis.* 2022;47:102314. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102314.
133. Hause AM, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years - United States, December 14, 2020–July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(31):1053–1058. doi: 10.15585/mmwr.mm7031e1.
134. Rosenblum HG, et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(32):1094–1099. doi: 10.15585/mmwr.mm7032e4.
135. Arepally GM, Ortel TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood.* 2021;138(4):293–298. doi: 10.1182/blood.2021012152.
136. Montgomery J, et al. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1202–1206. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2833.
137. Elrashdy F, et al. Autoimmunity roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102941. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102941.
138. Badier L, et al. IgA vasculitis in adult patient following vaccination by ChadOx1 nCoV-19. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102951. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102951.
139. Bunders MJ, Altfeld M. Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity.* 2020;53(3):487–495. doi: 10.1016/j.immuni.2020.08.003.
140. Patil S, Patil A. Systemic lupus erythematosus after COVID-19 vaccination: A case report. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(10):3103–3104. doi: 10.1111/jocd.14386.
141. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergol Int.* 2021;70(3):313–318. doi: 10.1016/j.allit.2021.04.003.
142. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. COVID-19 vaccine anaphylaxis: IgE, complement or what else? A reply to: «COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not?». *Allergy.* 2021;76(6):1938–1940. doi: 10.1111/all.14725.
143. Klimek L, et al. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: Possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy.* 2021;76(11):3307–3313. doi: 10.1111/all.14794.
144. Sprent J, King C. COVID-19 vaccine side effects: The positives about feeling bad. *Sci Immunol.* 2021;6(60):eabj9256. doi: 10.1126/sciimmunol.abj9256.
145. Chen Y, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022;165(4):386–401. doi: 10.1111/imm.13443.
146. Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
147. Centers for Disease Control and Prevention Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions and Adverse Events. [(accessed on 30 November 2022)];2021 Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>.
148. Centers for Disease Control and Prevention The Moderna COVID-19 Vaccine's Local Reactions, Systemic Reactions, Adverse Events, and Serious Adverse Events. 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/Reactogenicity.html>.
149. Park JY, Lee JY, Yi SY. Axillary Lymphadenopathy on Ultrasound after COVID-19 Vaccination and Its Influencing Factors: A Single-Center Study. *J. Clin. Med.* 2022;11:238. doi: 10.3390/jcm11010238.
150. El-Sayed MS, et al. The incidence and duration of COVID-19 vaccine-related reactive lymphadenopathy on 18F-FDG PET-CT. *Clin. Med.* 2021;21:e633–e638. doi: 10.7861/clinmed.2021-0420.
151. Ho TC, et al. Immune Response Related to Lymphadenopathy Post COVID-19 Vaccination. *Vaccines.* 2023;11(3):696. doi: 10.3390/vaccines11030696.
152. Diani S, et al. SARS-CoV-2-The Role of Natural Immunity: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(21):6272. doi: 10.3390/jcm11216272.
153. Letizia AG, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: A prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:712–720. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00158-2).
154. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: A retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect. Dis.* 2022;22:781–790. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00143-8).
155. Le Bert N, et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J. Exp. Med.* 2021;218:e20202617. doi: 10.1084/jem.20202617.
156. Rodda LB, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell.* 2021;184:169–183. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.029.
157. Ng, O-W, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine.* 2016;34:2008–2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.063.
158. Aydlilo T, et al. Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients. *Nat. Commun.* 2021;12:3781. doi: 10.1038/s41467-021-23977-1.
159. Grifoni A, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020;181:1489–1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
160. Majdoubi A, et al. A majority of uninfected adults show preexisting antibody reactivity against SARS-CoV-2. *JCI Insight.* 2021;6:e146316. doi: 10.1172/jci.insight.146316.
161. Wang Z, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021;595:426–431. doi: <https://doi.org/10.1011/2021.05.07.443175>.

162. Sterlin D, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.* 2021;13:eabd2223. doi: 10.1126/scitranslmed.abd2223.
163. Israel A, et al. Large-Scale Study of Antibody Titer Decay following BNT162b2 mRNA Vaccine or SARS-CoV-2 Infection. *Vaccines.* 2022;10:64. doi: 10.3390/vaccines10010064.
164. McGonagle DG. Health-care workers recovered from natural SARS-CoV-2 infection should be exempt from mandatory vaccination edicts. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e170. doi:https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00038-8.
165. Shrestha NK, et al. Necessity of COVID-19 vaccination in previously infected individuals. medRxiv 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258176v2> (accessed on 5 June 2021). doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.21258176>.
166. Shenai MB, Rahme R, Noorhashm H. Equivalency of Protection from Natural Immunity in COVID-19 Recovered Versus Fully Vaccinated Persons: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Cureus.* 2021;28:e19102. doi: 10.7759/cureus.19102.
167. Zappa M, et al. Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur. J. Intern. Med.* 2021;90:111–113. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.013>.
162. Sterlin D, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.* 2021;13:eabd2223. doi: 10.1126/scitranslmed.abd2223.
163. Israel A, et al. Large-Scale Study of Antibody Titer Decay following BNT162b2 mRNA Vaccine or SARS-CoV-2 Infection. *Vaccines.* 2022;10:64. doi: 10.3390/vaccines10010064.
164. McGonagle DG. Health-care workers recovered from natural SARS-CoV-2 infection should be exempt from mandatory vaccination edicts. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e170. doi:https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00038-8.
165. Shrestha NK, et al. Necessity of COVID-19 vaccination in previously infected individuals. medRxiv 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258176v2> (accessed on 5 June 2021). doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.21258176>.
166. Shenai MB, Rahme R, Noorhashm H. Equivalency of Protection from Natural Immunity in COVID-19 Recovered Versus Fully Vaccinated Persons: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Cureus.* 2021;28:e19102. doi: 10.7759/cureus.19102.
167. Zappa M, et al. Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur. J. Intern. Med.* 2021;90:111–113. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.013>.