



М.О. Соколенко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу на протиінфекційний захист у хворих на COVID-19

Мета роботи — установити та оцінити вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу на активність протиінфекційного захисту у хворих на коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19) за даними аналізу абсолютної і відносної кількості основних популяцій імунокomпетентних клітин периферійної крові.

Матеріали та методи. В одномоментному проспективному дослідженні взяли участь 204 хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію легкого, помірного та тяжкого ступеня. Серед хворих було 106 (51,97 %) жінок і 98 (48,03 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів — $(55,93 \pm 8,75)$ року. Протиінфекційний захист вивчали на даними розширеного загальноклінічного аналізу крові із підрахунком основних популяцій імунокomпетентних кітин. Хворих розподілили на групи за коморбідністю з урахуванням супутньої патології, що переважала на момент обстеження (ендокринна, серцево-судинна чи інша).

Результати та обговорення. Тяжкий перебіг COVID-19 характеризувався лейкопенією, відносною й абсолютною гранулоцитопенією, нейтропенією, незначним гіпорегенераторним ядерним зсувом праворуч, зменшенням кількості сегментоядерних нейтрофілів на 24,63–34,72 % ($p \leq 0,047–0,009$) та еозинофільних гранулоцитів на 52,94–70,59 % ($p \leq 0,004–0,001$), що супроводжувалося відносним і абсолютним агранулоцитозом за рахунок лімфоцитозу (на 20,10–63,33 %; $p \leq 0,05–0,003$) та моноцитозу (на 40,0–74,12 %; $p \leq 0,046–0,049$) і свідчило про активний запальний інфекційний процес вірусної етіології на тлі зниженої резистентності та підвищеної активності лімфоцитарно-макрофагальної ланки із початком формування специфічного імунного захисту (клітинної та гуморальної відповіді на інтервенцію коронавірусу). Легкий перебіг COVID-19 характеризувався більшою абсолютною кількістю гранулоцитів периферійної крові (на 48,25 %; $p = 0,018$), нейтрофільних гранулоцитів, зокрема сегментоядерних нейтрофілів та еозинофільних гранулоцитів, ніж помірний і тяжкий перебіг (на 32,36–53,18 % ($p \leq 0,049–0,01$) та в 3,4 разу ($p \leq 0,005–0,002$)), і найнижчим вмістом моноцитів (на 35,41–42,57 %; $p \leq 0,049–0,046$). За супутньої ендокринної і кардіологічної патологій на тлі тяжкого клінічного перебігу COVID-19 підсилювалися імунозапальні зміни за рахунок абсолютної та відносної лейкопенії, нейтрофільної гранулоцитопенії, нейтропенії, за наявності відносного лімфоцитозу і моноцитозу, нормальних показників ШОЕ, що підтверджує запальний процес вірусної етіології, який за відсутності лікування може мати тенденцію до формування постковідних і/або тривалих наслідків COVID-19 із мультисистемним ураженням.

Висновки. Установлено підсилення імунозапальної реакції та збільшення виснаження клітинних факторів неспецифічного протиінфекційного захисту з прогресуванням клінічної маніфестації COVID-19, особливо на тлі коморбідної ендокринної та/або кардіологічної патології.

Ключові слова

COVID-19, коронавірус, імунокomпетентні клітини, імунітет, протиінфекційний захист, коморбідність, серцево-судинна система, ендокринна патологія.

Коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19) спричиняє вірус SARS-CoV-2, який передається в популяції повітряно-крапельним шляхом і призводить до імунозапальної реакції різного ступеня тяжкості — від безсимптомного клінічного перебігу до гострої дихальної недостатності та смерті. Відомі також інші штами коронавірусу, які можуть спричинити хворобу: HCoV-229E, MERS-CoV, SARS-CoV тощо. Чинниками ризику тяжкого захворювання є літній вік, ослаблений імунітет, супутні захворювання (цукровий діабет (ЦД), хронічна хвороба нирок (ХХН)) і вагітність [7, 9, 22]. На тяжкість перебігу впливає також індивідуальна імунологічна реактивність організму й активність адаптаційних процесів. Окрім того, несприятливі екологічні умови і пов'язане з цим забруднення довкілля, хронічний стрес, масове використання у виробництві та побуті синтетичних засобів тощо формують вторинний імунodefіцитний стан видового імунітету [4, 16, 20].

Розвиток і стійкість специфічної імунної відповіді на вірус SARS-CoV-2 в імунокomпетентних та імунокomпрометованих пацієнтів має вирішальне значення для тривалого захисту. Розуміння чинників ризику тяжкого перебігу COVID-19 є важливим як у клінічних умовах, так і на патогенетичному рівні. Визначення чинників, які пов'язані з наслідками хвороби, спричиненої тяжким гострим респіраторним синдромом унаслідок інфікування вірусом SARS-CoV-2, є актуальним завданням. Розуміння цих чинників необхідне для оцінки ризику тяжкого перебігу захворювання в окремих пацієнтів, що може бути основою для прийняття терапевтичних рішень при наданні допомоги пацієнтам [12, 17, 21, 23].

Мета роботи — установити та оцінити вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу на активність протиінфекційного захисту у хворих на COVID-19 за даними аналізу абсолютної та відносної кількості основних популяцій імунокomпетентних клітин периферійної крові.

Матеріали та методи

У проспективному дослідженні взяли участь 250 хворих на COVID-19, госпіталізованих у інфекційне відділення Уманської центральної міської лікарні в 2021–2023 рр. Скринінг і встановлення діагнозу COVID-19 з урахуванням тяжкості перебігу проводили відповідно до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762 у редакції від 20.09.2021 р. № 1979) зі змінами і доповненнями (наказ МОЗ України від

17.05.2023 № 913) [1], Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722 у редакції від 17.09.2020 р. № 2122) [2], рекомендацій ВООЗ, CDC (Center for Disease Control and Prevention) і світових стандартів із діагностики, лікування та профілактики COVID-19 [6, 13].

Скринінг пройшли 204 хворих на COVID-19, які дали згоду на участь у дослідженні та проведення комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних обстежень. Серед хворих було 106 (51,97 %) жінок і 98 (48,03 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів — $(55,93 \pm 8,75)$ року (від 18 до 80 років). Усі хворі госпіталізовані з COVID-асоційованою пневмонією легкого (29,41 %), помірного (35,29 %) і тяжкого (35,29 %) ступеня.

Більшість хворих мали супутню патологію: захворювання серцево-судинної системи в стані клінічної та лабораторної компенсації, ремісії (хронічна коронарна хвороба серця, перенесений гострий коронарний синдром понад 6 міс тому, захворювання периферійних судин, міокардити в анамнезі, артеріальна гіпертензія) або ендокринної системи (супутній компенсований ЦД 2 типу, тиреоїдит, гіпотиреоз), деякі пацієнти — хронічну патологію ЛОР-органів (синусити, риніти, бронхіти), хронічне обструктивне захворювання легень низького (А) ризику з контрольованим перебігом у період ремісії (GOLD 2023), захворювання сполучної тканини та опорно-рухового апарату, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту в період ремісії (хронічні холециститу, панкреатити, гастрити, ентероколіти, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатити неінфекційного походження), ХХН. У дослідження не залучали пацієнтів із супутньою патологією в стані субкомпенсації та декомпенсації будь-якої локалізації та етіології чи із загостренням інфекційних захворювань позалегенової локалізації, або в період їхньої нестабільної ремісії, перенесеними за 6 міс до обстеження гострими судинними катастрофами (мозковий інсульт, інфаркт міокарда тощо), бронхіальною астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень усіх груп ризику (А, В, С або D за GOLD 2023), ЦД 1 типу, субкомпенсованим і декомпенсованим ЦД 2 типу, підтвердженою онкопатологією будь-якої локалізації, осіб, які отримали курсовий прийом нестероїдних протизапальних препаратів, антибактеріальних засобів чи кортикостероїдів за 3 міс до обстеження. Хворих розподілили на групи за коморбідністю з урахуванням супутньої патології, що переважала на момент обстеження (ендокринна, серцево-судинна чи інша).

Таблиця 1. Основні популяції імунотетентних клітин у хворих на COVID-19 залежно від тяжкості клінічного перебігу

Популяції імунотетентних клітин	Одиниці виміру	Тяжкість клінічного перебігу		
		Легкий (n = 60)	Помірний (n = 72)	Тяжкий (n = 72)
Лейкоцити	10 ⁹ /л	6,11 ± 0,74	4,68 ± 0,74	5,37 ± 1,49
Гранулоцити	%	62,36 ± 5,73	60,52 ± 6,19	47,78 ± 6,71
	10 ⁹ /л	3,81 ± 0,41	2,83 ± 0,31; p = 0,05*	2,57 ± 0,29; p = 0,018*
Нейтрофільні гранулоцити	%	59,53 ± 5,61	58,64 ± 6,12	46,33 ± 6,07
	10 ⁹ /л	3,64 ± 0,37	2,75 ± 0,27; p = 0,05*	2,49 ± 0,27; p = 0,015*
Сегментоядерні нейтрофіли	%	55,23 ± 5,33	54,33 ± 6,27	40,94 ± 6,92
	10 ⁹ /л	3,37 ± 0,34	2,54 ± 0,23; p = 0,047*	2,20 ± 0,27; p = 0,00*
Паличкоядерні нейтрофіли	%	4,30 ± 1,13	4,36 ± 1,18	5,39 ± 1,14
	10 ⁹ /л	0,26 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,29 ± 0,04; p = 0,016*
Еозинофільні гранулоцити	%	2,83 ± 1,07	4,78 ± 0,78	1,44 ± 0,86; p = 0,005*
	10 ⁹ /л	0,17 ± 0,02	0,08 ± 0,01; p = 0,004*	0,05 ± 0,01; p = 0,001*
Агранулоцити	%	37,64 ± 4,20	39,48 ± 6,17	52,22 ± 5,79; p = 0,046*
	10 ⁹ /л	2,30 ± 0,22	1,85 ± 0,19	2,80 ± 0,27; p = 0,005*
Лімфоцити	%	33,39 ± 4,50	32,08 ± 6,38	45,64 ± 6,38
	10 ⁹ /л	2,04 ± 0,21	1,50 ± 0,17; p = 0,05*	2,45 ± 0,26; p = 0,003*
Моноцити	%	4,25 ± 0,98	7,40 ± 1,20; p = 0,046*	6,58 ± 0,62; p = 0,049*
	10 ⁹ /л	0,25 ± 0,03	0,35 ± 0,14	0,35 ± 0,04; p = 0,049*
Еритроцити	10 ¹² /л	4,55 ± 0,46	3,69 ± 0,62	3,72 ± 0,55
Тромбоцити	10 ⁹ /л	286,80 ± 50,54	196,47 ± 24,16	190,50 ± 24,01; p = 0,05*
ШОЕ	мм/год	5,40 ± 1,91	5,83 ± 2,01	5,69 ± 1,98

Примітка. Статистична значущість відмінності від показника: * групи з легким перебігом захворювання; * групи з помірною тяжкістю захворювання.

За даними розширеного загальноклінічного аналізу крові, який виконували за допомогою гематологічного аналізатора CELL-DYN 3700 SL (Abbott Laboratories, США), установлювали активність протиінфекційного захисту.

Електронну базу даних створено в програмі Excel® 2016 (Microsoft). Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2016™ і Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок при розподілі масивів, наближеному до нормального, розраховували за t-критерієм Стюдента, за розподілу, що відрізнявся від нормального, — за U-критерієм Вілкоксона—Манна—Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими, якщо $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Зміни абсолютної та відносної кількості основних популяцій імунотетентних клітин (ІКК) залежно від тяжкості перебігу COVID-19 наведено в табл. 1.

Легкий перебіг COVID-19 характеризувався більшою абсолютною кількістю гранулоцитів периферійної крові на 48,25 % ($p = 0,018$), нейтрофільних гранулоцитів, зокрема сегментоядерних нейтрофілів та еозинофільних гранулоцитів, ніж за помірного і тяжкого перебігу (на 32,36—

53,18 % ($p \leq 0,049—0,01$) та в 3,4 рази ($p \leq 0,005—0,002$), і найнижчим вмістом моноцитів (клітин моноцитарно-макрофагальної системи, попередників тканинних макрофагів) — на 42,57 % ($p = 0,046$) і 35,41 % ($p = 0,049$) відповідно (див. табл. 1). Натомість за тяжкого перебігу COVID-19 зареєстрували найбільшу абсолютну кількість паличкоядерних нейтрофілів і агранулоцитів за рахунок лімфоцитів, ніж у решті груп, — на 45,0 % ($p = 0,016$), 51,35 % ($p = 0,005$) і 63,33 % ($p = 0,003$) відповідно.

За легкого перебігу COVID-19 зафіксували найбільшу абсолютну кількість лейкоцитів, яка зменшувалася за помірною тяжкістю недуги на 30,56 %, за тяжкого перебігу — на 13,78 %. Збільшення тяжкості перебігу коронавірусної інфекції супроводжувалася зниженням абсолютної та відносної кількості лейкоцитів за рахунок гранулоцитів, особливо зрілих сегментоядерних форм, — на 28,49—48,25 % ($p < 0,05$).

Тяжкий перебіг COVID-19 характеризувався найвищими показниками абсолютної та відносної кількості паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів, що перевищували такі, і пацієнтів із легкою та помірною формою захворювання на 11,54 та 45,0 % ($p = 0,016$) відповідно, а також агранулоцитів за рахунок лімфоцитів (на 21,74—

Таблиця 2. Основні популяції імуннокомпетентних клітин у периферійній крові хворих на COVID-19 за наявної супутньої патології

Популяції імуннокомпетентних клітин	Одиниці виміру	Супутня патологія		
		Ендокринна (n = 46)	Серцево-судинна (n = 82)	Інші супутні захворювання (n = 76)
Лейкоцити	10 ⁹ /л	4,95 ± 1,34	5,05 ± 1,08	5,86 ± 1,27
Гранулоцити	%	50,17 ± 9,05	57,35 ± 4,81	59,52 ± 7,16
	10 ⁹ /л	2,48 ± 0,26	2,90 ± 0,30	3,49 ± 0,39; p ₁ = 0,035
Нейтрофільні гранулоцити	%	48,61 ± 9,17	55,49 ± 8,63	57,13 ± 7,21
	10 ⁹ /л	2,38 ± 0,27	2,80 ± 0,29	3,35 ± 0,36; p ₁ = 0,035
Сегментоядерні нейтрофіли	%	43,65 ± 9,56	50,61 ± 8,51	52,84 ± 7,86
	10 ⁹ /л	2,16 ± 0,23	2,56 ± 0,26	3,10 ± 0,34; p ₁ = 0,026
Паличкоядерні нейтрофіли	%	4,96 ± 1,16	4,88 ± 1,36	4,29 ± 1,02
	10 ⁹ /л	0,25 ± 0,04	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,03
Еозинофільні гранулоцити	%	1,57 ± 0,88	1,8 ± 0,93	2,39 ± 1,18
	10 ⁹ /л	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,14 ± 0,02
Агранулоцити	%	49,83 ± 9,11	42,65 ± 8,43	40,48 ± 7,21
	10 ⁹ /л	2,47 ± 0,27	2,15 ± 0,22	2,37 ± 0,21
Лімфоцити	%	42,74 ± 9,24	36,10 ± 8,38	35,33 ± 6,74
	10 ⁹ /л	2,12 ± 0,23	1,82 ± 0,20	2,07 ± 0,21
Моноцити	%	7,09 ± 1,06	6,53 ± 1,58	5,15 ± 2,4
	10 ⁹ /л	0,35 ± 0,07	0,33 ± 0,11	0,30 ± 0,11
Еритроцити	10 ¹² /л	3,63 ± 0,69	3,76 ± 0,52	4,23 ± 0,65
Тромбоцити	10 ⁹ /л	191,70 ± 24,55	202,90 ± 35,04	259,21 ± 64,42
ШОЕ	мм/год	5,77 ± 1,93	5,81 ± 1,92	5,53 ± 2,07

Примітка. p₁ — статистична значущість відмінності від показника за коморбідної ендокринної патології.

51,35 % (p ≤ 0,046–0,005) і 20,10–63,33 % (p ≤ 0,05–0,003)). Окрім того, тяжчий перебіг супроводжувався напруженням моноцитарно-макрофагальної системи зі збільшенням як абсолютної, так і відносної кількості моноцитів (на 74,12 % (p = 0,046), 54,82 % (p = 0,049) і 40,0 % (p = 0,049)), що є адекватною реакцією ІКК організму людини на вірусну інфекцію і свідчить про початок формування специфічного імунного захисту із відповідною клітинною та гуморальною відповіддю на інтервенцію коронавірусу.

Протилежну закономірність встановлено за кількістю еозинофільних гранулоцитів: із підсиленням тяжкості перебігу COVID-19 у периферійній крові зменшувалася їхня абсолютна кількість у 2,13 та 3,4 рази, відносна кількість — на 58,99 та на 96,53 %, відповідно (p < 0,01).

Збільшення тяжкості перебігу коронавірусної інфекції супроводжувалася статистично незначущим зменшенням абсолютної кількості еритроцитів на 18,24–18,90 %, тромбоцитів — на 31,50–33,58 % (p = 0,05) і зростанням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — на 5,37–7,96 %, що підтверджує тяжкість запального процесу.

Більшість хворих на коронавірусну інфекцію мали супутню патологію (захворювання ендокринної, серцево-судинної систем, ЛОР органів, сполучної тканини, органів шлунково-кишкового тракту, ХХН та/або інші хронічні хвороби):

128 (62,75 %) — кардіологічну чи ендокринну, решта (37,25 %) — поліморбідні стани без значного впливу окремої нозології на перебіг COVID-19 на момент обстеження хворого. Розподіл популяцій ІКК периферійної крові з урахуванням супутньої патології наведено в табл. 2.

Коморбідний стан (ендокринна, серцево-судинна патологія та інші супутні захворювання) впливають на абсолютну та відносну кількість основних популяцій ІКК у периферійній крові хворих на коронавірусну інфекцію. Ендокринна патологія частіше перебігає на тлі супутніх серцево-судинних захворювань (коронарна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність), а в асоціації з COVID-19 призводить до зменшення абсолютної кількості лейкоцитів на 18,38 %, гранулоцитарних лейкоцитів загалом — на 28,94 % (p = 0,035), зокрема нейтрофільних гранулоцитів — на 28,95 % (p = 0,035), за рахунок сегментоядерних — на 30,32 % (p = 0,026), на тлі незначного збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів (на 15,62 %) порівняно з іншими супутніми патологіями. Також установили відносно більшу кількість агранулоцитів за рахунок

лімфоцитів і моноцитів — на 23,10, 20,97 і 37,67 % відповідно.

Асоціація COVID-19 із серцево-судинними захворюваннями супроводжувалася зменшенням абсолютної кількості гранулоцитів на 20,34 %, відносної кількості — на 3,78 %. Виявлено подібну закономірність щодо абсолютної та відносної кількості нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів.

Зареєстрували більшу абсолютну кількість еритроцитів і тромбоцитів у пацієнтів із супутньою ендокринною патологією порівняно з хворими із серцево-судинними та іншими супутніми захворюваннями — на 16,53 і 35,22 % відповідно ($p > 0,05$).

Вірус SARS-CoV-2, який спричинює COVID-19, продовжує поширюватися світом і призводить до системних уражень органів, що за первинної респіраторної локалізації може спричинити позалегеневі ускладнення, особливо за наявності супутньої патології [15]. Першопричиною цього є різні варіанти мутації в гені глікопротеїну S, що утворює «шипи» на поверхні коронавірусу (D614G, Y453F, del69-70, I692V, M1229I тощо), та відіграє ключову роль у розпізнаванні рецепторних білків для вірусу на поверхні клітини та проникнення в неї. Наявність таких мутацій підвищує здатність до інфікування і трансмісії серед населення з мультисистемним ураженням та спричинює відповідні фенотипові відмінності за клінічною маніфестацією [8, 10, 18]. Тяжкий клінічний перебіг недуги свідчить про те, що вірус SARS-CoV-2 призводить до нерегульованої реакції організму господаря на інфекцію, зокрема до глибоких імунозапальних розладів [5]. Активність системи імунітету залежить від віку, наявності й активності супутньої патології, хронічних стресових ситуацій, стану довкілля тощо. Будь-яке захворювання призводить до підсилення/супресії взаємодії компонентів імунної системи з іншими системами, що впливає на адаптивні процеси в організмі, клітинну резистентність і стан ІКК (особливо нейтрофільних гранулоцитів, як основних ІКК (65–70 %) лейкоцитарної популяції), а також на формування

неспецифічної (природної реактивності) та специфічної (імунної реактивності) ланок протиінфекційного захисту [3, 14].

Отже, розуміння патофізіології дизрегуляції імунної системи в зв'язку з індивідуальною реакцією організму на вірус SARS-CoV-2 із наступним формуванням захворювання з відповідною тяжкістю перебігу та клінічного фенотипу COVID-19 є ключовим для розробки персоналізованих стратегій лікування пацієнтів. Нами виконано один із етапів дослідження неспецифічного (клітинного) і специфічного протиінфекційного захисту за COVID-19 залежно від тяжкості захворювання та супутньої патології.

Висновки

1. Зі збільшенням тяжкості клінічної маніфестації COVID-19 відбувається виснаження клітинних факторів неспецифічного протиінфекційного захисту. Тяжкий перебіг супроводжується лейкопенією, відносною й абсолютною гранулоцитопенією, нейтропенією та незначним гіпогенераторним ядерним зсувом праворуч, зменшенням кількості сегментоядерних нейтрофілів, еозинофільних гранулоцитів, відносним і абсолютним агранулоцитозом за рахунок лімфоцитозу та моноцитозу і свідчить про активний запальний інфекційний процес вірусної етіології, що перебігає на тлі зниженої резистентності та підвищеної активності моноцитарно-макрофгальної ланки із початком формування специфічного імунного захисту (клітинної та гуморальної відповіді на інтервенцію коронавірусу).

2. За наявності супутньої ендокринної та кардіологічної патологій підсилюються імунозапальні зміни, особливо на тлі тяжчого клінічного перебігу COVID-19, за рахунок помірно виразної абсолютної та відносної лейкопенії, нейтрофільної гранулоцитопенії, нейтропенії переважно за рахунок сегментоядерних форм на тлі відносного лімфоцитозу й моноцитозу, що підтверджує вірусне запалення, яке може мати тенденцію до первинної хронізації за відсутності відповідного лікування чи формування постковідних та/або тривалих наслідків із мультисистемним ураженням.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 р. № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 17 травня 2023 року № 913). https://moz.gov.ua/uploads/9/46447-dn_913_17052023_dod.pdf.
2. Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 28 березня 2020 року № 722. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_722_standart_covid_19.pdf.
3. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020 Jul;2(7):572-85. doi: 10.1038/s42255-020-0237-2. PMID: 32694793; PMCID: PMC7325641.
4. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1564-81. doi: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996; PMCID: PMC7272948.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129.
6. CDC 24/7: Types of COVID-19 Treatment. <https://www.cdc.gov/covid/treatment/index.html>. Last Updated July 6, 2023. [accessed July 12, 2024].
7. Farshbafnadi M, Kamali Zonouzi S, Sabahi M, Dolatshahi M, Aarabi MH. Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. *Exp Gerontol.* 2021 Oct 15;154:111507. doi: 10.1016/j.exger.2021.111507. PMID: 34352287; PMCID: PMC8329427.
8. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. PMID: 32651579.
9. Hu J, Wang Y. The clinical characteristics and risk factors of severe COVID-19. *Gerontology.* 2021;67(3):255-66. doi: 10.1159/000513400. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406518; PMCID: PMC7900480.
10. Kolesnyk PO, Paliy IH, Sydoruk LP, et al. The role of nutritional support with probiotics in outpatients with symptomatic acute respiratory tract infections: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled dietary study. *BMC Nutr.* 2024 Jan 4;10(1):4. doi: 10.1186/s40795-023-00816-8. PMID: 38178223; PMCID: PMC10768308.
11. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol.* 2019 Mar 1; 4(33):eaau6085. doi: 10.1126/sciimmunol.aau6085. PMID: 30824527; PMCID: PMC6495537.
12. Martens RJH, van Adrichem AJ, Mattheij NJA, et al. Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without cytokine storm syndrome on the sysmex XN-10 hematology analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2020;59(4):783-93. doi: 10.1515/cclm-2020-1529. PMID: 33554540.
13. National Institutes of Health (NIH). Updates COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.jwatch.org/fw117729/2021/04/22/nih-updates-covid-19-treatment-guidelines>. [April 22, 2021].
14. Netea MG, Domínguez-Andrés J, van de Veerdonk FL, van Crevel R, Pulendran B, van der Meer JWM. Natural resistance against infections: focus on COVID-19. *Trends Immunol.* 2022 Feb;43(2):106-16. doi: 10.1016/j.it.2021.12.001. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34924297; PMCID: PMC8648669.
15. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021 Jun;9(6):622-42. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00218-6. Epub 2021 May 6. PMID: 33965003; PMCID: PMC8102044.
16. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020 Jul 16;69(3):379-88. doi: 10.33549/physiolres.934492. PMID: 32469225.
17. Rendeiro AF, Casano J, Vorkas CK, et al. Profiling of immune dysfunction in COVID-19 patients allows early prediction of disease progression. *Life Sci Alliance.* 2020;4(2):e202000955. doi: 10.26508/lsa.202000955. PMID: 33361110.
18. Robles JP, Zamora M, Adan-Castro E, Siqueiros-Marquez L, Martinez de la Escalera G, Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin $\alpha 5\beta 1$ and NF- κB signaling. *J Biol Chem.* 2022 Mar;298(3):101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695. PMID: 35143839.
19. Rothenberg EV, Kueh HY, Yui MA, Zhang JA. Hematopoiesis and T-cell specification as a model developmental system. *Immunol Rev.* 2016 May;271(1):72-97. doi: 10.1111/imr.12417. PMID: 27088908; PMCID: PMC4837658.
20. Sydoruk LP, Syrota BV, Sydoruk AR, et al. Clinical markers of immune disorders in the pathogenesis of Escherichia coli enteritis. *Arch Balk Med Union.* 2019;54(1):89-96. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.12.
21. Zapata AG. Lympho-hematopoietic microenvironments and fish immune system. *Biology (Basel).* 2022 May 13;11(5):747. doi: 10.3390/biology11050747. PMID: 35625475; PMCID: PMC9138301.
22. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023 Feb;64(1):90-107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044620; PMCID: PMC8767775.
23. Zsichla L, Müller V. Risk factors of severe COVID-19: A review of host, viral and environmental factors. *Viruses.* 2023 Jan 7; 15(1):175. doi: 10.3390/v15010175. PMID: 36680215; PMCID: PMC9863423.

M.O. Sokolenko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Impact of Comorbid Pathology and Severity of Clinical Course on Anti-infective Protection in Patients with COVID-19

Objective – to establish and evaluate the impact of comorbid pathology and the severity of the clinical course on the activity of anti-infective protection in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), based on the analysis of the absolute and relative counts of major immune cell populations in peripheral blood.

Materials and methods. A cross-sectional prospective study was conducted involving 204 patients with COVID-19-associated pneumonia of mild, moderate and severe stages. The cohort included 106 (51.97 %) women and 98 (48.03 %) men, with an average age of (55.93 ± 8.75) years. Anti-infective

protection was studied using comprehensive clinical blood analysis, including the count of major immune-competent cells. Patients were categorised into groups based on comorbidity, taking into account the predominant concurrent pathology at the time of examination (endocrine, cardiovascular or other).

Results and discussion. More severe COVID-19 cases were characterised by leukopenia, relative and absolute granulocytopenia, neutropenia, a slight hyporegenerative nuclear shift to the right and a reduction in the number of segmented neutrophils by 24.63–34.72 % ($p \leq 0.047–0.009$) and eosinophilic granulocytes by 52.94–70.59 % ($p \leq 0.004–0.001$). This was accompanied by relative and absolute agranulocytosis due to lymphocytosis (by 20.10–63.33 %; $p \leq 0.05–0.003$) and monocytosis (by 40.0–74.12 %; $p \leq 0.046–0.049$), indicating an active inflammatory infectious process of viral etiology against a background of decreased resistance and increased activity of the lymphocyte-macrophage link with the beginning of the formation of specific immune protection (cellular and humoral response to coronavirus intervention). Mild cases of COVID-19 showed a higher absolute count of peripheral blood granulocytes (by 48.25 %; $p = 0.018$), neutrophils, particularly segmented neutrophils and eosinophilic granulocytes, compared to moderate and severe cases (by 32.36–53.18 % ($p \leq 0.049–0.01$) and 3.4 times ($p \leq 0.005–0.002$)) and the lowest content of monocytes (by 35.41–42.57 %; $p \leq 0.049–0.046$). In cases with concurrent endocrine and cardiological pathologies against a background of a more severe clinical course of COVID-19, immunoinflammatory changes intensified due to absolute and relative leukopenia, neutrophilic granulocytopenia, neutropenia, with the presence of relative lymphocytosis and monocytosis, and normal ESR indicators, confirming the inflammatory process of viral etiology, which, in the absence of treatment, may tend to form post-COVID and/or long-term effects of COVID-19 with multisystem involvement.

Conclusions. The study found an enhancement of the immunoinflammatory response and an increase in the depletion of cellular factors of non-specific anti-infective protection with the progression of the clinical manifestations of COVID-19, particularly against the backdrop of comorbid endocrine and/or cardiological pathology.

Keywords: COVID-19, coronavirus, immunocompetent cells, immunity, anti-infective defense, comorbidity, cardiovascular system, endocrine pathology.

Контактна інформація / Corresponding author

Соколенко Максим Олександрович, к. мед. н., доц. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології
<https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>
58001, м. Чернівці, вул. Головна, 137
E-mail: sokolenko_maks@ukr

Стаття надійшла до редакції/Received 29.04.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 14.06.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Соколенко МО. Вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу на протиінфекційний захист у хворих на COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:53-59. doi: 10.30978/TB2024-3-53.
- Sokolenko MO. Impact of Comorbid Pathology and Severity of Clinical Course on Anti-infective Protection in Patients with COVID-19. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:53-59. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-53>. Ukrainian.