

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.908>

<https://orcid.org/0000-0002-5075-0921>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Edita Strumilienė

COVID-19 pneumonijos ilgalaikių
padarinių vertinimas: plaučių būklės,
gyvenimo kokybės ir imunologinių
prognostinių veiksnių analizė

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai
Medicina (M 001)

VILNIUS 2026

Disertacija rengta 2021–2025 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinikoje.

Mokslinė vadovė – prof. dr. Ligita Jančorienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinė konsultantė – prof. dr. Laura Malinauskienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – prof. dr. Nomedą Valevičienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Natalja Kurjane (Rygos Stradiņš universitetas, Latvija; medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Violeta Kvedarienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Skaidrius Miliauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

doc. dr. Donata Ringaitienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2026 m. balandžio mėn. 8 d. 14:00 val. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Didžiojoje auditorijoje. Adresas: M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101, Vilnius, Lietuva), tel. +3706 110 03284; el. paštas edita.strumiliene@santa.lt

VILNIUS UNIVERSITY

Edita Strumilienė

Assessment of Long-Term Consequences of COVID-19 Pneumonia on Pulmonary Function, Health-Related Quality of Life, and Immunological Prognostic Factors

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2026

The dissertation was prepared between 2021 and 2025 at the Clinic of Infectious diseases and Dermatovenerology, Faculty of Medicine, Vilnius University

Academic Supervisor – Prof. Dr. Ligita Jančorienė (Vilnius University, Medicine and Health sciences, Medicine – M 001).

Academic Consultant – Prof. Dr. Laura Malinauskienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defense Panel:

Chairman – Prof. Dr. Nomeda Valevičienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Natalja Kurjane (Riga Stradiņš University, Latvia; Medicine and Health Sciences, Medicine M – 001),

Prof. Dr. Violeta Kvedarienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M001),

Prof. Dr. Skaidrius Miliauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine – M001),

Assoc. Prof. Dr. Donata Ringaitienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defense Panel at 14:00 on 8 April 2026 in Room 203 of the Faculty of Medicine, Vilnius University. Address: M. K. Čiurlionio 21, Room No. 203, Vilnius, Lithuania. Tel. +37061003284; e-mail:edita.strumiliene@santa.lt.

TURINYS

TURINYS.....	5
ĮVADAS.....	9
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	12
2. DARBO AKTUALUMAS IR NAUJUMAS	13
3. LITERATŪROS APŽVALGA	15
3.1. SARS-CoV-2 infekcijos epidemiologija ir klinikinė eiga.....	15
3.1.1. Epidemiologijos ypatumai: pasaulio ir Lietuvos kontekstas	15
3.1.2. COVID-19 ligos klinikinės formos ir klasifikacija.....	16
3.1.3. Sunkios COVID-19 ligos rizikos veiksniai	17
3.2. Pokovidinis sindromas	18
3.2.1. Samprata ir epidemiologija.....	18
3.2.2. Pokovidinio sindromo klinikinė išraiška	20
3.2.3. Pokovidinio sindromo rizikos veiksniai	22
3.2.4. COVID-19 ligos ilgalaikiai padariniai kvėpavimo sistemai.....	24
3.2.5. COVID-19 įtaka psichikos sveikatai ir gyvenimo kokybei	27
3.2.6. COVID-19 padariniai kitoms organų sistemoms.....	29
3.3. COVID-19 ir imuninės sistemos pokyčiai	33
3.3.1. Poveikis įgimtam imunitetui.....	33
3.3.2. Poveikis įgytam (adaptaciniam) imunitetui	40
3.4. Virusų evoliucija ir vakcinacija: įtaka klinicinei ligos išraiškai ir ilgalaikiams padariniams.....	45
4. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI.....	48
4.1. Tiriamoji aplinka, tiriamieji ir atrankos kriterijai	48
4.2. Plaučių funkcijos tyrimai	50
4.3. Radiologiniai tyrimai	51
4.4. Kraujo tyrimai	52
4.5. Gyvenimo kokybės klausimynas	53
4.6. Statistinė rezultatų analizė	53
5. REZULTATAI	57
5.1. Pirmosios tiriamosios grupės rezultatai	57
5.2. Antrosios tiriamosios grupės rezultatai	66

5.3. Trečiosios tiriamosios grupės rezultatai.....	78
6. REZULTATŲ APTARIMAS IR DISKUSIJA	88
6.1. COVID-19 pneumonijos ilgalaikiai padariniai: multisisteminis poveikis	88
6.2. Kvėpavimo sistemos funkcijos atsistatymas ir struktūriniai pokyčiai.....	88
6.2.1. Plaučių funkcijos pokyčiai ir jų dinamika	88
6.2.2. Radiologinių pokyčių evoliucija.....	89
6.2.3. Funkcinių ir struktūrinių pokyčių sąsajos.....	90
6.2.4. Palyginimas su tarptautiniais duomenimis	90
6.2.5. Rekomendacijos klinikinei praktikai	91
6.3. Imuninės sistemos disbalansas ir ryšys su pokovidiniu sindromu	92
6.3.1. Ląstelinio imuniteto pokyčiai ir jų klinikinė re	92
6.3.2. NK ląstelių disfunkcija ir jos sąsajos su simptomų persistavimu.....	94
6.3.3. Humoralinio imuniteto kitimas.....	94
6.3.4. Komplemento sistemos aktyvacijos paradoksas.....	95
6.3.5. Klinikinių simptomų ir imuninės sistemos sąsajos: imuniniai endotipai ir simptomų klasteriai	96
6.3.6. Rekomendacijos klinikinei praktikai	98
6.4. Pokovidinis laikotarpis ir gyvenimo kokybė.....	99
6.4.1. Gyvenimo kokybės dinamika ir klinikinis pagerėjimas	99
6.4.2. Palyginimas su populiacijos normomis	99
6.4.3. Demografinių veiksnių įtaka sveikimo procesui	100
6.4.4. Prognoziniai veiksniai ir rizikos grupių identifikavimas	101
6.4.5. Reabilitacijos prieinamumas ir paslaugų atotrūkis	101
6.4.6. Rekomendacijos klinikinei praktikai	101
6.5. Tyrimo uždavinių įgyvendinimo apibendrinimas	102
6.5.1. Plaučių funkcijos ir radiologinių pokyčių dinamika po COVID-19 pneumonijos.....	102
6.5.2. Imunologinių parametrų dinamika po COVID-19 infekcijos	102
6.5.3. Imunologinių, funkcinių ir klinikinių rodiklių sąsajos bei pokovidinio sindromo raiška	102
6.5.4. Gyvenimo kokybės pokyčiai ir rizikos grupių identifikavimas	103

TYRIMO TRŪKUMAI.....	104
IŠVADOS.....	105
PRIEDAI	107
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	111
PASKELBTŲ STRAIPSNIŲ IR KONFERENCIJŲ PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS	136
SUMMARY	138
PADĖKA.....	181
GYVENIMO APRAŠYMAS.....	182

SANTRUMPOS

COVID-19	– SARS-CoV-2 viruso sukeliama liga (angl. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
SARS-CoV-2	– sunkų ūminį respiracinį sindromą sukeliantis koronavirusas 2 (angl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
TLC	– bendroji plaučių talpa (angl. <i>Total Lung Capacity</i>)
VC	– gyvybinė plaučių talpa (angl. <i>Vital Capacity</i>)
FEV1	– forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
RV	– liekamasis plaučių tūris (angl. <i>Residual Volume</i>)
DLCO	– plaučių difuzinė geba anglies monoksidui (angl. <i>Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i>)
PSO	– Pasaulio sveikatos organizacija
Ig	– imunoglobulinas
C (C3c, C4)	– komplemento sistema (atitinkami komplemento komponentai)
NK	– “natūralieji žudikai” (NK limfocitai, angl. <i>Natural Killer cells</i>)
CD	– limfocitų paviršiaus diferenciacijos žymuo (angl. <i>Cluster of Differentiation</i>)
SF-36	– su sveikata susijusios gyvenimo kokybės klausimynas, trumpoji forma (angl. <i>Short Form-36 Health Survey</i>)
IFN	– interferonas
NET	– neutrofilų ekstraląsteliniai tinklai (angl. <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>)
DC	– dendritinės ląstelės (angl. <i>Dendritic Cells</i>)
KT	– kompiuterinė tomografija
RT-PGR	– realaus laiko atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininė reakcija (angl. <i>real-time reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR</i>)
RUL	– dešiniojo plaučio viršutinė skiltis (angl. <i>right upper lobe</i>)
RML	– dešiniojo plaučio vidurinė skiltis (angl. <i>right middle lobe</i>)
RLL	– dešiniojo plaučio apatinė skiltis (angl. <i>right lower lobe</i>)
LUL	– kairiojo plaučio viršutinė skiltis (angl. <i>left upper lobe</i>)
LLL	– kairiojo plaučio apatinė skiltis (angl. <i>left lower lobe</i>)

ĮVADAS

SARS-CoV-2 viruso sukelta COVID-19 pandemija, prasidėjusi 2019 m. pabaigoje Uhano mieste Kinijoje, tapo viena iš didžiausių XXI amžiaus visuomenės sveikatos krizių. Ji ne tik nusinešė milijonus gyvybių, bet ir sukėlė reikšmingus socialinius, ekonominius bei medicininius iššūkius visame pasaulyje [1]. Iki šiol pasaulyje užregistruota daugiau nei 770 milijonų COVID-19 ligos atvejų ir per 7 milijonus mirčių, o perteklinio mirštamumo analizės rodo, kad tikrasis ligos ir su ja susijusių padarinių mastas gali būti dar didesnis [2, 3]. Lietuva pandemijos laikotarpiu buvo viena iš Europos Sąjungos (ES) valstybių, kuriose fiksuoti itin aukšti perteklinio mirštamumo rodikliai, daugiau nei du kartus viršiję ES vidurkius [4, 5].

COVID-19 klinikinės raiškos spektras yra itin platus – nuo besimptomų infekcijų iki gyvybei pavojingų būklių, lydimų ūminio respiracinio distreso sindromo, sepsio ar dauginio organų nepakankamumo [6, 7]. Pagrindiniai sunkios ligos eigos rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, daugybinės gretutinės ligos ir imunosupresinės būklės [6, 8, 9]. Nors vakcinacija ir pažangios gydymo galimybės reikšmingai sumažino sunkių COVID-19 atvejų bei mirštamumo dažnį, vis daugiau dėmesio skiriama ilgalaikiams ligos padariniams – vadinamajam pokovidiniam sindromui arba ilgojo COVID-19 reiškiniui [10, 11].

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) pokovidinį sindromą apibrėžia kaip būklę, kai, praėjus trims mėnesiams po patvirtintos SARS-CoV-2 infekcijos, pacientams išlieka arba iš naujo pasireiškia simptomai, neturintys alternatyvios diagnostinės priežasties ir reikšmingai bloginantys kasdienio gyvenimo kokybę [12]. Dažniausi šios būklės simptomai yra nuovargis, dusulys, krūtinės skausmas, kognityviniai sutrikimai ir psichikos sveikatos problemos [13–16]. Naujausių metaanalizių duomenimis, net praėjus vieneriems ar dvejiems metams po infekcijos, nuo 10 iki 40 % (kai kurių tyrimų duomenimis, – ir daugiau) persirgusiųjų vis dar patiria bent vieną pokovidinio sindromo simptomą [17–21].

Kvėpavimo sistemos pažeidimas yra vienas iš dažniausių pokovidinio sindromo komponentų. Tai patvirtina ne tik pablogėję plaučių funkcijos rodikliai, bet ir išliekantys radiologiniai plaučių parenchimos pakitimai bei sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija. Net praėjus 6, 12 ar 24 mėnesiams po COVID-19 ligos, daliai pacientų nustatoma sumažėjusi difuzinė plaučių geba (DLCO), gyvybinė plaučių talpa (FVC) ir išliekantys radiologiniai pakitimai [15, 22–24]. Funkciniai plaučių tyrimai ir fizinio pajėgumo vertinimai rodo,

kad daliai pacientų kvėpavimo sistemos funkcija neatsistato net praėjus dvejiems metams ar ilgesniam laikotarpiui po infekcijos [10, 25, 26].

Kardiovaskuliniai ir neurologiniai pokovidinio sindromo padariniai taip pat nustatomi dažnai. Aprašyti miokardito požymiai, širdies ritmo sutrikimai, padidėjusi širdies nepakankamumo rizika bei pagreitėjęs kraujagyslių senėjimas [27–29]. Neurologiniai sutrikimai apima atminties ir dėmesio pablogėjimą, nuovargį, galvos skausmus, o kai kuriems pacientams nustatomi ir struktūriniai galvos smegenų pokyčiai. Didelės apimties tyrimų duomenys rodo, kad šie sutrikimai ir kognityvinių funkcijų pablogėjimas gali išlikti iki dvejų metų po infekcijos ar ilgiau [30–33].

Be to, dauguma pacientų patiria ir psichikos sveikatos sutrikimų, įskaitant depresiją, nerimą, miego sutrikimus ir potrauminio streso sutrikimą [30, 34]. Ilgalaikis COVID-19 poveikis taip pat pastebimai veikia gyvenimo kokybę. Tyrimai, atlikti naudojant SF-36 ir EQ-5D gyvenimo kokybės klausimynus, parodė, kad daliai pacientų net praėjus vieneriems metams po infekcijos išlieka reikšmingai blogesni fizinės ir psichikos sveikatos rodikliai, ribotas darbingumas ir sumažėjęs socialinis aktyvumas [35–38]. Sisteminių apžvalgų duomenimis, daugiau nei 100 įvairių ilgalaikių simptomų tiesiogiai ar netiesiogiai prisideda prie gyvenimo kokybės blogėjimo, kuris gali trukti dvejus metus ir ilgiau [13, 39–41].

Šiuo metu dauguma pokovidinio sindromo tyrimų pasaulyje yra orientuoti į atskiras organų sistemas ar jų grupes, tačiau vis daugiau dėmesio skiriama imunologiniams pokyčiams, kurie, tikėtina, atlieka esminį vaidmenį šios būklės patogenezėje. Nustatyta, kad imunoglobulinų (IgG, IgA, IgM) atsakas po SARS-CoV-2 infekcijos pasižymi didele variacija, o daliai pacientų ilgą laiką išlieka sumažėjęs ar sutrikęs T limfocitų (CD4+, CD8+) bei NK ląstelių kiekis [42–44]. Literatūros duomenys rodo, kad autoantikūnų susidarymas tiek ūminės ligos metu, tiek pokovidiniu laikotarpiu gali būti susijęs su autoimuninių ligų išsivystymu [45, 46].

Komplemento sistemos (C3, C4) pokyčiai siejami su užtrukusiais uždegiminiais procesais ir gali atspindėti vieną iš pokovidinio sindromo patogenezinių mechanizmų. Šie imunologiniai pokyčiai gali būti ne tik sunkios ligos eigos ar ilgalaikių padarinių prognostiniais žymenimis, bet ir potencialiais terapiniais taikiniais [47–51]. Nors imunologinių mechanizmų reikšmė pokovidinio sindromo patogenezėje yra plačiai pripažįstama, atskirų parametru prognostinė vertė išlieka nepakankamai iširta. Šiuo metu vis dar trūksta standartizuotų imunologinių žymenų, kurie leistų prognozuoti tiek ūminės COVID-19 ligos eigą, tiek pokovidinės būklės išsivystymo riziką [14, 52].

Apibendrinant galima teigti, kad COVID-19 yra multisisteminė liga, kurios ilgalaikiai padariniai daro reikšmingą poveikį tiek individualiai

paciento sveikatai, tiek visuomenės sveikatos sistemai. Pokovidinės būklės pobūdį lemia daugybė veiksnių, įskaitant regioninius, etninius ir sociodemografinius skirtumus [53, 54]. Nepaisant gausių tarptautinių tyrimų, Lietuvoje vis dar trūksta sisteminių, perspektyvinių darbų, integruotai nagrinėjančių COVID-19 atokiuosius padarinius. Šiuo metu nėra ilgalaikių tyrimų, kuriuose kompleksiskai būtų vertinami klinikiniai, plaučių funkcijos, radiologiniai, imunologiniai bei gyvenimo kokybės aspektai. Tokie tyrimai yra būtini, siekiant išsamiau suprasti mūsų populiacijoje vyraujančius liekamuosius pokovidinius reiškinius, identifikuoti rizikos grupes ir nustatyti prognostinius veiksnius. Ši informacija būtų itin vertinga formuojant optimalias pacientų ilgalaikės priežiūros bei reabilitacijos strategijas Lietuvoje.

Disertaciniame darbe pateikiamas 12 mėnesių trukmės perspektyvusis tyrimas, kuriame kompleksiskai vertinami COVID-19 pneumonijos atokieji padariniai. Tyrimas apima klinikinių, plaučių funkcijos, radiologinių ir imunologinės sistemos rodiklių analizę bei gyvenimo kokybės vertinimą. Toks integruotas požiūris leidžia išsamiau atskleisti pokovidinio sindromo klinikinę raišką ir galimus imunologinius patogenezės ypatumus, prisidedant prie pacientų ilgalaikio sveikimo perspektyvų gerinimo Lietuvoje.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas

Įvertinti ilgalaikius COVID-19 ligos padarinius kvėpavimo sistemai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei per 12 mėnesių laikotarpį, identifikuoti pokovidinio sindromo rizikos grupes bei nustatyti potencialius imunologinius prognostinius žymenis.

Darbo uždaviniai

1. Įvertinti plaučių funkcijos (FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO) bei radiologinių plaučių pokyčių, nustatomų kompiuterinės tomografijos metodu, dinamiką 12 mėnesių laikotarpiu po persirgtos COVID-19 ligos.
2. Išanalizuoti imunologinių parametru – imunogramos rodiklių (CD4+, CD8+, NK, B limfocitų, aktyvuotų T limfocitų), komplemento sistemos komponentų (C3c, C4) ir imunoglobulinų (IgA, IgG, IgM, IgE) – dinamiką 12 mėnesių laikotarpiu po SARS-CoV-2 infekcijos.
3. Nustatyti imunologinių rodiklių, plaučių funkcijos parametru, radiologinių plaučių pokyčių ir pokovidinio sindromo klinikinės raiškos sąsajas.
4. Įvertinti su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pokyčius, remiantis SF-36 klausimynu, per 12 mėnesių laikotarpį po persirgtos COVID-19 ligos ir identifikuoti veiksnius, darančius įtaką sveikimo procesui.

2. DARBO AKTUALUMAS IR NAUJUMAS

Darbo aktualumas

COVID-19 pandemija tapo vienu iš didžiausių XXI amžiaus visuomenės sveikatos iššūkių, nulėmusių ne tik milijonus mirčių visame pasaulyje, bet ir ilgalaikius padarinius tiek individualiai paciento sveikatai, tiek visuomenės sveikatos sistemoms. Vis gausėjantys moksliniai duomenys rodo, kad daliai persirgusiųjų COVID-19 ligos simptomai išlieka mėnesius ar net metus po ūminės infekcijos, neigiamai veikdami kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių, nervų bei kitas organų sistemas, taip pat reikšmingai blogindami gyvenimo kokybę. Šie ilgalaikiai padariniai, apibūdinami kaip pokovidinis sindromas, tapo svarbia ir augančia visuomenės sveikatos problema.

Lietuva buvo viena iš labiausiai COVID-19 pandemijos paveiktų Europos šalių. Nors vakcinacijos plėtra ir naujų gydymo galimybių atsiradimas lėmė reikšmingą sunkių COVID-19 ligos formų sumažėjimą, SARS-CoV-2 virusas išlieka aktualus – nuolat mutuodamas, jis vis dar gali sukelti reikšmingų ilgalaikių padarinių persirgusiųjų sveikatai. Nepaisant to, Lietuvoje iki šiol trūksta perspektyviųjų tyrimų, kuriuose būtų sistemingai analizuojami COVID-19 persirgusių pacientų ilgalaikiai ligos padariniai. Dalis iki šiol atliktų darbų rėmėsi retrospektyviniais duomenimis ar apklausomis, todėl stinga išsamių, objektyvių klinikinių ir funkciniai rodikliais pagrįstų darbų, galinčių padėti identifikuoti didžiausios rizikos pacientų grupes, pagrįsti jų ilgalaikės priežiūros poreikį ir optimizuoti reabilitacijos bei kitų pagalbos paslaugų prieinamumą asmenims, patiriantiems pokovidinius simptomus. Nors tarptautinėje mokslinėje literatūroje gausu panašaus pobūdžio tyrimų, jų išvadų negalima tiesiogiai perkelti į Lietuvos kontekstą, nes skirtingų regionų demografiniai, kultūriniai, socialiniai ir ekonominiai ypatumai lemia specifinius COVID-19 infekcijos padarinių raiškos bei sveikimo proceso skirtumus.

Šiame kontekste disertacijos tema yra aktuali, nes ji grindžiama perspektyviaja 12 mėnesių trukmės stebėseną ir apima kompleksinę požiūrį į COVID-19 ligos atokiuosius padarinius. Tyrime vertinama plaučių funkcija ir radiologiniai plaučių pokyčiai, analizuojami imuninės sistemos parametru pokyčiai bei su sveikata susijusios gyvenimo kokybės aspektai. Toks integruotas požiūris leidžia ne tik atskleisti simptomų dinamiką vėlyvuju laikotarpiu po infekcijos, bet ir identifikuoti galimus prognostinius veiksniai, padedančius išskirti didesnės rizikos pacientų grupes ir kurti personalizuotas sveikatos priežiūros strategijas. Be to, daugelio kompleksinių gyvenimo kokybės tyrimų duomenys rodo, kad tiek pandemijos metu, tiek pokovidiniu

laikotarpiu išaugo įvairių papildomų paslaugų poreikis, įskaitant psichologinę pagalbą, socialinę integraciją ir reabilitacijos paslaugas, todėl šios disertacijos rezultatai gali turėti reikšmingą praktinę vertę sveikatos priežiūros sistemos planavimui.

Taigi tikimasi, kad šiame tyrime pateikiami kompleksiniai pokovidinio laikotarpio SARS-CoV-2 infekcija persirgusių pacientų sveikatos būklės duomenys reikšmingai papildys ne tik šios srities informacijos trūkumą Lietuvoje, bet ir prisidės prie tarptautinio, įvairių pasaulio regionų tyrimų konteksto bei gilesnio ilgalaikių COVID-19 padarinių supratimo.

Disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatai gali būti taikomi įvairių specialybių klinikinėje praktikoje, siekiant anksti atpažinti pacientus, kuriems po persirgusios COVID-19 ligos gresia arba jau pasireiškia ilgalaikiai simptomai. Gauti duomenys leidžia identifikuoti didesnės rizikos asmenų grupes tarp SARS-CoV-2 infekcija persirgusių pacientų, pagrindžia individualizuoto reabilitacijos poreikio vertinimo svarbą ir prisideda prie efektyvesnio sveikatos priežiūros organizavimo, racionaliau paskirstant ilgalaikius sveikatos sistemos išteklius.

Mokslinis naujumas

Tai vienas iš pirmųjų Lietuvoje perspektyviųjų 12 mėnesių trukmės tyrimų, kompleksškai vertinančių COVID-19 pneumonijos ilgalaikius padarinius, integruojant plaučių funkcijos, radiologinius, imunologinius ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės rodiklius.

Tyrime pirmą kartą remiantis Lietuvos populiacija išsamiai aprašyta ilgalaikė imuninės sistemos atsako dinamika po COVID-19 ligos, atskleidžiant imuninės sistemos reguliacijos sutrikimus, įskaitant komplemento sistemos (C3c) aktyvacijos ir IgA koncentracijos didėjimo paradoksą, nepaisant klinikinio simptomų mažėjimo. Nustatytos specifinių imunologinių žymenų (aktyvuotų T limfocitų, NK ląstelių, komplemento sistemos komponentų), plaučių funkcijos rodiklių ir klinikinų simptomų sąsajos sudaro prielaidas pokovidinio sindromo imuninių endotipų koncepcijai plėtoti.

Tyrimas teikia galimybę išplėsti supratimą apie pokovidinio sindromo patogenezę, jame pabrėžiama, kad ilgalaikiai simptomai gali būti susiję ne vien su nuolatinio uždegimu, bet ir su skirtingais imuninės sistemos atsistatymo ir adaptacijos būdais.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. SARS-CoV-2 infekcijos epidemiologija ir klinikinė eiga

3.1.1. Epidemiologijos ypatumai: pasaulio ir Lietuvos kontekstas

Koronavirusai (*Coronaviridae*) yra didelę genetinę įvairovę turinti RNR virusų šeima, pasižyminti dideliu rekombinacijų ir mutacijų dažniu bei gebėjimu infekuoti platų šeimininkų spektrą – nuo paukščių iki žinduolių [51, 55]. Šiuo metu žinomi septyni žmones infekuojantys koronavirusai. Keturi iš jų – *HCoV-229E*, *HCoV-NL63*, *HCoV-OC43*, *HCoV-HKU1* – yra endeminiai visame pasaulyje ir kasmet lemia apie 10–30 % visų viršutinių kvėpavimo takų infekcijų atvejų. Šios infekcijos dažniausiai pasireiškia lengvomis, peršalimui būdingomis klinikinėmis formomis [56]. Tuo tarpu trys zoonotinės kilmės virusai – SARS-CoV, MERS-CoV ir SARS-CoV-2 – gali sukelti sunkias, o tam tikrais atvejais ir mirtinas apatinių kvėpavimo takų infekcijas [57]. 2002–2003 m. kilęs sunkaus ūminio respiracinio sindromo (SARS) protrūkis sukėlė 8 096 patvirtintus atvejus ir 774 mirtis, o mirštamumas siekė apie 10 % [58]. Iki 2020 m. pradžios buvo registruota daugiau nei 2 500 Artimųjų Rytų respiracinio sindromo (angl. *Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) atvejų ir daugiau nei 800 mirčių, o mirštamumas siekė apie 34 % [56].

2019 m. pabaigoje Kinijos Uhano mieste buvo nustatyti daugybiniai sunkių pneumonijų atvejai, kuriuos sukėlė naujas beta koronavirusas, pavadintas SARS-CoV-2. Šio viruso genomo seka yra apie 80 % identiška SARS-CoV viruso genomui [56].

SARS-CoV-2 sukeliama liga PSO pavadinta COVID-19 (angl. *Coronavirus Disease 2019*), o jos klinikinės raiškos spektras yra itin platus – nuo asimptominės eigos iki kritinių ligos formų, pasireiškiančių ūminiu respiracinio distreso sindromu, sepsiu ar dauginio organų nepakankamumo išsivystymu [6, 59, 60]. COVID-19 pandemijos mastas ir poveikis atskleidė reikšmingus geografinius ir demografinius skirtumus. Nors pasauliniu mastu užregistruota daugiau nei 770 mln. COVID-19 atvejų [61], tikrasis ligos paplitimas skirtinguose regionuose reikšmingai varijavo dėl nevienodų testavimo strategijų, demografinės struktūros ypatumų ir sveikatos priežiūros sistemų pajėgumų [62–64].

Perteklinio mirštamumo analizės rodo, kad oficialūs COVID-19 mirčių duomenys reikšmingai neįvertina tikrojo pandemijos poveikio [3]. Rytų Europos šalyse, įskaitant Lietuvą, perteklinis mirštamumas buvo ypač didelis: 2020–2021 m. Lietuvoje jis daugiau nei du kartus viršijo ES vidurkį,

atspindėdamas ne tik tiesioginį SARS-CoV-2 infekcijos poveikį, bet ir pandemijos metu patirtus sveikatos priežiūros sistemos iššūkius bei gretutinių ligų eigos pablogėjimą [4, 5].

PSO duomenimis, hospitalizuotų COVID-19 pacientų mirštamumo rodikliai nuosekliai mažėjo: nuo 253 mirčių 1000-iui hospitalizuotų pacientų 2021 m. birželį iki 59 mirčių 1000-iui hospitalizuotų pacientų 2023 m. rugpjūtį ir dar mažiau – 41 mirties 1000-iui hospitalizuotų pacientų 2024 m. lapkritį [65]. Intensyviosios terapijos skyriuose gydytų pacientų dalis taip pat reikšmingai sumažėjo – nuo 245 atvejų 1000-iui hospitalizuotų pacientų 2021 m. liepos mėn. iki mažiau nei 69 atvejų 1000-iui hospitalizuotų pacientų 2023 m. pabaigoje [65].

3.1.2. COVID-19 ligos klinikinės formos ir klasifikacija

Kaip jau buvo minėta, COVID-19 ligos klinikinė raiška yra itin įvairi – nuo asimptomės SARS-CoV-2 infekcijos iki labai sunkių, gyvybei pavojingų ir mirtinų ligos formų.

Pandemijos eigoje skirtingos sveikatos priežiūros institucijos ir profesinės asociacijos siūlė nevienodas COVID-19 klinikinių formų ir ligos sunkumo klasifikacijas, dažniausiai orientuotas į gydymo taktikos parinkimą. Vis dėlto esminiai klinikiniai kriterijai reikšmingai nesiskyrė. Pastaruoju metu plačiausiai taikomas apibendrintas skirstymas, siūlomas Jungtinių Amerikos Valstijų ligų kontrolės centro (angl. „Centers for Disease Control and Prevention”, CDC) [66]:

- *Asimptominė ir presimptominė infekcija.*
 - SARS-CoV-2 infekcija daliai asmenų gali nepasireikšti jokiais klinikiniais simptomais (asimptominė forma), o kiti simptomai išsivysto vėliau, jau gavus teigiamą diagnostinio tyrimo rezultatą (presimptominė ligos eiga) [67]. Šiuo metu nėra tiksliai žinoma, kokiai asimptomiškai infekuotų asmenų daliai liga vėliau progresuoja į kliniškai pasireiškiančią ligą. Tam tikrais atvejais plaučių pažeidimas gali būti nustatomas krūtinės ląstos vaizdiniuose tyrimuose dar iki simptomų atsiradimo ar net prieš laboratoriniais metodais patvirtinant SARS-CoV-2 infekciją. Vaikų populiacijoje asimptominė ligos eiga nustatoma dažniau nei suaugusiųjų.
- *Simptominė COVID-19 liga, kuri skirstoma į šias kliniškines formas:*
 - *Lengva arba vidutinio sunkumo forma:* būdingi lengvi ar vidutinio sunkumo simptomai, galintys būti įvairūs (karščiavimas, kosulys, gerklės skausmas, nuovargis,

virškinamojo trakto simptomai ir kt.), tačiau nėra objektyvių plaučių pažeidimo požymių. Kraujo įsotinimas deguonimi (deguonies satūracija, SpO₂) ≥94 %, kvėpuojant aplinkos oru.

- *Sunki COVID-19 liga*: pacientams nustatomas kraujo įsotinimo deguonimi sumažėjimas (SpO₂ <94 %, kvėpuojant aplinkos oru), dėl kurio gydymui reikalingas papildomas deguonis.
- *Kritinė COVID-19 liga*: būdingas ūminio kvėpavimo nepakankamumo išsivystymas. Papildomai skiriamos dvi pacientų grupės: pacientai, kuriems reikalingas gydymas didelio srauto deguonimi arba neinvazinė plaučių ventiliacija, ir pacientai, kuriems taikoma invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija arba ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (ECMO).

Nepaisant klinikinės klasifikacijos, svarbu pabrėžti, kad ligos eiga, ypač rizikos grupių pacientų, gali būti dinamiška: lengvos, asimptominės ar presimptominės infekcijos formos laikui bėgant gali progresuoti į sunkesnę COVID-19 ligos eigą.

3.1.3. Sunkios COVID-19 ligos rizikos veiksniai

COVID-19 ligos eiga ir baigtys reikšmingai priklauso nuo individualių paciento rizikos veiksnių, lemiančių tiek pirminės SARS-CoV-2 infekcijos sunkumą, tiek ilgalaikių ligos padarinių išsivystymą. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad didžiausią įtaką sergamumui ir mirštamumui turi demografiniai, klinikiniai bei socialiniai ir ekonominiai veiksniai.

Vyresnis amžius yra vienas iš stipriausių nepriklausomų rizikos veiksnių, susijusių su sunkiomis COVID-19 formomis ir nepalankiomis baigtimis: mirštamumo rizika didėja eksponentiškai su kiekvienu amžiaus dešimtmečiu, o vyresni nei 65 metų pacientai patiria didžiausią hospitalizacijos, komplikacijų ir mirties riziką [68–70].

Vyriškoji lytis taip pat siejama su 1,5–2 kartus didesne sunkios COVID-19 ligos rizika, dažnesne sunkios pneumonijos eiga ir blogesniais ligos baigčių rodikliais [71, 72]. Tuo tarpu moterys, ypač 30–50 metų amžiaus grupėje, dažniau patiria pokovidinį sindromą (ilgąjį COVID-19) [72–74].

Lėtinės gretutinės ligos reikšmingai didina sunkios COVID-19 formos riziką. Didžiausią neigiamą poveikį ligos eigai ir baigtims turi imunosupresinės būklės (onkologinės ligos, organų transplantacija ir kt.), lėtinė inkstų liga, cukrinis diabetas, kuris laikomas nepriklausomu mirštamumo rizikos veiksniu, širdies ir kraujagyslių ligos (įskaitant išeminę

širdies ligą ir širdies nepakankamumą), lėtinės plaučių ligos (ypač lėtinė obstrukcinė plaučių liga) bei nutukimas [68, 70, 75–77].

Nors dauguma vaikų serga lengva ar besimptomė COVID-19 forma, esant sunkioms gretutinėms ligoms ar įgimtomis būklėmis (pvz., įgimtomis širdies ydoms, imunodeficitams), sunkios ligos formos rizika taip pat labai didėja [78, 79].

Socialiniai ir ekonominiai veiksniai taip pat daro reikšmingą įtaką COVID-19 ligos eigai ir mirštamumui. Žemesnis socioekonominis statusas siejamas su didesne užsikrėtimo ir sunkios ligos rizika, kurią lemia prastesnės gyvenimo sąlygos, didesnė infekcijos ekspozicija ir ribotos galimybės laiku gauti kokybiškas sveikatos priežiūros paslaugas [80, 81].

Literatūroje taip pat aprašomi kiti galimi sunkios COVID-19 eigos rizikos veiksniai, tokie kaip rūkymas [82–85], vitamino D stoka [86, 87] ir tam tikros genetinės predispozicijos [71, 88–90], tačiau šių veiksnių klinikinė reikšmė ir galimi priežastiniai ryšiai išlieka diskusijų objektu.

Lietuvoje ir kitose Baltijos šalyse atliktų pavienių tyrimų rezultatai iš esmės atitinka tarptautines tendencijas [91, 92].

3.2. Pokovidinis sindromas

3.2.1. Samprata ir epidemiologija

Apibrėžimas

Pokovidinis sindromas (angl. *post-acute COVID-19 syndrome, long COVID, post-COVID-19 condition, post-COVID syndrome, post-acute sequelae of COVID-19 – PASC*) apibūdinamas kaip besitęsiančių, kintančių ar pasikartojančių simptomų kompleksas po ūminio SARS-CoV-2 infekcijos periodo, kai nenustatoma alternatyvi priežastis, galinti paaiškinti šių simptomų kilmę. Tikėtina, kad dėl šios būklės identifikavimo panašiu metu skirtinguose pasaulio regionuose įvairios sveikatos priežiūros organizacijos ją pavadino ir apibrėžė nevienodai.

PSO 2021 m. Delphi konsensuso metu ši būklė įvardyta *pokovidinė būklė* (angl. *post-COVID-19 condition*). Ji apibrėžta kaip simptomai, atsirandantys arba tebetrunkantys praėjus trims mėnesiams nuo patvirtintos arba labai tikėtinos SARS-CoV-2 infekcijos, trunkantys ne trumpiau kaip du mėnesius ir nepaaiškinami kita alternatyvia diagnoze. Taip pat nurodoma, kad simptomai gali kisti laikui bėgant, pasižymėti banguojančia eiga ir reikšmingai riboti kasdienę žmogaus veiklą [93].

2024 m. buvo priimtas bendras kelių tarptautinių sveikatos priežiūros organizacijų, įskaitant CDC, sutarimas šią būklę vadinti *ilguoju COVID-19* (angl. *long COVID, LC*). Ilgasis COVID-19 apibrėžiamas kaip su infekcija

susijusi lėtinė būklė (angl. *infection-associated chronic condition, IACC*), trunkanti ne trumpiau kaip tris mėnesius po SARS-CoV-2 infekcijos ir pasireiškianti įvairaus pobūdžio vienos ar kelių organų sistemų pažeidimo simptomais [94].

Taigi, mokslinėje literatūroje bendro pokovidinio sindromo pavadinimo nėra, o skirtinguose tyrimuose terminija pasirenkama atsižvelgiant į nacionalinius sutarimus ar autorių sprendimus. Atliekant sisteminės apžvalgas ir metaanalizes, dažniausiai įtraukiami visi tyrimai, kuriuose vartojami terminai *post-COVID condition*, *long COVID*, *post-acute sequelae of COVID-19 (PASC)* ir kiti giminingi apibrėžimai.

Epidemiologija

Nuo COVID-19 pandemijos pradžios pokovidinis sindromas tapo reikšminga pasaulinio masto visuomenės sveikatos problema. Naujausių 2024–2025 m. metaanalizių duomenys rodo, kad šios būklės epidemiologija yra kompleksinė ir heterogeniška, priklauso nuo tiriamų populiacijų ypatumų, tyrimų metodologijos ir stebėjimo laikotarpio trukmės.

Didžiausios apimties 2021–2024 m. metaanalizių, apimančių 429 tyrimus ir daugiau nei 2 mln. pacientų, duomenimis, bendras pokovidinio sindromo paplitimas tarp COVID-19 persirgusių asmenų siekia apie 36 % [19]. Kitų didelės apimties sisteminių apžvalgų rezultatai rodo netgi didesnę paplitimą – apie 40 % ar daugiau [21, 23, 53, 95].

Pokovidinio sindromo paplitimas reikšmingai skiriasi tarp geografinių regionų, atspindi demografinius, genetinius, kultūrinius ir sveikatos priežiūros sistemų skirtumus. Hou Y. ir bendraautorių pateiktų didelės apimties metaanalizių duomenimis, didžiausias ilgojo COVID-19 paplitimas nustatytas Pietų Amerikoje – apie 51 % persirgusiųjų, tuo tarpu Šiaurės Amerikoje, Azijoje ir Europoje jis siekia 30–39 % [19]. Pažymėtina, kad šios būklės paplitimas laikui bėgant išlieka didelis: daugiau nei vieną simptomą praėjus vieneriems metams po infekcijos vis dar patiria apie pusę persirgusiųjų [10]. Duomenys apie ilgesnį stebėjimo laikotarpį yra nevienareikšmiai – praėjus daugiau nei dvejiems metams bent vieną simptomą nurodo nuo 20 iki 50 % respondentų [96–98].

Epidemiologinių duomenų apie pokovidinio sindromo paplitimą Lietuvoje ir kitose Baltijos šalyse šiuo metu trūksta. Atsižvelgiant į šiose šalyse fiksuotą didesnę COVID-19 mirštamumą ir didesnę sunkių ligos formų dalį, galima daryti prielaidą, kad pokovidinio sindromo paplitimas gali būti didesnis nei vidutiniškai Vakarų Europos šalyse. Tai atskleidžia reikšmingą mokslinę

spragą, kuri turėtų būti užpildyta būsimais kryptingais epidemiologiniais tyrimais.

3.2.2. Pokovidinio sindromo klinikinė išraiška

Pokovidinis sindromas pasižymi itin plačiu klinikinių simptomų spektru, apimančiu daugelį organų sistemų. Naujausių sisteminių apžvalgų duomenimis, iki šiol aprašyta daugiau nei 100 įvairių simptomų, kurie gali išlikti mėnesius ar net metus po ūminės SARS-CoV-2 infekcijos [99]. Toks klinikinis heterogeniškumas lėmė poreikį kurti simptomų klasifikacijas ir siekti identifikuoti pagrindinius sindrominius fenotipus [100–103]. Manoma, kad skirtingi fenotipai gali būti susiję su nevienodais patogenezės mechanizmais, todėl jų identifikavimas pastaraisiais metais tapo intensyviu mokslininkų tyrimų objektu [104].

Vienoje iš didžiausių sisteminių apžvalgų, apėmusioje beveik 50 tūkst. pacientų iš 15 šalių, Lopez-Leon ir bendraautoriai nustatė, kad dažniausiai pasitaikantys pokovidinio sindromo simptomai buvo nuovargis (58 %), galvos skausmas (44 %), dėmesio sutrikimai (27 %), alopecija (25 %), dusulys (24 %), skonio praradimas (23 %) ir uoslės sutrikimai (21 %) [13]. Šie simptomai taip pat patvirtinti Taher M. K. ir bendraautorių 2025 m. atliktoje metaanalizėje, apėmusioje daugiau nei 2 mln. dalyvių, kurioje papildomai išskirti miego ir atminties sutrikimai; nustatyta, kad pokovidinis sindromas išsivysto maždaug trečdaliui COVID-19 persirgusių asmenų [10]. Panašias tendencijas, nors ir skirtingą atskirų simptomų pasireiškimo dažnį, patvirtino ir kiti tyrimai [53, 105].

Ilgalaikio stebėjimo tyrimai leidžia įvertinti pokovidinio sindromo simptomų dinamiką laikui bėgant. Didžiausias simptomų intensyvumas ir paplitimas dažniausiai būna per pirmuosius tris mėnesius po ūminės SARS-CoV-2 infekcijos. Tarp trečiojo ir šeštojo mėnesio daliai pacientų simptomai palaipsniui silpnėja, tačiau nuovargis, sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija ir kognityviniai sutrikimai dažnai išlieka ir vėlesniu, 6–12 mėnesių laikotarpiu. Net praėjus 12–24 mėnesiams po infekcijos, kliniškai reikšmingus nusiskundimus vis dar patiria 15–25 % persirgusiųjų [10, 17, 98]. Fernandez-de-Las-Peñas ir bendraautorių 2024 m. sisteminė apžvalga patvirtino, kad, praėjus dvejiems metams po infekcijos, nuovargis, kognityviniai sutrikimai ir skausmas išlieka maždaug 30 % pacientų [98].

Mokslinėje literatūroje pokovidinio sindromo simptomai dažnai grupuojami pagal jų pobūdį. Bendriesiems simptomams priskiriami persistuojantis nuovargis, energijos stoka, bendras silpnumas, subfebrilitetas ir naktinis prakaitavimas. Neurologiniai ir kognityviniai simptomai apima

vadinamąjį smegenų rūką, atminties ir dėmesio koncentracijos sutrikimus, galvos skausmus, svaigimą, migreną bei koordinacijos sutrikimus. Psichikos ir elgesio sutrikimų grupei priskiriami depresijos ir nerimo simptomai, nuotaikos svyravimai ir miego sutrikimai. Sensoriniai simptomai pasireiškia uoslės ir skonio praradimu, klausos pakitimais ar regėjimo sutrikimais [19, 106].

Atsižvelgiant į simptomų polinkį formuoti kompleksinius klinikinius sindromus, literatūroje aprašomi keli dažniausiai pasitaikantys sindrominiai fenotipai: sisteminės uždegiminės reakcijos sindromas, pasireiškiantis nuovargiu, subfebrilitetu ir limfadenopatija; neuropsichiatrinis sindromas, apimantis kognityvinius sutrikimus, depresiją ir nerimą; autonominės nervų sistemos disfunkcijos sindromas, pasireiškiantis širdies ritmo sutrikimais, ortostatine hipotenzija ar termoreguliacijos sutrikimais, ir su krūviu susijusio simptomų paūmėjimo sindromas, kuriam būdingas simptomų sustiprėjimas po fizinio ar protinio krūvio [19]. Vis dėlto, kadangi pokovidinio sindromo patofiziologiniai mechanizmai išlieka ne iki galo aiškūs, toks fenotipavimas kol kas nėra plačiai įsitvirtinęs nei mokslinėse analizėse, nei klinikinėje praktikoje.

Simptomų sunkumas varijuoja nuo lengvų subjektyvių nusiskundimų iki ryškių funkcinų apribojimų. Evans ir bendraautorių atlikta PHOSP-COVID studija parodė, kad praėjus 12 mėnesių po infekcijos tik 29 % pacientų jautėsi visiškai pasveikę [35]. Tabacof ir bendraautorių duomenimis, 85 % pacientų patyrė funkcinus apribojimus, o net 45 % negalėjo grįžti prie ankstesnio darbo krūvio [36]. Tai rodo, kad pokovodinis sindromas turi reikšmingą ir ilgalaikį poveikį pacientų gyvenimo kokybei, visuomenės sveikatai bei ekonomikai.

Nors sunkesnė ūminė COVID-19 ligos eiga siejama su didesne ilgalaikių padarinių rizika, daugelis tyrimų rodo, kad reikšminga dalis pacientų, persirgusių lengva ar vidutinio sunkumo ligos forma, taip pat patiria užsitęsusių simptomus. Pazukhina ir bendraautorių perspektyvinio tyrimo duomenimis, ilgalaikius simptomus patyrė 44–54 % hospitalizuotų pacientų, tačiau net 29–34 % ambulatoriškai gydytų asmenų taip pat nurodė ilgalaikius padarinius [107].

Apibendrinant galima teigti, kad pokovidinis sindromas yra kompleksinė, multisisteminė ir heterogeniška būklė, kuriai būdingas užtrukęs įvairių organų sistemų simptomų pasireiškimas ir reikšmingas poveikis gyvenimo kokybei. Simptomų išlikimas ir nevysiškas jų regresavimas laikui bėgant patvirtina skirtingų, kol kas ne iki galo išaiškintų patofiziologinių mechanizmų hipotezę, o šių procesų analizė sudaro pagrindą tolesniems moksliniams tyrimams.

3.2.3. Pokovidinio sindromo rizikos veiksniai

Pokovidinio sindromo išsivystymą lemia kompleksinė sąveikaujančių veiksnių visuma, apimanti ūminės COVID-19 ligos sunkumą, paciento gretutines ligas, kūno sudėjimą, demografines charakteristikas bei gyvenimo būdo ypatumus.

Nustatyta, kad pokovidinis sindromas dažniau pasireiškia pacientams, persirgusiems sunkesnėmis ūminės COVID-19 ligos formomis [19, 107, 108]. Hospitalizuoti pacientai, palyginti su ambulatoriškai gydytais asmenimis, turi 3,18 karto didesnę ilgalaikio dusulio, 3,09 karto didesnę nerimo ir 2,33 karto didesnę raumenų skausmų riziką [109]. Intensyviosios terapijos skyriuose gydytų pacientų tyrimai rodo lėtesnį neurokognityvinių funkcijų ir psichikos sveikatos rodiklių atsistatymą dvejų metų laikotarpiu, palyginti su kitais stacionare gydytais pacientais [110]. Šie reiškiniai dažnai siejami su postintensyvios terapijos sindromu (angl. *Post-Intensive Care Syndrome, PICS*), kuris vystosi dėl ilgalaikės dirbtinės plaučių ventiliacijos, gilaus sedavimo ir kritinės ligos sisteminio poveikio [111].

Nutukimas išskiriamas kaip vienas iš svarbiausių nepriklausomų tiek sunkios ūminės COVID-19 ligos eigos, tiek pokovidinio sindromo išsivystymo rizikos veiksnių. Didelės apimties sisteminių apžvalgų, apimančių beveik 900 tūkst. pacientų, duomenimis, padidėjęs kūno masės indeksas yra reikšmingas nepriklausomas rizikos veiksnys pokovidinei būklei išsivystyti [112]. Šiuos rezultatus patvirtina ir kita metaanalizė, apėmusi apie 140 tūkst. suaugusiųjų, kurioje nustatyta, kad perteklinis kūno svoris reikšmingai susijęs su neurologiniais ir neuropsichiatriniais simptomais, įskaitant atminties sutrikimus ir persistuojančius galvos skausmus [113]. Patofiziologiniu požiūriu manoma, kad nutukimu sergančių pacientų centrinio riebalinio audinio kaupimasis riboja alveolių plėtimąsi, blogina kvėpavimo sistemos mechaniką ir sudaro prielaidas sisteminių uždegiminių procesų persistavimui. Be to, uždegiminiai procesai aktyvuojasi ir pačiame riebaliniame audinyje [114, 115]. Todėl nutukimo ir sunkaus pokovidinio sindromo sąsaja tikėtina grindžiama kompleksiniais multisisteminiiais hormoniniais, metaboliniais ir prouždegiminių mechanizmais [113, 116–118].

Didelės apimties, ketverius metus trukęs perspektyvusis tyrimas parodė, kad cukrinis diabetas taip pat yra vienas iš svarbiausių nepriklausomų pokovidinio sindromo rizikos veiksnių [119]. Šie duomenys yra ypač svarbūs, nes tyrimas apėmė palyginti jauną populiaciją (vidutinis amžius – 41,3 metų), o diabeto poveikis išliko statistiškai reikšmingas net koregavus pagal kitus įtaką darančius veiksnius, įskaitant amžių, lytį, kūno masės indeksą, rūkymo statusą ir hospitalizaciją.

Cukrinio diabeto svarbą patvirtina ir kiti didelės apimties tyrimai. Charlsono komorbidiškumo indekso analizės atskleidė stiprų ryšį tarp bendro paciento komorbidiškumo ir vėlesnio pokovidinio sindromo išsivystymo: pacientai, patiriantys pokovidinius simptomus, dažniau sirgo lėtinėmis ligomis, iš jų – cukriniu diabetu, ši liga reikšmingai didina pokovidinio sindromo išsivystymo tikimybę [120]. Ispanijos kohortos metaanalizė, apėmusi daugiau nei 860 tūkst. pacientų, patvirtino, kad cukrinis diabetas padidina pokovidinio sindromo riziką net 28 % [112].

Širdies ir kraujagyslių ligų sąsajos su pokovidine būkle yra dvejopos. Multicentrinų tyrimų duomenimis, pati ūminė SARS-CoV-2 infekcija per imuninius ir uždegiminius mechanizmus gali lemti širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimus, tokius kaip miokarditas, miokardo infarktas ar širdies ritmo sutrikimai [121, 122]. Kita vertus, pacientai, sergantys lėtinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis (pirmine arterine hipertenzija, širdies nepakankamumu, koronarine širdies liga ir kt.), dažniau patiria sunkesnę ūminės COVID-19 ligos eigą, todėl jų rizika susidurti su ilgalaikiais pokovidiniais simptomais taip pat yra didesnė [123].

Demografiniai veiksniai taip pat turi reikšmingą poveikį pokovidinio sindromo išsivystymo rizikai. Moteriškoji lytis daugelyje mokslinių tyrimų identifikuojama kaip iš vienas svarbiausių demografinių pokovidinio sindromo rizikos veiksnių. Didelės apimties metaanalizė, apėmusi 41 tyrimą, parodė, kad moterys turi statistiškai reikšmingai didesnę ilgalaikių simptomų riziką [112]. Ketverius metus trukusiame perspektyviajame tyrime moteriškajai lyčiai nustatytas ypač stiprus prognostinis poveikis pokovidinio sindromo išsivystymui [119]. *Cox* proporcingų rizikų analizė parodė, kad moteriškoji lytis yra nepriklausomai susijusi su lėtesniu sveikimu, o šis ryšys išlieka reikšmingas visose amžiaus grupėse net koregavus pagal komorbidiškumą [119].

Amžius išsiskiria kaip svarbus, tačiau kompleksinis pokovidinio sindromo rizikos veiksnys. Vyresnio amžiaus asmenys ne tik dažniau patiria ilgalaikius COVID-19 ligos padarinius, bet ir susiduria su sunkesniais bei ilgiau trunkančiais simptomais [19, 112]. Patofiziologiniu požiūriu ši ryšį paaiškina imuninės sistemos senėjimo (imunosenescencijos) procesai ir lėtinis mažo intensyvumo uždegimas. Su amžiumi mažėja T ir B limfocitų funkcionalumas, sutrinka citokinų signalinė veikla ir silpnėja reguliacinių T limfocitų (Treg) funkcija [124, 125]. Šiuos pokyčius lydi nuolatinis prouždegiminis fonas, kuris ne tik apsunkina ūminės infekcijos eigą, bet ir lėtina atsistatymą po COVID-19 ligos [126, 127].

Svarbu pabrėžti, kad amžiaus poveikis pokovidiniam sindromui išsivystyti yra glaudžiai susijęs su komorbidiškumu. Vyresnio amžiaus asmenys dažniau

serga daugybinėmis lėtinėmis ligomis, kurios gali sinergiškai sąveikauti tarpusavyje, taip didindamos ilgalaikių komplikacijų riziką ir lėtinamos sveikimą [128]. Kai kurių sisteminių metaanalizių duomenimis, nei amžius, nei pavienė lėtinė liga ne visada pasitvirtina kaip nepriklausomi pokovidinio sindromo rizikos veiksniai [129]. Vis dėlto Russel ir bendraautoriių apžvalga, apėmusi tris infekcijos fazes, parodė, kad pacientų, turinčių multimorbidiskumą, mirštamumas buvo daugiau nei dvigubai didesnis, palyginti su pacientais, neturinčiais daugybinių lėtinių ligų (atitinkamai 37,2 % ir 17,3 %), net ir koregavus pagal demografinius veiksnius. Autoriai daro išvadą, kad svarbiausias lemiamas veiksnys gali būti ne pavienės ligos, o pats multimorbidiskumas, keičiantis organizmo patofiziologinius atsako mechanizmus [130].

Galiausiai, vis daugiau dėmesio skiriama gyvenimo būdo veiksniams. Tyrimai rodo, kad dar prieš ūminę SARS-CoV-2 infekciją patirtas lėtinis stresas, miego sutrikimai ir pervargimas yra susiję su nepalankesne COVID-19 ligos eiga, o mažas fizinis aktyvumas, rūkymas ir nutukimas pasižymi dozę ir atsaką atspindinčia sąsaja su pokovidinio sindromo išsivystymo rizika [131].

Apibendrinant galima teigti, kad, kol pokovidinio sindromo patogenezė nėra iki galo išaiškinta, visų rizikos veiksnių identifikavimas išlieka sudėtingas. Vis dėlto šiuo metu turimi duomenys leidžia daryti išvadą, jog sunkesnė ūminės COVID-19 ligos eiga, moteriškoji lytis, vyresnis amžius, nutukimas ir daugybinės lėtinės ligos reikšmingai pailgina sveikimo laikotarpį ir yra susiję su ilgalaikiais ligos padariniais.

3.2.4. COVID-19 ligos ilgalaikiai padariniai kvėpavimo sistemai

Kvėpavimo sistemos pažeidimai yra vienas iš dažniausiai dokumentuojamų pokovidinio sindromo komponentų ir sudaro reikšmingą ilgalaikių sveikatos problemų spektrą. Išsamūs plaučių funkcijos ir vaizdiniai tyrimai atskleidžia kompleksinį pažeidimų pobūdį, kuris daliai pacientų išlieka praėjus keliems mėnesiams ar net metams po ūminės COVID-19 ligos.

Plaučių funkcijos pokyčiai

Dažniausiai aprašomas pokovidinis plaučių funkcijos sutrikimas yra sumažėjusi dujų difuzinė geba. Šis parametras įprastai vertinamas matuojant anglies monoksido (CO) difuziją iš alveolių oro į plaučių kapiliarinį kraują ir plaučių funkcijos tyrimuose žymimas kaip DLCO rodiklis [15, 132–134]. Tyrimų duomenimis, ilgalaikis dujų difuzijos sutrikimas nustatomas maždaug

20–30 % pacientų, persirgusių lengva ar vidutinio sunkumo COVID-19 ligos forma, ir iki 60 % pacientų, persirgusių sunkia ligos forma [135]. Ryškiausias ir ilgiausiai trunkantis DLCO sumažėjimas būna po sunkių COVID-19 pneumonijos formų [136–138].

Naujausi perspektyviniai tyrimai patvirtina, kad DLCO sumažėjimas gali išlikti ne tik kelis mėnesius, bet ir ilgiau nei 24 mėnesius nuo ligos pradžios. Dvejų metų stebėjimo laikotarpiu apie 26 % pacientų, persirgusių sunkia COVID-19 ligos forma, išliko sumažėjęs DLCO, o maždaug trečdalis pacientų tebesiskundė dusuliu [136, 139].

Plaučių funkcijos pablogėjimas taip pat siejamas su sumažėjusia fizinio krūvio tolerancija [140]. Šešių minučių ėjimo testas (6MĖT) yra standartinis funkcinės būklės vertinimo metodas, leidžiantis nustatyti reikšmingus funkcinis sutrikimus ir po COVID-19 ligos [141]. Praėjus 6 mėnesiams po infekcijos, sumažėję 6MĖT rezultatai nustatomi 30–50 % pacientų [142, 143], o blogesni rodikliai dažniau fiksuojami asmenims, persirgusiems sunkesnėmis ūminės ligos formomis, ir vyresnio amžiaus pacientų grupėse.

Kardiopulmoninio krūvio testas leidžia nustatyti subtilesnius funkcijos sutrikimus, kurie gali būti nepastebimi atliekant standartinius plaučių funkcijos tyrimus. Maksimalus deguonies suvartojimas (VO_{2max}) išlieka sumažėjęs 20–40 % pacientų praėjus šešioms mėnesiams po ligos, o ventiliacijos ir perfuzijos santykio sutrikimai gali išlikti dar ilgiau [144, 145]. Šie duomenys padeda paaiškinti, kodėl dalis pacientų skundžiasi dusuliu ir sumažėjusia fizinio krūvio tolerancija net esant santykinai normaliems spirometrijos rodikliams.

Kitų plaučių funkcijos rodiklių analizė rodo, kad kvėpavimo sistemos pažeidimas yra įvairialypis ir neapsiriboja vien dujų difuzijos sutrikimu. Metaanalizių duomenimis, pokovidiniu laikotarpiu dažnai nustatomi statistiškai reikšmingai sumažėję bendrosios plaučių talpos (TLC), forsutos gyvybinės plaučių talpos (FVC) ir forsuto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV_1) rodikliai [146, 147]. Persirgus sunkesne ūminės ligos forma, šie sutrikimai paprastai būna ryškesni ir išlieka ilgiau. Nors pokovidiniams plaučių funkcijos pokyčiams dažniausiai būdingas restrikcinis ventiliacijos sutrikimo tipas, daliai pacientų nustatoma ir ilgiau išliekanti bronchų obstrukcija [22, 141, 148].

Atskira kvėpavimo sistemos sutrikimų grupė yra ilgalaikis kvėpavimo raumenų silpnumas. Tyrimų duomenimis, maksimalus įkvėpimo ir iškvėpimo slėgis gali būti reikšmingai sumažėjęs iki šešių mėnesių po ligos, ypač pacientams, ilgą laiką gydytiems reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje (RITS), taip pat po dirbtinės plaučių ventiliacijos [149, 150]. Perspektyvūs tyrimai atskleidė, kad kvėpavimo raumenų atsistatymas gali

vykti lėčiau nei bendrųjų plaučių funkcijos rodiklių normalizacija. Šie pacientai dažniau skundžiasi dusuliu kasdienės veiklos metu, o tai patvirtina ir blogesni fizinio krūvio tolerancijos testų rezultatai, todėl šiai pacientų grupei ypač svarbus savalaikis reabilitacinis gydymas [151].

Svarbu pažymėti, kad sutrikusi plaučių funkcija pokovidiniu laikotarpiu dažnai linkusi gerėti, tačiau atsistatymas yra netolygus. Bendrieji spirometrijos rodikliai (FEV1, FVC) dažniausiai gerėja per pirmuosius 3–6 mėnesius, tuo tarpu DLCO normalizacija vyksta lėčiau ir gali užtrukti 12–24 mėnesius [23, 152]. Skirtingas šių rodiklių atsistatymo greitis rodo, kad plaučių pažeidimas apima ne tik stambiuosius ar vidutinius kvėpavimo takus, bet ir alveolių-kapiliarų lygmenį, kurio reparacijai reikia ilgesnio laiko.

Ankstyvos specializuotos kvėpavimo sistemos reabilitacijos programos gali reikšmingai pagreitinti sveikimą – tai rodo ne tik subjektyvus savijautos gerėjimas, bet ir objektyviai pagerėję plaučių funkcijos rodikliai bei padidėjusi fizinio krūvio tolerancija [153].

Radiologiniai plaučių pokyčiai

Radiologiniai plaučių pokyčiai glaudžiai susiję su sutrikusia plaučių funkcija ir yra vieni iš dažniausių objektyvių radinių atokiuoju pokovidiniu laikotarpiu. Kompiuterinė tomografija (KT) leidžia nustatyti įvairaus pobūdžio struktūrinius pakitimus: ankstyvuoju laikotarpiu dažniau matomos „matinio stiklo“ zonos, retikuliniai ir profibrotiniai pakitimai, o vėliau – fibroziniai pažeidimai su tempimo bronhektazėmis ir vadinamoju „korio“ vaizdu. Nors daugeliu atvejų plaučių pažeidimas laikui bėgant turi gijimo tendenciją, išliekantys struktūriniai pakitimai yra susiję su sumažėjusia plaučių difuzine geba (DLCO) ir kliniškai reikšmingu dusuliu [67, 154].

Ankstyvuoju laikotarpiu, praėjus 1–3 mėnesiams po ūminės COVID-19 pneumonijos, radiologinių pakitimų išlieka daugeliui pacientų. Sisteminių apžvalgų duomenimis, įvairūs KT pakitimai nustatomi iki 56 % hospitalizuotų pacientų [155]. Dažniausiai dominuoja „matinio stiklo“ pakitimai ir parenchimos hipoventiliacinės zonos. Įprastai šie pakitimai palaipsniui rezorbuojasi, tačiau daliai pacientų uždegiminio pobūdžio pažeidimas, ypač periferinėse plaučių dalyse, transformuojasi į organizuojančios pneumonijos ir (arba) profibrotinius bei fibrozinus ilgalaikius pakitimus, lemiančius išliekančius plaučių funkcijos sutrikimus [156, 157]. Perspektyviųjų tyrimų duomenimis, po 6 mėnesių patologiniai KT radiniai išlieka 35 % pacientų, o po 24 mėnesių struktūriniai pakitimai nustatomi maždaug 10–20 % persirgusiųjų [15, 158–160]. Vėlyvuoju laikotarpiu dažniausiai fiksuojami retikuliniai ir fibroziniai požymiai,

tempimo bronhektazės ir „korio“ vaizdas, rodantys negrįžtamą plaučių audinio pertvarką [161, 162]. Han X. ir bendraautorių trejų metų stebėjimo tyrimas parodė, kad net ir praėjus šiam laikotarpiui, maždaug trečdaliui pacientų išlieka liekamieji radiologiniai plaučių pakitimai. Šie pokyčiai buvo reikšmingai susiję tiek su kliniškai ryškiu dusuliu, tiek su objektyviai nustatomais plaučių funkcijos sutrikimais, palyginti su sveikų asmenų kontroline grupe [163].

Prognostiniai ilgalaikio kvėpavimo sistemos pažeidimo veiksniai

Keletas multicentrinų tyrimų ir sisteminių metaanalizių parodė, kad moteriškoji lytis, vyresnis amžius ir sunki ūminė COVID-19 ligos eiga yra reikšmingai susiję su sumažėjusia plaučių difuzine geba (DLCO) atokiuoju pokovidiniu laikotarpiu [132, 164, 165]. Ilgalaikiams kvėpavimo sistemos pokyčiams išsivystyti svarbus ir ūminės fazės plaučių pažeidimo mastas: nustatyta, kad ūminės COVID-19 pneumonijos metu KT fiksuotas ≥ 45 % plaučių pažeidimo plotas reikšmingai padidina tikimybę, jog plaučių difuzinė geba išliks sumažėjusi ir praėjus šešiams mėnesiams po ligos [166]. Šie duomenys pabrėžia ankstyvosios radiologinės diagnostikos reikšmę prognozuojant sveikimo eigą, identifikuojant didelės rizikos pacientus ir planuojant ilgalaikę, tikslingą jų stebėseną.

Apibendrinimas

Apibendrinant galima teigti, kad COVID-19 pneumonija gali lemti ne tik ūminį, bet ir ilgalaikį plaučių pažeidimą. Nors daugumai pacientų per 12–36 mėnesius būna dalinė ar visiška radiologinių pakitimų regresija, daugeliui išlieka kvėpavimo funkcijos sutrikimai, liekamieji radiologiniai plaučių pokyčiai ir sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija. Šie duomenys pagrindžia nuoseklios pacientų stebėsenos poreikį, sistemingą plaučių funkcijos ir funkcinės būklės vertinimą bei individualizuotą kvėpavimo sistemos reabilitacijos priemonių taikymo svarbą, siekiant optimizuoti ilgalaikes sveikimo baigtis.

3.2.5. COVID-19 įtaka psichikos sveikatai ir gyvenimo kokybei

COVID-19 pandemija turėjo precedento neturintį poveikį pasaulio gyventojų psichikos sveikatai. PSO duomenimis, pirmaisiais pandemijos metais nerimo ir depresijos paplitimas pasaulyje padidėjo apie 25 % [167].

Jungtinių Amerikos Valstijų duomenų analizės atskleidė ryškų psichikos sveikatos rodiklių blogėjimą pandemijos pradžioje. Bostono koledžo tyrimo duomenimis, 2020 m. pabaigoje nerimo simptomus patyrė 50 %, o depresijos – apie 44 % suaugusiųjų, t. y. beveik šešis kartus daugiau nei 2019 m. [168]. Nors tiesioginė sąsaja tarp COVID-19 diagnozės ir padidėjusių nerimo ar depresijos simptomų ne visada nustatoma, turimi įrodymai rodo reikšmingą ryšį tarp šių simptomų ir neigiamų COVID-19 pandemijos patirčių, tokių kaip socialinė izoliacija, ekonominis neapibrėžtumas ir nerimas dėl užsikrėtimo, ligos eigos bei galimų ilgalaikių sveikatos padarinių [169]. Ypač pažeidžiama grupė buvo 18–29 metų jauni suaugusieji, kurių grupėje nerimo ir depresijos simptomų paplitimas siekė 61–65 % [168].

Naujausios 2024 m. metaanalizės duomenimis, pokovidiniu sindromu sergančių pacientų populiacijoje depresijos paplitimas siekia 23 %, nerimo – 26 %, o miego sutrikimų – 45 % [170]. Kitos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės, apėmusios daugiau nei 300 tūkst. ilguoju COVID-19 sergančių tiriamųjų, patvirtina ir atvirkštinį ryšį: nustatyta, kad depresija ir nerimas yra ne tik dažniausi psichikos sutrikimai bendrojoje populiacijoje, bet ir reikšmingi ilgojo COVID-19 rizikos veiksniai [171]. Kim Y. ir bendraautorė 24 mėnesių trukmės perspektyviojo tyrimo duomenimis, pokovidinių psichikos sveikatos sutrikimų paplitimas laikui bėgant sumažėjo (nuo 71,2 % iki 32,7 %), tačiau bendras simptomus patiriančių pacientų skaičius išliko didelis, o vakcinacija neturėjo reikšmingos įtakos rodikliams gerėti [96].

Oksfordo universiteto 2024 m. atlikto PHOSP-COVID tyrimo duomenimis, vertinant COVID-19 persirgusius pacientus praėjus 2–3 metams po hospitalizacijos, kognityvinių funkcijų deficitas vidutiniškai atitiko 10–30 intelekto koeficiento (IQ) taškų sumažėjimą. Be to, kliniškai reikšmingi depresijos simptomai išliko penktadaliui tiriamųjų (20 %), o nerimo simptomai – aštuntadaliui (12,5 %) pacientų [172]. Tyrimas taip pat parodė, kad atsistatymo lygis per pirmuosius šešis mėnesius po COVID-19 ligos yra svarbus ilgalaikių psichikos ir kognityvinių sutrikimų prognostinis veiksnys: pacientams, kurių būklė pagerėjo per pirmą pusmetį, ilgalaikių padarinių dažnis buvo reikšmingai mažesnis [172]. Šie duomenys pabrėžia ankstyvosios psichikos sveikatos priežiūros ir reabilitacijos intervencijų svarbą.

2023–2024 m. metaanalizės patvirtino, kad depresijos, nerimo bei potrauminio streso sutrikimo simptomai išlieka iki 30–40 % pacientų per pirmuosius metus po infekcijos, o daliai pacientų jie gali užtrukti ilgiau nei dvejus metus [170, 173]. 2024 m. JAV atlikto retrospektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, ilgasis COVID-19 buvo susijęs su 2,6 karto didesniu psichikos sutrikimų dažniu, įskaitant 3,36 karto didesnę depresijos ir 3,44 karto didesnę generalizuoto nerimo sutrikimo riziką [174]. Nors psichikos

sveikatos rodikliai, ypač depresinė simptomatika, daugeliui pacientų palaiapsniui gerėja, nerimas ir nemiga dažnai išlieka mažiausiai 6–9 mėnesius [175].

Panašios tendencijos nustatytos vertinant gyvenimo kokybę pagal SF-36 klausimyną: didelėse ilgojo COVID-19 simptomus patiriančių asmenų kohortose (apie 400 tiriamųjų) psichikos sveikatos domenų rodikliai buvo reikšmingai prastesni nei kontrolinės grupės [176] ir išliko pablogėję ≥ 12 mėnesių po infekcijos [177].

Lietuvoje atliktas tyrimas parodė registruotų psichikos sutrikimų atvejų sumažėjimą sveikatos priežiūros sistemoje 2020 m., palyginti su 2018 ir 2019 m., taip pat sumažėjusį naujų potrauminio streso ir adaptacijos sutrikimų registravimą pandemijos laikotarpiu. Tikėtina, kad šie rezultatai labiau atspindi ne realų psichikos sveikatos būklės pagerėjimą, o diagnostikos ir psichikos sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumo apribojimus pandemijos ir popandeminiu laikotarpiu [178]. Vis dėlto detalesnių ilgalaikių gyvenimo kokybės ir psichikos sveikatos tyrimų Lietuvoje vis dar trūksta.

Apibendrinimas

Apibendrinant galima teigti, kad COVID-19 pandemija sukėlė ryškų ir ilgalaikį poveikį psichikos sveikatai bei gyvenimo kokybei. Jaunesni asmenys patyrė didžiausią psichikos sutrikimų našta, o ilgalaikiuose stebėjimuose daliai pacientų simptomai išliko ir praėjus daugiau nei dvejiems metams po infekcijos. Naujausiose tarptautinėse rekomendacijose pabrėžiama būtinybė į ilgalaikės pokovidinės pacientų priežiūros programas integruoti kompleksines psichikos sveikatos intervencijas [179]. Šie duomenys pagrindžia poreikį toliau sistemingai tirti psichikos sveikatos ir gyvenimo kokybės pokyčius, ypač Lietuvos populiacijoje, siekiant identifikuoti pažeidžiamiausias grupes ir planuoti tikslines prevencijos bei pagalbos programas.

3.2.6. COVID-19 padariniai kitoms organų sistemoms

Ilgalaikiai COVID-19 padariniai neapsiriboja vien kvėpavimo sistemos ir psichikos sveikatos sutrikimais – vis daugiau mokslinių tyrimų patvirtina, kad kardiovaskuliniai, neurologiniai ir metaboliniai pokyčiai, taip pat padidėjusi šių sutrikimų rizika, gali išlikti mėnesius ar net metus po persirgtos infekcijos. Šių pokyčių pobūdis ir trukmė priklauso nuo ūminės ligos sunkumo, gretutinių būklių ir individualaus imunologinio atsako, tačiau daliai pacientų jie nustatomi ir po lengvos COVID-19 ligos eigos.

Kardiovaskuliniai pažeidimai

Didelės apimties JAV veteranų populiacijos studija parodė, kad persirgus COVID-19 reikšmingai padidėja įvairių širdies ir kraujagyslių ligų rizika, įskaitant širdies ritmo sutrikimus, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą, insultą ir tromboembolines komplikacijas. Nustatyta, kad ši padidėjusi rizika išliko bent 12 mėnesių po infekcijos [180]. Naujausia sisteminė apžvalga ir metaanalizė taip pat patvirtino ilgalaikius kardiovaskulinius padarinius, nurodoma reikšmingai padidėjusi miokardito rizika COVID-19 persirgusių pacientų populiacijoje [181].

2024 m. Didžiosios Britanijos biobanko duomenų analizė, apėmusi daugiau nei 10 tūkst. COVID-19 pacientų, parodė, kad persirgusieji COVID-19 turėjo panašią miokardo infarkto riziką kaip ir asmenys, sergantys koronarine širdies liga [182]. Taip pat nustatyta, kad širdies ritmo sutrikimai ir krūtinės anginos pobūdžio skausmas yra vieni iš dažniausių ilgalaikių pokovidinių simptomų – atokiuoju laikotarpiu juos nurodo apie 9–10 % pacientų [183]. Trivieri ir bendraautorių tyrime, vertinant pacientų širdies magnetinio rezonanso ir pozitronų emisijos tomografijos vaizdus praėjus vieneriems metams po ūminės COVID-19 ligos, nustatyti ne tik plaučių, bet ir širdies pažeidimo požymiai, įskaitant miokarditui ir perikarditui būdingus pakitimus, širdies vožtuvų pažeidimus ir kitus struktūrinius pokyčius [184]. Didelės apimties kohortiniame tyrime, kuriame stebėta daugiau nei 45 tūkst. COVID-19 pacientų trejų metų laikotarpiu po ūminės ligos, hospitalizuotų pacientų grupėje 9,93 % atvejų per stebėjimo laikotarpį buvo naujai diagnozuota arterinė hipertenzija, kiti tyrimai šią tendenciją patvirtino [185].

Be to, pateikiama duomenų, kad SARS-CoV-2 infekcija gali spartinti kraujagyslių senėjimo procesus. Pagal pulso bangos greitį nustatytas reikšmingas arterijų standumo padidėjimas, išliekantis 6–12 mėnesių po infekcijos. Ši tendencija buvo ryškesnė moterims ir pacientams, persirgusiems sunkesne COVID-19 ligos forma [29, 186, 187].

Neurologiniai padariniai

COVID-19 liga siejama su plačiu neurologinių simptomų spektru, apimančiu persistuojantį nuovargį, atminties ir dėmesio koncentracijos sutrikimus, miego problemas bei galvos skausmus [188]. Epidemiologiniai tyrimai, lyginant persirgusiuosius COVID-19 su gripu ar kitomis kvėpavimo takų infekcijomis sirgusiais asmenimis, parodė didesnę insulto, epilepsijos, parkinsonizmo ir kitų neurologinių komplikacijų riziką COVID-19 persirgusių pacientų grupėje [30]. Nors ši rizika buvo didžiausia intensyviosios terapijos skyriuose

gydytiems pacientams, ji neapsiriboja vien šia grupe [30, 33]. Ilgalaikiai neurologiniai sutrikimai, bloginantys gyvenimo kokybę, neretai nustatomi ir jaunesnio bei vidutinio amžiaus asmenims [189].

Kognityviniai sutrikimai, tokie kaip atminties, dėmesio koncentracijos ir reakcijos greičio pablogėjimas, daliai pokovidiniu sindromu sergančių pacientų objektyvizuojami vaizdiniais tyrimais. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) aprašomi struktūriniai pokyčiai atitinkamose smegenų srityse, galintys paaiškinti šiuos klinikinius simptomus [190]. Jungtinės Karalystės biobanko duomenimis, pakartotinių MRT tyrimų metu pokovidiniu laikotarpiu nustatytas smegenų pilkosios medžiagos tūrio sumažėjimas, uoslės žievės pažeidimai ir baltosios medžiagos pakitimai, kurie gali būti susiję su ilgalaikiais neurologiniais nusiskundimais [31]. Be struktūrinių pokyčių, pacientams, patiriantiems pokovidinius neuropsichiatrinis simptomus, elektroencefalogramose aprašomi ir funkciniai pakitimai: sulėtėjęs bendras smegenų aktyvumas, sumažėjęs alfa bangų aktyvumas ir padidėjęs epileptoforminis aktyvumas. Kai kurių autorių teigimu, šis patologinio aktyvumo profilis gali būti panašus į ankstyvasias neurodegeneracinių sutrikimų, tokių kaip Alzheimerio liga ar kitos demencijos formos, stadijas [191].

Ilgalaikio stebėjimo tyrimai rodo, kad neurologinių ir psichikos sveikatos sutrikimų rizika persirgus COVID-19 išlieka padidėjusi ir praėjus daugiau nei dvejiems metams po infekcijos, ypač hospitalizuotiems pacientams ir asmenims, gydytiems intensyviosios terapijos skyriuose [33]. Manoma, kad SARS-CoV-2 sukeltas centrinės nervų sistemos pažeidimas gali būti susijęs su hipoksemija, mikrotromboembolijomis bei neurouždegiminiais procesais, kurie gali lemti ilgalaikius kognityvinių funkcijų sutrikimus bei inicijuoti ar pasunkinti neurodegeneracinius procesus [192].

Poveikis judėjimo ir atramos sistemai

Vis daugiau mokslinių tyrimų patvirtina, kad COVID-19 turi reikšmingą neigiamą poveikį judėjimo ir atramos sistemai. Skeleto raumenų pažeidimas pasireiškia raumenų silpnumu, sumažėjusiu mobilumu ir suprastėjusiu fiziniu pajėgumu [193]. Sistemines apžvalgose dažniausiai nurodomi judėjimo ir atramos sistemos sutrikimai yra ilgalaikis raumenų nuovargis ir silpnumas, mialgijos ir artralgijos [194]. Ilgalaikio stebėjimo tyrimai atskleidžia, kad tris ar šešis mėnesius po hospitalizacijos dėl COVID-19 bent vieną reumatologinę ar raumenų ir skeleto sistemos simptomą patiria atitinkamai 74,6 % ir 43,2 % pacientų [195]. Fizinės veiklos sutrikimai net 25,8 % asmenų išlieka netgi praėjus 12 mėnesių po stacionarinio gydymo [193].

Klinikiniai tyrimai rodo, kad COVID-19 pacientams dažnai nustatoma hipokalcemija, pakitę kaulų apykaitos žymenys ir sumažėjęs kaulų tankis, o slankstelių lūžiai aptinkami 22–36 % pacientų [196].

Atsižvelgiant į šiuos duomenis, COVID-19 persirgusiems pacientams, ypač vyresniems ir sergantiems osteoporozė, yra svarbi nuosekli atramos sistemos stebėseną, kompleksinės reabilitacijos programos, apimančios fizinių aktyvumą ir tinkamą mitybą, bei tikslinės intervencijos, siekiant sumažinti lūžių riziką atokiuoju periodu [194, 197, 198].

Metaboliniai pokyčiai

COVID-19 infekcija siejama su padidėjusia naujai diagnozuoto 2 tipo cukrinio diabeto rizika. [193], ji apie 40 % didesnė, palyginti su kontrolinėmis grupėmis; o absoliutus naujų atvejų dažnis per pirmuosius metus siekia 3–5 % [199]. Kitos metaanalizės patvirtina šią tendenciją, nurodoma, kad diabeto išsivystymo rizika išlieka padidėjusi net ir persirgus lengva ligos forma, ypač vyrams, todėl rekomenduojama atokiuoju periodu stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje [200, 201].

Be to, daliai pacientų nustatoma ne tik persistuojanti hiperglikemija, bet ir padidėjusi rezistencija insulinui, tai leidžia svarstyti apie galimą tiesioginį SARS-CoV-2 poveikį kasos β ląstelėms ir jų funkcijos sutrikdymą [202, 203]. Dėl užtrukusių uždegiminių procesų šie metaboliniai pokyčiai gali išlikti net iki dvejų metų po infekcijos [204].

Literatūroje aprašomi ir kiti endokrininiai sutrikimai. Pavyzdžiui, dėl ūminės COVID-19 infekcijos metu hospitalizuotiems vyrams nustatytas reikšmingai mažesnis testosterono lygis, palyginti su sveikais asmenimis [205]. Vėlesni tyrimai parodė, kad hipogonadizmo požymiai daliai pacientų išlieka ir atokiuoju periodu – iki 7 mėnesių po hospitalizacijos [206, 207]. Taip pat aprašomas galimas antinksčių funkcijos sutrikimas, kuris gali tęstis nuo kelių mėnesių [208] iki dvejų metų po SARS-CoV-2 infekcijos [209].

Šie duomenys pagrindžia būtinybę ilgalaikėje perspektyvoje stebėti ne tik glikemijos rodiklius, bet ir kitus metabolinio sindromo komponentus, siekiant laiku nustatyti galimas komplikacijas ir taikyti tikslingas prevencines ir gydomąsias priemones.

Apibendrinimas

Apžvelgti duomenys patvirtina, kad COVID-19 yra multisistemė liga, kurios ilgalaikiai padariniai apima ne tik kvėpavimo ir psichikos sveikatos sritis, bet ir kardiovaskulinę, neurologinę bei endokrininę sistemas. Šių

sutrikimų rizika išlieka padidėjusi pirmaisiais metais po infekcijos, o daliai pacientų – ir gerokai ilgiau. Atsižvelgiant į šių padarinių įvairovę ir užsitęsusią eigą, būtina nuosekli COVID-19 persirgusių pacientų stebėseną ir multidisciplininę priežiūrą, siekiant užtikrinti savalaikę diagnostiką, individualių rizikos veiksnių korekciją ir tinkamą gydymo bei reabilitacijos priemonių taikymą.

3.3. COVID-19 ir imuninės sistemos pokyčiai

Infekcinių ligų eiga ir baigtys priklauso nuo subalansuotos įgimto ir įgyto imuniteto sąveikos. SARS-CoV-2 infekcijos metu susiformuojantis imuninis atsakas, kaip rodo daugelio eksperimentinių ir klinikinių tyrimų duomenys, pasižymi sudėtingais ir heterogeniniais pokyčiais. Ypač svarbų vaidmenį šio proceso metu atlieka modelių atpažinimo receptorių (PRR)–interferonų ašis, komplemento sistema, mieloidinių ląstelių aktyvacija ir fenotipiniai pokyčiai, T limfocitų reguliacija bei humoralinis imuninis atsakas. Toliau pateikiama struktūruota pagrindinių imuninių grandžių apžvalga, akcentuojant biologiškai pagrįstas patogenezės interpretacijas, jų klinikinę reikšmę bei galimą vaidmenį prognozuojant ūminės COVID-19 ligos eigą ir pokovidinio sindromo išsivystymą.

3.3.1. Poveikis įgimtam imunitetui

Neutrofilai ir neutrofilų / limfocitų santykis (NLS)

Neutrofilai yra trumpaamžiai įgimto imuniteto fagocitai, migruojantys chemotaksio būdu (CXCL8, C3a/C5a ir kt.) ir atliekantys svarbų vaidmenį ankstyvajame imuniniame atsake į infekcijas. COVID-19 infekcijos metu padidėjęs neutrofilų ir limfocitų santykis (NLS) patikimai siejamas su sunkesne ligos eiga ir didesniu mirštamumu [210]. Skirtinguose tyrimuose naudotos nevienodos šio santykio ribos (NLS slenksčiai): NLS reikšmės apie 3,3–5,9 dažniau siejamos su sunkia COVID-19 ligos eiga, o mirštamumo rizika didėja esant dar aukštesnėms reikšmėms – $\geq 6-9,5$ (pvz., 5,86 sunkumui; 5,94–9,47 mirčiai), tačiau šie rodikliai reikšmingai varijuoja priklausomai nuo tiriamosios populiacijos ir klinikinio konteksto [211]. Simadibrata ir bendra autorių metaanalizė neidentifikavo universalaus NLS slenksčio, tačiau patvirtino, kad padidėjęs NLS hospitalizacijos metu susijęs su didesne sunkios ligos ir mirčių rizika (santykinė mirštamumo rizika 2,74; 95 %, PI 0,98–7,66) o optimalus slenkstis turėtų būti patikslintas tolesniais tyrimais. Todėl klinikinėje praktikoje svarbesnė NLS kryptis (padidėjęs prieš normalų), o ne

konkretus ribinis skaičius. Imunologiniu požiūriu padidėjęs NLS rodo įgimto uždegiminio atsako dominavimą prieš įgytą imunitetą (T/B limfocitų atsaką). Neutrofilų skaičiaus didėjimą lemia citokinų ir „pavojaus“ signalų aktyvacija (IL-6, IL-8/CXCL8, G-CSF, C5a, streso hormonai) bei suaktyvėjusi mielopoezė kaulų čiulpuose. Tokie neutrofilai pasižymi padidėjusiu polinkiu formuoti neutrofilinius ekstraląstelinius tinklus (NET), aktyvinti endotelį ir trombocitus, skatinti komplemento aktyvaciją ir imunotrombozę, taip prisidedant prie audinių pažeidimo. Tuo pat metu limfopeniją lemia keli mechanizmai: T limfocitų apoptozė ir (ar) funkcinis išsekimas (PD-1↑), jų persiskirstymas į audinius, sutrikęs antigeno pateikimas bei nepakankamas I tipo interferono (IFN-I) signalas, taip pat sisteminio uždegimo ir streso sukeltas kortizolio poveikis. Šių procesų visuma lemia silpnesnę viruso kontrolę – prastesnį T limfocitų atsako kokybinį efektyvumą ir nepakankamą T-B limfocitų sąveikos koordinaciją. Todėl aukštas NLS siejamas su didesne audinių pažeidimo ir trombozės rizika bei mažesne tiksline viruso eliminacija, o tai kliniškai koreliuoja su sunkesne ligos eiga ir didesniu mirštamumu. Tuo tarpu mažesnis NLS signalizuoja subalansuotesnį atsaką: uždegimas geriau kontroliuojamas, įgytas imunitetas (ypač T limfocitų funkcija) išlieka efektyvesnis, o audinių pažeidimo rizika mažesnė.

Transkriptominiai COVID-19 pacientų tyrimai atskleidžia ryškų hematopoezės poslinkį mieloidinės linijos kryptimi, didinant cirkuliuojančių, dažnai nebrandžių, neutrofilų ir monocitų kiekį. Šie neutrofilai pasižymi padidėjusia reaktyviųjų deguonies formų (ROS) gamyba, NET formavimusi ir degranuliacija, tačiau jų antivirusinis efektyvumas išlieka ribotas. Mažai HLA-DR ekspresuojantys monocitai atspindi sumažėjusį antigeno pateikimo pajėgumą ir „tolerancijos“ tipo perprogramavimą, būdingą sisteminio uždegimo būsenoms. Dendritinių ląstelių (DC), ypač plazmocitoidinių (pDC), sumažėjimas reiškia svarbaus IFN-I (IFN- α/β) šaltinio praradimą ir silpnesnį T limfocitų sužadimą (angl. *priming*). Šių pokyčių derinys formuoja sunkiai COVID-19 eigai būdingą mieloidinį imunofenotipą, kuriam būdingi: (i) sustiprėjęs uždegiminis „triukšmas“ (neutrofilų–NET–komplemento–trombocitų ašis), (ii) defektyvus antigeno pateikimas (HLA-DR–žemi monocitai, sumažėję DC/pDC) ir (iii) nepakankamai ankstyvas IFN signalas. Dėl to nukenčia virusui specifinio įgyto imuninio atsako kokybė (T ir B limfocitų koordinacija), o palaikomas uždegimas skatina imunotrombozinius procesus. Kliniškai tai siejama su didesne kvėpavimo nepakankamumo, mikrovaskulinio pažeidimo ir nepalankių baigčių rizika, taip pat paaiškina, kodėl vien uždegimo slopinimas, netaikant tikslinio antivirusinio gydymo ar laiku moduluojant IFN signalizaciją, dažnai yra nepakankamas [212].

Monocitai / makrofagai ir dendritinės ląstelės

Monocitai ir makrofagai sudaro mononuklearinės fagocitinės sistemos pagrindą. Jie dalyvauja fagocitozėje, inicijuoja ir palaiko uždegiminį atsaką bei, diferencijuodamiesi į antigeną pateikiančias ląsteles, sudaro sąlygas specifiniam T limfocitų aktyvinimui. Dendritinės ląstelės, ypač plazmocitoidinės dendritinės ląstelės (pDC), laikomos „profesionaliomis“ antigeną pateikiančiomis ląstelėmis: jos efektyviausiai apdoroja ir pateikia antigeną T limfocitams bei yra pagrindinis ankstyvojo antivirusinio atsako IFN-I (IFN- α/β) šaltinis. Sunkios eigos COVID-19 atvejais aprašomas ryškus antigeną pateikiančių ląstelių funkcijos sutrikimas. Cirkuliuojantys monocitai įgauna uždegiminį, tačiau silpnai antigeną pateikiantį fenotipą, kuriam būdinga sumažėjusi HLA-DR ekspresija ir nepakankama kostimuliacinių molekulių raiška. Tuo pat metu sumažėja dendritinių ląstelių, ypač pDC, skaičius ir funkcinis pajėgumas. Dėl šių pokyčių prastėja T limfocitų sužadavimo kokybė, lėtėja viruso kontrolė, susilpnėja IFN-I (IFN- α/β) signalas ir ribojama interferonų sužadintų antivirusinių genų (ISG) aktyvacija. Šis imuninis disbalansas lemia lėtesnę ir mažiau efektyvią viruso kontrolę bei prisideda prie nekoordinuoto uždegiminio atsako palaikymo. Svarbu tai, kad monocitų ir dendritinių ląstelių funkcijos sutrikimai gali išlikti ir atokiuoju pokovidiniu periodu, palaikydami lėtinį mažo intensyvumo uždegimą ir imuninės sistemos disfunkciją. Klinikiniu požiūriu tokie pokyčiai siejami su sunkesne COVID-19 ligos eiga, didesne kvėpavimo nepakankamumo ir imunitrombozinių komplikacijų rizika. Jie taip pat paaiškina, kodėl vien tik uždegimo moduliacija, netaikant laiku antivirusinio gydymo ar IFN ašies koregavimo, dažnai nepakanka siekiant efektyvios ligos kontrolės [213].

NK ląstelės

Natūralios žudikės (NK) ląstelės yra įgimto imuniteto citotoksinės limfoidinės ląstelės, gebančios eliminuoti viruso infekuotas ląsteles nepriklausomai nuo specifinio antigeno atpažinimo. Viena iš svarbiausių jų funkcijų – dalyvavimas nuo antikūnų priklausomos citotoksinės reakcijos (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) efektorinėje fazėje (APCR), kurios metu per Fc γ RIIIa (CD16) receptorių NK ląstelės atpažįsta imunoglobulinais (dažniausiai IgG) opsonizuotas ląsteles ir degranuliuodamos išskiria perforiną bei granzimus lemiančius ląstelių taikinių žūtį.

COVID-19 infekcijos metu aprašomi keli esminiai NK ląstelių pokyčiai:

1. Kiekybinis mažėjimas (limfopenija). Daliai pacientų, ypač sergančių sunkia COVID-19 ligos forma, nustatomas sumažėjęs cirkuliuojančių NK skaičius. Tai siejama su jų perskirstymu į audinius (ypač plaučius), padidėjusia apoptoze ir užtrukusiu uždegiminiu stresu. Šių procesų padarinys – susilpnėjusi ankstyva citotoksinė viruso kontrolė infekcijos pradžioje.
2. Funkcinis išsekimas. Aprašomas NK ląstelių degranuliacijos (CD107a ekspresijos) ir citokinų (IFN- γ , TNF- α) sekrecijos sumažėjimas, kartu didėjant inhibicinių receptorių (pvz., NKG2A, TIGIT, PD-1) raiškai ir vystantis metaboliniam išsekimui. Dėl to blogėja viruso infekuotų ląstelių eliminacija ir viruso replikacijos slopinimas, o neadekvačiai kontroliuojamas uždegiminis atsakas prisideda prie audinių pažeidimo.
3. „Adaptacinių“ NK ląstelių (NKG2C⁺/CD57⁺) ekspansija. Šis fenotipas būdingas antigeniškai stimuliuotoms, į „atminties“ NK subpopuliacijoms, gerai aprašytoms, pavyzdžiui, citomegaloviruso infekcijos metu. NKG2C (aktyvinantis receptorius) ir CD57 (brandos / terminalinės diferenciacijos žymuo) apibrėžia klonines NK subpopuliacijas, aktyviau dalyvaujančias APCR ir išliekančias ilgiau. COVID-19 metu būna NKG2C⁺/CD57⁺ NK ląstelių ekspansija, kuri koreliuoja su sunkesne ligos eiga ir ryškesniu sisteminiu uždegimu. Tikėtina, kad nuolatinė Fc tarpininkaujama stimuliacija (imunokompleksai, aukšti IgG titrai), prouždegiminiai citokinai (IL-12/15/18) ir audinių pažeidimas skatina NK populiacijos persitvarkymą „patyrusių“ klonų kryptimi. Vis dėlto bendras funkcinis balansas išlieka neoptimalus: dalis NK klonų tampa hiperaktyvūs, o kiti – funkciškai išsekę.

Apibendrinant reikia pažymėti, kad NK ląstelių ašies disbalansas – kiekybinis sumažėjimas, funkcinis išsekimas, selektyvi NKG2C⁺/CD57⁺ subpopuliacijų ekspansija – lemia silpnesnę ankstyvą antivirusinę kontrolę ir didesnę uždegimo bei imunitrombozės riziką. Šie pokyčiai siejami su nepalankiomis klinikinėmis baigtimis, įskaitant didesnę kvėpavimo nepakankamumo, mikrovaskulinio pažeidimo ir ilgesnės hospitalizacijos riziką. Klinikiniu požiūriu NK parametrų (skaičiaus, degranuliacijos pajėgumo ir receptorių profilio) vertinimas gali būti naudingas ligos sunkumo ir prognozės stratifikacijai bei padėti identifikuoti pacientus, kuriems galėtų būti tikslingesnė uždegimą moduluojančios, Fc/APCR ašį veikiančios ar antivirusinės intervencijos [214].

Komplementas

Komplementas – tai įgimto humoralinio imuniteto plazmos baltymų sistema, kuri virusinių infekcijų metu dalyvauja virusų opsonizacijoje ir neutralizacijoje. Ji gali ardyti apvalkalą turinčius virusus per membraną atakuojantį kompleksą (MAK), stiprina uždegiminį atsaką ir antikūnų efektorinį poveikį, tačiau tam tikromis sąlygomis prisideda ir prie imunopatologinių procesų.

Komplemento sistema yra glaudžiai susijusi su krešėjimo ir endotelio aktyvacija ir veikia trimis pagrindiniais keliais: klasikiniu (C1q–C1r–C1s; dažniausiai sužadinamu imuninių kompleksų), lektininiu (MBL/fikolinai–MASP) ir alternatyviuoju (nuolatine C3 autoaktyvacija, sustiprinama ant patogeno ar pažeistų paviršių). Visi trys keliai sueina ties C3 skilimu į C3a (anafilatoksina) ir C3b (opsoniną), po kurio aktyvuojama C5 ir susiformuoja terminalinis membraną atakuojantis kompleksas (MAK; tirpioji forma – sC5b-9, dar vadinama TCC) [48, 215, 216]. Anafilatoksinai C3a ir C5a yra itin stiprūs uždegimo mediatoriai: jie skatina neutrofilų chemotaksį, endotelio aktyvaciją, didina kraujagyslių pralaidumą, indukuoja NET formavimąsi ir prisideda prie audinių pažeidimo. Ypač svarbi C5a–C5aR1 ašis, jungianti uždegimą su tromboziniu atsaku [48, 217]. Klinikinėje praktikoje baziniai komponentai C3 ir C4 atlieka „sunaudojimo“ žymenų vaidmenį: sumažėjusi jų koncentracija serume netiesiogiai rodo suaktyvėjusią kaskadą ir siejama su nepalankesne prognoze [218]. Tiksliesniam komplemento aktyvacijos fenotipavimui naudojami specifiniai skilimo produktai: Ba (faktorius B fragmentas) bei iC3b (C3b inaktyvus fragmentas) atspindi alternatyviojo kelio aktyvumą ir C3 apykaitą, C1s–C1INH kompleksas – klasikinio kelio sužadinimą, o C5a ir TCC (sC5b-9) – terminalinės grandies įsitraukimą [216, 219].

COVID-19 metu aprašyta tiek sisteminė, tiek lokali (plaučių) komplemento aktyvacija, prisidedanti prie uždegiminių ir protrombozinių mechanizmų bei ūminio kvėpavimo nepakankamumo patogenezės [48, 216]. Hospitalizuotų pacientų komplemento aktyvacijos rodikliai koreliuoja su kvėpavimo nepakankamumo sunkumu ir blogesnėmis klinikinėmis baigtimis, o audinių lygmeniu (plaučiuose) fiksuojamas komplemento komponentų kaupimasis kartu su endotelio pažeidimu ir mikrotromboze [47, 48]. Tai atspindi uždegimo ir trombozės vieno kitą stiprinantį ratą: C5a aktyvina neutrofilus ir endotelį, skatina trombocitų aktyvaciją ir audinių faktorius raišką, o sC5b-9 (TCC) tiesiogiai pažeidžia endotelį ir skatina trombozinius procesus [48, 216]. Padidėjęs C3a, C5a ir sC5b-9 lygis susijęs su sunkesne ligos eiga ir didesniu deguonies poreikiu, o sumažėjęs C3/C4 lygis – su

sunkesne eiga bei didesniu mirštamumu; šias sąsajas patvirtina sisteminės apžvalgos ir metaanalizės [47, 50, 217]. Taigi C3a ir C5a rodo aktyvų komplemento sukeltą uždegiminį atsaką (chemotaksis, endotelio aktyvacija, pralaidumas, NET), sC5b-9 – terminalinės grandies suaktyvėjimą, o sumažėję C3 ir C4 – nuolatinę sistemos aktyvinimą ir komponentų „sunaudojimą“.

Atokiuoju laikotarpiu daliai persirgusiųjų išlieka komplemento disbalansas, sudarantis mikrovaskulinio pažeidimo pagrindą ir siejamas su ilgalaikių simptomų persistavimu. Proteominiai tyrimai rodo nuolatinę komplemento aktyvaciją, pakitusį krešėjimą ir audinių pažeidimo žymenis pokovidinio sindromo pacientų grupėse [220]. Specifiniai rodikliai – C1s–C1INH (klasikinis kelias), Ba ir iC3b (alternatyvusis kelias), C5a ir TCC (terminalinė grandis) – yra reikšmingai padidėję, palyginti su asmenų, pasveikusių be ilgalaikių simptomų, rodikliais [219]. Šie radiniai dera su trombocitų hiperaktyvacija, monocitų–trombocitų agregatų formavimusi bei padidėjusiais hemolizės ir audinių pažeidimo žymenimis ir fiziologiškai paaiškina išliekantį mikrovaskulinį pažeidimą [220, 221].

Komplemento komponentų tyrimų klinikinė reikšmė dvejopa. Pirma, ūminėje fazėje C3a, C5a, sC5b-9 ir C3/C4 koncentracijos gali padėti vertinti ligos sunkumo riziką ir prognozuoti baigtis, o atokiojoje fazėje Ba, iC3b, C5a ir TCC gali būti naudojami kaip stebėsenos biožymenys, identifikuojant pacientus, kuriems tikėtinas uždegimo ir trombozės ydingo rato palaikymas bei mikrocirkuliacijos sutrikimai [47, 50, 217, 219, 220]. Antra, patogenezės požiūriu COVID-19, įskaitant pokovidinį sindromą, tikslinga vertinti kaip imunotrombozinę būklę, kuriai esant komplementas, endotelis, krešėjimo sistema ir neutrofilai (NET) sudaro teigiamo grįžtamojo ryšio kilpą [48, 216]. Atsižvelgiant į tai, komplemento ašių (pvz., C5a–C5aR1, C1s, ar alternatyviojo kelio) fenotipavimas ir jų tikslinė inhibicija vertinami kaip perspektyvios strategijos, galinčios sumažinti imunotrombozę ir jos klinikinius padarinius [216, 219, 220].

PRR–I tipo interferonų ašis (TLR3/TLR7–IRF7)

I tipo interferonai (IFN- α/β) yra ankstyvojo antivirusinio atsako ašis: jie aktyvina interferonų sužadinamus genus (ISG), mažina SARS-CoV-2 replikaciją, didina MHC I raišką ir antigeno pateikimą bei sudaro prielaidų kokybiškam T limfocitų aktyvinimui [222]. Pakankamas ir laiku suveikęs IFN-I signalas yra būtinas koordinuotai įgimto ir įgyto imuniteto sąveikai.

Sunkiai COVID-19 formai būdingas periferinis IFN-I deficitas, pasireiškiantis sumažėjusiu plazmocitoidinių dendritinių ląstelių (pDC) aktyvumu ir menka IFN- α/β gamyba [222]. Dalis šio fenotipo paaiškinama

įgimtais PRR–IFN kelio defektais (pvz., TLR3/TLR7–IRF7 signalo perdavimo klaidomis), ribojančiais IFN indukciją, ir neutralizuojančiais anti-IFN- α/ω autoantikūnais, kurie funkciškai blokuoja IFN-I. Pastarieji nustatomi reikšmingai daliai gyvybei grėsmingos ligos atvejų ir siejami su padidėjusiu mirštamumu [223, 224].

IFN-I deficitas ankstyvojoje COVID-19 ligos fazėje lemia pradinės viruso kontrolės vėlavimą, todėl gausėja viruso replikacija ir didėja PAMP/DAMP (PAMP (angl. *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) – su patogenu susiję molekuliniai žymenys; DAMP (angl. *Damage-Associated Molecular Patterns*) – su pažeidimu (pažeidimu) susiję molekuliniai žymenys). Abu tipai atpažįstami įgimto imuniteto receptoriais (TLR, NLR ir kt.) ir inicijuoja uždegiminio atsako kaskadas, skatinančias mieloidinį poslinkį kaulų čiulpuose ir nebrandžių įgimto imuniteto ląstelių išskyrimą į periferinę kraujotaką (HLA-DR-žemi monocitai, disfunkciniai neutrofilai), imunotrombozę (NET formavimas, endotelio aktyvacija, komplemento sistemos sužadinimas) ir audinių pažeidimą. Tuo pat metu nukenčia adaptacinio atsako kokybę: silpnesni CD8⁺ efektoriniai T limfocitai ir nekoordinuota T–B limfocitų sąveika didina hipoksijos / ūminio respiracinio distreso (ŪRDS) ir nepalankių baigčių riziką [222, 223].

Klinikinė reikšmė yra aiški: IFN-I stokos požymiai (žemas ISG profilis, pDC stoka, anti-IFN-I autoantikūnai) identifikuoja aukštos rizikos pogrupį nepriklausomai nuo amžiaus ar gretutinių ligų [223, 224]. Sunkiems ar greitai progresuojantiems pacientams tikslinga tirti anti-IFN-I autoantikūnus ir esant indikacijų – TLR3/TLR7–IRF7 kelio genetinius defektus; transkriptominis ISG profilis patvirtina funkcinę IFN stoką [222]. Gydymui skiriamas IFN gali būti veiksmingas ankstyvoje infekcijos stadijoje, tačiau vėlyvojoje stipraus uždegimo fazėje jo nauda ribota ar abejotina. Esant anti-IFN-I autoantikūnams, skiriamas IFN gali būti neutralizuojamas ir neefektyvus [223, 224].

Taigi IFN-I deficitas COVID-19 metu paaiškina pagreitėjusią viruso replikaciją, mieloidinį uždegiminį fenotipą ir blogesnes baigtis. Anti-IFN-I autoantikūnai ir įgimti PRR–IFN kelio defektai yra kliniškai svarbūs rizikos žymenys, leidžiantys tiksliau identifiкуoti didesnės rizikos pacientus, optimizuoti intervencijų laiką ir stiprinti prevencijos strategijas [222–224].

Citokinai / chemokinai

Citokinių ir chemokinių profilis rodo sisteminio uždegimo mastą, audinių pažeidimą ir imuninės reguliacijos pusiausvyrą. Interleukinas-6 (IL-6,

ūminės fazės modulatorius) ir TNF- α (tumoro nekrozės faktorius, - ankstyvas prouždegiminis mediatorius) žymi intensyvių uždegiminį signalą: jie skatina ūminės fazės baltymų (C reaktyviojo baltymo, fibrinogeno) sintezę kepenyse, aktyvina endotelį, didina kraujagyslių pralaidumą ir palaiko imunotrombozę. IL-10 yra priešuždegiminis citokinas; jo padidėjimas sunkios eigos metu dažniausiai rodo kompensacinį, bet nepakankamą bandymą slopinti hiperuždegimą, todėl aukštas IL-10 kartu su IL-6/TNF- α yra išbalansuoto atsako, o ne „efektyvaus slopinimo“ žymuo.

CXCL10/IP-10 (IFN-indukuotas chemokinas) atspindi IFN-I kelią ir CXCR3+ T limfocitų migraciją į uždegimo židinius. Ilgai išliekantis aukštas CXCL10 lygis gali rodyti užtrukusią IFN stimuliaciją ir T limfocitų disbalansą plaučiuose. MCP-1/CCL2 yra monocitų / makrofagų chemotaksio mediatorius; jo padidėjimas atspindi mieloidinio infiltrato intensyvumą ir siejamas su parenchimos pažeidimu bei mikrovaskuliniu uždegimu.

Aukšti IL-6, TNF- α , IL-10, CXCL10 ir MCP-1 lygiai koreliuoja su kvėpavimo funkcijos blogėjimu, didesniu deguonies ar ventilacijos poreikiu ir mirštamumu. Ypač didelė CXCL10 koncentracija hospitalizacijos metu turi prognostinę vertę: didesnės pradinės reikšmės prognozuoja nepalankias baigtis (greitesnę respiracinę dekomensaciją), nes atspindi užtrukusį IFN tarpininkaujamą uždegiminį srautą ir T limfocitų plūdimą į pažeistus audinius. Praktikoje šie mediatoriai turėtų būti vertinami kombinuotai (pvz., IL-6 + CXCL10 \pm IL-10) kartu su kitais žymenimis (CRB, D-dimerais, komplemento aktyvacijos produktais), nes bendrasis profilis, o ne vienas rodiklis, geriausiai atspindi hiperuždegiminio - imunotrombozinio fenotipo riziką ir galimą intensyvesnės terapijos poreikį. Padidėję IL-6, TNF- α , IL-10 bei CXCL10/IP-10, MCP-1 lygiai siejami su ligos sunkumu ir nepalankiomis baigtimis [225].

3.3.2. Poveikis įgytam (adaptaciniam) imunitetui

Ląstelinis atsakas (T, B, NK limfocitai, T reguliaciniai (Treg) limfocitai)

Ląstelių žymenų apibūdinimas:

- CD4+ T limfocitai (CD4) – pagalbinės T ląstelės, koordinuojančios imuninį atsaką; jų aktyvaciją ir diferenciaciją lemia antigeno pateikimas su MHC II klasės molekulėmis bei kostimuliacija (CD80/CD86–CD28 ašis).
- CD8+ T limfocitai (CD8) – citotoksinės T ląstelės, eliminuojančios infekuotas ląsteles; aktyvuojamos pateikus antigeną su MHC I klasės molekulėmis.

- Aktyvacijos žymenys:
 - – HLA-DR, CD38 (T limfocituose) – apibūdina neseną / aktyvią TCR-mediaciją ir metabolinį suaktyvėjimą; didesnės HLA-DR⁺CD38⁺ populiacijos siejamos su ūminiu uždegimu.
 - – Ki-67 – proliferacijos žymuo, rodantis neseną kloninę plėtrą.
- Išsekimo (angl. *exhaustion*) žymenys: PD-1, dažnai kartu su TIM-3/LAG-3, – rodo lėtinio antigeninio dirgiklio nulemtą funkcinį gebėjimų mažėjimą (citotoksiškumo, citokininų sekrecijos).
- $\beta 7$ integrinas – nukreipimo (angl. „*homing*“) molekulė; $\alpha 4\beta 7$ heterodimeras siejamas su gleivinės (ypač žarnyno) kryptinga T limfocitų migracija; sumažėjusi CD8⁺ $\beta 7$ ⁺ dalis gali rodyti gleivinių atminties / efektorių trūkumą ar persiskirstymą [226].
- Įgimto imuniteto aktyvacija / interferonai. Padidėjusios IFN-I (IFN- α/β) bei IFN- γ (T/NK kilmės) koncentracijos rodo įgimto ir įgyto atsako „įjungimą“.

Ląstelinį imuninį atsaką COVID-19 metu lemia tarpusavyje susiję CD4⁺ pagalbiniai T limfocitai, CD8⁺ citotoksiniai T limfocitai, NK ląstelės ir reguliaciniai T limfocitai (Treg). CD4⁺ limfocitai koordinuoja imuninį atsaką po antigeno pateikimo su MHC II klasės molekulėmis ir kostimuliacija (CD80/CD86–CD28), o CD8⁺ limfocitai eliminuoja infekuotas ląsteles, atpažinę antigeną MHC I kontekste. Šių ląstelių būklę rodo keli patikimi žymenys: HLA-DR ir CD38 rodo neseną TCR mediaciją bei metabolinį suaktyvėjimą, Ki-67 – proliferaciją; PD-1 (dažnai kartu su TIM-3/LAG-3) patvirtina lėtinės antigeninės stimuliacijos nulemtą funkcinį gebėjimų mažėjimą (išsekimą). $\beta 7$ integrinas (ypač $\alpha 4\beta 7$) žymi kryptingą migraciją į gleivines; sumažėjusi CD8⁺ $\beta 7$ ⁺ dalis gali reikšti gleivinės atminties / efektorių trūkumą arba persiskirstymą [225]. Įgimto atsako aktyvaciją žymi padidėję I tipo interferonai (IFN- α/β) ir IFN- γ , atspindintys įgimto ir įgyto imuniteto susipynimą.

Ūminės, ypač sunkios, COVID-19 eigos metu nuosekliai nustatoma CD4⁺/CD8⁺ limfopenija, ryškus T limfocitų suaktyvėjimas (HLA-DR⁺/CD38⁺, padidėjusi Ki-67⁺ frakcija) ir įgimto atsako disbalansas; šie reiškiniai koreliuoja su klinikiniu sunkumu ir mirštamumu [227–229]. Nors aktyvacijos žymenys laikui bėgant mažėja, daliai pacientų – ypač po kritinės eigos – išlieka padidėjusios aktyvuotų T limfocitų populiacijos mėnesius ar net metus po infekcijos, tai rodo lėtesnį imuninės homeostazės atsistatymą [215, 226–228, 230].

Pokovidinio sindromo atvejais išryškėja specifinis disbalansas: padidėja aktyvuotų CD4⁺ T limfocitų dalis, o tuo pat metu nustatomas SARS-CoV-2-

specifinių CD8+ T limfocitų išsekimas (\uparrow PD-1, dažnai kartu su TIM-3/LAG-3), silpnėja T–B atsako koordinacija [229]. Be to, fiksuojamas periferinių CD8+ β 7+ ląstelių sumažėjimas ir menkesnis gleivinės IgA atsakas, kas gali rodyti sutrikusį gleivinės imuniteto atsaką [226]. Lyginamuosiuose tyrimuose pokovidinio sindromo grupėje taip pat nustatytos labai aktyvios įgimto imuniteto ląstelės, „naivių“ T ir B limfocitų stoka ir išliekantis padidėjęs I ir II tipų interferonų lygis net praėjus ≥ 8 mėnesiams po infekcijos; įvairių uždegiminių mediatorių deriniai labai susiję su klinikiniu fenotipu [229].

Audinių lygmens analizės, pasitelkus pozitronų emisijos tomografiją, parodė išliekantį T limfocitų aktyvumą smegenyse, plaučiuose, limfmazgiuose, kaulų čiulpuose, žarnyne ir kituose organuose net iki dvejų metų po infekcijos; tai ypač akivaizdu pokovidinio sindromo pacientų pogrupiuose. Tuo pat metu audiniuose fiksuotos virusinės RNR pėdsakų „saley“, leidžiančios manyti apie užtrukusį antigeninį stimulą bent daliai asmenų [231].

Šie duomenys veda į vieną modelį: didelis ūminės ligos fazės imuninės reakcijos mastas lemia ilgalaikį ląstelinio imuniteto stimuliavimą, užtrukusią T ląstelių aktyvaciją, antigeno nulemtą išsekimą ir gleivinių imuninės sistemos pokyčius, kartu su įgimto atsako hiperaktyvumu ir interferonų hipersekrecija. Užsitęsusi antigeninė stimuliacija bei reguliacijos (įskaitant Treg) defektai gali palaikyti pokovidinio sindromo imunologinį fenotipą, paaiškina nuolatinius simptomus ir heterogeninį klinikinį vaizdą [215, 226–228, 230, 231].

B limfocitai ir humoralinis atsakas

Skirtingos imunoglobulinų klasės atlieka skirtingas funkcijas: IgM – ankstyvas, didelio avidiškumo pirminis atsakas, stipriai aktyvinantis komplementą; IgA – atsakingas už gleivinių apsaugą (sekretorinis dimeras kvėpavimo takuose ir seilėse, monomeras serume); IgG – ilgalaikė sisteminė apsauga, gerai migruojanti į audinius ir dažnai efektyviausiai neutralizuojanti virusą. SARS-CoV-2 atveju svarbus terminas yra RBD-IgG (angl. *receptor-binding domain of spike protein (RBD-IgG)*) – tai IgG prieš spyglio baltymo receptorinį domeną, kuris jungiasi prie 2-o angiotenziną konvertuojančio fermento (angl. *angiotensin-converting enzyme-2, ACE2*); būtent ši IgG frakcija lemia didžiausią ir efektyviausią viruso neutralizaciją. Neutralizuojantys antikūnai – ne atskira imunoglobulinų klasė, o funkcinė savybė: bet kurios klasės imunoglobulinai, blokuojantys viruso patekimą į ląstelę. Jų klasių ir epitopų architektūra SARS-CoV-2 atveju gerai ištirta fundamentiniais darbais. Galiausiai, autoantikūnai – antikūnai prieš savus

baltymus; COVID-19 kontekste ypač svarbūs neutralizuojantys autoantikūnai prieš I tipo interferonus, susiję su gyvybei grėsminga eiga.

COVID-19, kaip ir kitų infekcijų metu, humoralinis atsakas pasižymi specifine dinamika: ankstyvoje stadijoje, paprastai per pirmas 1–2 savaites nuo simptomų pradžios, dominuoja IgM ir IgA antikūnai, o IgG formuojasi vėliau, bet išlieka stabilūs ilgą laiką [232–235]. Sterlin ir bendraautorijų tyrimai atskleidė, kad ankstyvas neutralizuojantis atsakas daugiausiai paremtas IgA, kuris pirmosiomis savaitėmis po infekcijos dominuoja serumo bei gleivinių mėginiuose [232]. IgA titrai pasiekia maksimumą 2–3 savaitę po simptomų pradžios, tačiau jo lygis serume palaipsniui, per kelis mėnesius, mažėja. Priešingai, specifiniai IgM antikūnai formuojasi greitai, tačiau jų koncentracija sumažėja jau po 4–6 savaitių [233].

Daugumoje tirtų kohortų serokonversijos seka panaši: pirmosiomis savaitėmis kyla IgM ir IgA, IgG išryškėja kiek vėliau, bet išlieka ilgiau. Keliuose tyrimuose parodyta, kad IgM nyksta greičiausiai (seroreversija apie ~50 dieną), IgA – apie ~70 dieną, o IgG aptinkamas mėnesius; IgG titrai koreliuoja su viruso neutralizacija. Nepriklausomi duomenys patvirtina panašų vaizdą: per ~3 mėn. IgM/IgA reikšmingai sumažėja, o IgG išlieka aukštas iki ≥ 90 dienų; neutralizacijos pikas fiksuojamas ~23 dieną nuo simptomų pradžios. Ligos sunkumas didina tirtų dydį, bet nekeičia jų kinetikos [236].

Sunkios formos COVID-19 metu būna ryškus už limfmazgių folikulų ribų (ekstrafolikulinis) B limfocitų atsakas ir ankstyva plazmoblastų ekspansija, kuri koreliuoja tiek su dideliais neutralizuojančių antikūnų titrais, tiek su padidėjusia uždegimo žymenų koncentracija. Tokiam atsakui būdingi transkripciniai ir fenotipiniai požymiai primena autoimuninių ligų metu matomus imuninės sistemos bruožus [237].

Ilgalaikės B limfocitų ir antikūnų dinamikos apžvalgos patvirtina, kad humoraliniai žymenys (įskaitant RBD-IgG ir neutralizuojančius antikūnus) padeda prognozuoti apsaugos nuo COVID-19 lygį. Tačiau šių komponentų kiekis ir gyvavimo trukmė priklauso nuo ligos eigos sunkumo ir nuo to, ar viruso atmaina geba išvengti anksčiau susiformavusio imuniteto [238].

Ankstyvoje fazėje būna plazmoblastų plėtra (dažnai ekstrafolikulinė), vėliau stabilizuojasi RBD specifinis IgG ir neutralizuojantys antikūnai, geriausiai koreliuojantys su apsauga nuo sunkios eigos. Gleivinių IgA svarbus ankstyvai viruso neutralizacijai, o seilių IgA dinamika gali sietis su uoslės / skonio sutrikimais [232–235, 239–242]. RBD-IgG reikšmė patvirtinta funkcinio būdu: antikūnų deplecija RBD-padengtomis dalelėmis sumažina neutralizaciją ~90 %, o laikui bėgant matomas ACE2 jungimą blokuojančių antikūnų avidiškumo augimas (afiniteto branda) [243]. Fundamentiniai darbai

rodo, kad dalis itin stiprių neutralizuojančių antikūnų formuojasi prieš VH3-53 liniją, kuri tiesiogiai dengia ACE2 sąveikos zoną; tai paaiškina, kodėl RBD tikslinis atsakas taip gerai prognozuoja neutralizaciją [244, 245].

IgG antikūnai pradeda kilti 7–14 dieną po simptomų pradžios, pasiekia piką 3–4 savaitę ir išlieka ilgą laiką, sudarydami imunologinės atminties pagrindą. Li C. ir bendraautorių duomenimis, RBD-IgG titrų gali būti aptinkama iki 12 mėnesių po infekcijos. Jų koncentracija palaipsniui mažėja, o mažėjimo greitis tiesiogiai priklauso nuo ligos sunkumo – sunkesne liga persirgusiems asmenims antikūnų titrai išlieka aukštesni ilgesnį laiką [234]. Nors IgG titrų išlikimas susijęs su apsauga nuo pakartotinės infekcijos ar sunkesnės ligos, kai kuriuose tyrimuose aprašytos ir pokovidinių simptomų sąsajos su IgG koncentracijos dinamika [97]. Hospitalizuoti ar sunkesne eiga sirgę pacientai dažniausiai turi aukštesnius IgG/RBD-IgG titrus nei persirgę lengva liga, IgG atsake dominuoja RBD specifiniai antikūnai, o RBD deplecija sumažina neutralizuojantį aktyvumą apie 90 % [243, 246, 247]. Vis dėlto, nepaisant aptinkamų IgG, viruso variantų imuninio atsako „išvengimas“ gali mažinti apsaugą, kas paaiškina pasikartojančius infekcijos protrūkius [248–253].

Kadangi SARS-CoV-2 pirmiausia patenka per kvėpavimo takų gleivinę, ankstyvoje infekcijos fazėje pagrindinį neutralizuojantį vaidmenį atlieka gleivinės IgA. Tai nustatyta tiek serume, tiek seilėse: anti-RBD IgA bei IgG aptinkami seilėse ir serume, tačiau IgA linkęs mažėti greičiau nei IgG. Keli darbai rodo, kad gleivinės IgA ypač prieš viruso spyglio N-terminalinį domeną (angl. „*Spike N-terminal domain*“), siejamas su ilgiau išliekančiais uoslės ir skonio sutrikimais, todėl seilių IgA siūlomas kaip prognostinis biožymuo šiam sutrikimui [242]. Daliai pacientų gleivinės IgA gali išlikti padidėjęs ilgą laiką net po lengvos COVID-19 eigos, atspindėdamas užsitęsusi gleivinės imuniteto aktyvumą [239]. Tuo tarpu ilgiau nei 6 mėnesius išliekantis padidėjęs IgM lygis siejamas su nuolatine antigenine stimuliacija arba pakartotine ekspozicija [7].

Literatūroje randama duomenų, kad humoralinis imunitetas gali būti naudojamas pokovidinei būklei prognozuoti. Didelėje perspektyvinėje kohortoje identifikuota IgM, IgG3 ir klinikinių simptomų kombinacija buvo nustatyta kaip nepriklausomas prognostinis veiksnys pokovidinio sindromo rizikai nustatyti [240]. Taip pat pokovidinio sindromo simptomus patiriantiems asmenims fiksuotos didesnės RBD-IgG koncentracijos, tai leidžia svarstyti apie užsitęsusi antigeninę stimuliaciją [241]. Galiausiai, gleivinės IgA (ypač seilėse) siejasi su uoslės ir skonio sutrikimų dinamika ir gali turėti prognozinę vertę šių simptomų trajektorijai [242]. Apibendrinant reikia pažymėti, kad šie duomenys leidžia manyti, jog humoralinio atsako

komponentai (IgA, IgG –ypač RBD-IgG – ir IgM) gali atlikti ne tik apsauginę funkciją nuo pakartotinės infekcijos, bet ir veikti kaip biožymenys, padedantys identifikuoti didesnės pokovidinio sindromo rizikos pacientų pogrupius.

Autoantikūnai: interferonų neutralizacija kaip rizikos veiksnys

Didelės apimties tarptautinė analizė parodė, kad apie 14 % pacientų, sergančių gyvybei grėsminga COVID-19 forma, nustatomi neutralizuojantys anti-IFN- α/ω IgG autoantikūnai, tuo tarpu pacientams, sergantiems lengva ar besimptomė ligos forma, jų praktiškai neaptinkama. Šie autoantikūnai dažniausiai egzistuoja dar iki SARS-CoV-2 infekcijos ir funkciškai blokuoja *i* tipo IFN signalo perdavimą, slopindami interferono signalinio kelio aktyvaciją (pvz., STAT1 aktyvaciją). Dėl to sutrinka ankstyvas antivirusinis atsakas, o tai siejama su sunkesne ligos eiga ir didesniu mirštamumu, leidžiančiu identifikuoti aiškų didelės rizikos pacientų pogrupį [223]. Papildomi epidemiologiniai duomenys rodo, kad prieš infekciją egzistuojantys neutralizuojantys anti-IFN-I autoantikūnai aptinkami apie 4 % vyresnių nei 70 metų asmenų ir gali būti susiję net su apie 20 % visų COVID-19 mirčių šioje amžiaus grupėje [224]. Šie rezultatai pabrėžia glaudų amžiaus ir autoimuninės IFN ašies disfunkcijos ryšį. Apibendrinant reikia pažymėti, kad neutralizuojančių anti-IFN-I autoantikūnų nustatymas (apie 10–14 % sunkių atvejų), ypač vyresnio amžiaus populiacijoje, leidžia prognozuoti didesnę letalios COVID-19 ligos eigos riziką ir pagrindžia šių autoantikūnų reikšmę kaip patogenetiškai svarbių ir kliniškai reikšmingų rizikos biožymenų [254].

3.4. Virusų evoliucija ir vakcinacija: įtaka klinikinei ligos išraiškai ir ilgalaikiams padariniams

Virusų variantų evoliucijos chronologija ir patogeniškumo kaita

SARS-CoV-2 evoliucija, vykstanti nuoseklaus mutacijų kaupimo būdu, fundamentaliai paveikė pandemijos eigą – tiek ūminės COVID-19 ligos klinikinę išraišką, tiek ilgalaikių padarinių dažnį ir spektrą. Genominio sekvenavimo duomenys atskleidžia aiškų evoliucinį mutacijų kaupimosi modelį, pagal kurį kiekvienas naujas variantas įgyja specifinių epidemiologinių, biologinių ir klinikinių ypatumų [255–257].

Alfa variantas (B.1.1.7), identifikuotas Jungtinėje Karalystėje 2020 m. pabaigoje, pasižymėjo 43–90 % didesniu užkrečiamumu, palyginti su pradiniu („laukiniu“) SARS-CoV-2 štamu. Šis variantas turėjo 17 mutacijų, iš kurių N501Y spyglio baltyme buvo ypač reikšminga, stiprinanti viruso prisijungimą

prie ACE2 receptoriaus [255, 258]. Dėl šių savybių alfa variantas buvo siejamas su sunkesnėmis ligos formomis ir didesniu hospitalizacijos poreikiu; Jungtinėje Karalystėje atlikti tyrimai taip pat nustatė apie 64 % didesnę mirštamumo riziką, palyginti su ankstesniais cirkuliuojančiais štamais [259].

Delta variantas (B.1.617.2), pirmą kartą nustatytas Indijoje 2021 m. pradžioje, parodė dar didesnę užkrečiamumą ir patogeniškumą. Spygliu baltyme esančios L452R ir P681R mutacijos ne tik padidino viruso perdavimo efektyvumą (40–60 %), bet ir nulėmė išskirtinį klinikinės ligos eigos profilį [257, 260]. Delta infekcija dažniau pažeisdavo apatinius kvėpavimo takus, todėl dažniausiai sukeldavo sunkesnes pneumonijos formas ir respiracinio distreso sindromą [218]. Klinikiniu požiūriu delta infekcija dažniau pasireiškė karščiavimu, galvos ir gerklės skausmu, o uoslės sutrikimas buvo retesnis [261].

Omikron variantai (BA.1, BA.2, BA.4, BA.5 ir jų sublinijos), pirmą kartą identifikuoti Pietų Afrikoje 2021 m. pabaigoje, lėmė esminį pandemijos eigos pokytį. Šiems variantams būdingas ypač didelis mutacijų skaičius – daugiau nei 50, iš kurių 32 mutacijos buvo spygliu baltyme [256, 262]. Nepaisant itin didelio užkrečiamumo (iki 2–3 kartų didesnio nei delta varianto), omikron variantai siejami su mažesniu hospitalizacijos poreikiu ir lengvesnėmis ligos formomis [263]. Epidemiologiniai ir eksperimentiniai duomenys rodo reikšmingą viruso tropizmo pokytį: omikron variantai dažniau infekuoja viršutinius kvėpavimo takus (nosiaryklę, ryklę) ir rečiau pažeidžia plaučių alveoles [264, 265]. Tai paaiškina, kodėl omikron infekcijos dažniau manifestavo peršalimo tipo simptomais (sloga, čiauduliu, ryklės skausmu), o rečiau sukėlė sunkius plaučių pažeidimus [266].

Vakcinacijos poveikis viruso variantų evoliucijai ir ligos eigai

Masinės vakcinacijos pradžia 2021 m. sukūrė selekcinį spaudimą virusui ir pakeitė SARS-CoV-2 evoliucinę aplinką, sudarydama sąlygas viruso variantų, pasižyminčių didesniu gebėjimu išvengti humoralinio imuninio atsako, atrankai. Omikron variantai parodė ryškų imuninio „išvengimo“ (angl. *immune escape*) potencialą, ypač BA.4/BA.5 sublinijos, kurioms būdingas sumažėjęs neutralizuojančių antikūnų efektyvumas tiek po vakcinacijos, tiek po ankstesnės infekcijos [267]. Vis dėlto vakcinacija išliko labai efektyvi apsaugant nuo sunkių ligos formų. Tyrimų duomenimis, trimis vakcinos dozėmis paskiepyti asmenys turėjo 70–80 % mažesnę hospitalizacijos riziką, palyginti su neskiepytais asmenimis, nepriklausomai nuo cirkuliuojančio viruso varianto [268].

2023–2025 m. laikotarpiu SARS-CoV-2 virusas toliau mutavo, tačiau dėl didelio vakcinacijos masto ir susiformavusio hibridinio imuniteto (vakcinacija kartu su persirgtomis infekcijomis ir reinfekcijomis), sunkių ligos formų, hospitalizacijų ir mirštamumo dažnis reikšmingai sumažėjo [257, 269]. Šiuo laikotarpiu dominavę subvariantai (XBB.1.5, EG.5, JN.1) išlaikė aukštą užkrečiamumą, tačiau jų patogeniškumas liko santykinai mažesnis [270].

Pokovidinio sindromo rizika

Preliminarūs duomenys rodo, kad skirtingi SARS-CoV-2 variantai nevienodai veikia ilgalaikių simptomų išsivystymo riziką. Alfa ir delta variantai buvo siejami su didesne pokovidinio sindromo rizika – ilgalaikiai simptomai nustatyti maždaug 10–20 % užsikrėtusiųjų [73, 271]. Delta infekcijos atveju aprašyti dažnesni neuropsichiatriniai simptomai, nuovargio sindromas ir kognityviniai sutrikimai, galimai susiję su didesniu šio viruso varianto neurotropiškumu [30].

Omikron subvariantų pabrėžtina mažesnė pokovidinio sindromo rizika: tyrimai rodo 3–7 % ilgalaikių simptomų dažnį, palyginti su 10–15–20 % ankstesnių variantų dominavimo laikotarpiu [129, 272]. Tai gali būti siejama su mažesniu sisteminio uždegimo potencialu ir ribotesniu viruso tropizmu apatiniams kvėpavimo takams [273]. Vis dėlto dėl itin didelio omikron infekcijų skaičiaus 2022–2023 m., absoliutus pokovidinio sindromo atvejų skaičius išliko reikšmingas visuomenės sveikatos požiūriu [53].

Turimi duomenys rodo, kad vakcinacija reikšmingai sumažina pokovidinio sindromo tikimybę – nepriklausomai nuo viruso varianto: paskiepyti asmenys turi 15–41 % mažesnę ilgalaikių simptomų riziką [274]. Tai pabrėžia vakcinacijos svarbą ne tik sunkių ūminės ligos formų prevencijai, bet ir ilgalaikiams padariniams mažinti.

4. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

4.1. Tiriamoji aplinka, tiriamieji ir atrankos kriterijai

Visi tyrimai atlikti Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikos (VUL SK). Tiriamieji buvo įtraukti į tyrimą ir stebėti Infekcinių ligų centre; plaučių funkcijos tyrimai atlikti Pulmonologijos ir alergologijos centre; radiologiniai tyrimai atlikti Radiologijos ir branduolinės medicinos centre; laboratoriniai tyrimai – Laboratorinės medicinos centre.

Tyrimas atliktas gavus Vilniaus regiono biomedicinos etikos komiteto leidimą (protokolo numeris: 2020/6-1233-718; 2020-06-22) laikantis Helsinkio deklaracijos etikos principų. Visi pacientai pateikė rašytinį informuotą sutikimą dalyvauti šiame tyrime.

Į tyrimą buvo kviečiami visi suaugę pacientai, kuriems realaus laiko atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininės reakcijos (RT-PGR, angl. *RT-PCR*) metodu buvo patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija, ir kurie buvo gydyti VUL SK Infekcinių ligų centre 2021 m. spalio – 2022 m. spalio mėn. Išrašant iš ligoninės pacientams buvo pasiūlyta dalyvauti šiame perspektyviajame stebėjimo tyrime, jei jie atitiko šiuos įtraukimo kriterijus:

- 1) radiologiškai (plaučių rentgenografija ar krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija) patvirtintas plaučių uždegimas;
- 2) išrašymo dieną nebuvo diagnozuotų lėtinių plaučių ligų, onkologinių ligų, imunodeficitinių būklių;
- 3) gebėjimas ir sutikimas atvykti trims kontroliniams vizitams į VUL SK;
- 4) gebėjimas ir sutikimas atlikti tyrime numatytus plaučių funkcijos, radiologinius ir kraujo tyrimus bei užpildyti su sveikata susijusios gyvenimo kokybės klausimyną SF-36;
- 5) gebėjimas suprasti tyrimo esmę ir pasirašyti informuotą sutikimą dalyvauti šiame tyrime.

Sutikusiems dalyvauti pacientams pirmojo vizito data buvo paskirta išrašymo iš stacionaro dieną. Tolesnių vizitų datos buvo derinamos kiekvieno atvykimo metu. Iš viso buvo numatyti trys kontroliniai vizitai – praėjus 3, 6 ir 12 mėnesių po išrašymo iš stacionaro.

Disertacinio darbo tikslams ir uždaviniams įgyvendinti buvo suplanuotos trys tyrimo kryptys, pagal kurias suformuotos trys tiriamųjų grupės. Pacientai į grupes buvo paskiriami nuosekliai pagal atvykimą pirmajam vizitui.

1-oji grupė – pacientai, kuriems planuota įvertinti ilgalaikius plaučių funkcijos ir struktūrinius (pagal krūtinės ląstos KT) pokyčius bei ląstelinio

imuniteto parametrus atokiuoju laikotarpiu, analizuojant šių rodiklių sąsajas ir galimus pokovidinio sindromo prognostinius veiksnius.

2-oji grupė – pacientai, kurių planuota įvertinti klinikinius simptomus ir jų sąsajas su imunologiniais kraujo rodikliais (ląstelinio ir humoralinio imuniteto) atokiuoju laikotarpiu, siekiant nustatyti galimus pokovidinio sindromo prognostinius veiksnius.

3-oji grupė – pacientai, kurių planuota atlikti klinikinį ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimą atokiuoju laikotarpiu, siekiant identifikuoti pokovidinio sindromo rizikos grupes.

Tyrimų apimtis pagal grupes

1-oji grupė

Pacientui apsilankius pirmą kartą ir priskyrus jį 1-ajai grupei, buvo atlikta:

- 1) medicininės dokumentacijos peržiūra (ligoninės duomenų bazėje): demografiniai duomenys, klinikiniai rodikliai COVID-19 ligos sunkumui įvertinti, hospitalizacijos metu atliktų radiologinių plaučių tyrimų duomenys;
- 2) apklausa dėl bendros savijautos ir nusiskundimų, skirta pokovidiniam sindromui identifikuoti;
- 3) ūgio ir kūno masės matavimas;
- 4) išplėstiniai plaučių funkcijos tyrimai: forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC), forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV1), FEV1/FVC santykis, bendroji plaučių talpa (TLC), gyvybinė plaučių talpa (VC), liekamasis tūris (RV) ir plaučių difuzinė geba (DLCO);
- 5) krūtinės ląstos KT tyrimai dinamikoje (praėjus 6 ir 12 mėn. arba iki radiologinių pokyčių išnykimo);
- 6) veninio kraujo tyrimai: bendras leukocitų ir limfocitų skaičius, limfocitų subpopuliacijos ir aktyvumo žymenys: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD3HLA-DR+, CD4+/CD28+/CD192+, CD8+/CD28+/CD192+ bei NK (CD16+CD56+) ląstelės.

2-oji grupė

Pacientui apsilankius pirmą kartą ir priskyrus jį 2-ajai grupei, buvo atlikta:

- 1) medicininės dokumentacijos peržiūra (ligoninės duomenų bazėje): demografiniai duomenys, klinikiniai rodikliai COVID-19 ligos sunkumui įvertinti, gretutinės ligos;

- 2) apklausa dėl bendros savijautos ir nusiskundimų, skirta pokovidiniam sindromui identifikuoti;
- 3) veninio kraujo tyrimai: bendras leukocitų ir limfocitų skaičius, limfocitų subpopuliacijos ir aktyvumo žymenys (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD3HLA-DR+, CD4+/CD28+/CD192+, CD8+/CD28+/CD192+ bei NK (CD16+CD56+) ląstelės), taip pat imunoglobulinų (IgA, IgM, IgG, IgE) ir komplemento komponentų (C3c, C4) koncentracijos.

3-ioji grupė

Pacientui apsilankius pirmą kartą ir priskyrus jį 3-iajai grupei, stebėjimo laikotarpiu buvo atlikta:

- 1) medicininės dokumentacijos peržiūra (ligoninės duomenų bazėje): demografiniai duomenys, klinikiniai rodikliai COVID-19 ligos sunkumui įvertinti;
- 2) apklausa dėl bendros savijautos ir nusiskundimų, skirta pokovidiniam sindromui identifikuoti;
- 3) SF-36 klausimyno užpildymas.

Visi tyrimai buvo kartojami kiekvieno vėlesnio vizito metu, išskyrus krūtinės ląstos KT tyrimus: jei pirmojo KT tyrimo metu radiologinių pokyčių plaučiuose nenustatyta, per vėlesnius vizitus KT tyrimas nebuvo kartojamas.

Į kiekvieną grupę numatyta įtraukti po 100 tiriamųjų.

4.2. Plaučių funkcijos tyrimai

Plaučių funkcijos tyrimai atlikti naudojant *Vmax Encore* (Viasys® Healthcare, Conshohocken, PA, JAV). Matuoti šie parametrai: forsutuota gyvybinė plaučių talpa (FVC), forsuto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV1), apskaičiuotas FEV1/FVC santykis, išmatuota bendroji plaučių talpa (TLC), gyvybinė plaučių talpa (VC), liekamasis tūris (RV) ir plaučių difuzinė geba (DLCO). DLCO rodiklis buvo koreguotas pagal hemoglobino koncentraciją kraujyje. Rezultatai pateikti absoliučiais skaičiais ir (ar) procentais nuo numatytos normos, atsižvelgiant į apatinę normos ribą (LLN).

4.3. Radiologiniai tyrimai

Visi krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimai atlikti dviem spiraliniais KT aparatais:

1. 64 eilių *GE Discovery CT750 HD* (General Electric Healthcare, Waukesha, WI, JAV). Taikytas mažos dozės plaučių KT protokolas. Vaizdai gauti įkvėpimo pabaigoje. Įrašymo parametrai: vamzdžio įtampa 100 kV, automatinis vamzdžio srovės moduliavimas (SmartmA/AutomA), didelis kūno FOV, detektoriaus aprėptis 40 mm, pjūvio storis 3,75 mm, žingsnis 1,375 ir sukimosi laikas 0,4 s. Vaizdai rekonstruoti 1,25 mm pjūvio storiu, naudojant plaučių ir standartinius rekonstrukcijos algoritmus. Siekiant mažinti rentgeno spindulių dozę (apšvitą), naudojama adaptyvioji statistinė iteracinė rekonstrukcija (ASiR) su 30 % mA sumažinimu.
2. Mobilusis KT aparatas „BrainLab Airo“ (Mobius Imaging, LLC., Shirley, MA, JAV). Tyrimo parametrai: vamzdžio įtampa 120 kV, vamzdžio srovė 50 mA, sukimosi laikas 1,92 s, didelio kūno FOV, detektoriaus aprėptis 40 mm, pjūvio storis 1,25 mm, žingsnis 1,415. Vaizdai rekonstruoti naudojant plaučių ir standartinius algoritmus.

Vaizdų analizę atliko du nepriklausomi radiologai. Esant vertinimo neatitikimų, galutinį sprendimą priėmė trečiasis radiologas.

Vertinti šie radiologiniai pokyčiai: „matinio stiklo“ zonos (angl. *ground-glass opacity*, GGO), konsolidacijos sritys, parenchimos juostos, struktūrinės deformacijos, orinės bronchogramos ir bronhektazės, taip pat jų pasiskirstymas. Radiniai suskirstyti į dvi grupes: uždegiminiai pokyčiai (GGO ir konsolidacija) ir fibroziniai / retikuliniai pokyčiai (parenchimos juostos, struktūrinės deformacijos, bronhektazės).

Kiekvienos plaučio skilties pažeidimas vertintas kiekybiškai, taikant metodiką, naudotą ankstesniuose tyrimuose, vertinant SARS sukeltą plaučių fibrozę [275, 276]. Kiekvienai iš penkių plaučių skilčių skirta po 0–5 balus už uždegiminius ir už fibrozinio / retikulinio tipo pokyčius: 0 – pokyčių nėra, 1 – pažeidimai, apimantys ≤5 % skilties, 2 – pažeidimai, apimantys 6–25 % skilties, 3 – pažeidimai, apimantys 26–50 % skilties, 4 – pažeidimai, apimantys 51–75 % skilties, 5 – pažeidimai, apimantys daugiau nei 75 % skilties. Maksimalus balas – 25; atskirai apskaičiuoti uždegiminių ir fibrozinio / retikulinio tipo pokyčių balai, taip pat bendras radiologinis balas.

4.4. Kraujo tyrimai

Periferinio kraujo mėginiai buvo imami į EDTA mėgintuvėlius ir apdoroti per 4 val. laikantis standartizuotų procedūrų.

Ligoninės laboratorijoje taikytos normos ribos:

1. Ląstelinis imunitetas: bendras limfocitų skaičius 1100–2400 ląst./mm³ (25–39 %); CD3⁺ T ląstelės 1100–1700 ląst./mm³ (67–76 %); CD3⁺CD4⁺ T-helper ląstelės 700–1100 ląst./mm³ (38–46 %); CD3⁺CD8⁺ citotoksinės T ląstelės 500–900 ląst./mm³ (31–48 %); CD4/CD8 santykis 1,0–2,0; NK (CD16⁺CD56⁺) ląstelės 200–400 ląst./mm³ (10–19 %); CD19⁺ B limfocitai 200–400 ląst./mm³ (5–18 %); CD3⁺HLA-DR⁺ aktyvuotos T ląstelės <25 %.
2. Humoralinis imunitetas: IgA 0,7–4,0 g/l; IgG 7,0–16,0 g/l; IgM 0,4–2,3 g/l; IgE 0–100 kU/l; komplemento C3c 0,9–1,8 g/l; komplemento C4 0,1–0,4 g/l.

Tėkmės citometrijos būdu nustatyta: bendras limfocitų skaičius ir limfocitų subpopuliacijos: CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4/CD8 santykis, CD4⁺/28⁺/192⁺ ir CD8⁺/CD28⁺/CD192⁺ (CCR2), NK (CD16⁺CD56⁺) ląstelės, B limfocitai (CD19⁺), aktyvuotos T ląstelės (CD3⁺HLA-DR⁺). Mėginiai tirti *FACSCalibur* citometru (BD Biosciences, JAV), kiekvienam mėginiui surenkant ne mažiau kaip 10 000 įvykių; analizė atlikta naudojant *CellQuest Pro* programinę įrangą (5.2.1 versija). Leukocitams identifikuoti taikyta CD45/CD14 antikūnų kombinacija, naudotos izotipinės kontrolės (γ1/γ2a). Pagal priekinę ir šoninę šviesos sklaidą (FSC/SSC) atmetos „šiukšlės“ ir dupletai. Absoliutūs limfocitų subpopuliacijų skaičiai apskaičiuoti remiantis bendru leukocitų skaičiumi (hematologinis analizatorius) ir limfocitų procentine dalimi, pritaikant tėkmės citometrija nustatytas subpopuliacijų proporcijas. Kokybės kontrolė užtikrinta kasdien kalibruojant prietaisą ir dalyvaujant išorinėse kokybės vertinimo programose.

Imunoglobulinų ir komplemento analizė

Serumo imunoglobulinų (IgA, IgG, IgM, IgE) ir komplemento komponentų (C3c, C4) koncentracijos nustatytos nefelometrijos metodu, naudojant BN analizatorių (Siemens Healthcare Diagnostics, Vokietija), vadovaujantis gamintojo instrukcijomis. Visi matavimai atlikti dubliais; kokybės kontrolė užtikrinta kasdienine kalibracija ir dalyvavimu išorinėse kokybės vertinimo programose.

Normos ribos ir kokybės kontrolė

Visos analizės atliktos pagal gamintojo instrukcijas patyrusių laboratorijos darbuotojų, nežinojusių tiriamųjų klinikinių duomenų. Rezultatų interpretacijai taikytos VUL SK Centrinės laboratorijos nustatytos tyrimų normos ribos. Kiekvienoje analizės serijoje kartu tirti vidiniai kokybės kontrolės mėginiai, siekiant užtikrinti rezultatų nuoseklumą ir tikslumą.

4.5. Gyvenimo kokybės klausimynas

Tyrimui naudotas su sveikata susijusio gyvenimo kokybės klausimynas SF-36 (trumpa sveikatos apklausos forma, angl. *Short Form 36 Medical Outcomes Study Questionnaire*). Klausimyną sudaro 36 klausimai, apimantys aštuonias sritis: fizinį aktyvumą, veiklos apribojimą dėl fizinių ir emocinių problemų, skausmą, bendrą sveikatos vertinimą, energingumą ir gyvybingumą, socialinį funkcionavimą bei emocinę būklę. Šios sritys jungiamos į dvi sveikatos kategorijas – fizinę ir psichinę. Fizinei sveikatai vertinti skirtos fizinio aktyvumo, veiklos apribojimo dėl fizinių problemų, skausmo ir bendros sveikatos sritys; psichikos sveikatai – veiklos apribojimo dėl emocinės būklės, socialinio funkcionavimo, energingumo / gyvybingumo ir psichikos sveikatos sritys.

Atsakymai perskaičiuojami į balus pagal standartinį SF-36 skaičiavimo algoritmą; kiekviena sritis vertinama nuo 0 iki 100 balų, kur didesnis balas rodo geresnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

Lietuviškasis SF-36 klausimyno variantas yra validuotas Lietuvoje [277] ir pateikiamas disertacijos priede.

4.6. Statistinė rezultatų analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant IBM SPSS, 20.0 versiją (IBM Corp., Armonk, NY, JAV). Grafinės vizualizacijos sudarytos naudojant *GraphPad Prism*, versija X (GraphPad Software, San Diego, CA, JAV).

Pirmosios grupės rezultatų analizė

Duomenų pasiskirstymo normalumui įvertinti taikytas Šapiro–Vilko (Shapiro-Wilk) testas; dauguma kintamųjų neatitiko normaliojo skirstinio. Tęstiniai kintamieji pateikiami kaip mediana ir tarpkvartilinis režis (IQR) arba kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis (SD), o kategoriniai kintamieji – kaip dažniai ir procentai. Tęstiniais kintamiesiems palyginti taikyti Mano–Whitnio U (Mann-Whitney U) testas ir Vilkoksono (Wilcoxon) pasirašytų

rangų testas porinėms imtims; kategoriniams kintamiesiems – χ^2 (chi kvadrato) arba Fišerio (Fisher's) tikslusis testas.

Plaučių funkcijos parametrų ir imunologinių žymenų sąsajoms vertinti sudarytas daugiamatės tiesinės regresijos modelis, kuriame priklausomasis kintamasis buvo plaučių funkcijos parametras arba KT pažeidimo sunkumo balas, o aiškinamieji kintamieji – amžius, lytis, limfocitų skaičius ir limfocitų subpopuliacijos. Restrikcinio spirometrijos tipo ir imunologinių žymenų sąsajoms įvertinti taikytas daugiamatės dvejetainės logistinės regresijos modelis, kuriame priklausomasis kintamasis – restrikcinio spirometrijos tipo buvimas, o aiškinamieji kintamieji – amžius, lytis, COVID-19 ligos sunkumas, limfocitų skaičius ir limfocitų subpopuliacijų skaičiai. Daugiamatėje logistinėje regresijoje naudotas atgalinio žingsniavimo („*backward conditional*“) metodas. Dvipusė p reikšmė $< 0,05$ laikyta statistiškai reikšminga.

Antrosios grupės rezultatų analizė

Tęstiniai kintamieji pateikti kaip mediana (tarpkvartilinis rėžis, IQR), o kategoriniai – kaip dažniai (%). Duomenų normalumui vertinti taikytas Šapiro–Vilko testas. Grupiniams palyginimams naudoti: McNemaro (McNemar) testas simptomų paplitimo pokyčiams toje pačioje imtyje, Vilkoksono pasirašytų rangų testas arba Mano–Whitnio U testas tęstiniams kintamiesiems, ir χ^2 (chi kvadrato) testas arba Fišerio tikslusis testas kategoriniams kintamiesiems. Dvipusė p reikšmė $< 0,05$ laikyta statistiškai reikšminga.

Klasterizavimas ir daugialypės analizės. Simptomų ir imuninės sistemos sąsajoms tirti taikytas nesupervizuotas klasterizavimas: Gower atstumas ir aglomeracinis Ward metodas PCoA (pagrindinių koordinačių analizės) erdvėje. Simptomai buvo binariniai trijose srityse: kvėpavimo (dusulys, sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija), neurokognityvinė (kognityvinė disfunkcija / atminties sutrikimai) ir raumenų–skeleto (mialgija / artralgija). Imuniniai požymiai (NK %, CD3+%, CD3+CD4+ %, CD3+CD8+%, CD4/CD8 santykis, CD19+, CD3+HLA-DR+ %, C3c, C4, IgA, IgM) buvo standartizuoti (z reikšmės) ir apibendrinti 3 ir 6 mėn.; 12 mėn. duomenys naudoti jautrumo (angl. *sensitivity*) analizėms. Klasterių skaičius parinktas pagal dendrogramą, „alkūnės“ ir silueto kriterijus; stabilumas įvertintas 1 000 „*bootstrap*“ kartotinių atrankų, naudojant Jaccard indeksą. Tarpklasteriniams skirtumams taikytas Kruskalio–Valiso (Kruskal-Wallis) testas su Duno–Bonferroni (Dunno-Bonferroni) poriniais palyginimais ir Fišerio tikslusis testas, taikant Benjamino – Hochbergo (Benjamin – Hochberg) klaidingų

atradimų normos (FDR) kontrolę ($q < 0,10$). Jautrumo analizės: (i) tik 6 mėn. požymiai; (ii) požymiai, rezidualizuoti pagal kovariates (amžius, lytis, KMI, ligos sunkumas).

Vizualizacijos. Šilumos žemėlapiuose pateikti efekto dydžiai, apibrėžti kaip grupių medianų skirtumas, padalytas iš visos kohortos IQR tame pačiame laiko taške; naudota divergentinė spalvų skalė, centruota ties 0, kad būtų lengviau lyginti žymenis ir laiko taškus.

Ne visi laboratoriniai tyrimai buvo atlikti kiekvieno vizito metu. Trūkstamų duomenų pobūdis įvertintas taikant Little'o MCAR testą, o analizės apribotos dalyviais, turinčiais visus nagrinėjamų kintamųjų duomenis. Siekiant išsaugoti duomenų vientisumą, trūkstamų duomenų užpildymas netaikytas. Simptomų ir laboratorinių rodiklių sąsajų analizėse įtraukti tik tie dalyviai, kurių lyginamų parametrų duomenys buvo visi. Kiekvienos analizės vardikliai (imčių dydžiai) aiškiai nurodyti rezultatų lentelėse. Atsižvelgiant į observacinį tyrimo pobūdį ir tikslųjų laboratorinių matavimų poreikį, trūkstamų duomenų užpildymas nebuvo atliktas.

Trečiosios grupės rezultatų analizė

Post hoc galios analizė patvirtino, kad esant $n = 93$ imties dydžiui, tyrimas turėjo $>80\%$ galią nustatyti vidutinio dydžio poveikį ($r \geq 0,30$) esant $\alpha = 0,05$. Tęstiniai kintamieji pateikiami kaip vidurkiai \pm standartiniai nuokrypiai (SD), kategoriniai kintamieji – kaip dažniai ir procentinės dalys. Duomenų normalumas buvo vertinamas naudojant Šapiro – Vilko testą. Kadangi visi SF-36 sričių balai buvo pasiskirstę nenormaliai (visi $p < 0,05$), išilginiai pokyčiai analizuoti Fridmano (Friedman) testu su *post hoc* Vilkoksono pasirašytu rangų testu. Taikyta Bonferoni korekcija (koreguotas $\alpha = 0,017$ trims poriniams palyginimams; koreguotas $\alpha = 0,006$ aštuonių sričių palyginimams). Efekto dydžiai apskaičiuoti rangų biserijine koreliacija (r), interpretuojant kaip mažą ($\geq 0,10$), vidutinį ($\geq 0,30$) arba didelį ($\geq 0,50$). 95 % pasikliautiniai intervalai (PI) gauti paklaidą koreguojančiu pagreintu „*bootstrap*“ metodu (1000 pakartotinių atrankų).

Klinikinė reikšmė vertinta pagal minimalius klinikiniu požiūriu svarbius skirtumus (MCID): fizinis aktyvumas (≥ 10 balų), veiklos apribojimai dėl fizinių problemų (≥ 25 balų), kūno skausmas (≥ 10 balų), bendra sveikata (≥ 5 balų), gyvybingumas (≥ 10 balų), socialinis funkcionavimas ($\geq 12,5$ balų), emocinis vaidmuo (≥ 25 balų) ir psichikos sveikata (≥ 5 balų) [278, 279]. Grupinių palyginimų metu naudoti Mano–Whitnio U (dvi grupės) ir Kruskalio–Valiso (≥ 3 grupės) testai, taikant Bonferoni korekciją.

Nepriklausomi 12 mėnesių rezultatų prognostiniai veiksniai nustatyti daugialype linijine regresija. Modelio prielaidos tikrintos liekamųjų diagnostika (Šapiro – Vilko , Q–Q diagramas, homoskedantiškumas ir nepriklausomumas). Esant prielaidų pažeidimams, atliktos kvantilių regresijos analizės patikimumui patvirtinti.

12 mėnesių SF-36 balai palyginti su Lietuvos gyventojų normomis pagal D. Krančiukaitės ir bendraautorių tyrimą [280] bei R. Rugienės ir bendraautorių pateiktas normines reikšmes [277] naudojant Vilkoksono rangų testą. Visos analizės atliktos naudojant Python 3.9 ir R 4.3.0 aplinkose. Statistinis reikšmingumas apibrėžtas kaip $p < 0,05$. Ilgalaikiams palyginimams pasirinkti neparametriniai metodai dėl nenormalaus pasiskirstymo; regresijos modeliavimas laikytas tinkamu, nes prielaidos taikomos liekamiesiems, o diagnostika patvirtino modelio validumą.

5. REZULTATAI

5.1. Pirmosios tiriamosios grupės rezultatai

Į šią grupę įtraukta 100 tiriamųjų. Iš jų 85 baigė 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį, t. y. atvyko visiems trims numatytiems vizitams, ir buvo įtraukti į galutinę analizę: 40 (47,1 %) moterų ir 45 (52,9 %) vyrai. Tiriamųjų amžiaus mediana – 59 metai (IQR 51–64). Vertinant pagal ligos sunkumą, 53 (62,4 %) tiriamieji buvo pasveikę po kritškai sunkios, o 32 (37,6 %) – po sunkios COVID-19 ligos.

Pagrindinės priežastys, dėl kurių dalis pacientų nebaigė dalyvauti tyrime, buvo logistiniai arba asmeniniai apribojimai atvykti. Bazinės charakteristikos tarp tų, kurie baigė tyrimą, ir tų, kurie jo nebaigė, daug nesiskyrė.

Plaučių funkcijos tyrimai

Stebėjimo laikotarpiu plaučių funkcijos tyrimai atlikti visiems 85 tiriamiesiems, visų trijų numatytų vizitų metu. Dinamikoje nustatytas reikšmingas plaučių funkcijos gerėjimas. Forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC), forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV1) ir gyvybinė plaučių talpa (VC) gerėjo lyginant 3-čią, 6-tą ir 12-tą mėn. po ligos ($p < 0,05$). Dujų difuzija plaučiuose (DLCO) taip pat gerėjo, tačiau daug lėčiau lyginant su kitais rodikliais; o po 12 mėn., vertinant pagal individualias normos ribas, išliko sumažėjusi 14 pacientų (16,47 %).

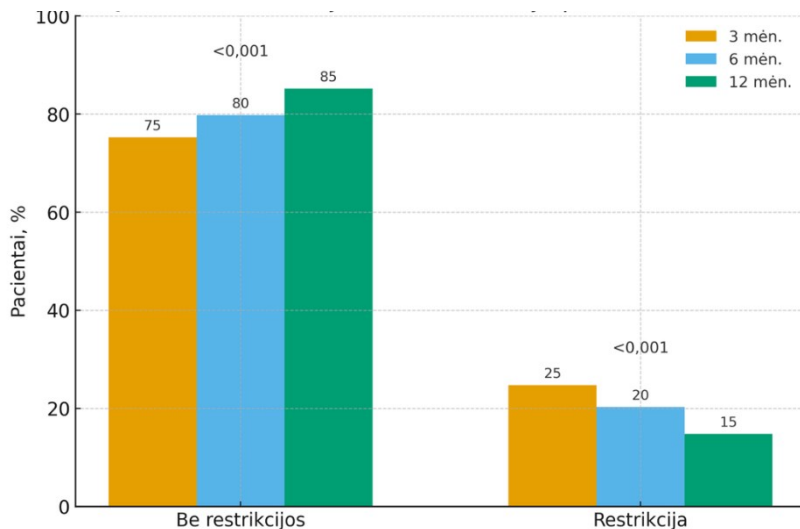
Plaučių funkcijos tyrimų rodiklių detali dinamika pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Plaučių funkcijos tyrimų rezultatai po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. nuo išrašymo, pateikiami kaip mediana (tarpkvartilinis rėžis, IQR)

Parametras	3 mėn.	6 mėn.	12 mėn.	p1	p2	p3
FVC, %	95 (85–106)	99,5 (89–111,75)	101 (88,5–112,5)	<0,001	<0,001	0,123
FEV1, %	96 (85,5–106)	99,5 (90,3–108,75)	103,0 (88,5–110,5)	0,005	0,002	0,032
FEV1/FVC	83 (80,5–86)	83 (78–85)	82 (79–85,5)	0,007	0,181	0,214
TLC, %	88 (76,5–100)	90 (81–104)	90 (80,5–102)	0,086	0,333	0,223
VC, %	96 (84–110)	102 (92–112,75)	103 (90,5–113)	<0,001	0,001	0,431
RV, %	76 (56,5–104,50)	79,5 (55,25–108,25)	75 (56,5–95,5)	0,664	0,593	0,127
DLCO, %	76 (64–84,5)	77 (68–86,75)	79 (71,5–84,5)	0,127	0,054	0,658

Skaičiavimams taikytas porinių imčių Wilcoxon Signed-Rank testas; FVC — forsuota gyvybinė plaučių talpa; FEV1 — forsuotas iškvėpimo tūris per 1-ąją sekundę; TLC — bendroji plaučių talpa; VC — gyvybinė plaučių talpa; RV — liekamasis tūris; DLCO — plaučių difuzinė geba; p1 — 3 ir 6 mėn. rezultatų palyginimas; p2 — 3 ir 12 mėn. rezultatų palyginimas; p3 — 6 ir 12 mėn. rezultatų palyginimas.

FEV1/FVC santykis stebėjimo laikotarpiu iš esmės nekito ir daugumos tiriamųjų buvo normos ribose. Tai rodo, kad bronchų obstrukcija šiai tiriamųjų grupei nebuvo būdinga. O restriktinis kvėpavimo funkcijos sutrikimo tipas po 3 mėn. nustatytas 24,71 % tiriamųjų; tačiau jo dažnis statistiškai reikšmingai mažėjo iki 20,24 % po 6 mėn. ir iki 14,8 % po 12 mėn. (1 pav.).



1 paveikslas. Pacientų, kuriems nustatytas restriktinis kvėpavimo funkcijos sutrikimo tipas, procentas bei šių pacientų pasiskirstymas po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn.

Radiologiniai plaučių pokyčiai

Plaučių KT tyrimas iš 85 tiriamųjų po 6 mėn. atliktas 76, o po 12 mėn. – 79 asmenims. Devyniems pacientams tyrimas buvo atliktas dėl kitų priežasčių iki 6-to mėn. vizito, ir, nesant klinikinio poreikio, nekartotas siekiant išvengti perteklinės radiacinės apšvitos. O atvykus vizitui po 12 mėn., 6 pacientams pakartotinis KT tyrimas atliktas nebuvo: 4 pacientai tyrimo atsisakė, o 2 pacientams tyrimas buvo atliktas tarpiniu laikotarpiu dėl kitų priežasčių.

Po 6 mėn. KT likę uždegiminiai pakitimai plaučiuose nustatyti 77,63 % tiriamųjų. Daugiausia pažeistos buvo apatinės plaučių skiltys: dešiniojo plaučio apatinė skiltis (RLL) – 73,68 %, kairiojo plaučio apatinė skiltis (LLL) – 69,74 % tiriamųjų. Uždegiminiai pakitimai nustatyti ir dešiniojo bei kairiojo plaučio viršutinėse skiltyse (RUL ir LUL), tik kiek mažiau – apie 64 % atvejų. Bendras KT uždegiminių pokyčių balas buvo – 8 (IQR 1–14).

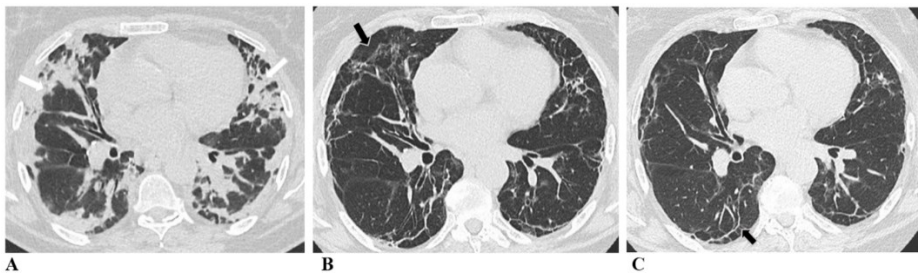
Po 12 mėn. KT likę uždegiminiai pakitimai nustatyti 69,62 % tiriamųjų: RLL – 64,56 %, RML – 48,10 %, RUL – 53,16 %, LLL – 60,76 %, LUL –

54,43 %. Bendras KT uždegiminių pokyčių balas siekė 6 (IQR 0–12) ir buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei po 6 mėn. ($p < 0,001$).

Fibroziniai / retikuliniai pakitimai po 6 mėn. nustatyti 82,89 % atvejų. Daugiausia pažeistos išliko apatinės plaučių skiltys: RLL – 75, LLL – 69,74; taip pat RUL – 64,47, LUL – 69,74 ir RML – 53,95 procentų. Bendras KT fibrozinių / retikulinių pokyčių balas buvo 6 (IQR 2–11).

Po 12 mėn. fibroziniai / retikuliniai pakitimai nustatyti 73,08 % pacientų: RLL – 66,67, RML – 51,28, RUL – 51,28, LLL – 61,54, LUL – 56,41 procento. Bendras KT fibrozinių / retikulinių pokyčių balas siekė 4,5 (IQR 0–10) ir buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei po 6 mėn. ($p < 0,001$).

Tipiniai radiologinių pokyčių pavyzdžiai pateikiami 2 paveiksle.



2 paveikslas. Pokovidinių plaučių pokyčių krūtinės ląstos KT dinamika:

(A) pradinė krūtinės ląstos KT: abipusiai daugybiniai konsolidacijos plotai, daugiausia subpleurinėse plaučių parenchimos srityse (baltos rodyklės).

(B) 6 mėn. kontrolinis KT tyrimas: buvusių konsolidacijų vietoje matomas pertvarėlių sustorėjimas ir parenchimos juostos su nežymiomis „matinio stiklo“ zonomis (juodos rodyklės).

(C) 12 mėn. kontrolinis KT tyrimas: „matinio stiklo“ zonos beveik visiškai rezorbavosi, išlieka subpleuralinės parenchiminės drūžės (juodos rodyklės).

Vertinant KT uždegiminius pokyčius balais nustatyta, kad po 6 mėn. ir 12 mėn. daugumos skilčių pažeidimas buvo nedidelis (1–2 balai), išskyrus dešiniojo plaučio apatinę skiltį (RLL). Šioje vietoje pažeidimai buvo vidutinio intensyvumo ir apėmė >25 % skilties 46,05 % pacientų po 6 mėn. ir 21,52 % po 12 mėn. Plaučių pažeidimo balai po 12 mėn., palyginti su 6 mėn., statistiškai reikšmingai sumažėjo dešiniojo plaučio viršutinėje (RUL), vidurinėje (RML) ir apatinėje (RLL) bei kairiojo plaučio apatinėje (LLL) skiltyse. KT fibrozinių / retikulinių pokyčių balai buvo išreikšti tiek dešiniojo plaučio viršutinėje (RUL) ir apatinėje (RLL) skiltyse, tiek kairiojo plaučio viršutinėje (LUL) ir apatinėje (LLL) skiltyse, tačiau dinamikoje nuo 6 mėn. iki 12 mėn. taip pat sumažėjo (2 lentelė).

2 lentelė. KT metu nustatyti plaučių pokyčiai balais po 6 ir 12 mėn. pagal plaučių skiltį, vidurkis \pm SD

Plaučio skiltis	Uždegiminiai pokyčiai – 6 mėn.	Uždegiminiai pokyčiai – 12 mėn.	<i>p</i> reikšmė	Fibrotiniai / retikuliniai pokyčiai – 6 mėn.	Fibrotiniai / retikuliniai pokyčiai – 12 mėn.	<i>p</i> reikšmė
RUL	1,59 \pm 1,60	1,32 \pm 1,54	0,004	1,26 \pm 1,22	1,01 \pm 1,21	0,004
LUL	1,42 \pm 1,46	1,30 \pm 1,48	0,132	1,14 \pm 1,02	0,94 \pm 1,01	0,005
LLL	1,38 \pm 1,58	1,14 \pm 1,47	0,005	1,00 \pm 1,18	0,90 \pm 1,14	0,157
RML	1,96 \pm 1,79	1,56 \pm 1,62	<0,001	1,63 \pm 1,53	1,45 \pm 1,50	0,016
RLL	2,17 \pm 1,68	1,78 \pm 1,64	<0,001	1,76 \pm 1,43	1,58 \pm 1,45	0,012

Skaičiavimams taikytas porinių imčių Vilkoksono testas.

Santrumpos: RUL – dešiniojo plaučio viršutinė skiltis; RML – dešiniojo plaučio vidurinė skiltis; RLL – dešiniojo plaučio apatinė skiltis; LUL – kairiojo plaučio viršutinė skiltis; LLL – kairiojo plaučio apatinė skiltis.

Imunologiniai tyrimai

Ne visiems pacientams stebėjimo eigoje pavyko atlikti kraujo tyrimus, dažniausiai dėl techninių kliūčių arba paciento nenuvykimo į laboratoriją paskirtu laiku.

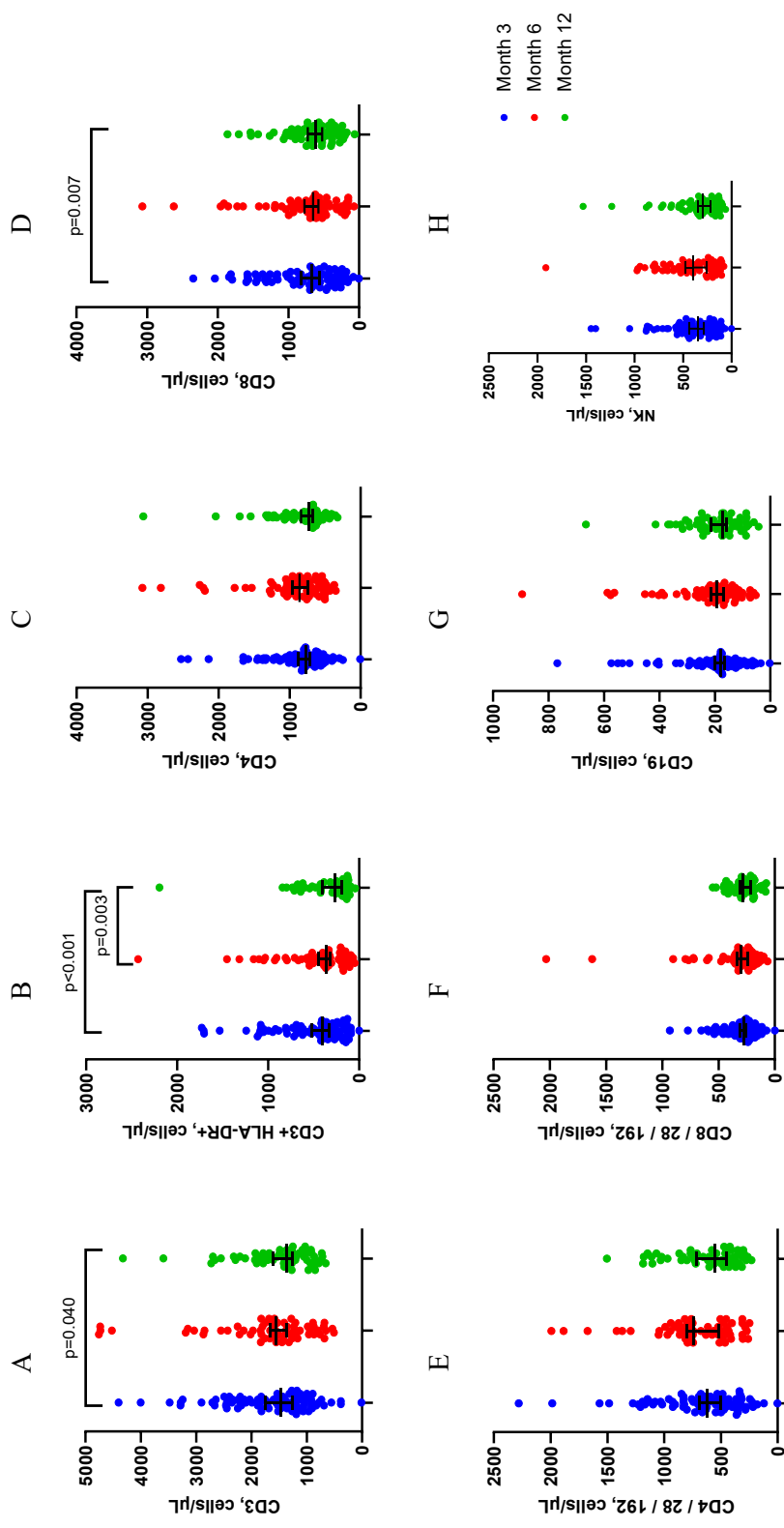
Leukocitų (WBC), limfocitų ir limfocitų subpopuliacijų skaičiavimai buvo atlikti 84 pacientams po 3 mėn., 65 pacientams po 6 mėn. ir 59 pacientams po 12 mėn. CD4+/28+/192+ skaičiavimai atlikti 81 pacientui po 3 mėn., 59 pacientams po 6 mėn. ir 55 pacientams po 12 mėn., o CD8+/28+/192+ – atitinkamai 81, 60 ir 55 pacientams.

WBC skaičius tarp 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. laikotarpių reikšmingai nekito, tačiau po 12 mėn., palyginti su 3 mėn. po COVID-19, nustatytas statistiškai reikšmingas limfocitų skaičiaus, CD3+ ląstelių ir CD8+ ląstelių sumažėjimas. Be to, CD3HLA-DR+ ląstelių skaičius 12 mėn. buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei 3-čią ir 6-tą stebėjimo mėn. (3 lentelė, 3 pav.).

3 lentelė. Leukocitų (WBC), limfocitų ir limfocitų subpopuliacijų skaičius po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. nuo išrašymo; pateikiamas kaip absoliutus skaičius/mm³ (tarpkvartilinis režis – IQR).

Parametras	3 mėn.	6 mėn.	12 mėn.	p1	p2	p3
WBC	6100	6000	6000	0,871	0,613	0,527
Limfocitai	207736,5 (29,25–43,75)	210734 (27–41,5)	184533 (26–40,25)	0,264	0,034	0,598
CD19+	180,158,5 (6–11)	193,929 (7–12)	174,429 (6–12,3)	0,392	0,291	0,267
CD4+	778,9538 (31,25–44)	862,8440 (33–44,5)	729,2840 (35–46)	0,909	0,284	0,413
CD8+	665,2031 (23,25–40,75)	653,1730 (21–38,5)	618,6429 (22–39)	0,487	0,007	0,174
CD3+	1465,9370 (65–76,5)	1555,272 (64,5–75)	1361,672 (66–78)	0,774	0,040	0,163
NK	344,7616 (11–24,5)	397,6016 (11–23,75)	300,7214 (10–22)	0,466	0,108	0,460
CD3HLA-DR+	403,6220,5 (14–26,75)	367,5417 (12–22,5)	265,2715 (10–22)	0,070	<0,001	0,003
CD4+/28+/192+	625,2427,7 (22–35,1)	745,1828,9 (23,5–38)	550,3727,98 (22,5–35,12)	0,927	0,103	0,195
CD8+/28+/192+	276,6413,2 (9,55–17,75)	297,6213,55 (10,38–16,97)	280,2913,70 (9,90–17,3)	0,775	0,353	0,433

Skaičiavimams taikytas porinių imčių Vilkoksono testas; p1 – 3 ir 6 mėn. rezultatų palyginimas; p2 – 3 ir 12 mėn. rezultatų palyginimas; p3 – 6 ir 12 mėn. rezultatų palyginimas.



3 paveikslas. Tiriamųjų limfocitų subpopuliacijų koncentracijos: CD3+ (A), CD3+HLA-DR+ (B), CD4+ (C), CD8+ (D), CD4+/28+/192+ (E), CD8+/28+/192+ (F), CD19+ (G) ir NK (H) po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. nuo išrašymo.

Plaučių funkcijos tyrimų, radiologinių radinių ir imunologinių žymenų sąsajos

Pacientams, kuriems nustatytas restriktinis plaučių funkcijos sutrikimo tipas, KT uždegiminių ir fibrozinų / retikulinių pokyčių balai ūminės COVID-19 fazės metu ir po 6 mėn. bei 12 mėn. nuo išrašymo buvo didesni, palyginti su pacientais be restrikcijos, nors skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (4 lentelė).

4 lentelė. KT pokyčiai balais po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. po COVID-19 ligos, grupuoti pagal restriktinį plaučių funkcijos pažeidimo tipą; mediana (IQR)

KT pokyčių sunkumo balas	Restrikcija	Be restrikcijos	p
COVID-19 ūminė liga			
Bendras balas po 3 mėn.	17 (12–21)	15 (8,5–19)	0,140
6 mėn.			
Uždegiminiai pokyčiai po 6 mėn.	10,5 (3,25–18,75)	7 (0,25–13)	0,129
Fibroziniai / retikuliniai pokyčiai po 6 mėn.	9,5 (4–12,5)	5 (1,25–11)	0,090
12 mėn.			
Uždegiminiai pokyčiai po 12 mėn.	10 (1–15)	4 (0–11)	0,211
Fibroziniai / retikuliniai pokyčiai po 12 mėn.	11 (3–13)	4 (0–10)	0,203

Skaiciavimams naudotas Mano–Whitnio testas

Po 6 mėn. restriktinį plaučių funkcijos sutrikimo tipą turėjusių pacientų CD19+ ląstelių skaičius buvo didesnis nei be restrikcijos (259,90 ląst./mm³ vs. 171,12 ląst./mm³; p = 0,025). Panašiai ir po 12 mėn.: restriktinį tipą turėjusių pacientų CD19+ buvo daugiau nei tų, kuriems restrikcijos nebuvo (279,12 ląst./mm³ vs. 173,74 ląst./mm³; p = 0,042).

Sąsajoms tarp plaučių funkcijos rodiklių ir imuninės sistemos subpopuliacijų įvertinti taikyta daugiakintamė tiesinė regresija. Po 3 mėn. didesnės CD8+/28+/192+ reikšmės siejosi su nežymiai blogesniu kvėpavimo takų obstrukciją atspindinčiu FEV1/FVC santykiu: kiekvienam CD8+/28+/192+ padidėjimui $1 \times 10^9/L$ FEV1/FVC santykis mažėjo 0,01. Didesnės CD4+/28+/192+ reikšmės buvo susijusios su plaučių funkcijos blogėjimu atokiuoju laikotarpiu – mažesne TLC po 6 mėn. ir mažesnėmis FVC, FEV1 bei VC reikšmėmis po 12 mėn. Tuo tarpu didesnės CD8+/28+/192+ reikšmės 12 mėn. laiko taške siejosi su geresne plaučių funkcija (didesnėmis FVC, FEV1 ir VC reikšmėmis). Be to, didesnės

CD3HLA-DR+ (aktyvuotų T limfocitų) reikšmės neigiamai koreliavo su FEV1 ir VC po 12 mėn., tai rodo mažesnę plaučių talpą (5 lentelė).

5 lentelė. Plaučių funkcijos tyrimų, radiologinių pokyčių ir imunologinių žymenų sąsajos tiriamiesiems, praėjus 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. po COVID-19 ligos

Parametras	Predikcinis rodiklis	β (95 % PI)	p
3 mėn.			
FEV1/FVC	CD8+/28+/192+	-0,01 (-0,02 – -0,001)	0,035
DLCO	Limfocitai	0,06 (0,02 – 0,11)	0,008
	NK	-0,06 (-0,10 – -0,01)	0,021
	Moteriškoji lytis	-8,46 (-15,33 – -1,59)	0,016
6 mėn.			
TLC	CD4+/28+/192+	-0,02 (-0,05 – -0,004)	0,020
DLCO	Amžius	-0,67 (-1,14 – -0,19)	0,007
	Moteriškoji lytis	-10,23 (-18,86 – -1,61)	0,021
12 mėn.			
FVC	CD4+/28+/192+	-0,07 (-0,10 – -0,04)	0,001
	CD8+/28+/192+	0,10 (0,04 – 0,16)	0,002
FEV1	CD3HLA-DR+	-0,04 (-0,08 – -0,004)	0,031
	CD4+/28+/192+	-0,06 (-0,09 – -0,03)	0,001
	CD8+/28+/192+	0,08 (0,01 – 0,15)	0,023
TLC	CD8+/28+/192+	0,08 (0,02 – 0,14)	0,015
VC	CD3HLA-DR+	-0,04 (-0,07 – -0,004)	0,028
	CD4+/28+/192+	-0,06 (-0,09 – -0,04)	<0,001
	CD8+/28+/192+	0,10 (0,04 – 0,16)	0,002
RV	CD8+	0,20 (0,03 – 0,36)	0,024
DLCO	Moteriškoji lytis	-10,16 (-18,45 – -1,87)	0,017
Uždegiminiai pokyčiai (KT)	Amžius	0,22 (0,01 – 0,43)	0,038
Fibroziniai / retikuliniai pokyčiai (KT)	Amžius	0,18 (0,01 – 0,35)	0,044

Skaičiavimams taikyta daugiamatė tiesinė regresija; lentelėje pateiktos tik statistiškai reikšmingos sąsajos.

Moteriškoji lytis buvo susijusi su mažesnėmis DLCO reikšmėmis po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn., o tai rodo, kad moterims plaučių funkcijos (difuzinės gebos) atsistatymas vyko lėčiau.

Vertinant amžiaus įtaką, nustatyta, kad didesni uždegiminių ir retikulinių / fibroziinių plaučių pokyčių KT balai po 12 mėn. buvo statistiškai reikšmingai susiję su vyresniu amžiumi (5 lentelė).

Restrikinio plaučių funkcijos pažeidimo rizika po 12 mėn. siejosi su mažesniu limfocitų skaičiumi (OR 0,99; 95 % PI 0,98–1,00; $p = 0,017$), didesniu CD19+ ląstelių skaičiumi (OR 1,02; 95 % PI 1,00–1,03) ir didesniu CD4+ ląstelių skaičiumi (OR 1,01; 95 % PI 1,00–1,02).

Pacientai, kuriems KT išliko uždegiminių pakitimų, turėjo mažesni CD3HLA-DR+ ląstelių skaičių nei tie, kuriems uždegiminių pakitimų nebuvo, tiek po 6 mėn., tiek po 12 mėn. Po 6 mėn. CD3HLA-DR+ skaičius buvo 367,54 vs. 606,06 ($p = 0,048$), procentinė dalis – 17 % vs. 24 % ($p = 0,014$). Po 12 mėn. CD3HLA-DR+ skaičius buvo 261,14 vs. 539,15 ($p = 0,021$), procentinė dalis – 14 % vs. 19,5 % ($p = 0,024$).

5.2. Antrosios tiriamosios grupės rezultatai

Iš 100 į antrąją tiriamąją grupę įtrauktų pacientų 93 pacientai atvyko visiems trims numatytiems vizitams ir buvo įtraukti į galutinę analizę. Analizuojamąją grupę sudarė 50 moterų (53,8 %) ir 43 vyrai (46,2 %); amžiaus mediana – 59 metai (IQR 51–64,5). Gretutinių ligų nustatyta 59 pacientams (63,4 %). Dauguma tyrimo dalyvių turėjo antsvorį arba buvo nutukę (91,4 %).

Nė vienas tiriamųjų prieš ūminę ligą ir per visą stebėjimo laikotarpį nebuvo skiepytas dėl SARS-CoV-2.

Vertinant ligos sunkumą: 17 tiriamųjų (18,3 %) buvo persirgę vidutinio sunkumo, 32 (34,4 %) – sunkia, o 44 (47,3 %) – kritine COVID-19 ligos forma.

Gydymo reanimacijos-intensyviosios terapijos skyriuje (RITS) ūminės ligos metu prirėkė 43 pacientams (46,2 %), iš kurių 7 (7,5 %) taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija. Vidutinė gydymo RITS trukmė – 12 dienų (IQR 8–16). Gydymosi stacionare laikotarpiu komplikacijos buvo dažnos, jos nustatytos 34 pacientams (36,6 %).

Nė visiems pacientams stebėjimo eigoje pavyko atlikti kraujo tyrimus (dažniausiai dėl techninių kliūčių arba paciento neatvykimo į laboratoriją numatytu laiku), dėl to tikslus visų laboratorijoje tirtų mėginių skaičius nurodytas detalizuojant konkrečius rezultatus.

Simptomų dinamika stebėjimo periode

Po 3 mėn. dauguma pacientų kaip labiausiai trikdančius įprastą gyvenimą simptomus nurodė nuovargį (70,9 %), dusulį (81,7 %) ir sumažėjusią fizinio

krūvio toleranciją (71,0 %). Nusiskundimų dažnis per 12 mėn. labai sumažėjo: nuovargis – iki 24,7 %, dusulys – iki 25,8 %, sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija – iki 24,7 % (visais atvejais $p < 0,001$).

Kiti simptomai, tokie kaip kaulų / raumenų / sąnarių skausmas, kardiologiniai nusiskundimai, nemiga, nerimas bei kognityvinė disfunkcija ar atminties sutrikimai, buvo retesni. Iš šių simptomų statistiškai reikšmingas pokytis laikui bėgant nustatytas tik kardiologinių nusiskundimų – jų paplitimas sumažėjo nuo 11,8 % tiriamųjų po 3 mėn. iki 2,2 % po 6 mėn. ($p = 0,004$; 6 lentelė).

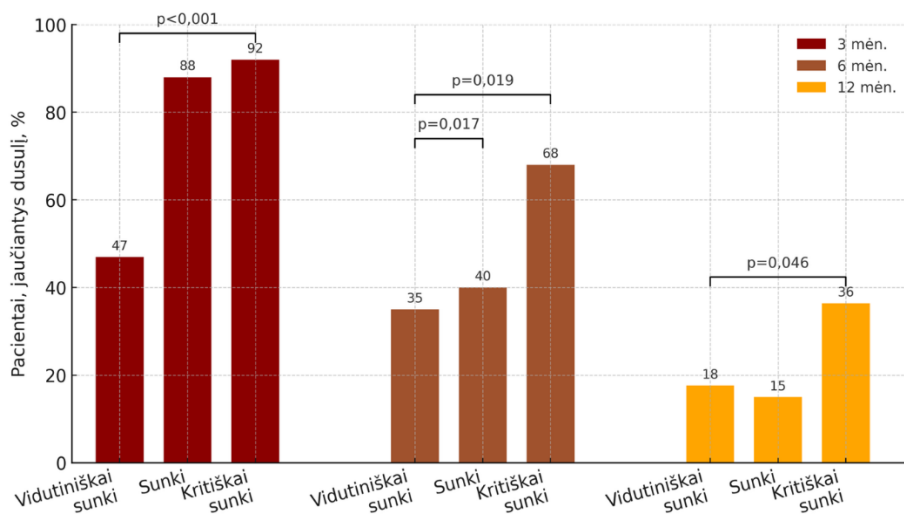
6 lentelė. Pokovidinių simptomų dinamika po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. nuo išrašymo, N (%)

Pokovodinis simptomas	Po 3 mėn.	Po 6 mėn.	Po 12 mėn.	3 vs 6 mėn.	3 vs 12 mėn.	6 vs 12 mėn.
Nuovargis	66 (70,97)	37 (39,78)	23 (24,73)	<0,001	<0,001	0,001
Dusulys	76 (81,72)	49 (52,69)	24 (25,81)	<0,001	<0,001	<0,001
Sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija	66 (70,97)	47 (50,54)	23 (24,73)	0,001	<0,001	<0,001
Raumenų, sąnarių skausmas	19 (20,43)	12 (12,90)	14 (15,05)	0,092	0,424	0,824
Kardiologiniai simptomai	11 (11,83)	2 (2,15)	3 (3,23)	0,004	0,057	1,000
Nemiga ir nerimas	11 (11,83)	9 (9,68)	9 (9,68)	0,791	0,815	1,000
Kognityvinės funkcijos ir atminties sutikimas	9 (9,68)	10 (10,75)	7 (7,53)	1,000	0,754	0,453
Kiti simptomai	33 (35,48)	21 (22,58)	15 (16,13)	0,043	0,002	0,180

Simptomams palyginti tarp vizitų naudotas McNemar'o testas

Simptomų išlikimą statistiškai reikšmingai lėmė ūminės ligos sunkumas. Praėjus 12 mėn., dusulys buvo nustatytas 36,4 % pacientų, persirgusių kritiškai sunkia COVID-19 ligos forma, palyginti su 17,6 % pacientų, persirgusių vidutinio sunkumo liga ($p = 0,025$; 4 pav.). Panaši tendencija

matoma ir vertinant sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją – atitinkamai 34,1 % ir 5,9 % tiriamųjų.



4 paveikslas. Dusulio pasireiškimas po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. nuo paciento išrašymo iš stacionaro, suskirstytas pagal pradinį COVID-19 sunkumą (vidutiniškai sunki, sunki, kritiškai sunki liga)

Imuninės sistemos atsistatymas

Ląstelinis imunitetas

Bendras limfocitų skaičius per visą stebėjimo laikotarpį išliko normos ribose. Vis dėlto imuninės aktyvacijos žymenys kito dinamiškai: aktyvuoti T limfocitai (CD3⁺HLA-DR⁺) sumažėjo nuo 20 % po 3 mėn. iki 13 % po 12 mėn. (p < 0,001), taip pat statistiškai reikšmingai mažėjo ir CD3⁺CD8⁺ T limfocitų koncentracija (632 vs. 572 ląst./mm³, p = 0,020). CD4/CD8 santykis rodė laipsnišką didėjimo tendenciją, leidžiančią manyti apie imuninės homeostazės atsistatymą.

Priešingai, tiriamosios grupės NK ląstelių ir B limfocitų rodikliai išliko stabilūs, tačiau dalies pacientų (~20 %) visų vizitų metu fiksuotas sumažėjęs NK ląstelių skaičius (7 lentelė). Aktyvuotų T limfocitų CD3⁺HLA-DR⁺ skaičius taip pat mažėjo.

7 lentelė. Limfocitų populiacijos, nustatytos po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. po ūminės COVID-19 ligos, absoliučiais skaičiais.

Rodiklis	N	Absoliutus skaičius (Mediana, IQR), ląst./mm ³	Procentinė dalis (Mediana, IQR)
3 mėnesiai			
Limfocitai	93	2 079 (1 636- 2 788)	36 (30–45) a
CD3 ⁺	88	1 462 (1 145- 2 171,50) a	72 (68–77,75) a,b
CD3 ⁺ CD4 ⁺	93	818 (643–1082,50)	39 (33–47)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	93	632 (389,5–984,50) b	31 (21–39,5) a,b
CD4/CD8	92	1,2 (0,85–2,20)	
NK	93	325 (194,50–506,50)	16 (10–21,5)
CD19 ⁺	93	184 (135–255,50)	8 (6–11)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	88	413 (242,75–689,25) a,b	20 (14–26,75) a,b
6 mėnesiai			
Limfocitai	93	2 014 (1 682,50–2 518)	34 (27–42) a
CD3 ⁺	92	1 438 (1 090,75–1 884,50) a	71 (65–75,75) a
CD3 ⁺ CD4 ⁺	92	791,50 (598,25–1 029,25)	39,50 (34–43,50)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	93	619 (430–928,50) c	31 (21–40) a,c
CD4/CD8	93	1,30 (0,95–2,30)	
NK	93	320 (184–499)	17 (11–23,25)
CD19 ⁺	93	172 (124,50–247,50)	9,67 (6,70–12)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	92	337,50 (192–530) a,c	16 (12–22) a,c
12 mėnesių			
Limfocitai	85	2 016 (1 565–2 530,5)	34,80 (29–42)
CD3 ⁺	84	1 415,5 (1 025,75–1 926)	72 (65–78) b
CD3 ⁺ CD4 ⁺	85	778 (623–1 054,50)	40 (35,5–46)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	85	572 (405–891) b,c	29 (22–39) b,c
CD4/CD8	85	1,26 (0,92–2,25)	
NK	85	321 (174,50–543)	15 (10,65–23,45)
CD19 ⁺	85	177 (131,50–248,50)	9 (6,25–12)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	82	285 (162,25–456) b,c	13 (9,98–20) b,c

a – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 6 mėnesių

b – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 12 mėnesių

c – $p < 0,05$ palyginimui tarp 6 ir 12 mėnesių

Palyginimo per tam tikrą laiką skaičiavimams naudotas Vilkoksono testas.

Komplemento ir imunoglobulinų pokyčiai

Ryškiausias šio tyrimo radinys buvo nuoseklus komplemento C3c koncentracijos didėjimas per visą 12 mėn. stebėjimo laikotarpį, paradoksaliai vykęs kartu su klinikinių simptomų mažėjimu. C3c koncentracija padidėjo nuo 1,23 g/l po 3 mėn. iki 1,35 g/l po 12 mėn. (+10 %, $p < 0,001$), tuo tarpu

komplemento C4 koncentracija rodė tik nedidelius ir trumpalaikius svyravimus.

Taip pat netikėtas radinys buvo reikšmingas ir nuoseklus imunoglobulino A (IgA) koncentracijos didėjimas: nuo 2,06 g/l (IQR 1,53–2,67) po 3 mėn. iki 2,42 g/l (IQR 1,81–3,74) po 6 mėn. ($p < 0,001$), o po 12 mėn. – iki 2,72 g/l (IQR 1,82–3,35; $p = 0,003$ lyginant su 3 mėn.). Toks laipsniškas IgA koncentracijos augimas rodo užsitęsusią gleivinės imuninės sistemos aktyvaciją. Priešingai, IgM koncentracija laikui bėgant mažėjo, o IgG ir IgE išliko stabilios.

Detali komplemento komponentų ir imunoglobulinų koncentracijos dinamika pateikiama 8 lentelėje.

8 lentelė. Komplemento (C3c, C4) ir imunoglobulinų (IgA, IgG, IgM, IgE) koncentracijos po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. po stacionarinio gydymo

Rodiklis	3 mėnesiai	6 mėnesiai	12 mėnesių
C4, g/L	0,25 (0,22–0,29) a	0,26 (0,19–0,29) a	0,24 (0,20–0,30)
C3c, g/L	1,23 (1,10–1,39) a,b	1,30 (1,05–1,39) a,c	1,35 (1,17–1,51) b,c
IgA, g/L	2,06 (1,53–2,67) a,b	2,42 (1,81–3,74) a	2,72 (1,82–3,35) b
IgG, g/L	11,14 (9,54–12,39)	11,16 (9,98–12,94)	11,72 (10,11–12,49)
IgM, g/L	0,92 (0,61–1,35)	0,77 (0,47–1,34)	0,69 (0,44–1,37)
IgE, g/L	20,50 (12,50–52,80)	21,90 (13,80–112,60)	22,10 (10,05–167,90)

a – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 6 mėnesių

b – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 12 mėnesių

c – $p < 0,05$ palyginimui tarp 6 ir 12 mėnesių

Palyginimo per tam tikrą laiką skaičiavimams naudotas Vilkoksono testas.

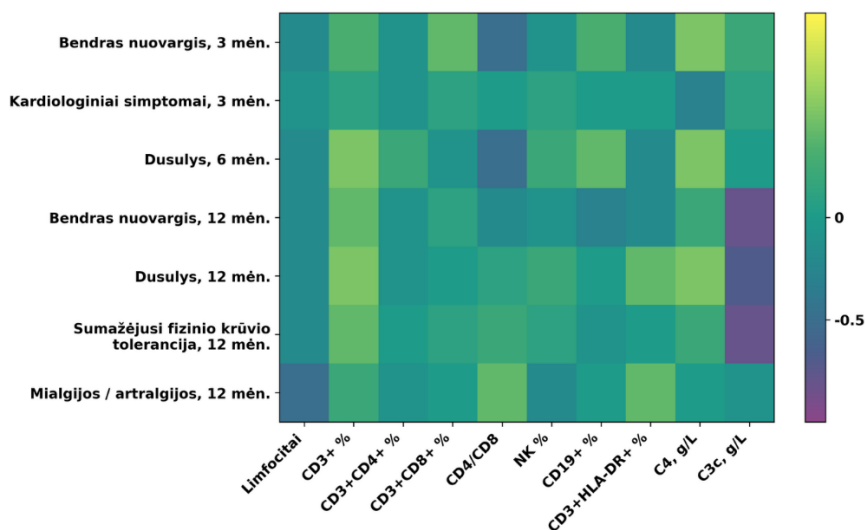
Klinikinės ir imunologinės sąsajos

Nustatytos kelios statistiškai reikšmingos imuninės sistemos parametrų ir išliekančių pokovidinių simptomų sąsajos, leidžiančios numanyti galimą imuninės disfunkcijos ir simptomų persistavimo priklausomybę.

Tiriamosios žvalgomosios (angl. *exploratory*) analizės parodė, kad nuovargis (3 mėn.) buvo susijęs su mažesniu NK ląstelių skaičiumi (293 vs. 478 ląst./mm³; $p = 0,005$) ir didesne CD3⁺ T ląstelių procentine dalimi (72 % vs. 68 %; $p = 0,029$). Dusulys (6 mėn.) siejosi su mažesniu NK ląstelių skaičiumi (240 vs. 426 ląst./mm³; $p = 0,006$) ir didesne CD3⁺CD4⁺ T ląstelių procentine dalimi (40 % vs. 38 %; $p = 0,045$). Raumenų / sąnarių skausmai (12 mėn.) susiję su mažesniu limfocitų, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ ir CD19⁺ ląstelių skaičiumi. Kardiologiniai simptomai (3 mėn.) – su didesne C3c koncentracija (1,37 vs. 1,20 g/l; $p = 0,026$). Įdomu tai, kad po 12 mėn. pacientų, nurodžiusių esant nuovargį ir sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją, C3c koncentracija

buvo mažesnė nei neturėjusių šių simptomų, kas rodo sudėtingą komplemento sistemos vaidmenį pokovidinio sindromo kontekste. Gauti rezultatai vizualiai pateikiami 5 pav.

Apibendrinant reikia pažymėti, nors ribotas imties dydis neleido atlikti formalių koreliacijų analizės, lyginamoji tyrimo analizė parodė, kad pacientai, kuriems po 12 mėn. išliko nuovargis ir dusulys, turėjo didesnę aktyvuotų T ląstelių ($CD3^+HLA-DR^+$) skaičių, šiek tiek padidėjusią C3c koncentraciją ir mažesnę $CD3^+CD8^+$ T ląstelių skaičių, palyginti su visiškai pasveikusiais asmenimis. Šios preliminarios tendencijos leidžia manyti, kad išliekanti imuninės sistemos aktyvacija gali būti užsitęsusių pokovidinių simptomų pagrindas, todėl būtini tolesni didesnių kohortų tyrimai.



5 paveikslas. Tiriamoji analizė: Imuninių žymenų efekto dydžių žemėlapis (angl. *heat-map*) pagal simptomus kiekvieno tyrimo metu

Sąsajos su ūminės COVID-19 ligos sunkumu

Analizuojant imuninės sistemos atsistatymą pagal pradinės ligos sunkumą, išryškėjo skirtingi eigos modeliai. Kritinės eigos pacientams nustatytas lėtesnis aktyvuotų T ląstelių ($CD3^+HLA-DR^+$) mažėjimas ir ilgiau trunkanti tiek $CD3^+CD4^+$, tiek $CD3^+CD8^+$ T ląstelių supresija, palyginti su vidutinio sunkumo ar sunkios eigos atvejais. Išsamūs limfocitų subpopuliacijų pokyčiai, suskirstyti pagal ligos sunkumą, pateikiami 1–3 prieduose.

Suskirsčius imuninius rodiklius pagal pradinį ligos sunkumą (9 lentelė), pacientams po kritinės COVID-19 eigos visų vizitų metu išliko reikšmingai didesnis IgM lygis, palyginti su sunkios eigos grupe: po 3 mėn. (1,01 vs. 0,75

g/l; $p = 0,033$), po 6 mėn. (0,96 vs. 0,60 g/l; $p = 0,040$) ir po 12 mėn. (0,92 vs. 0,45 g/l; $p = 0,044$). Be to, po 3 mėn. kritinės ligos eigos grupėje buvo didesnis ir IgG lygis (11,67 vs. 10,27 g/l; $p = 0,031$). O komplemento C3c koncentracija didėjo visose sunkumo grupėse, tačiau šis didėjimas buvo ryškesnis sirgusiųjų sunkia ir kritine COVID-19 ligos forma grupėse.

1 priedas. Limfocitų populiacijos absoliučiais skaičiais ir procentais vidutinio sunkumo COVID-19 liga persirgusiųjų grupėje 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. po ligos

Rodiklis	N	Absoliutus skaičius (Mediana, IQR), ląst./mm ³	Procentai (Mediana, IQR)
3 mėnesiai			
Limfocitai	17	1 938 (1 578,50–2 305)	35 (30,50–41)
CD3 ⁺	16	1 304,50 (1 149,75–1 604,50)	70 (66,50–75)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	17	765 (674–965)	48 (32,50–53) a
CD3 ⁺ CD8 ⁺	17	515 (313–713,50)	23 (17–35)
CD4/CD8	17	2,30 (0,85–3,70) a	
NK	17	291 (142,50–351,50)	14 (8,50–18) a,b
CD19 ⁺	17	230 (138,50–286)	12 (6,50–14,50)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	16	190,50 (126–447,50)	10 (7,50–19,50)
6 mėnesiai			
Limfocitai	17	1 692 (1 500–2 204)	32 (28–37,50)
CD3 ⁺	17	1 240 (918,50–1 552)	72 (65–72,65)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	16	724,50 (465,75–1 084)	41 (31,50–51,50) a
CD3 ⁺ CD8 ⁺	17	468 (308–645)	23 (19–38,50) c
CD4/CD8	17	1,40 (0,86–2,55) a	
NK	17	264 (185–413)	13,40 (12–19,50) a
CD19 ⁺	17	164 (138,50–286,50)	11 (8,35–13,70)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	17	193 (147–352,50)	13 (8,85–20) c
12 mėnesių			
Limfocitai	15	1 845 (1 540–2 485)	32 (28–39)
CD3 ⁺	14	1 296 (1 071,50–1 785,25)	70,50 (63,50–75,25)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	15	875 (444–1 093)	45 (34–51)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	15	513 (332–777)	24 (18–37) c
CD4/CD8	15	2,10 (0,87–3,10)	
NK	15	294 (185–348)	14 (10,30–21) b
CD19 ⁺	15	211 (137–341)	11 (8,80–15)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	14	210,50 (125–351,25)	9,45 (6,83–16,25) c

a – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 6 mėnesių

b – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 12 mėnesių

c – $p < 0,05$ palyginimui tarp 6 ir 12 mėnesių

Palyginimo per tam tikrą laiką skaičiavimams naudotas Vilkssono testas.

2 priedas. Limfocitų populiacijos absoliučiais skaičiais ir procentais sunkia COVID-19 liga persirgusiųjų grupėje 3, 6 ir 12 mėn. po ligos

Rodiklis	N	Absoliutus skaičius (Mediana, IQR), ląst./mm ³	Procentai (Mediana, IQR)
3 mėnesiai			
Limfocitai	32	2 142 (1 551,75–2 921,75)	36,50 (28,25–45)
CD3 ⁺	30	1 602 (1 009–2 223,50)	71 (67,25–78,25) a
CD3 ⁺ CD4 ⁺	32	829 (642–1 204)	40 (33–48,50)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	32	688,50 (309–1 187)	31 (23–39,25)
CD4/CD8	32	1,25 (0,92–2,18)	
NK	32	341,50 (188,50–495,25)	16 (10,25–24,25)
CD19 ⁺	32	182,50 (127,50–253,25)	8 (6–10,75)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	30	449 (201,75–686)	20,50 (11–28,50) b
6 mėnesiai			
Limfocitai	32	2 106,50 (1 618,50–2 898)	34 (26,25–42,75)
CD3 ⁺	32	1 566,50 (977,25–2 049,75)	70 (60,50–77) a
CD3 ⁺ CD4 ⁺	32	836 (588,25–1 074)	39,50 (34,25–42,75)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	32	692 (438,25–968,25)	31 (19,50–40)
CD4/CD8	32	1,23 (0,94–2,30)	
NK	32	418 (198,75–618,50)	19 (9,75–27)
CD19 ⁺	32	171,50 (112,50–248)	8,50 (6,10–10,75)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	32	393 (197,25–586,25)	16 (12,48–25) c
12 mėnesių			
Limfocitai	30	2 272 (1 625,50–2 958,75)	35,30 (31,50–45,25)
CD3 ⁺	30	1 488,50 (984–2 236)	71 (59,50–79,25)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	30	795 (622,50–1 076,25)	38 (32,75–45,25)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	30	622 (369,75–1 103,50)	29 (21,50–41,25)
CD4/CD8	30	1,20 (0,88–2,35)	
NK	30	400,50 (182,50–663,25)	17,50 (10,60–27,25)
CD19 ⁺	30	175 (120–269,50)	8 (6,38–11,25)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	29	338 (187–665,50)	14 (10–21,50) b,c

a – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 6 mėnesių

b – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 12 mėnesių

c – $p < 0,05$ palyginimui tarp 6 ir 12 mėnesių

Palyginimo per tam tikrą laiką skaičiavimams naudotas Vilkoksono testas

3 priedas. Limfocitų populiacijos absoliučiais skaičiais ir procentais kritiškai sunkia COVID-19 liga persirgusiųjų grupėje 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. po ligos

Rodiklis	N	Absolūtus skaičius (Mediana, IQR), ląst./mm ³	Procentai (Mediana, IQR)
3 mėnesiai			
Limfocitai	44	2 320 (1 723,50–2 934,25)	37 (30,25–45,50)
CD3 ⁺	42	1 607,50 (1 177,25–2 251,25) a,b	72 (67,75–78) a,b
CD3 ⁺ CD4 ⁺	44	812 (617–1 088,75)	38 (32,25–43) a,b
CD3 ⁺ CD8 ⁺	44	697,50 (427,25–1 157,75) a,b	33,50 (24,25–40,75) a,b
CD4/CD8	43	1,10 (0,80–1,70) a,b	
NK	44	348 (205,25–560,50) a,b	16,50 (10,48–23)
CD19 ⁺	44	181,50 (134–232,75)	8 (6,25–10,75) b
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	42	491,50 (301–796,50) a,b	22 (18,75–26) a,b
6 mėnesiai			
Limfocitai	44	1 980,50 (1 751,25–2 765,75)	36,50 (27,50–42,75)
CD3 ⁺	43	1 428 (1 168–1 975) a	72 (66–78) a
CD3 ⁺ CD4 ⁺	44	809,50 (644–983,25)	38,50 (34,25–43) a
CD3 ⁺ CD8 ⁺	44	589,50 (451,50–955,50) a	31 (25,25–40) a
CD4/CD8	44	1,26 (0,99–1,70) a	
NK	44	311 (162,25–495,25) a	15,50 (9,40–22,50)
CD19 ⁺	44	196,50 (118–240,75)	9,50 (6,25–11,75)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	43	344 (212–530) a	17 (12–22) a,c
12 mėnesių			
Limfocitai	40	2 058 (1 506,75–2 458,25)	35 (26–42)
CD3 ⁺	40	1 385 (1 061,25–1 835) b	73 (65–78) b
CD3 ⁺ CD4 ⁺	40	711,50 (627,50–954,75)	39,50 (36–45) b
CD3 ⁺ CD8 ⁺	40	604,50 (458,75–861,75) b	29,50 (25,25–39) b
CD4/CD8	40	1,23 (0,94–1,64) b	
NK	40	306,50 (160,25–444) b	14 (10,25–21,55)
CD19 ⁺	40	176,50 (128–241,25)	8,50 (6–12) b
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	39	282 (172–450) b	14 (12–19) b,c

a – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 6 mėnesių

b – $p < 0,05$ palyginimui tarp 3 ir 12 mėnesių

c – $p < 0,05$ palyginimui tarp 6 ir 12 mėnesių

Palyginimo per tam tikrą laiką skaičiavimams naudotas Vilkoksono testas.

9 lentelė. Komplemento ir imunoglobulinų koncentracijos pagal ligos sunkumą (vidutiniškai sunki, sunki, kritiškai sunki COVID-19 liga) po 3 mėn., 6, mėn. ir 12 mėnesių

Rodiklis	Vidutiniškai sunki COVID-19	Sunki COVID-19	Kritiškai sunki COVID-19
3 mėnesiai			
C4, g/L	0,28 (0,22–0,29)	0,25 (0,20–0,28)	0,25 (0,22–0,32)
C3c, g/L	1,26 (1,13–1,46)	1,29 (1,12–1,40)	1,20 (1,08–1,39)
IgA, g/L	1,61 (1,29–2,33)	2,37 (1,45–3,02)	2,07 (1,68–2,52)
IgG, g/L	10,67 (9,51–12,27)	10,27 (9,27–11,49) *	11,67 (10,07–12,85) *
IgM, g/L	0,96 (0,67–1,35)	0,75 (0,44–1,24) *	1,01 (0,73–1,46) *
IgE, g/L	14,40 (8,08–28,25)	21,00 (12,50–86,60)	32,50 (13,95–51,58)
6 mėnesiai			
C4, g/L	0,24 (0,20–0,31)	0,27 (0,20–0,30)	0,26 (0,18–0,29)
C3c, g/L	1,24 (0,86–1,38)	1,34 (1,26–1,52)	1,25 (1,04–1,38)
IgA, g/L	2,33 (1,54–4,22)	2,37 (1,42–3,54)	2,57 (2,18–3,71)
IgG, g/L	11,26 (10,30–12,55)	10,71 (9,70–13,40)	11,50 (9,95–13,06)
IgM, g/L	0,93 (0,46–1,59)	0,60 (0,30–0,78) *	0,96 (0,52–1,77) *
IgE, g/L	18,70 (8,40–193,73)	48,85 (17,08–213,23)	21,90 (10,60–86,85)
12 mėnesių			
C4, g/L	0,26 (0,24–0,31)	0,25 (0,17–0,31)	0,24 (0,19–0,33)
C3c, g/L	1,38 (1,18–1,47)	1,47 (1,06–1,59)	1,30 (1,17–1,53)
IgA, g/L	2,21 (1,77–3,65)	3,20 (1,82–4,37)	2,58 (1,80–3,23)
IgG, g/L	11,46 (10,81–12,31)	11,86 (10,05–12,24)	11,67 (9,15–13,86)
IgM, g/L	0,54 (0,37–1,19)	0,45 (0,40–1,13) *	0,92 (0,66–2,62) *
IgE, g/L	33,65 (18,15–186,60)	52,10 (14,18–431,90)	14,80 (6,60–58,50)

*– $p < 0,05$ lyginant sunkios ir kritiškai sunkios COVID-19 grupes. Grupėms palyginti buvo taikytas Mano–Whitnio testas.

Simptomų klasteriai ir imuniniai endotipai

Tiriant dalyvių, turinčių visus simptomų ir imuninės sistemos tyrimų duomenis, klasterizavimo (angl. *unsupervised clustering*) būdu, buvo išskirti trys kliniškai interpretuojami klasteriai (endotipai) visose pakartotinėse atrankose. Klasteriai atitiko iš anksto apibrėžtas simptomų sritis ir skirtingus imuninės sistemos rodiklių derinius, nustatytus pirminėse analizėse. Gauti rezultatai vizualiai pateikiami 6 – 7 pav.

Endotipas A – kvėpavimo sistemos (komplemento / NK slopinimas)

Šiam klasteriui būdingas dusulys ir sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, po 6 mėn. buvo mažesnis NK ląstelių skaičius / procentinė dalis ir didesnės

CD3⁺/CD4⁺ reikšmės. Tokie duomenys dera su susilpnėjusia įgimta citotoksine ir išliekančia adaptacine aktyvacija. Pacientams, kurie ankstyvuojų periodu (po 3 mėn.) turėjo kardiopulmoninių nusiskundimų, nustatyta didesnė C3c koncentracija, siejanti šį endotipą su komplemento aktyvumu. Priešingai, po 12 mėn. nuovargis / sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija sutapo su mažesniu C3c, kas leidžia manyti apie fazę būdingą arba heterogenišką komplemento dinamiką. Be to, pacientams, jaučiantiems dusulį, po 6 mėn. IgM buvo didesnis, tai rodytų tęstinę antigeninę stimuliaciją.

Endotipas B – neurokognityvinis (neuro–T ląstelių aktyvacija)

Apibrėžtam kognityvine disfunkcija / atminties sutrikimu, šiam endotipui po 3 mėn. būdinga padidėjusi CD3⁺HLA-DR⁺ procentinė dalis (≈30 % vs. ~20 % asmenims be kognityvinių simptomų skerspjūvio palyginimuose). Tokie pokyčiai rodo užsitęsusią T ląstelių aktyvaciją, nepaisant klinikinio sveikimo, bei atspindi ir visos kohortos lygmens modelį, kai daliai pacientų net ir po metų aktyvacijos žymenys nėra iki galo normalizavęsi.

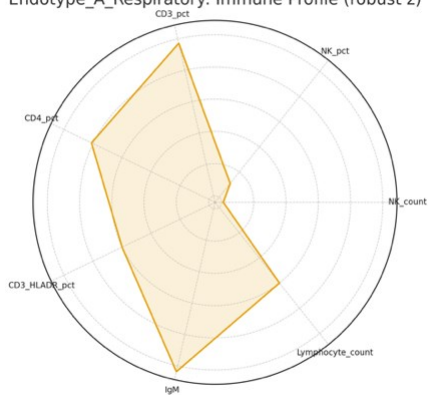
Endotipas C – raumenų–sąnarių (limfopeninis / imuninio nepakankamumo)

Šį endotipą sudarė dalyviai, kurie po 12 mėn. nurodė raumenų / sąnarių skausmus. Jam būdingas mažesnis bendras limfocitų skaičius, taip pat sumažėjęs CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ ir CD19⁺ limfocitų kiekis. Šie duomenys leidžia manyti, kad šiam endotipui būdingas platesnio masto, mažo aktyvumo imuninės sistemos nepakankamumas, o ne izoliuota imuninės sistemos aktyvacija.

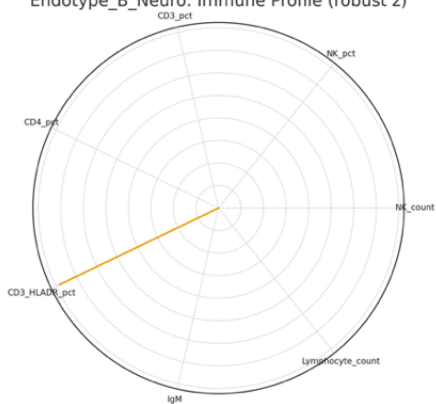
Analizuojant pagal ūminės ligos sunkumą, kvėpavimo endotipas dažniau nustatytas pacientams, persirgusiems kritiškai sunkia COVID-19 forma. Šioje grupėje imuninių rodiklių analizėse taip pat matomas lėtesnis aktyvuotų T limfocitų populiacijos mažėjimas. Tokie duomenys rodo, kad pirminio imuninės sistemos pažeidimo mastas gali lemti konkretaus endotipo raišką sveikimo laikotarpiu. Klasterių priklausomybė ir skiriamieji požymiai išliko stabilūs jautrumo analizėse – tiek analizuojant tik 6 mėn. duomenis, tiek po kovariačių poveikio eliminavimo (angl. *after residualization of covariates*).

Vis dėlto šiuos endotipus reikėtų vertinti kaip hipotezes generuojančius radinius; jiems patvirtinti būtini didesni, nepriklausomų išorinių kohortų tyrimai.

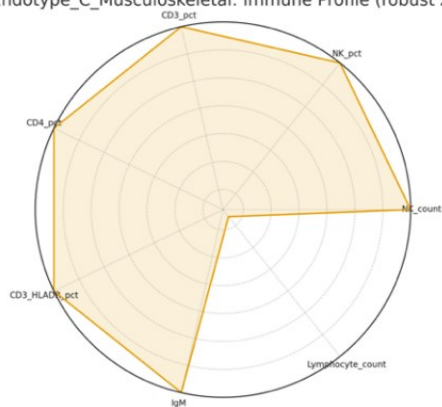
Endotype_A_Respiratory: Immune Profile (robust z)



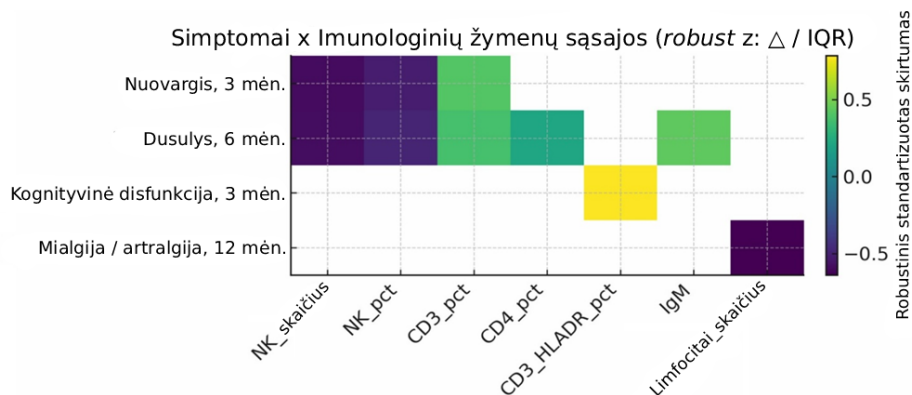
Endotype_B_Neuro: Immune Profile (robust z)



Endotype_C_Musculoskeletal: Immune Profile (robust z)



6 paveikslas. Tiriamoji analizė: imuninių profilių radaro diagramos pagal endotipą. Kiekvienam endotipui (respiracinis, neurokognityvinis, raumenų ir skeleto) diagramos spinduliai rodo imuninius žymenis, pateiktus kaip atsparieji (robastiniai) standartizuoti skirtumai; 0 reiškia, kad skirtumo, palyginti su asimptomine grupe tuo pačiu laiko tašku, nėra



7 paveikslas. Klinikinių simptomų ir imunologinių žymenų sąsajos

5.3. Trečiosios tiriamosios grupės rezultatai

Į šią grupę įtraukti 122 tiriamieji. Iš jų 93 baigė visą 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį, t. y. atvyko visiems trims numatytiems vizitams, ir buvo įtraukti į galutinę analizę. Pagrindinės priežastys, dėl kurių dalis pacientų nebaigė dalyvauti tyrime, buvo logistinės arba asmeninės kliūtys atvykti. Pradinės charakteristikos tų, kurie baigė tyrimą, ir tų, kurie jo nebaigė, labai nesiskyrė.

Galutinę analizuojamą grupę sudarė 93 tiriamieji, kurių amžiaus vidurkis buvo $58,2 \pm 10,2$ metai; 53,8 % sudarė moterys. Kritine COVID-19 liga buvo persirgę 56 (60,2 %) pacientai. Tik 4 tiriamieji (4,3 %) buvo paskiepyti bent viena vakcinos doze stebėjimo metu nuo SARS-COV-2 infekcijos, kiti tyrimo dalyviai nebuvo skiepyti. Gretutinės ligos buvo gana dažnos: 35,5 % tiriamųjų turėjo vieną, o 30,1 % turėjo dvi ligas ir daugiau lėtinių ligų. Dažniausios gretutinės ligos – pirminė arterinė hipertenzija (48,4 %), cukrinis diabetas (24,7 %) bei širdies ir kraujagyslių ligos (20,4 %); o trečdaliui (34,4 %) tyrimo dalyvių lėtinių ligų prieš hospitalizaciją nebuvo nustatyta. Išsamios tiriamosios kohortos bazinės charakteristikos pateikiamos 10 lentelėje.

10 lentelė. Tyrimo dalyvių baziniai duomenys (N = 93)

Charakteristika	N (%) arba vidurkis \pm SD
<i>Demografiniai duomenys</i>	
Amžius (metai)	58,2 \pm 10,2
Moterys	50 (53,8)
Dirbantys	62 (66,7)
<i>COVID-19 sunkumas</i>	
Sunki liga	37 (39,8)
Kritinė liga	56 (60,2)
<i>Vakcinacijos būklė</i>	

Charakteristika	N (%) arba vidurkis ± SD
Nevakcinuoti	89 (95,7)
Vakcinuoti	4 (4,3)
<i>Gretutinės ligos</i>	
Nėra	32 (34,4)
Viena	33 (35,5)
Dvi ar daugiau	28 (30,1)
Hipertenzija	45 (48,4)
Cukrinis diabetas	23 (24,7)
Širdies ir kraujagyslių ligos	19 (20,4)
<i>Reabilitacija</i>	
Be reabilitacijos	54 (58,1)
Tik I etapas	27 (29,0)
II etapas	12 (12,9)

SD (angl. Standard deviation) – standartinis nuokrypis

Gyvenimo kokybės pokyčiai

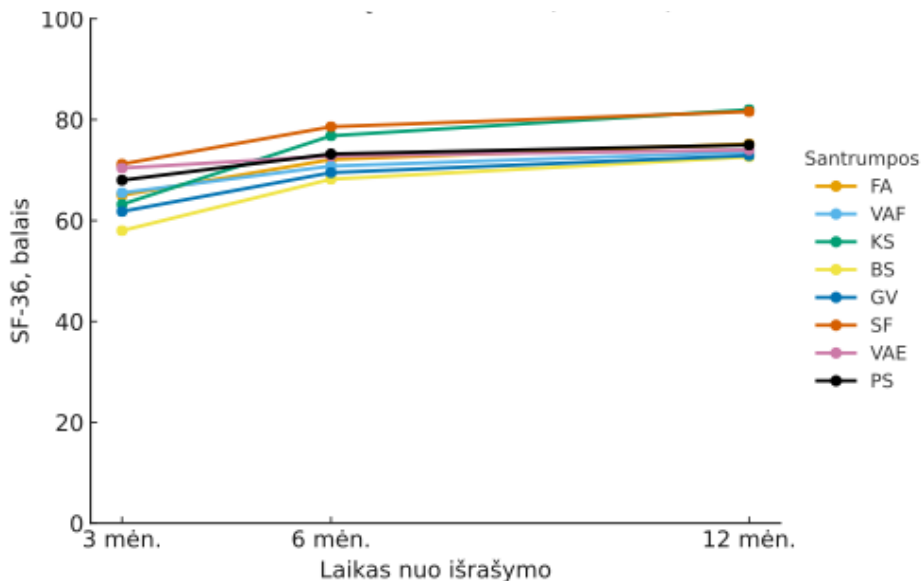
Visi aštuoni SF-36 domenai ženkliai pagerėjo nuo 3-čio iki 12-o stebėjimo mėnesio (Friedmano testas, $p < 0,001$). Visų tirtų sričių įverčių pokyčiai per tam tikrą laiką ir klinikinė reikšmė detalai parodyti 11 lentelėje ir 8 paveiksle.

11 lentelė. SF-36 sričių įvertinimas per tam tikrą laiką ir klinikinė reikšmė (N = 93)

Sritis	3 mėn. vidurkis ± SD	6 mėn. vidurkis ± SD	12 mėn. vidurkis ± SD	Pokytis (3–12 mėn.)	Efektas dydis r (95 % PI)	MCID slenkstis	Klinikinė reikšmė
Fizinis aktyvumas	65,0 ± 22,1	72,1 ± 19,8	75,2 ± 18,5	+10,2	0,37 (0,21–0,53)	≥10	Taip
Veiklos apribojimas dėl fizinių problemų	65,5 ± 28,3	70,8 ± 26,1	73,6 ± 25,4	+8,1	0,34 (0,18–0,50)	≥25	Ne
Kūno skausmas	63,2 ± 24,6	76,8 ± 22,1	82,0 ± 20,3	+18,8	0,41 (0,25–0,57)	≥10	Taip
Bendroji sveikata	58,0 ± 18,9	68,2 ± 17,6	72,6 ± 16,8	+14,6	0,42 (0,26–0,58)	≥5	Taip
Gyvybingumas	61,8 ± 20,4	69,5 ± 18,7	72,9 ± 17,9	+11,1	0,30 (0,14–0,46)	≥10	Taip
Socialinis funkcionavimas	71,2 ± 25,8	78,6 ± 22,4	81,6 ± 21,1	+10,4	0,38 (0,22–0,54)	≥12,5	Netoli pagerėjimo
Veiklos apribojimas dėl emocinių problemų	70,4 ± 29,2	72,8 ± 27,6	74,0 ± 26,8	+3,6	0,16 (0,02–0,30)	≥25	Ne
Psichikos sveikata	68,0 ± 18,5	73,2 ± 17,1	75,0 ± 16,9	+7,0	0,32 (0,16–0,48)	≥5	Taip

Santrumpos: SD (angl. *Standard Deviation*) – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinasis intervalas;

MCID (angl. *Minimal Clinically Important Difference*) – minimalus kliniškai reikšmingas pokytis



8 paveikslas. Linijinė diagrama, rodanti vidutinius SF-36 sričių balus po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. nuo išrašymo: FA – fizinis aktyvumas; VAF – veiklos apribojimas dėl fizinių problemų; KS – kūno skausmas; BS – bendroji sveikata; GV – gyvybingumas; SF – socialinis funkcionavimas; VAE – veiklos apribojimas dėl emocinių problemų; PS – psichikos sveikata

Labiausiai pagerėjusios sritys:

- Kūno skausmas: pagerėjo +18,8 balo (efekto dydis $r = 0,41$, 95 % PI: 0,25–0,57), viršijo MCID (≥ 10 balų).
- Bendroji sveikata: pagerėjo +14,6 balo ($r = 0,42$, 95 % PI: 0,26–0,58), gerokai viršija MCID (≥ 5 balų).
- Socialinis funkcionavimas: pagerėjo +10,4 balo ($r = 0,38$, 95 % PI: 0,22–0,54), artėja prie MCID ($\geq 12,5$ balo).
- Vidutiniškai pagerėjusios sritys:
- Fizinis aktyvumas: +10,2 balo ($r = 0,37$, 95 % PI: 0,21–0,53), siekia MCID (≥ 10 balų).
- Veiklos apribojimas dėl fizinių problemų: +8,1 balo ($r = 0,34$, 95 % PI: 0,18–0,50), žemiau MCID (≥ 25 balų).
- Psichikos sveikata: +7,0 balo ($r = 0,32$, 95 % PI: 0,16–0,48), viršija MCID (≥ 5 balų).
- Gyvybingumas: +11,1 balo ($r = 0,30$, 95 % PI: 0,14–0,46), pasiekia MCID (≥ 10 balų).

Minimaliai pagerėjusi sritis:

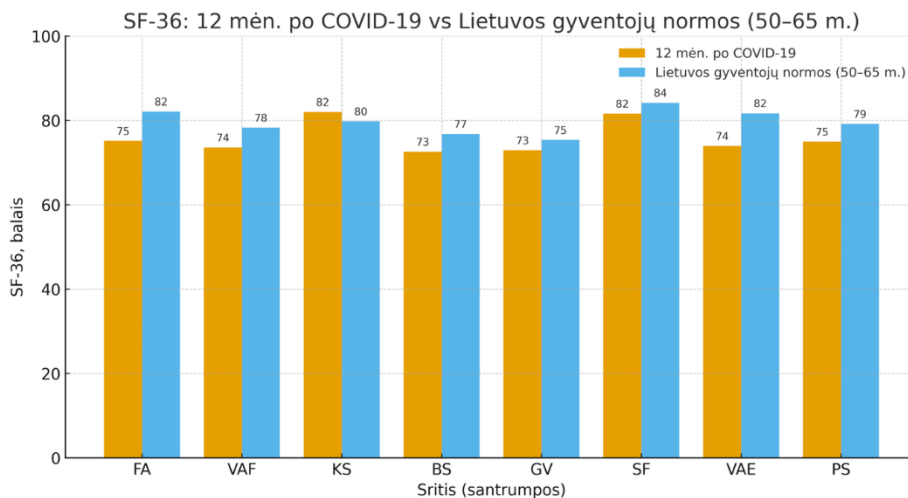
Veiklos apribojimas dėl emocinių problemų: +3,6 balo ($r = 0,16$, 95 % PI: 0,02–0,30), gerokai žemiau MCID (≥ 25 balų), rodantis ribotą emocinės būklės atsistatymą.

Palyginimas su Lietuvos gyventojų normomis

Po 12 mėn. pacientų rodikliai nepasiekė priešpandeminio lygio vertinant pagal amžių atitinkančias grupes (12 lentelė, 9 pav.). Didžiausių skirtumų buvo vertinant fizinį aktyvumą (75,2 vs. 82,1; skirtumas = 6,9 balo; $p = 0,003$), veiklos apribojimą dėl fizinių problemų (73,6 vs. 78,3; skirtumas = 4,7 balo) ir bendrąją sveikatą (72,6 vs. 76,8; skirtumas = 4,2 balo; $p = 0,045$). Psichikos sveikatos balai artėjo prie populiacijos normų (75,0 vs. 79,2; skirtumas = 4,2 balo), tačiau išliko mažesni.

12 lentelė. Dvylikos mėnesių SF-36 rodikliai, palyginti su Lietuvos gyventojų priešpandeminiais duomenimis 50–65 metų amžiaus grupėse

Sritis	Po COVID-19, 12 mėn. vidurkis \pm SD	Lietuvos gyventojų normos (50–65 m.)	Skirtumas	p reikšmė
Fizinis aktyvumas	75,2 \pm 18,5	82,1	6,9	0,003
Veiklos apribojimas dėl fizinių problemų	73,6 \pm 25,4	78,3	4,7	0,12
Kūno skausmas	82,0 \pm 20,3	79,8	-2,2	0,38
Bendroji sveikata	72,6 \pm 16,8	76,8	4,2	0,045
Gyvybingumas	72,9 \pm 17,9	75,4	2,5	0,26
Socialinis funkcionavimas	81,6 \pm 21,1	84,2	2,6	0,33
Veiklos apribojimas dėl emocinių problemų	74,0 \pm 26,8	81,7	7,7	0,021
Psichikos sveikata	75,0 \pm 16,9	79,2	4,2	0,052



9 paveikslas. 12 mėnesių po COVID-19 ligos gautų SF-36 balų palyginimas su amžių atitinkančiomis Lietuvos gyventojų normomis. Stulpelinėje diagramoje lyginami 12 mėnesių vidutiniai SF-36 sričių balai (oranžiniai stulpeliai) su Lietuvos gyventojų normomis 50–65 m. amžiaus grupei (melsvi stulpeliai). Santrumpos: FA – Fizinis aktyvumas; VAF – Veiklos apribojimas dėl fizinių problemų; KS – Kūno skausmas; BS – Bendroji sveikata; GV – Gyvybingumas; SF – Socialinis funkcionavimas; VAE – Veiklos apribojimas dėl emocinių problemų; PS – Psichikos sveikata

Sveikimo prognoziniai veiksniai

Daugiamatės tiesinės regresijos modeliais buvo nustatyti pagrindiniai geresnių su sveikata susijusių rodiklių baigčių predikciniai veiksniai (13 lentelė).

Fizinis aktyvumas (FA) ($R^2 = 0,42$; $p < 0,001$):

- Vyrishkoji lytis: $\beta = 14,60$; 95 % PI: 6,50–22,70; $p < 0,001$
- Mažiau gretutinių ligų: $\beta = -10,76$; 95 % PI: -16,20 iki -5,32; $p < 0,001$
- Užimtumas (dirbantis asmuo): $\beta = 8,45$; 95 % PI: 2,10–14,80; $p = 0,010$

Psichikos sveikata (PS) ($R^2 = 0,31$; $p = 0,002$):

- Vyrishkoji lytis: $\beta = 10,89$; 95 % PI: 3,62–18,16; $p = 0,004$
- Užimtumas (dirbantis asmuo): $\beta = 6,73$; 95 % PI: 0,95–12,51; $p = 0,023$

Bendroji sveikata (BS) ($R^2 = 0,28$; $p = 0,006$):

- Daugiau gretutinių ligų: $\beta = -7,46$; 95 % PI: $-13,82$ iki $-1,10$; $p = 0,021$
- Vyresnis amžius: $\beta = -0,42$; 95 % PI: $-0,78$ iki $-0,06$; $p = 0,024$

13 lentelė. Daugiamatės tiesinės regresijos modeliai, prognozuojantys 12 mėnesių SF-36 baigtis

Kintamasis	Fizinis aktyvumas (FA) β (95 % CI)	Psichinė sveikata (PS) β (95 % CI)	Bendroji sveikata (BS) β (95 % CI)
Vyriškoji lytis	14,60 (6,50–22,70)*	10,89 (3,62–18,16)	5,23 (–1,84–12,30)
Amžius (metai)	–0,21 (–0,58–0,16)	–0,15 (–0,49–0,19)	–0,42 (–0,78; –0,06)
Užimtumas (dirbantis)	8,45 (2,10–14,80)	6,73 (0,95–12,51)	3,82 (–1,95–9,59)
Gretutinių ligų buvimas	–10,76 (–16,20; –5,32)*	–5,14 (–10,08; –0,20)	–7,46 (–13,82; –1,10)
Kritinė COVID-19 liga	–3,22 (–9,87; –3,43)	–2,15 (–8,12; –3,82)	–1,88 (–7,85; –4,09)
II reabilitacijos etapai	5,42 (–3,78; –14,62)	2,31 (–6,11; –10,73)	4,17 (–3,25; –11,59)
R^2	0,42	0,31	0,28
F -statistic	10,2***	6,4**	5,5**
RMSE	14,1	14,8	14,2

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

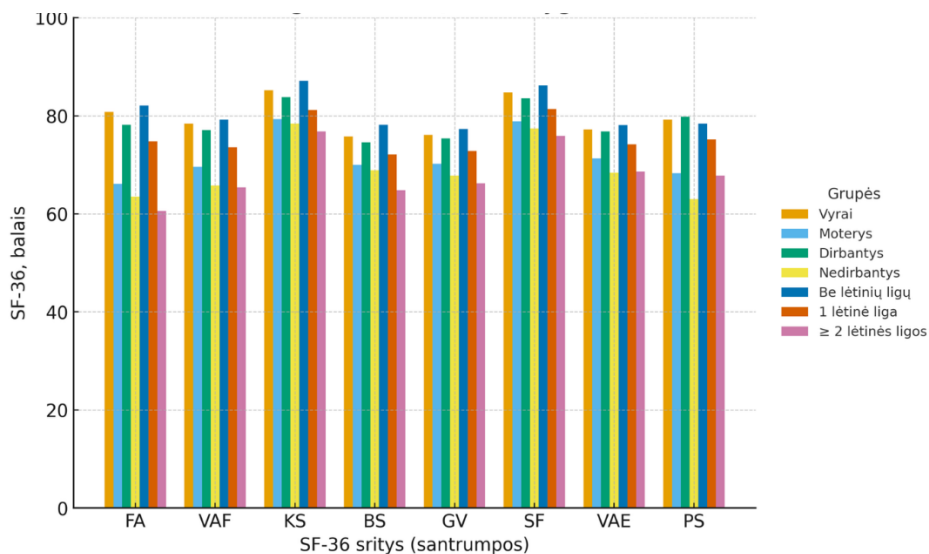
Sveikimo ypatumai pagal demografinius požymius

Reikšmingi 12 mėnesių rezultatų skirtumai išryškėjo pagal lytį, užimtumą ir daugybines gretutines ligas (14 lentelė, 10 pav.). Geriausias rezultatas pasiektas dirbančiųjų, vyrų ir neturinčių lėtinių ligų grupėse.

14 lentelė. SF-36 balai pagal sociodemografinius pogrupius po 12 mėnesių

Sritis	Vyrai (n = 43)	Moterys (n = 50)	p reikšmė	Dirbantys (n = 62)	Nedirbantys (n = 31)	p reikšmė	Nėra gretutinių ligų (n = 32)	Viena gretutinė liga (n = 33)	≥dvi gretutinės ligos (n = 28)	p reikšmė†
Fizinis aktyvumas	80,8 ± 16,2	66,1 ± 20,1	<0,001	78,2 ± 17,1	63,5 ± 21,3	0,001	82,1 ± 14,6	74,8 ± 18,2	60,6 ± 22,8	<0,001
Veiklos apribojimas dėl fizinių problemų	78,4 ± 23,8	69,6 ± 26,2	0,089	77,1 ± 24,2	65,8 ± 27,1	0,041	79,2 ± 22,1	73,6 ± 26,4	65,4 ± 28,9	0,098
Kūno skausmas	85,2 ± 18,4	79,3 ± 21,6	0,142	83,8 ± 19,1	78,4 ± 22,8	0,223	87,1 ± 16,8	81,2 ± 20,8	76,8 ± 23,1	0,124
Bendroji sveikata	75,8 ± 15,9	70,0 ± 17,2	0,095	74,6 ± 16,1	68,9 ± 18,2	0,126	78,2 ± 14,5	72,1 ± 17,2	64,8 ± 18,4	0,008
Gyvybingumas	76,1 ± 16,8	70,2 ± 18,6	0,111	75,4 ± 17,2	67,8 ± 19,1	0,052	77,3 ± 15,9	72,8 ± 18,4	66,2 ± 19,8	0,045
Socialinis funkcionavimas	84,8 ± 19,2	78,9 ± 22,4	0,172	83,6 ± 20,1	77,4 ± 23,1	0,184	86,2 ± 17,8	81,4 ± 21,8	75,9 ± 24,2	0,156
Veiklos apribojimas dėl emocinių problemų	77,2 ± 25,1	71,3 ± 28,1	0,283	76,8 ± 25,9	68,4 ± 28,4	0,158	78,1 ± 24,2	74,2 ± 27,8	68,6 ± 29,1	0,345
Psichikos sveikata	79,2 ± 15,4	68,3 ± 18,7	0,002	79,8 ± 16,2	63,0 ± 19,4	<0,001	78,4 ± 15,8	75,2 ± 17,1	67,8 ± 18,9	0,032

*Manno–Whitnio U testas lyčiai ir užimtumui; †Kruskalio–Walliso testas gretutinės ligoms, su atitinkamomis Bonferroni pataisomis (*adjusted* $\alpha = 0,017$) daugybiniam palyginimui



10 paveikslas. Sociodemografiniai gyvenimo kokybės rodiklių netolygumai. SF-36 sričių balai po 12 mėnesių, suskirstyti pagal lytį (vyr'ai ir moterys), užimtumo statusą (dirbantys ir nedirbantys) ir komorbidiškumą (nėra lėtinių ligų, viena, \geq dvi). Santrumpos: FA – Fizinis aktyvumas; VAF – Veiklos apribojimas dėl fizinių problemų; KS – Kūno skausmas; BS – Bendroji sveikata; GV – Gyvybingumas; SF – Socialinis funkcionavimas; VAE – Veiklos apribojimas dėl emocinių problemų; PS – Psichikos sveikata

Gauti skirtumai pagal lytį:

- Fizinis aktyvumas: vyrai – $80,8 \pm 16,2$, moterys – $66,1 \pm 20,1$ ($p < 0,001$).
- Psichikos sveikata: vyrai – $79,2 \pm 15,4$, moterys – $68,3 \pm 18,7$ ($p = 0,002$).

Skirtumai pagal užimtumą:

- Fizinis aktyvumas: dirbantys – $78,2 \pm 17,1$, nedirbantys – $63,5 \pm 21,3$ ($p = 0,001$).
- Psichikos sveikata: dirbantys – $79,8 \pm 16,2$, nedirbantys – $63,0 \pm 19,4$ ($p < 0,001$).

Komorbidiškumas:

- Asmenys, turintys ≥ 2 lėtines ligas, daugumoje sričių turėjo reikšmingai žemesnius balus. Pavyzdžiui, fizinis aktyvumas: be lėtinių ligų – $82,1 \pm 14,6$, o esant ≥ 2 lėtinėms ligoms – $60,6 \pm 22,8$ ($p < 0,001$).

Reabilitacijos prieinamumas ir papildomų sveikatos priežiūros paslaugų poreikis

Per 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį reikšmingai daliai pacientų ir toliau reikėjo medicininės priežiūros: 6,5 % (n = 6) po stacionaro reikėjo tęstinio ambulatorinio gydymo deguonimi, 47,3 % (n = 44) lankėsi pulmonologo konsultacijoms, 22,6 % (n = 21) buvo stebimi kardiologo, o 5,4 % (n = 5) stebėjimo periodo eigoje buvo naujai diagnozuota plaučių arterijos trombinė embolija.

Nepaisant išliekančių sveikatos sutrikimų po stacionarinio gydymo, pandemijos laikotarpiu reabilitacijos paslaugomis pasinaudojo tik nedidelė šios tiriamųjų grupės pacientų dalis. Daugiau nei pusė pacientų – 58,1 % (n = 54) – negavo jokių reabilitacijos paslaugų, 29,0 % (n = 27) pradėjo I reabilitacijos etapą, t. y. reabilitacijos paslaugas gavo dar stacionarinio gydymo metu, 12,9 % (n = 12) pacientų pasinaudojo tiek stacionarine, tiek tęstine reabilitacija, t. y. po pirmojo etapo gavo struktūruotą antrojo etapo reabilitacinį gydymą.

Abu reabilitacinio gydymo etapus baigę pacientai po 12 mėnesių turėjo aukštesnius fizinio aktyvumo ($78,2 \pm 15,6$ vs. $72,8 \pm 19,4$; $p = 0,32$) ir psichikos sveikatos ($73,6 \pm 15,4$ vs. $71,2 \pm 17,8$; $p = 0,65$) balus, tačiau šie skirtumai dėl mažo imties dydžio nepasiekė statistinio reikšmingumo.

6. REZULTATŲ APTARIMAS IR DISKUSIJA

6.1. COVID-19 pneumonijos ilgalaikiai padariniai: multisisteminiis poveikis

Šio perspektyviojo 12 mėnesių stebėjimo tyrimo duomenys atskleidė, kad COVID-19 pneumonija lemia reikšmingus ir ilgalaikius multisisteminius pažeidimus, išliekančius net praėjus metams nuo ūminės ligos. Gauti rezultatai patvirtina, kad SARS-CoV-2 infekcija yra ne tik ūminė kvėpavimo takų infekcija, bet ir kompleksinė multisisteminė būklė, turinti ilgalaikį poveikį kvėpavimo, imuninei ir kitoms organizmo sistemoms ir bendrai pacientų gyvenimo kokybei.

Net ir po 12 mėnesių reikšmingai daliai tiriamųjų išliko kvėpavimo sistemos funkciniai sutrikimai, struktūriniai plaučių pokyčiai radiologiniuose tyrimuose bei įvairūs imuninės sistemos disbalanso požymiai. Šie radiniai dera su didelių tarptautinių kohortinių tyrimų duomenimis, rodančiais, kad 10–40 % ar net daugiau persirgusiųjų patiria ilgalaikius COVID-19 padarinius [17–21].

Ypač svarbu tai, kad nors kliniškai pacientų būklė stebėjimo laikotarpiu gerėjo, objektyvūs funkciniai, radiologiniai ir imunologiniai rodikliai atskleidė išliekančius pažeidimus. Plaučių funkcijos tyrimai parodė, kad dujų difuzijos atsistatymas plaučiuose yra lėčiausias, o vyraujantis kvėpavimo funkcijos sutrikimo tipas – restrikcinis, o ne obstrukcinis. Radiologiniuose tyrimuose net po metų 73 % pacientų išliko fibrozių / retikulinių pokyčių. Lygiagrečiai nustatytas kompleksinis imuninės sistemos disbalansas, apimantis išliekančią komplemento sistemos aktyvaciją, didėjančią IgA koncentraciją ir T limfocitų aktyvumo pokyčius.

Šie duomenys patvirtina, kad COVID-19 yra daugiasistemė liga, kurios ilgalaikiai padariniai paveiks ne tik pavienius pacientus, bet ir visuomenės sveikatos sistemas dar daugelį metų [14, 52]. Tokiam multisisteminiam poveikiui reikia integruoto, o ne fragmentinio požiūrio į pacientų priežiūrą pokovidiniu laikotarpiu.

6.2. Kvėpavimo sistemos funkcijos atsistatymas ir struktūriniai pokyčiai

6.2.1. Plaučių funkcijos pokyčiai ir jų dinamika

Plaučių funkcijos rodiklių dinamika per 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį atskleidė statistškai reikšmingą, tačiau laipsnišką gerėjimą. Forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FVC), forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV1) ir gyvybinės plaučių talpos (VC) reikšmės nuosekliai didėjo ($p < 0,05$ visuose vertinimo etapuose). Tačiau plaučių difuzinė geba (DLCO)

atsistatė lėčiau, o daliai tiriamųjų išliko sumažėjusi visą stebėjimo laikotarpį, vertinant pagal individualias normos ribas.

Restrikcinio tipo plaučių funkcijos sutrikimas nustatytas 24,7 % pacientų po 3 mėnesių, ir nors jo dažnis laikui bėgant mažėjo, 14,8 % pacientų išliko ir po 12 mėnesių. Toks radinys atitinka kitų autorių duomenis, rodančius, kad restriktinis kvėpavimo funkcijos pažeidimo tipas yra būdingas pokovidiniam kvėpavimo funkcijos sutrikdymui [141, 146, 281].

DLCO sutrikimo išlikimas atspindi alveolių-kapiliarų barjero pažeidimo sunkumą. COVID-19 pneumonijos metu viruso sukeltas tiesioginis citotoksinis poveikis, intensyvus uždegiminis atsakas ir mikrotrombozės lemia multifaktorinę alveolių-kapiliarų membranos pažeidimą [133]. Šioms giliausioms kvėpavimo sistemos struktūroms atsistatyti reikia ilgalaikės alveolinio epitelio regeneracijos, endotelio atkūrimo ir tarpląstelinio matrikso reorganizacijos, kas paaiškina lėtesnį DLCO normalizavimąsi, palyginti su kitais spirometrijos parametrais.

Literatūros duomenimis, dujų difuzijos sutrikimas yra vienas iš dažniausių pokovidinių plaučių funkcijos pažeidimų – jis nustatomas 20–30 % lengva ar vidutinio sunkumo COVID-19 persirgusiųjų ir 60 % sunkias formas išgyvenusiuoju pacientų [135]. Kai kurie perspektyviniai tyrimai rodo, kad DLCO sumažėjimas gali išlikti net praėjus dvejiems metams nuo ligos pradžios [136, 139]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtina, kad DLCO atsistatymo dinamika yra lėčiausia lyginant su kitais parametrais per 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį.

Moteriškoji lytis šiame tyrime buvo susijusi su mažesnėmis DLCO reikšmėmis visais stebėjimo laikotarpiais, o tai rodo lėtesnį plaučių funkcijos atsistatymą moterims. Šie duomenys dera su literatūroje aprašomu moteriškosios lyties vaidmeniu kaip pokovidinio sindromo rizikos veiksniu [72–74, 112] ir gali atspindėti lyčių skirtumus imuninės sistemos atsakui bei audinių reparacijos mechanizmams.

6.2.2. Radiologinių pokyčių evoliucija

Kompiuterinės tomografijos tyrimai atskleidė dinamišką plaučių struktūrinių pokyčių evoliuciją, aiškiai diferencijuojant uždegiminius ir fibrozinus / retikulinius komponentus. Po 6 mėnesių uždegiminiai pakitimai buvo nustatyti 77,6 % pacientų, o po 12 mėnesių jų dažnis sumažėjo iki 69,6 %. Fibroziniai / proretikuliniai pakitimai taip pat palaipsniui mažėjo – nuo 82,9 % po 6 mėnesių iki 73,1 % tiriamųjų po 12 mėnesių. Bendras KT uždegiminių pokyčių balas tarp 6 mėnesių ir 12 mėnesių statistiškai reikšmingai mažėjo nuo 8 (IQR 1-14) iki 6 (IQR 0-12) ($p < 0,001$), o fibrozių / retikulinių

pokyčių balas sumažėjo nuo 6 (IQR 2-11) iki 4,5 (IQR 0-10). Vis dėlto pastarasis rodiklis išliko reikšmingai padidėjęs net ir po metų.

Šie duomenys rodo, kad nors ūmus uždegiminis procesas laikui bėgant slūgsta, struktūriniai plaučių pokyčiai, ypač fibrozinio pobūdžio, formuojasi palaipsniui ir išlieka ilgai. Tyrimo radiniai dera su literatūroje aprašytais duomenimis, kad įvairūs struktūriniai plaučių pakitimai reikšmingai daliai pacientų išlieka net po 12–24 mėnesių [158–160]. Han X. ir bendraautorių trejų metų stebėjimo tyrimas parodė, kad net ir po tokio laikotarpio trečdaliui pacientų nustatomi liekamieji radiologiniai plaučių pokyčiai [163].

Dažniausiai buvo pažeistos apatinės plaučių skiltys, ypač dešiniojo plaučio apatinė skiltis (RLL). Vidutinio intensyvumo pažeidimai, apimantys daugiau nei 25 % skilties, nustatyti 46,05 % pacientų po 6 mėnesių ir 21,52 % po 12 mėnesių. Toks pažeidimo pasiskirstymas atitinka literatūroje aprašomą COVID-19 pneumonijai būdingą periferinį, daugiausia apatines skiltis apimančią plaučių pažeidimo tipą [67, 154].

6.2.3. Funkcinių ir struktūrinių pokyčių sąsajos

Tyrimo duomenimis, nustatytos aiškios plaučių funkcijos sutrikimų ir radiologinių pokyčių sąsajos. Pacientams, kuriems nustatytas restrikcinis plaučių funkcijos sutrikimo tipas, KT uždegiminių ir fibrozinų /retikulinių pokyčių balai buvo didesni visais stebėjimo etapais, nors dėl palyginti nedidelės imties šie skirtumai nepasiekė statistinio reikšmingumo.

Vyresnis amžius buvo susijęs su didesniais KT tiek uždegiminių, tiek ir retikulinių / fibrozinų pokyčių balais po 12 mėnesių, kas dera su literatūros duomenimis apie amžiaus, kaip reikšmingo rizikos veiksnio liekamiesiems pneumofibrozės pokyčiams išsivystyti, svarbą [282, 283].

Literatūroje taip pat aprašoma, kad jei ūminės COVID-19 pneumonijos metu KT nustatomas ≥ 45 % plaučių pažeidimo plotas, reikšmingai padidėja tikimybė, jog plaučių difuzinė geba išliks sumažėjusi ir po 6 mėnesių [166]. Mūsų tyrimo rezultatai atskleidė panašias tendencijas.

6.2.4. Palyginimas su tarptautiniais duomenimis

Šio tyrimo rezultatai glaudžiai koreliuoja su kitų tarptautinių perspektyviųjų tyrimų duomenimis. Wu X. ir bendraautorių 12 mėnesių perspektyvusis stebėjimo tyrimas parodė analogiškas plaučių funkcijos atsistatymo tendencijas [15], o Huang L. ir bendraautorių dvejų metų stebėjimo rezultatai patvirtino ilgalaikių kvėpavimo sistemos sutrikimų išlikimą daliai pacientų [17]. Torres-Castro ir bendraautorių metaanalizė, apėmusi daugiau nei 3000

tiriamųjų, nustatė, kad pokovodiniu laikotarpiu TLC, FVC ir FEV1 rodikliai išlieka statistiškai reikšmingai sumažėję, palyginti su normos ribomis [22].

Mūsų tyrime nustatytas DLCO sumažėjimo pobūdis taip pat atitinka didelės apimties metaanalizių, kuriose pabrėžiama, kad dujų difuzijos sutrikimas yra vienas dažniausių ir ilgiausiai išliekančių pokovodinių plaučių funkcijos pažeidimų, duomenis [132, 164, 165].

Radiologinių pokyčių dinamika dera su sisteminių apžvalgų duomenimis, rodančiais, kad įvairūs pakitimai po 1–3 mėnesių nustatomi iki 56 % hospitalizuotų pacientų [155], po 6–12 mėnesių – maždaug 35 % atvejų [159, 160]. Nagrinėjamo tyrimo rezultatai, rodantys 73 % pacientų išliekančius fibrozinis / retikulinius pokyčius po metų, yra didesni, tačiau tai gali atspindėti tiek sunkesnę pradinę ligos eigą tiriamojame grupėje, tiek radiologinių pokyčių vertinimo metodikų skirtumus. Literatūroje nuosekliai pabrėžiama, kad liekamieji plaučių pažeidimai tiesiogiai susiję su ūminės COVID pneumonijos sunkumu [67, 284–287], kas atitinka ir mūsų tyrimo radinius.

6.2.5. Rekomendacijos klinikinei praktikai

Šio tyrimo duomenys leidžia suformuoti praktines rekomendacijas klinikinei veiklai. Plaučių funkcijos rodiklių stebėseną turėtų būti integruota į standartinius ilgalaikės pacientų priežiūros protokolus, ypač asmenų, persirgusių sunkia ar kritiškai sunkia COVID-19 ligos forma, taip pat moterų ir vyresnio amžiaus pacientų. Radiologinių pokyčių dinamikos supratimas leidžia racionaliai planuoti kontrolinių vaizdinių tyrimų poreikį ir jų atlikimo dažnį. Ankstyvuojant laikotarpiu po ūminės ligos dažniau vyrauja uždegiminiai plaučių pakitimai, galintys transformuotis į organizuojančią pneumoniją, o vėlyvosiose stadijose būdingesni pneumofibroziniai pokyčiai, kartais su ryškiu „korio“ vaizdu. Atsižvelgiant į galimas skirtingas šių pokyčių klinikines išraiškas, esant išliekantiems ar naujai atsiradusiems simptomams, būtina laiku atlikti kontrolinius tyrimus.

Literatūros duomenys rodo, kad ankstyvos specializuotos kvėpavimo sistemos reabilitacijos programos gali labai paspartinti sveikimo procesą [153]. Nors šiame tyrime reabilitacijos poveikis plaučių funkcijai atsistatyti nebuvo tiesiogiai vertintas, nustatyti ilgalaikiai kvėpavimo sistemos pažeidimai pagrindžia ankstyvų intervencijų poreikį. Reabilitacijos intensyvumas ir trukmė turėtų būti individualizuojami, atsižvelgiant į pradinį plaučių pažeidimo mastą bei radiologinių ir funkcinių rodiklių dinamiką.

Personalizuotos medicinos kontekste šio tyrimo rezultatai leidžia stratifikuoti pacientus pagal atsistatymo riziką. Lėtesnis sveikimas nustatytas moterų, vyresnio amžiaus asmenų ir sunkesne COVID-19 ligos forma persirgusių pacientų, kuriems ūminės ligos metu buvo didesnis pradinis plaučių pažeidimo mastas. Šiai pacientų grupei rekomenduotina intensyvesnė stebėseną, ankstyvoji reabilitacija ir tikslingos daugiadalykės specialistų konsultacijos.

6.3. Imuninės sistemos disbalansas ir ryšys su pokovidiniu sindromu

Šio darbo rezultatai rodo, kad po sunkios ar kritiškai sunkios COVID-19 eigos imuninės sistemos atsistatymas yra nevienodas ir dažnai neviseškas, o disbalanso požymiai išlieka net po 12 mėnesių. Tai leidžia manyti, kad pokovidinio sindromo patogenezėje reikšmingą vaidmenį atlieka užsitęsusi, funkcinio požiūriu heterogeninė imuninė disfunkcija, ne visada lygiagrečiai atspindinti klinikinį simptomų mažėjimą. Toliau aptariamai ląstelinio ir humoralinio imuniteto bei komplemento sistemos pokyčiai, jų ryšys ir klinikinė reikšmė.

6.3.1. Ląstelinio imuniteto pokyčiai ir jų klinikinė reikšmė

Pirmosios tiriamųjų grupės analizė parodė, kad per 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį mažėjo bendras limfocitų skaičius ir $CD3^+$, $CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$ T limfocitų dalis. Aktyvuotų T limfocitų ($CD3^+HLA-DR^+$) santykinė dalis antrosios grupės tiriamųjų tarpe sumažėjo nuo ~20 % (3 mėn.) iki ~13 % po 12 mėnesių ($p < 0,001$). Vis dėlto apie penktadaliui pacientų, dažniau persirgusių kritiškai sunkia COVID-19 forma, aktyvacijos žymenys išliko padidėję ir po metų, - tai rodo persistuojantį „žemo lygio“ imuninės sistemos aktyvumą, galimai prisidedantį prie simptomų išlikimo.

Ryškių sąsajų nustatyta tarp T limfocitų subpopuliacijų ir plaučių funkcijos rodiklių. Didesnis $CD4^+/28^+/192^+$ limfocitų kiekis buvo susijęs su mažesne TLC po 6 mėnesių ir mažesnėmis FVC, FEV1 bei VC reikšmėmis po 12 mėnesių. Šie duomenys leidžia manyti, kad užsitęsusi $CD4^+$ T limfocitų aktyvacija gali atspindėti lėtai slopstantį uždegimą ir (ar) uždelstą audinių atsistatymą. Priešingai, didesnės $CD8^+/28^+/192^+$ reikšmės buvo teigiamai susijusios su FVC, FEV1 ir VC rodikliais, kas leidžia svarstyti apie galimą $CD8^+$ citotoksinių T limfocitų apsauginį vaidmenį – efektyvesnę liekamosios antigeninės stimuliacijos pašalinimą ir mažesnę fibrozinį pokyčių riziką. Šis imuninis profilis galėtų būti potencialus žymuo ankstyvam pacientų, kuriems reikalinga intensyvesnė plaučių funkcijos stebėseną, identifikavimui.

Kita vertus, CD8⁺ limfocitų gausėjimas kartu su mažėjančia CD3⁺HLA-DR⁺populiacija gali atspindėti ir bendrą imuninės sistemos atsistatymo procesą.

Literatūros duomenų palyginimas

Mūsų tyrimo rezultatai dera su esamais literatūros duomenimis. Mathew ir bendraautoriai identifikavo skirtingus COVID-19 pacientų „imunotipus“ ir parodė, kad sunkios eigos atvejais būdingas užsitęsęs imuninės sistemos suaktyvėjimas bei pakitę T limfocitų profiliai [288]. Taeschler ir bendraautorių duomenys patvirtino, jog persistuojančios imuninės aktyvacijos požymiai gali išlikti ir praėjus 12 mėnesių po sunkios COVID-19 eigos [227]. Santopaolo ir bendraautoriai parodė, kad užsitęsusi T limfocitų aktyvacija ir ilgojo COVID simptomai nepriklausomai susiję su ūminės COVID-19 ligos sunkumu [215]. Carfi ir bendraautoriai aprašė išliekančius simptomus pacientams po ūminės COVID-19 fazės, susiedami juos su ilgalaikiais imuninės sistemos pokyčiais, panašiais į mūsų radinius [289]. Be to, kitų autorių tyrimuose ilgalaikiu stebėjimo laikotarpiu nustatytas imuninės sistemos disbalansas, pasireiškiantis sumažėjusiu limfocitų skaičiumi [290, 291].

Sharif-Zak ir Ranjbar su bendraautoriais nagrinėjo chemokinių receptorių, įskaitant CCR2, vaidmenį COVID-19 sunkumui bei atsistatymui, ir parodė, kad imuninės sistemos disbalansas gali būti susijęs su ilgalaikiais kvėpavimo sistemos padariniais [292, 293]. Mūsų tyrimo rezultatai šią prielaidą sustiprina, nes nustatyta, kad tam tikri imuniniai žymenys (pvz., CD4⁺/28⁺/192⁺) siejasi su ilgalaikiu plaučių funkcijos sutrikimu. Literatūroje taip pat aprašomas reguliacinių T limfocitų vaidmuo plaučių fibrozės patogenezėje, kas konceptualiai dera su mūsų stebėtais besiformuojančiais fibrotiniais / retikuliniiais pokyčiais ir jų sąsajomis su imuninės sistemos disbalansu [293, 294].

Apibendrinant reikia pažymėti, kad mūsų rezultatai ne tik atitinka esamą literatūrą, bet ir sustiprina supratimą, kad sunki COVID-19 forma gali lemti reikšmingą ir užsitęsusį imuninės sistemos disbalansą. Nustatytos sąsajos tarp imuninių parametrų ir plaučių funkcijos rodiklių leidžia manyti, kad imuninės sistemos atsistatymo trajektorija gali turėti tiesioginę įtaką kvėpavimo sistemos sveikimui, ir pagrindžia integruotos imunologinės bei pulmonologinės stebėsenos poreikį pokovidinės priežiūros kontekste [67, 288, 291]. Mūsų tyrime nustatyti 12 mėnesių išliekantys limfocitų subpopuliacijų ir imuninės aktyvacijos pokyčiai taip pat dera su kitų tyrimų duomenimis apie ilgalaikius imunologinius pakitimus po COVID-19 ligos [295].

6.3.2. NK ląstelių disfunkcija ir jos sąsajos su simptomų persistavimu

NK ląstelės išryškėjo kaip dar vienas svarbus veiksnys, galintis būti susijęs su pokovidinio laikotarpio simptomų išlikimu. Literatūroje aprašomi tiek sumažėję NK ląstelių skaičiai, tiek jų funkciniai sutrikimai sergant sunkia COVID-19 liga ir pokovidiniu sindromu [296–298]. Mūsų tyrime bendras NK ląstelių skaičius reikšmingai nekito, tačiau individualiu lygmeniu maždaug ketvirtadaliui tiriamųjų NK ląstelių sumažėjimas išliko viso stebėjimo laikotarpiu. Be to, nuovargį ar dusulį nurodžiusių pacientų NK ląstelių skaičius buvo mažesnis nei simptomų nejutusių ar kitus simptomus nurodžiusių tiriamųjų. Tai sustiprina hipotezę, kad sutrikusi NK ląstelių imuninės priežiūros funkcija (angl. *surveillance*) gali palaikyti užsitęsusią stimuliaciją ir žemo intensyvumo uždegimą, prisidedant prie pokovidinio sindromo patogenezės [44, 297].

Kitų autorių duomenys rodo panašias tendencijas. Krämer ir bendraautoriai aprašė ankstyvus IFN- α pokyčius ir persistuojančią NK ląstelių disfunkciją sunkios COVID-19 eigos atvejais [296]. Leem ir bendraautorių duomenimis, NK ląstelių populiacijos anomalijos buvo susijusios su užsitęsusia sunkia COVID-19 ligos eiga [91]. Vis dėlto šiuos radinius būtina interpretuoti atsargiai, nes mūsų tyrime NK funkcija (citotoksiškumas, degranuliacija, IFN- γ gamyba) nebuvo vertinta, todėl skaitiniai pokyčiai nebūtinai atspindi šių ląstelių funkcinę būklę. Be to, ryšys tarp mažesnio NK skaičiaus ir simptomų gali būti dvipusis (pvz., sumažėjęs fizinis aktyvumas gali lemti imuninės homeostazės pokyčius). Šias sąsajas tikslinga tikrinti taikant funkcinis NK ląstelių testus ir atliekant tolesnius perspektyvius tyrimus.

6.3.3. Humoralinio imuniteto kitimas

Humoralinio imuniteto vertinimas parodė, kad nors klinikinių simptomų intensyvumas laikui bėgant mažėjo, kai kurie imunoglobulinų rodikliai rodė priešingą kryptį.

Ryšciausias radinys – nuoseklus serumo IgA koncentracijos didėjimas per 12 mėn. laikotarpį: nuo 2,06 g/l po 3 mėn. iki 2,72 g/l po 12 mėn. (+32 %, $p = 0,003$), kartu mažėjant IgM koncentracijai ir išliekant stabilioms IgG ir IgE koncentracijoms.

Toks laipsniškas IgA didėjimas gali atspindėti užsitęsusią gleivinių imuninę aktyvaciją. Keletas autorių savo tyrimuose taip pat aprašė išliekančią ar net didėjančią IgA lygį iki vienerių metų po ūminės infekcijos [232, 239, 247]. Nuoseklus serumo IgA didėjimas gali sietis su nuolatine antigenine stimuliacija gleivinėse. Pastarųjų metų tyrimuose aprašyti mėnesius po

infekcijos persistuojantys viruso RNR fragmentai žarnyno, kepenų, odos, kvėpavimo takų gleivinėse ir kituose audiniuose, kas kelia hipotezę apie audinių „rezervuarus“, galinčius palaikyti užsitęsusių gleivinių imuninę aktyvumą [299, 300].

Taipogi nustatėme, kad kritiškai sunkia liga persirgusių pacientų grupėje visų vizitų metu išliko reikšmingai didesnė IgM koncentracija, palyginti su sunkios eigos grupe: po 3 mėn. (1,01 vs. 0,75 g/l; $p = 0,033$), po 6 mėn. (0,96 vs. 0,60 g/l; $p = 0,040$) ir po 12 mėn. (0,92 vs. 0,45 g/l; $p = 0,044$). Šie duomenys gali atspindėti intensyvesnę ir ilgiau trunkančią imuninę aktyvumą po kritiškai sunkios ligos eigos.

Svarbu pažymėti, kad serumo IgA koncentracijos didėjimas savaime neįrodo vietinės gleivinių IgA (sekrecinio IgA) gamybos suaktyvėjimo. Tam patvirtinti reikalingi gleivinių mėginiai ir (ar) IgA subklasių tyrimai. IgM gamybos išlikimas gali sietis su B limfocitų atminties ypatumais ar nuolatine žemo lygio antigenine stimuliacija. Mūsų stebėtas serumo IgA koncentracijos didėjimas ir santykinai didesnis IgM išlikimas galėtų atspindėti autonomizuoto humoralinio atsako bruožus (pvz., per mimikriją / epitopų plėtimą / ekstrasolikulinės gamybos kelią), tačiau šiai hipotezei patvirtinti reikėtų autoantikūnų panelių bei detalesnio B ląstelių fenotipavimo ir funkcinių tyrimų. Kitas galimas mechanizmas – mikrobiotos disbiozės palaikoma gleivinių B limfocitų stimuliacija, kuri „susipina“ su sisteminiu humoraliniu atsaku. Nauji stebėsenos darbai rodo, kad daliai persirgusiųjų mikrobiomas negrįžta į „sveiką“ būseną net po 1–2 metų, o tai siejama su užsitęsusių uždegimų ir pokovidinio sindromo simptomatika [301]. Disbiozė (mažesnė įvairovė, padidėjęs barjero pralaidumas ir pan.) keičia sisteminę citokinų pusiausvyrą, gali skatinti endotoksinų / antigenų translokaciją bei palaikyti lėtinį žemo intensyvumo uždegimą, kuris teoriškai galėtų prisidėti prie polikloninės IgA/IgM gamybos. COVID-19 metu ir po ligos žarnyno–plaučių ašies sutrikimai bei ilgalaikė disbiozė aprašyti ne kartą [302].

6.3.4. Komplemento sistemos aktyvacijos paradoksas

Vienas iš ryškiausių šio tyrimo radinių buvo nuoseklus komplemento C3c komponento koncentracijos didėjimas per 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį (+10 %, $p < 0,001$), vykęs lygia greta su klinikinių simptomų regresija. Toks C3c didėjimas, nepaisant klinikinio pagerėjimo, leidžia manyti, kad komplemento sistema daliai pacientų išlieka patologiškai aktyvi gerokai po ūminės infekcijos ir viruso eliminacijos.

Komplemento aktyvacija yra vienas iš dažniausiai literatūroje minimų imuninės sistemos mechanizmų, siejamų su COVID-19 ligos sunkumu [216].

Šis imuninis mechanizmas siejamas su itin didelio aktyvumo uždegiminiais procesais, diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos sindromu, progresuojančiu kvėpavimo ir kitų organų nepakankamumu bei blogomis ūminės COVID-19 baigtimis [47, 48, 303, 304]. Komplemento reikšmę netiesiogiai pagrindžia ir tyrimai, kuriuose komplementą slopinantis gydymas buvo siejamas su palankesnėmis kritinės COVID-19 ligos baigtimis [304–306]. Ilgalaikės apžvalgos ir metaanalizės taip pat rodo, kad komplemento disbalansas gali išlikti sveikstant, o pokovidinio sindromo atvejais aprašomi tęstinės alternatyviojo kelio aktyvacijos požymiai ir ilgalaikis uždegiminis fonas [219, 220, 304]. Išliekanti komplemento aktyvacija gali lemti ne tik uždegimą, bet ir užsitęsusias kraujagyslines bei kardiopulmonines komplikacijas. Tai dera su mūsų tyrimo duomenimis, kurie parodė, kad kardiologiniai simptomai (3 mėn.) buvo susiję su didesne C3c koncentracija ($p = 0,026$). Įdomu tai, kad po 12 mėn. pacientams, nurodžiusiems nuovargį ir sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją, C3c koncentracija buvo mažesnė nei neturėjusiems šių simptomų, - tai tik įrodo įvairialypį komplemento sistemos vaidmenį pokovidinio sindromo kontekste.

Paminėtina, kad C3c yra tik apytikris aktyvacijos žymuo, nediferencijuojant, kokio konkrečiai kelio aktyvacija vyksta. Be to, C3c pokyčiai gali atspindėti ne tiek patogenezę, kiek bendrą uždegiminį foną ar gretutinių būklių (pvz., metabolinio sindromo) įtaką. Todėl ateityje būtų tikslinga papildyti vertinimą C3a, C5a, sC5b-9 ir komplementą reguliuojančių baltymų (CFH, CFI) žymenimis.

6.3.5. Klinikinių simptomų ir imuninės sistemos sąsajos: imuniniai endotipai ir simptomų klasteriai

Mūsų tyrimo duomenys rodo, kad pradinio uždegiminio atsako intensyvumas greičiau apibrėžia imuninės sistemos atsistatymo kelių spektrą, o ne vien tik „užsitęsusio uždegimo buvimą“. Tai rodo skirtingos imuninės sistemos disbalanso sąsajos su klinikiniais simptomais. Štai kritiškai sunkią ligą išgyvenusiesiems tiriamiesiems lėčiau mažėjo aktyvuotų T ląstelių ($CD3^+HLA-DR^+$) dalis, ilgiau išliko CD4/CD8 subpopuliacijų disbalansas, viso stebėjimo laikotarpiu nustatytas didesnis IgM ir ryškesnis C3c didėjimas, palyginti su lengvesnėmis ligos formomis, nepaisant panašaus klinikinio gerėjimo. Be to, nuovargį nurodžiusiems tiriamiesiems buvo būdingas mažesnis NK ląstelių skaičius, o dusulį patyrusiems – išliekanti T limfocitų aktyvacija.

Šio tyrimo rezultatai dera su didesnės apimties ilgalaikėmis studijomis, kurių duomenimis, sveikimas po COVID-19, ypač po sunkios ligos eigos, neretai trunka ilgiau nei vienerius metus [17, 273, 307–309]. Svarbu pažymėti, kad, epidemiologinių tyrimų duomenimis, net ir lengva ligos forma persirgę, nehospitalizuoti asmenys gali sirgti pokovidiniu sindromu – jiems dažnai pasireiškia nuovargis, kognityviniai sutrikimai ir sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, kas pabrėžia platų SARS-CoV-2 infekcijos liekamųjų padarinių spektrą [16, 282, 309–311].

Remiantis mūsų duomenimis, hipotetiškai galima išskirti kelis imuninės disfunkcijos endotipus, susijusius su skirtingais simptomų kompleksais:

- *Kvėpavimo endotipas*, pasireiškiantis dusuliu ir sumažėjusia fizinio krūvio tolerancija, galimai siejamas su NK ląstelių deficitu, T limfocitų ir komplemento aktyvacija (ankstyvuojau laikotarpiu būdinga didesnė C3c koncentracija, o vėlesnė dinamika – heterogeniška).
- *Neurokognityvinis endotipas* – apibūdinamas kognityvine disfunkcija ir atminties sutrikimais, siejamas su užsitęsusia T limfocitų aktyvacija (pvz., didesnė CD3⁺HLA-DR⁺ dalis po 3 mėnesių ~30 % vs. ~20 % asmenims be kognityvinių simptomų).
- *Raumenų-sąnarių endotipas* – pasireiškiantis mialgijomis ir artralgijomis, siejamas su platesniu imuninės sistemos nepakankamumu – mažesniu bendru tiek T, tiek B limfocitų skaičiumi.

Šie hipotetiniai endotipai leidžia manyti, kad pokovidinis sindromas, tikėtina, atspindi įvairių imuninės sistemos disbalanso–atsistatymo kelių spektrą. Tai gali lemti nevienodą pokovidinio laikotarpio eigą ir pagrindžia individualios multidisciplininės stebėsenos bei intervencijų poreikį. Vis dėlto šiai endotipų hipotezei patvirtinti būtini didesnės apimties, multicentriniai ir metodologiškai įvairiakrypčiai tyrimai.

Literatūroje galima rasti paralelių su kitų virusų nulemtomis poinfekcinėmis būklėmis. Mūsų tyrime stebėtas imuninės sistemos modelis – NK ląstelių pokyčiai, užsitęsusi T ląstelių aktyvacija ir komplemento disbalansas – konceptualiai atitinka klasikinės poinfekcinio nuovargio būsenas. Metaanalizėse, nagrinėjančiose mialginį encefalomielitą / lėtinio nuovargio sindromą, aprašyta reikšmingai sumažėjusi NK ląstelių funkcija, palyginti su sveikais kontroliniais asmenimis [312–314]. Komplemento sistemos pokyčiai taip pat aprašomi kai kurių neaiškios kilmės lėtinio nuovargio sindromų metu (pvz., krūvio sukeltas C4a padidėjimas sergant lėtinio nuovargio sindromu) ir laikomi kvėpavimo takų virusinių infekcijų,

tokių kaip gripas, patogenezės katalizatoriumi [315]. Ilgalais lėtinis nuovargis, išliekantis net kelerius metus po ligos, aprašytas ir po SARS-CoV-2 infekcijos, kas sustiprina imuninės sistemos įtakos hipotezę įvairių virusų sukeltų poinfekcinių būklių patogenezėje [316].

6.3.6. Rekomendacijos klinikinei praktikai

Tyrimo duomenys leidžia siūlyti aiškias rekomendacijas klinikinei praktikai. Imuninės sistemos stebėseną turėtų būti integruota į ilgalaikės priežiūros protokolus, ypač pacientų, persirgusių sunkia ar kritiškai sunkia COVID-19 ligos forma. Aktyvuotų T limfocitų (CD3⁺HLA-DR⁺), NK ląstelių skaičiaus (ir, jei įmanoma, funkcijos) bei komplemento sistemos rodiklių stebėseną gali padėti identifikuoti didesnės pokovidinio sindromo rizikos pacientus.

Personalizuotos medicinos kontekste šie rezultatai sudaro prielaidų diferencijuoti pacientų stebėseną pagal galimą imuninę endotipą. Vis dėlto klinikinėje praktikoje šiuo metu dar nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima rutiniškai taikyti specifines imunomoduliacines intervencijas (pvz., komplemento slopinimą, tikslingą priešuždegiminę moduliaciją ar NK funkcijos atkūrimo strategijas). Todėl siūlomos kryptys pirmiausia orientuotos į rizikos atpažinimą, tikslingą stebėseną ir laiku atliekamas bendrąsias intervencijas.

Remiantis gautais tyrimo rezultatais, praktiniame darbe rekomenduotini šie žingsniai:

1. *Ilgalaikė imuninė stebėseną*: pacientų po sunkios ar kritiškai sunkios ligos eigos tikslinga 6–12 mėnesių laikotarpiu vertinti T limfocitų aktyvaciją (CD3⁺HLA-DR⁺), NK ląstelių skaičių (ir, jei įmanoma, funkciją), humoralinio imuniteto rodiklius (IgA, IgM) bei komplemento sistemos žymenis (mažiausiai C3c, optimaliu atveju – C3a/C5a/sC5b-9).
2. *Rizikos stratifikacija ir priežiūros intensyvinimas*: pacientams, kuriems išlieka padidėjusi T limfocitų aktyvacija, mažesnis NK ląstelių skaičius ir (ar) ankstyvuojamu laikotarpiu nustatomas padidėjęs C3c, rekomenduotina intensyvesnė kvėpavimo sistemos stebėseną (įskaitant DLCO) ir ankstesnis reabilitacijos inicijavimas.
3. *Stebėsenos personalizavimas pagal endotipą (hipotezinė kryptis)*: esant kvėpavimo simptomų tikslinga daugiau dėmesio skirti komplemento ir NK ašiai; neurokognityvinių simptomų atvejais – T limfocitų aktyvacijos žymenims; raumenų ir sąnarių simptomų atvejais – platesnei limfocitų skaičiaus ir (ar) funkcijos įvertinimo strategijai.

6.4. Pokovidinis laikotarpis ir gyvenimo kokybė

Vienas iš šio tyrimo tikslų buvo įvertinti COVID-19 persirgusiųjų gyvenimo kokybę atokiuoju laikotarpiu ir nustatyti sveikimą lemiančius veiksnius. Mūsų tyrimas, pateikiantis išsamią 12 mėnesių gyvenimo kokybės analizę pagal SF-36 klausimyną pacientams, sveikstantiems po sunkios COVID-19 ligos, yra vienas iš pirmųjų Lietuvoje.

6.4.1. Gyvenimo kokybės dinamika ir klinikinis pagerėjimas

Trečiojoje tiriamųjų grupėje per 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį nustatytas kliniškai reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas daugumoje sričių. Šie rezultatai rodo, kad net ir po sunkios ar kritinės ligos eigos daugumos pacientų savijauta laikui bėgant reikšmingai gerėja.

Didžiausi pokyčiai matomi kūno skausmo (+18,8 balo; $r = 0,41$) ir bendrosios sveikatos (+14,6 balo; $r = 0,42$) srityse, taip pat reikšmingai gerėjo socialinis funkcionavimas (+10,4 balo; $r = 0,38$). Šie pokyčiai rodo ne vien fizinės sveikatos atsistatymą, bet ir gerėjančią subjektyvų sveikatos vertinimą bei socialinę reintegraciją.

Tuo tarpu veiklos apribojimo dėl emocinių problemų (VAE) sritis kito minimaliai (+3,6 balo; $r = 0,16$), kas išryškina išliekančių psichoemocinių sutrikimų problemą ir akivaizdų tikslingos psichologinės pagalbos poreikį pokovidiniu laikotarpiu. Tai atitinka Europos tyrimų duomenis apie psichologinius ir socialinius pokovidinius padarinius, nepaisant fizinės sveikatos gerėjimo [35, 317, 318].

Minimaliai klinikinio požiūriu svarbaus skirtumo (MCID) pritaikymas leido vertinti pokyčius ir interpretuoti rezultatus neapsiribojant vien statistiniu reikšmingumu. Kūno skausmo ir bendrosios sveikatos pagerėjimas viršijo MCID slenksčius, tai rodo kliniškai reikšmingą simptomų sumažėjimą ir subjektyvios savijautos gerėjimą. Fizinio aktyvumo, psichikos sveikatos ir gyvybingumo sritys pasiekė atitinkamas MCID vertes, patvirtindamos funkcinį ir psichologinį sveikimą.

6.4.2. Palyginimas su populiacijos normomis

Nepaisant teigiamos dinamikos, daugumos sričių gyvenimo kokybės rodikliai po 12 mėnesių išliko žemesni už amžių atitinkančias Lietuvos gyventojų normas, o tai rodo neviseišką atsistatymą praėjus vieneriems metams po ligos.

Po 12 mėnesių pacientų rodikliai dar visiškai negrįžo iki priešpandeminio lygio. Didžiausių skirtumų buvo fizinio aktyvumo (skirtumas = 6,9 balo; $p = 0,003$), veiklos apribojimo dėl fizinių problemų (73,6 vs. 78,3; skirtumas = 4,7 balo) ir bendrosios sveikatos (72,6 vs. 76,8; skirtumas = 4,2 balo; $p = 0,045$) vertinimo srityse. Psichikos sveikatos rodikliai artėjo prie populiacijos normų (75,0 vs. 79,2; skirtumas = 4,2 balo), tačiau išliko mažesni.

Šie duomenys dera su tarptautiniais pokovidinio sindromo tyrimais, kuriuose aprašoma, kad net po metų dalis pacientų nepasiekia prieš ligą buvusios gyvenimo kokybės [35, 36]. Pavyzdžiui, didelės apimties PHOSP-COVID studijos duomenimis, po 12 mėnesių tik 29 % pacientų jautėsi visiškai pasveikę [35].

6.4.3. Demografinių veiksnių įtaka sveikimo procesui

Mūsų tyrimo duomenys rodo ryškius skirtumus pagal lytį: vyrai pasiekė aukštesnius fizinio aktyvumo balus nei moterys ($80,8 \pm 16,2$ vs. $66,1 \pm 20,1$; $p < 0,001$), moterų grupėje išliko prastesni psichikos sveikatos rodikliai ($79,2 \pm 15,4$ vs. $68,3 \pm 18,7$; $p = 0,002$). Tai dera su literatūros įžvalgomis apie moteriškąją lytį kaip lėtesnio atsistatymo rizikos veiksni [35].

Užimtumas susijęs su geresniais fizinio aktyvumo ir psichikos sveikatos rodikliais: dirbantys asmenys turėjo aukštesnius fizinio aktyvumo balus ($78,2 \pm 17,1$ vs. $63,5 \pm 21,3$; $p = 0,001$) ir psichikos sveikatos rodiklius ($79,8 \pm 16,2$ vs. $63,0 \pm 19,4$; $p < 0,001$). Užimtumas gali būti interpretuojamas kaip greitesnio atsistatymo žymuo, tikėtina susijęs su struktūruotu dienos režimu, aiškesniais funkciniais tikslais ir ankstyvesniu papildomų sveikatos priežiūros paslaugų naudojimu.

Komorbidiškumas buvo aiškiai susijęs su prastesniais rodikliais daugelyje sričių: didėjant gretutinių ligų skaičiui, mažėjo visų SF-36 domenų balai. Asmenys, turintys ≥ 2 lėtines ligas, daugumoje sričių turėjo reikšmingai žemesnius balus. Pavyzdžiui, fizinio aktyvumo srityje: be lėtinių ligų – $82,1 \pm 14,6$, o esant ≥ 2 lėtinėms ligoms – $60,6 \pm 22,8$ ($p < 0,001$).

Amžius turėjo nepalankią, tačiau nuosaikią įtaką bendrai sveikatai: vyresnis amžius siejosi su žemesniais bendrosios sveikatos balais. Daliai vyresnių pacientų, ypač be daugybinių lėtinių ligų, pavyksta pasiekti kliniškai reikšmingą pagerėjimą. Vis dėlto svarbu pabrėžti, kad sudarant ilgalaikes pokovidines sveikatos priežiūros programas amžius neturėtų būti vertinamas kaip lemiantis atskirties kriterijus, greičiau tai veiksny, pagal kurį tikslinga individualizuoti reabilitacijos intensyvumą ir trukmę [319].

6.4.4. Prognoziniai veiksniai ir rizikos grupių identifikavimas

Daugialypės tiesinės regresijos modeliai leido identifikuoti pagrindinius geresnių su sveikata susijusių rodiklių prognozės veiksnius. Fizinio aktyvumo atsistatymas labiausiai siejosi su vyriškąja lytimi, mažesniu gretutinių ligų skaičiumi ir užimtumu. Psichikos sveikatos geresni rezultatai taip pat susiję su vyriškąja lytimi ir užimtumu.

Taigi didesnės lėtesnio atsistatymo rizikos grupės yra moterys, nedirbantys asmenys ir turintys daugiau lėtinių ligų; tai atitinka Europos ir pasaulio tyrimų rezultatus [74, 320–322].

6.4.5. Reabilitacijos prieinamumas ir paslaugų atotrūkis

Šis tyrimas atskleidė neatitiktį tarp pacientų poreikių ir reabilitacijos paslaugų prieinamumo pandemijos metu ir ankstyvuju popandeminiu laikotarpiu. Per 12 mėnesių laikotarpį reikšmingai daliai trečiosios grupės pacientų vis dar reikėjo medicininės priežiūros: 6,5 % po stacionaro reikėjo tęstinio ambulatorinio gydymo deguonimi, 47,3 % lankėsi pulmonologo konsultacijoms, 22,6 % buvo stebimi kardiologo, o 5,4 % stebėjimo laikotarpiu buvo naujai diagnozuota plaučių arterijos trombinė embolija.

Nepaisant išliekančių sveikatos sutrikimų po stacionarinio gydymo, pandemijos laikotarpiu reabilitacijos paslaugas gavo labai nedidelė šios tiriamųjų grupės dalis: 58,1 % pacientų negavo jokių reabilitacijos paslaugų, 29,0 % pradėjo I reabilitacijos etapą – t. y. reabilitacijos paslaugas gavo dar būdami stacionare, 12,9 % pacientų gavo struktūruotą reabilitacinį gydymą (II etapas).

Tikėtina, kad šis paslaugų atotrūkis prisidėjo prie lėtesnio pacientų atsistatymo, nes, literatūros duomenimis, reabilitacija gali reikšmingai pagreitinti sveikimą ir mažinti pokovidinius simptomus [286, 319, 323, 324].

6.4.6. Rekomendacijos klinikinei praktikai

Praktiniu požiūriu reabilitacijos paslaugos turėtų būti prioritetiškai teikiamos didelės rizikos grupėms – moterims, pacientams, turintiems daug gretutinių ligų, bei nedirbantiems asmenims. Pokovidiniu laikotarpiu svarbu aktyviai identifikuoti asmenis, kurių simptomai užsitęsia, nes reabilitacija laiku bei specialistų priežiūra gali padėti greičiau grįžti prie įprastos kasdienės veiklos.

Į struktūruotą pokovidinę priežiūrą tikslinga įtraukti skausmo valdymo priemones ir psichologinę pagalbą, ypač atsižvelgiant į menką VAE srities pokytį. Taip pat svarbu stiprinti socialinės reintegracijos komponentus

(darbingumo, socialinių ryšių ir aktyvumo palaikymo), nes tai gali spartinti bendrą sveikimą, gerinti psichikos sveikatą bei gyvenimo kokybę [319].

Personalizuotos medicinos kontekste šie duomenys leidžia stratifikuoti pacientus pagal atsistatymo riziką ir formuoti individualizuotas intervencijas [325]. Apibendrinant reikia pažymėti, nors gyvenimo kokybė per 12 mėnesių reikšmingai gerėjo daugelyje sričių, nevisiškas atsistatymas ir išliekantys psichoemocinio funkcionavimo sutrikimai pabrėžia kompleksinio, ilgalaikio ir individualizuoto požiūrio būtinybę pokovidinių pacientų priežiūroje.

6.5. Tyrimo uždavinių įgyvendinimo apibendrinimas

6.5.1. Plaučių funkcijos ir radiologinių pokyčių dinamika po COVID-19 pneumonijos

Per 12 mėnesių po persirgtos COVID-19 pneumonijos nustatytas laipsniškas, tačiau nevisiškas kvėpavimo sistemos funkcijos atsistatymas. Lėčiausiai normalizavosi plaučių dujų difuzinė geba (DLCO), o daliai pacientų ir po vienerių metų išliko restrikcinio tipo plaučių funkcijos sutrikimo požymių. Radiologinių tyrimų duomenys parodė palaipsnį uždegiminių plaučių pokyčių regresiją, tačiau liekamieji fibroziniai ir (ar) retikuliniai plaučių struktūros pakitimai po 12 mėnesių buvo nustatyti daugiau nei pusei pacientų, ypač vyresnio amžiaus asmenims ir tiems, kurie sirgo sunkia ar kritiškai sunkia ligos forma.

6.5.2. Imunologinių parametų dinamika po COVID-19 infekcijos

Imuninės sistemos atsistatymas po COVID-19 pneumonijos pasižymėjo ryškiu heterogeniškumu ir ne visada koreliavo su klinikiniu pagerėjimu. Per 12 mėnesių stebėsenos laikotarpį nustatyti liekamieji ląstelinio ir humoralinio imuniteto disbalanso požymiai, įskaitant aktyvuotų T limfocitų ($CD3^+HLA-DR^+$) persistavimą, daliai pacientų sumažėjusį NK ląstelių skaičių, nuoseklų serumo IgA koncentracijos didėjimą bei komplemento sistemos C3c komponento aktyvacijos išlikimą. Šie imunologiniai pokyčiai buvo ryškesni pacientams po sunkios ir kritiškai sunkios COVID-19 eigos.

6.5.3. Imunologinių, funkcinių ir klinikinių rodiklių sąsajos bei pokovidinio sindromo raiška

Analizuojant imunologinių parametų, plaučių funkcijos rodiklių, radiologinių pokyčių ir klinikinių simptomų ryšius, nustatytos statistiškai reikšmingos ir nevienalytės sąsajos. Skirtingi imunologinio disbalanso

profiliai siejosi su specifiniais simptomų kompleksais (kvėpavimo, neurokognityviniais, raumenų–skeleto), sudarydami prielaidas išskirti hipotetinius pokovidinio sindromo imuninius endotipus. Šie rezultatai patvirtina, kad imuninės sistemos būklė yra reikšmingai susijusi su pokovidinio sindromo klinicine raiška ir simptomų išlikimu.

6.5.4. Gyvenimo kokybės pokyčiai ir rizikos grupių identifikavimas

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė per 12 mėnesių stebėsenos laikotarpį reikšmingai gerėjo daugumoje SF-36 sričių, tačiau didelės dalies pacientų rodikliai nepasiekė bendrosios populiacijos norminių reikšmių. Lėtesnis gyvenimo kokybės atsistatymas nustatytas moterims, vyresnio amžiaus asmenims, pacientams, turintiems daugybinių gretutinių ligų, ir nedirbantiems asmenims. Šie veiksniai leidžia identifikuoti didesnės pokovidinio sindromo rizikos grupes, kurioms tikslinga intensyvesnė ir individualizuota ilgalaikė stebėseną bei priežiūra.

TYRIMO TRŪKUMAI

Nors šis tyrimas pateikia įvairiapusės informacijos apie ilgalaikius COVID-19 padarinius, būtina pabrėžti jo ribotumus.

Pagrindinis tyrimo trūkumas – palyginti nedidelė kiekvienos tirtosios grupės imtis – tai riboja dalies duomenų statistinio patikimumo vertinimą ir palyginimus.

Tyrimas atliktas vienoje gydymo įstaigoje, todėl gauti rezultatai yra riboto generalizuojamumo ir pirmiausia vertintini kaip tam tikras tendencijas atspindintys duomenys, o ne kaip tiesiogiai visai populiacijai taikytinos išvados.

Imuninės sistemos rodiklių dinamika ir sąsajos su klinikiniais simptomais buvo heterogeniškos, todėl šiems radiniams patvirtinti reikalingi didesnės apimties, multicentriniai tyrimai. Tai ypač aktualu vertinant hipotezes apie galimus pokovidinio sindromo imuninius endotipus ir imuninės sistemos reikšmę pokovidinio sindromo patogenezėi.

Nors tyrimas buvo integruotas, dalis gyvenimo kokybės aspektų galėjo būti nepakankamai atspindėti naudotu SF-36 klausimynu (pvz., ryškus nuovargis, kognityviniai sutrikimai).

Be to, tyrime nebuvo kontrolinės grupės (sveikų asmenų ar lengva COVID-19 ligos forma persirgusių nehospitalizuotų asmenų), taip pat nebuvo prienami individualūs prieš COVID-19 infekciją buvę tiriamųjų sveikatos ir funkcinų rodiklių duomenys. Dėl šių priežasčių dalis pokyčių turi būti interpretuojama atsargiai, o jų priskyrimas vien COVID-19 padariniams turi metodologinių apribojimų.

Apibendrinant reikia pažymėti, kad šio darbo rezultatai nėra generalizuojančio pobūdžio, tačiau jie išryškina svarbias tolesnių, didesnės apimties tyrimų kryptis ir sudaro pagrindą iškeltoms hipotezėms tikrinti bei patvirtinti išorinėse kohortose.

IŠVADOS

1. Po sunkios ir kritiškai sunkios COVID-19 pneumonijos per 12 mėnesių laikotarpį nustatytas reikšmingas plaučių funkcijos rodiklių (FVC, FEV1, VC) gerėjimas, rodantis palaipsnių kvėpavimo sistemos funkcijos atsistatymą; tačiau dujų difuzinė geba plaučiuose (DLCO) atsistatė lėčiau, o daliai pacientų po metų išliko kliniškai reikšmingai sumažėjusi.
2. Persirgusiųjų COVID-19 pneumonija radiologinių plaučių pažeidimo požymių dinamika atitiko funkcinio atsistatymo tendencijas: laikui bėgant struktūriniai pokyčiai mažėjo, tačiau daliai pacientų išliko radiologiniai pakitimai, atspindintys nevisišką plaučių parenchimos atsistatymą.
3. Imuninės sistemos rodiklių analizė atskleidė heterogeninę atsistatymo eigą: limfocitų ir jų subpopuliacijų ($CD4^+$, $CD8^+$, NK, B ląstelių) bei aktyvuotų T limfocitų rodikliai laikui bėgant kito nevienodai, o humoralinio imuniteto dinamika pasižymėjo paradoksaliu nuosekliu IgA koncentracijos didėjimu, mažėjančia IgM koncentracija ir stabiliais IgG bei IgE koncentracijos rodikliais.
4. Analizuojant sąsajas tarp plaučių funkcijos rodiklių, radiologinių plaučių pažeidimų ir imunologinių parametrų, nustatytos selektyvios ir nevienalytės sąsajos: blogesni funkciniai ir struktūriniai plaučių rodikliai buvo susiję su tam tikrų imunologinių žymenų pokyčiais, tačiau šie ryšiai nebuvo universalūs visiems tirtų imunologinių parametrų rodikliams.
5. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimas parodė reikšmingą fizinės ir psichinės sveikatos sričių gerėjimą per 12 mėnesių laikotarpį, tačiau daugumos SF-36 sričių rodikliai po metų išliko prastesni, palyginti su Lietuvos bendrosios populiacijos normomis. Lėtesnis gyvenimo kokybės atsistatymas nustatytas moterims, nedirbantiems asmenims ir pacientams, turintiems daugiau lėtinių gretutinių ligų.
6. Tyrimo metu nustatytas reikšmingas atotrūkis tarp pacientų, persirgusių sunkia COVID-19 pneumonija, išliekančių sveikatos priežiūros poreikių ir faktiškai suteiktų reabilitacijos paslaugų apimties, išryškinantis kompleksinės, individualizuotos ir ilgalaikės pacientų stebėsenos bei reabilitacijos svarbą.

Praktinė reikšmė

Šio tyrimo rezultatai turi tiesioginę praktinę reikšmę klinikinei pacientų, persirgusių sunkia ir kritiškai sunkia COVID-19 pneumonija, priežiūrai. Gauti duomenys pagrindžia ilgalaikės, struktūruotos kvėpavimo sistemos, imuninės būklės ir gyvenimo kokybės stebėsenos poreikį ne trumpiau kaip 12 mėnesių po ūminės ligos, ypač pacientų, kuriems nustatytas išliekantis plaučių funkcijos ar radiologinis pažeidimas.

Nustatyta selektyvi plaučių funkcijos, radiologinių pokyčių ir imunologinių parametrų sąsaja leidžia klinikinėje praktikoje naudoti tam tikrus imunologinius rodiklius (aktyvuotus T limfocitus, NK ląsteles, IgA ir komplemento sistemos komponentus) kaip papildomus biologinius žymenis, padedančius identifikuoti pacientus, kuriems būdingas lėtesnis atsistatymas ir didesnė ilgalaikių simptomų rizika.

Identifikuotos didesnės rizikos grupės – moterys, nedirbantys asmenys ir pacientai, turintys daugiau lėtinių gretutinių ligų – sudaro prielaidas taikyti rizika grįstą, personalizuotą pokovidinės priežiūros modelį, anksti nukreipiant pacientus daugiadalykei stebėsenai ir reabilitacijai.

Gyvenimo kokybės vertinimo rezultatai pabrėžia būtinybę į pokovidinę pacientų priežiūrą integruoti ne tik fizinės, bet ir psichoemocinės bei socialinės reabilitacijos komponentus. Tyrimo metu nustatytas ryškus neatitikimas tarp pacientų išliekančių sveikatos priežiūros poreikių ir faktiškai suteiktų reabilitacijos paslaugų apimties pagrindžia struktūruotų pokovidinės priežiūros programų ir nacionalinių reabilitacijos rekomendacijų poreikį.

Gauti rezultatai gali būti naudojami planuojant sveikatos priežiūros paslaugų organizavimą, optimizuojant išteklių paskirstymą bei formuojant tolesnių multicentrinių tyrimų kryptis, orientuotas į pokovidinio sindromo biologinių mechanizmų ir tikslingų intervencijų tyrimą.

PRIEDAI

SF-36 klausimynas

Anketoje pateikiama klausimų apie Jūsų sveikatą, kaip jaučiatės ir kaip galite atlikti kasdieninę veiklą. Jeigu nesate įsitikinę, kaip atsakyti į kurią nors klausimą, prašom pasirinkite, Jūsų manymu, tinkamiausią atsakymą ir, jeigu norite, pateikite savo komentarą. Nepraleiskite per daug laiko atsakinėdami, nes greitas atsakymas dažnai ir būna teisingas.

1. **Apskritai**, ar galite sakyti, kad Jūsų sveikata yra:

(Pažymėkite vieną atsakymą)

- | | | | | | |
|---------|--------------------------|------------|--------------------------|------|--------------------------|
| Puiki | <input type="checkbox"/> | Labai gera | <input type="checkbox"/> | Gera | <input type="checkbox"/> |
| Nebloga | <input type="checkbox"/> | Bloga | <input type="checkbox"/> | | |

2. Kokia Jūsų sveikata dabar, **palyginti su buvusia prieš metus**:

(Pažymėkite vieną atsakymą)

- | | | | |
|----------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| Daug geresnė | <input type="checkbox"/> | Truputį geresnė | <input type="checkbox"/> |
| Panaši, kaip ir buvo | <input type="checkbox"/> | Truputį blogesnė | <input type="checkbox"/> |
| Kur kas blogesnė | <input type="checkbox"/> | | |

3. **Sveikata ir kasdieninė veikla**

Šie klausimai yra apie veiklą, kurią atliekate kasdien. Ar Jūsų sveikata riboja šią veiklą? Jei taip, tai kiek?

(Pažymėkite vieną langelį kiekvienoje eilutėje)

- | | Taip,
labai
riboja | Taip,
truputį
riboja | Ne,
neriboją
visai |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| a) Energinga veikla , tokia kaip bėgimas, sunkių daiktų kėlimas, intensyvus sportas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Vidutinio sunkumo veikla , tokia kaip stalo perstūmimas, valymas dulkių siurbliu | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Maisto prekių kėlimas ir nešimas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Lipimas keletą aukštų laiptais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

	Taip, labai riboja	Taip, trupuči riboja	Ne, neriboja visai
e) Lipimas vieną aukštą	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Pasilenkimas, klūpojimas ar stovėjimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Ėjimas daugiau negu 1,5 kilometro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Ėjimas pusę kilometro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Ėjimas 100 metrų	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Prausimasis ir apsirengimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. **Per pastarąsias 4 savaites** ar turėjote kokių nors išvardytų problemų, susijusių su darbu ar kita reguliaria kasdienine veikla, **dėl fizinės sveikatos?**

(Atsakykite TAIP arba NE į kiekvieną klausimą)

	TAIP	NE
a) mažiau laiko praleidžiate darbe ar kitur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) atlikote mažiau, negu norėtumėte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) apribojote darbo rūšį ar kitą veiklą	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) iškilo sunkumų atliekant darbą ar kitą veiklą (pvz.: reikia kur kas daugiau pastangų)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. **Per pastarąsias 4 savaites** ar turėjote kokių nors išvardytų problemų, susijusių su darbu ar kita reguliaria kasdienine veikla, **dėl kokių nors emocinių sunkumų** (tokių kaip depresijos ar nerimo jautimas)?

(Atsakykite TAIP arba NE į kiekvieną klausimą)

	TAIP	NE
a) mažiau laiko praleidžiate darbe ar kitur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) atlikote mažiau, negu norėtumėte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) neatlikote darbo ar kitų užduočių taip rūpestingai, kaip paprastai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. **Per pastarąsias 4 savaites** Jūsų fizinė sveikata ar emocinės problemos trukdė Jums bendrauti su šeima, draugais, kaimynais ar grupėmis?

(Pažymėkite vieną langelį)

Ne, visiškai ne	<input type="checkbox"/>	Šiek tiek	<input type="checkbox"/>	Vidutiniškai	<input type="checkbox"/>
Gana nemažai	<input type="checkbox"/>	Ypač	<input type="checkbox"/>		

7. Kokio intensyvumo buvo **kūno skausmai per pastarąsias 4 savaites**?

(Pažymėkite vieną langelį)

Nebuvo	<input type="checkbox"/>	Labai silpni	<input type="checkbox"/>	Silpni	<input type="checkbox"/>
Vidutinio intensyvumo	<input type="checkbox"/>	Sunkūs	<input type="checkbox"/>	Labai sunkūs	<input type="checkbox"/>

8. **Per pastarąsias 4 savaites skausmas** trukdė Jūsų normalų darbą (įskaitant namų ruošą ir darbą ne namie)?

(Pažymėkite vieną langelį)

Ne, visai ne	<input type="checkbox"/>	Labai nedaug	<input type="checkbox"/>	Vidutiniškai	<input type="checkbox"/>
Gana nemažai	<input type="checkbox"/>	Ypač	<input type="checkbox"/>		

JŪSŪ JAUSMAI

9. Šie klausimai yra apie Jūsų savijautą ir kaip tai apibūdintumėte **per paskutinį mėnesį** (Kiekvienam klausimui parinkite po vieną atsakymą).

(Pažymėkite vieną langelį kiekvienoje eilutėje)

	Visada	Dažniausiai	Kartais	Retkarčiai	Retai	Niekada
Kaip dažnai per pastarąjį mėnesį :						
a) Jautėte gyvenimo pilnatvę?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Buvote labai nervingas (-a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Jautėtės tokios blogos nuotaikos, kad niekas negalėjo Jūsų pralinksminti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Jautėtės ramus (-i) ir taikus (-i)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e) Turėjote daug energijos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Jautėtės nuliūdes (-usi) ir niūrus (-i)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Jautėtės išsisėmęs (-usi)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Buvote laimingas (-a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Jautėtės pavargęs (-usi)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Sveikata apribojo Jūsų socialinę veiklą (kaip draugų ar artimų giminių lankymas)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BENDRA SVEIKATA

10. Prašome pasirinkti atsakymą, kuris geriausiai išreiškia, **Jūsų manymu, teisingas ar klaidingas** yra kiekvienas iš šių tvirtinimų?

(Pažymėkite vieną langelį kiekvienoje eilutėje)

	Tiksliai teisingas	Dažniausiai teisingas	Nesu įsitikinęs (-usi)	Dažniausiai klaidingas	Tiksliai klaidingas
a) Man atrodo, kad aš labiau linkęs (-usi) sirgti negu kiti žmonės	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Aš esu toks / tokia sveikas (-a) kaip ir kiti, mano pažįstami žmonės	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Manau, kad mano sveikata blogės	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Mano sveikata puiki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Amžius: _____ ;
Išsilavinimas : pradinis
vidurinis, aukštesnysis

Lytis: _____
Darbinė padėtis: dirbantis
nedirbantis, aukštasis

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Zhu, N., et al., A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020. 382(8): 727-733.
2. World Health Organization (WHO). *Coronavirus (COVID-19) dashboard*. Aug 18, 2020. A.f.H.d.w.i.d.c.c.
3. Msemburi, W., et al., The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*, 2023. 613(7942): 130-137.
4. *OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2023), L.C.H.P., State of Health in the EU*, OECD Publishing, Paris, Access online: <https://doi.org/10.1787/5ed683c8-en>.
5. Pizzato, M., et al., Impact of COVID-19 on total excess mortality and geographic disparities in Europe, 2020–2023: a spatio-temporal analysis. *The Lancet Regional Health – Europe*, 2024. 44.
6. Zaim, S., et al., COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*, 2020. 45(8): 100618.
7. Potere, N., et al., Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2020. 24(1): p. 389.
8. Li, J., et al., Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*, 2021. 93(3): 1449-1458.
9. *World Health Organization (WHO), A.a.h.w.w.i.w.e.c.-i.h.-r.-g.*
10. Taher, M.K., et al., Global prevalence of post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*, 2025. 45(3): 112-138.
11. Wu, N., et al., Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2023. 11(5): 439-452.
12. World Health Organization (WHO). *Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition*. Mar 28, 2022. A.f.h.w.w.i.n.-r.q.-a.-a.
13. Lopez-Leon, S., et al., More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2021.
14. Mainous, A.G., 3rd, S. Bao, and M. Goldman, Editorial: Long COVID: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Front Med (Lausanne)*, 2025. 12: p. 1615692.

15. Wu, X., et al., 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*, 2021. 9(7): 747-754.
16. Davis, H.E., et al., Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine*, 2021. 38.
17. Huang, L., et al., Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*, 2022. 10(9): 863-876.
18. Han, Q., et al., Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*, 2022. 11(2).
19. Hou, Y., et al., Global Prevalence of Long COVID, its Subtypes and Risk factors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*, 2025.
20. Mudgal, S.K., et al., Pooled Prevalence of Long COVID-19 Symptoms at 12 Months and Above Follow-Up Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 2023. 15(3): p. e36325.
21. Muthuka, J.K., et al., Prevalence and Predictors of Long COVID-19 and the Average Time to Diagnosis in the General Population: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *COVID*, 2024. 4(7): 968-981.
22. Torres-Castro, R., et al., Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*, 2021. 27(4): 328-337.
23. Huang, C., et al., 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 2021. 397(10270): 220-232.
24. Bretas, D.C., et al., Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2022. 26(3).
25. Mansour, T.M.M., et al., Chronic Pulmonary Complications After COVID-19: An Observational Study of Post-Infection Lung Changes Over Two Years. *Chest Pulmonary*, 2025: p. 100208.
26. Zhang, H., et al., Lung-function trajectories in COVID-19 survivors after discharge: A two-year longitudinal cohort study. *EClinicalMedicine*, 2022. 54: p. 101668.
27. Puntmann, V.O., et al., Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020. 5(11): 1265-1273.
28. Knight, D.S., et al., COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. *Circulation*, 2020. 142(11): 1120-1122.
 29. Bruno, R.M., et al., Accelerated vascular ageing after COVID-19 infection: the Cartesian study. *Eur Heart J*, 2025.
 30. Taquet, M., et al., 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 2021. 8(5): 416-427.
 31. Douaud, G., et al., SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, 2022. 604(7907): 697-707.
 32. Hampshire, A., et al., Cognition and Memory after COVID-19 in a Large Community Sample. *New England Journal of Medicine*, 2024. 390(9): 806-818.
 33. Taquet, M., et al., Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1284437 patients. *The Lancet Psychiatry*, 2022. 9(10): 815-827.
 34. Vindegaard, N., Benros M.E., COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*, 2020. 89: 531-542.
 35. Evans, R.A., et al., Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021. 9(11): 1275-1287.
 36. Tabacof, L., et al., Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am J Phys Med Rehabil*, 2022. 101(1): 48-52.
 37. Saverino, A., et al., Health related quality of life in COVID-19 survivors discharged from acute hospitals: results of a short-form 36-item survey. *F1000Research*, 2021. 10: p. 282.
 38. Chen, K.Y., et al., Predictors of Health-Related Quality of Life and Influencing Factors for COVID-19 Patients, a Follow-Up at One Month. *Front Psychiatry*, 2020. 11: 668.
 39. Hayes, L.D., Ingram, J., and Sculthorpe, N.F., More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Front Med (Lausanne)*, 2021. 8: p. 750378.
 40. Fernandez-de-las-Peñas, C., et al., Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2

- infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2024. 88(2): 77-88.
41. Rodrigues, A.N., et al., Effect of long COVID-19 syndrome on health-related quality of life: a cross-sectional study. *Frontiers in Psychology*, 2024. 15(2024).
 42. Peghin, M., et al., Post-COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect*, 2022. 28(8): 1140-1148.
 43. Sekine, T., et al., Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 2020. 183(1): 158-168.e14.
 44. Tsao, T., et al., Long COVID is associated with lower percentages of mature, cytotoxic NK cell phenotypes. *The Journal of Clinical Investigation*, 2025. 135(4).
 45. Gracia-Ramos, A.E., Martin-Nares, E., and Hernández-Molina, G., New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*, 2021. 10(12).
 46. Saad, M.A., et al., COVID-19 and Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Reported Cases. *Curr Rheumatol Rev*, 2021. 17(2): 193-204.
 47. Holter, J.C., et al., Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. 117(40): 25018-25025.
 48. Lo, M.W., Kemper, C., and Woodruff, T.M., COVID-19: Complement, Coagulation, and Collateral Damage. *J Immunol*, 2020. 205(6): 1488-1495.
 49. Baillie, K.D.H., Keat, S.B.K., Ladell, K., Miners, K.L., Jones, S.A., Mellou, E., Toonen, E.J.M., Price, D.A., Morgan, B.P., Zelek, W.M., Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID. *Med*. 2024 Mar 8;5(3): 239-253.e5. Access online: doi: 10.1016/j.medj.2024.01.011.
 50. Zinellu, A., and Mangoni, A.A., Serum Complement C3 and C4 and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Frontiers in Immunology*, 2021. 12(2021).
 51. Fehr, A.R., and Perlman, S., Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 2015. 1282: 1-23.
 52. Gao, Y., et al., Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. *Nature Immunology*, 2025. 26(5): 692-705.

53. Chen, C., et al., Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*, 2022. 226(9): 1593-1607.
54. Hermans, L.E., et al., Long COVID prevalence and risk factors in adults residing in middle- and high-income countries: secondary analysis of the multinational Anti-Coronavirus Therapies (ACT) trials. *BMJ Glob Health*, 2025. 10(4).
55. Su, S., et al., Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*, 2016. 24(6): 490-502.
56. Paules, C.I., Marston, H.D., and Fauci, A.S., Coronavirus Infections - More Than Just the Common Cold. *JAMA*, 2020. 323(8): 707-708.
57. de Wit, E., et al., SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 2016. 14(8): 523-534.
58. World Health Organization (WHO), S.h.w.w.i.p.m.i.s.-o.-p.-s.-c.-w.-o.-o.-i.-f.-.n.-.t.-.j.-.
59. Çelik, I., and Öztürk, R., From asymptomatic to critical illness: decoding various clinical stages of COVID-19. *Turk J Med Sci*, 2021. 51(Si-1): 3284-3300.
60. Mokhtari, T., et al., COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*, 2020. 51(6): 613-628.
61. World Health Organization. data.who.int, 2023, W.C.C.-d.M.r.D.h.d.w.i.d.c.m.-r.
62. Dowd, J.B., et al., Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. 117(18): 9696-9698.
63. Miller, M.B., et al., As Omicron Takes Hold and Other New Variants Arise, COVID-19 Testing Remains the Universally Agreed Tool to Effect Transition From Pandemic to Endemic State. *Frontiers in Public Health*, 2022. 10(2022).
64. Porter, A., et al., Variation in Time Between Testing Positive for COVID-19 and Hospital Admission by Race/Ethnicity and Insurance Status. *J Health Care Poor Underserved*, 2023. 34(4): 1290-1304.
65. World Health Organisation. Access online: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024>, W.H.O.W.C.C.-d.
66. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Course: Progression, M., and Treatment. COVID-19 Clinical Care Guidance*. Atlanta: CDC; 2025. Access online: <https://www.cdc.gov/covid/hep/clinical-care/management-and-treatment.html> [viewed on September 12, 2025].

67. Babar, M., et al., Short- and Long-Term Chest-CT Findings after Recovery from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* (Basel), 2024. *14*(6).
68. Williamson, E.J., et al., Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 2020. *584*(7821): 430-436.
69. Wu, Z., and McGoogan, J.M., Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020. *323*(13): 1239-1242.
70. Shoukat, M., et al., Unravelling the complex interplay of age, comorbidities, and multimorbidities in COVID-19 disease progression: Clinical implications and future perspectives. *Heliyon*, 2024. *10*(15): p. e35570.
71. Jin, J.-M., et al., Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 2020. (8)2020.
72. Peckham, H., et al., Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*, 2020. *11*(1): p6317.
73. Sudre, C.H., et al., Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*, 2021. *27*(4): 626-631.
74. Bai, F., et al., Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*, 2022. *28*(4): p. 611.e9-611.e16.
75. Ssentongo, P., et al., Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020. *15*(8): p. e0238215.
76. Santella, B., et al., Age Differences and Prevalence of Comorbidities for Death and Survival in Patients with COVID-19: A Single-Center Observational Study in a Region of Southern Italy. *Life* (Basel), 2024. *14*(11).
77. Gao, M., et al., Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2021. *9*(6): 350-359.
78. Viner, R.M., et al., Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2021. *175*(2): 143-156.

79. Zimmermann, P., and Curtis, N., Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child*, 2021. 106(5): 429-439.
80. Magesh, S., et al., Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2021. 4(11): e2134147.
81. Chakraborty, A., and Shah, J., Assessing the role of socioeconomic factors-income, education, broadband access, and healthy foods on location-wise disparities in COVID-19 cases. *Arch Public Health*, 2025. 83(1): 63.
82. Patanavanich, R., and Glantz, S.A., Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*, 2020. 22(9): 1653-1656.
83. Reddy, R.K., et al., The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 2021. 93(2): 1045-1056.
84. Naimeh, M., et al., Smoking as a Risk or Protective Factor in Developing and Severity of COVID-19? *J Acute Med*, 2023. 13(3): 114-121.
85. Baker, J., et al., The Impact of Tobacco Use on COVID-19 Outcomes: A Systematic Review. *J Smok Cessat*, 2022: p. 5474397.
86. Chen, I.W., et al., Association between vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with COVID-19 in the post-Omicron phase. *Front Nutr*, 2025. 12: p. 1583276.
87. Petakh, P., et al., Effect of vitamin D supplementation on COVID-19 outcomes: an umbrella review of systematic reviews. *Front Nutr*, 2025. 12: p. 1559471.
88. Zeberg, H., and Pääbo, S., The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*, 2020. 587(7835): 610-612.
89. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(16): 1522-1534.
90. Zhang, Q., et al., Recessive inborn errors of type I IFN immunity in children with COVID-19 pneumonia. *J Exp Med*, 2022. 219(8).
91. Kubiliute I.V.M., Urboniene J., Svetikas L., Zablockiene B., Jancoriene L. Clinical characteristics and predictors for in-hospital mortality in adult COVID-19 patients: A retrospective single center cohort study in Vilnius, Lithuania. *PLoS ONE* 18(8): e0290656.

92. Meister T.P.H., Kolde R., Kalda R., Suija K., Milani L., et al. Clinical characteristics and risk factors for COVID-19 infection and disease severity: A nationwide observational study in Estonia. *PLoS ONE* 17(6): e0270192.
93. WHO *Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition*. 2021, October 6.
94. National Academies of Sciences, E., et al., In: *A Long COVID Definition: A Chronic, Systemic Disease State with Profound Consequences*, I. Goldowitz, et al., (eds.). 2024, National Academies Press (US).
95. Sk Abd Razak, R., et al., Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 2024. 24(1): 1785.
96. Kim, Y., et al., Long COVID prevalence and impact on quality of life 2 years after acute COVID-19. *Sci Rep*, 2023. 13(1): 11207.
97. Kogevinas, M., et al., Risk, determinants, and persistence of long-COVID in a population-based cohort study in Catalonia. *BMC Med*, 2025. 23(1): p. 140.
98. Fernandez-de-Las-Peñas, C., et al., Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2024. 88(2): 77-88.
99. Davis, H.E., et al., Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 2021. 38: p. 101019.
100. Gentilotti, E., et al., Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort. *eClinicalMedicine*, 2023. 62.
101. Kenny, G., et al., Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms. *Open Forum Infect Dis*, 2022. 9(4): p. ofac060.
102. Eddy, R.L., et al., Cluster analysis to identify long COVID phenotypes using (129)Xe magnetic resonance imaging: a multicentre evaluation. *Eur Respir J*, 2024. 63(3).
103. Hu, M., et al., Symptom Trajectories and Clinical Subtypes in Post-COVID-19 Condition: Systematic Review and Clustering Analysis. *JMIR Public Health Surveill*, 2025. 11: p. e72221.
104. Mfouth Kemajou, P., et al., Cluster analysis identifies long COVID subtypes in Belgian patients. *Biology Methods and Protocols*, 2024. 9(1).

105. O'Mahoney, L.L., et al., The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*, 2023. 55.
106. Franco, J.V.A., et al., Post-COVID-19 conditions in adults: systematic review and meta-analysis of health outcomes in controlled studies. *BMJ Med*, 2024. 3(1): p. e000723.
107. Pazukhina, E., et al., Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Medicine*, 2022. 20(1): 244.
108. Maslova, O., et al., Comparative study of quality of life 9 months post-COVID-19 infection with SARS-CoV-2 of varying degrees of severity: impact of hospitalization vs. outpatient treatment. *Front Sociol*, 2023. 8: p. 1143561.
109. Yuan, N., et al., Post-acute COVID-19 symptom risk in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 2023. 11.
110. Berentschot, J.C., et al., Long-term health outcomes of COVID-19 in ICU- and non-ICU-treated patients up to 2 years after hospitalization: a longitudinal cohort study (CO-FLOW). *Journal of Intensive Care*, 2024. 12(1): 47.
111. Hatakeyama, J., et al., Prevalence and Risk Factor Analysis of Post-Intensive Care Syndrome in Patients with COVID-19 Requiring Mechanical Ventilation: A Multicenter Prospective Observational Study. *J Clin Med*, 2022. 11(19).
112. Tsampasian, V., et al., Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2023. 183(6): 566-580.
113. Ronca D.B.M.L., Oliveira D., Figueiredo A.C.M.G., Wen J., Song M., et al., Excess weight is associated with neurological and neuropsychiatric symptoms in post-COVID-19 condition: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 20(5): e0314892.
114. Xiang, M., et al., The intersection of obesity and (long) COVID-19: Hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023. 10.
115. Moser, J., et al., Mechanisms and pathophysiology of SARS-CoV-2 infection of the adipose tissue. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2023. 34(11): 735-748.
116. Fernández-de-Las-Peñas, C., et al., Obesity is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep

- quality: A multicentre case-control study. *Int J Clin Pract*, 2021. 75(12): p. e14917.
117. Florencio, L.L. and Fernández-de-Las-Peñas, C., Long COVID: systemic inflammation and obesity as therapeutic targets. *Lancet Respir Med*, 2022. 10(8): 726-727.
 118. Chaichana, U., et al., Effect of Metformin on the Risk of Post-coronavirus Disease 2019 Condition Among Individuals With Overweight or Obese: A Population-based Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 2025.
 119. Kamal, S.M., et al., Long COVID-19: a Four-Year prospective cohort study of risk factors, recovery, and quality of life. *BMC Infect Dis*, 2025. 25(1): 1082.
 120. Falsetti, L., et al., The Relationship between Post-COVID Syndrome and the Burden of Comorbidities Assessed Using the Charlson Comorbidity Index. *Medicina (Kaunas)*, 2023. 59(9).
 121. Tsampasian, V., et al., Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2024. 32(6): 485-498.
 122. Goerlich, E., et al., Cardiovascular effects of the post-COVID-19 condition. *Nature Cardiovascular Research*, 2024. 3(2): 118-129.
 123. Ogungbe, O., et al., Cardiac postacute sequelae symptoms of SARS-CoV-2 in community-dwelling adults: cross-sectional study. *Open Heart*, 2022. 9(2): e002084.
 124. Müller, L. and Di Benedetto, S., From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. *Front Immunol*, 2023. 14: p. 1298004.
 125. Müller, L. and Di Benedetto, S., Inflammaging, immunosenescence, and cardiovascular aging: insights into long COVID implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2024. 11.
 126. Domingues, R., et al., SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: partners in the COVID-19 crime. *Aging (Albany, NY)*, 2020. 12(18): 18778-18789.
 127. Asghari, F., et al., Immunosenescence and Inflammaging in COVID-19. *Viral Immunol*, 2023. 36(9): 579-592.
 128. Woodrow, M., et al., Systematic Review of the Prevalence of Long COVID. *Open Forum Infect Dis*, 2023. 10(7): p. ofad233.
 129. Notarte, K.I., et al., Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 2022. 11(24): 7314.

130. Russell, C.D., Lone, N.I., and Baillie, J.K., Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nature Medicine*, 2023. 29(2): 334-343.
131. Pływaczewska-Jakubowska, M., et al., Lifestyle, course of COVID-19, and risk of Long-COVID in non-hospitalized patients. *Frontiers in Medicine*, 2022. 9.
132. Zhao, Y.-M., et al., Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *eClinicalMedicine*, 2020. 25.
133. Mo, X., et al., Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*, 2020. 55(6).
134. Long, Q., et al., Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 2021. 8: p. 702635.
135. Patton, M.J., et al., Characteristics and determinants of pulmonary long COVID. *JCI Insight*, 2024. 9(10).
136. de Roos, M.P., et al., Two-year diffusion capacity trajectory in COVID-19 pneumonia survivors. *Chron Respir Dis*, 2024. 21: p. 14799731231222284.
137. Zhang, S., et al., Eight months follow-up study on pulmonary function, lung radiographic, and related physiological characteristics in COVID-19 survivors. *Scientific Reports*, 2021. 11(1): p. 13854.
138. Munker, D., et al., Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 months after COVID-19 according to disease severity. *Infection*, 2022. 50(1): 157-168.
139. Favero, P., et al., Two-year cardio-pulmonary follow-up after severe COVID-19: A prospective study. *Intern Emerg Med*, 2024. 19(1): 183-190.
140. Chaiwong, W., et al., The long-term impact of COVID-19 pneumonia on pulmonary function and exercise capacity. *J Thorac Dis*, 2023. 15(9): 4725-4735.
141. Lawrence, R., Singh, R.B., and Prakash, A.K., Pulmonary function abnormality in patients recovered from Covid 19 pneumonia, in a tertiary care hospital in India. *Lung India*, 2023. 40(3): 248-252.
142. Eksombatchai, D., et al., Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS One*, 2021. 16(9): p. e0257040.

143. Wong, A.W., et al., Predictors of reduced 6-minute walk distance after COVID-19: a cohort study in Mexico. *Pulmonology*, 2021. 27(6): 563-565.
144. Baratto, C., et al., Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol* (1985), 2021. 130(5): 1470-1478.
145. Skjørten, I., et al., Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J*, 2021. 58(2).
146. Fumagalli, A., et al., Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection*, 2021. 49(1): 153-157.
147. Sonnweber, T., et al., Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*, 2021. 57(4).
148. Hayes, J.P., Considering the long-term respiratory effects of COVID-19. *Occupational Medicine*, 2021. 71(8): 325-327.
149. Dres, M., et al., Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med*, 2017. 43(10): 1441-1452.
150. Romaszko-Wojtowicz, A., et al., Assessment of the Function of Respiratory Muscles in Patients after COVID-19 Infection and Respiratory Rehabilitation. *Trop Med Infect Dis*, 2023. 8(1).
151. Ortiz-Ortigosa, L., et al., Effectiveness of pulmonary rehabilitation programmes and/or respiratory muscle training in patients with post-COVID conditions: a systematic review. *Respir Res*, 2024. 25(1): 248.
152. Thomas, M., Price, O.J., and Hull, J.H., Pulmonary function and COVID-19. *Curr Opin Physiol*, 2021. 21: 29-35.
153. Nopp, S., et al., Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration*, 2022. 101(6): 593-601.
154. Ribeiro Carvalho, C.R., et al., Post-COVID-19 respiratory sequelae two years after hospitalization: an ambidirectional study. *Lancet Reg Health Am*, 2024. 33: p. 100733.
155. Lerum, T.V., et al., Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*, 2021. 57(4).
156. Myall, K.J., et al., Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*, 2021. 18(5): 799-806.

157. Wells, A.U., Devaraj, A., and Desai, S.R., Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties. *Radiology*, 2021. 299(1): p. E216-e218.
158. Watanabe, A., et al., One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2022. 27(8): 605-616.
159. Han, X., et al., Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*, 2021. 299(1): p. e177-e186.
160. Machnicki, S., et al., The Usefulness of Chest CT Imaging in Patients With Suspected or Diagnosed COVID-19: A Review of Literature. *CHEST*, 2021. 160(2): 652-670.
161. Chen, Y., et al., One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*, 2021. 19(1): 191.
162. Bocchino, M., et al., Chest CT-based Assessment of 1-year Outcomes after Moderate COVID-19 Pneumonia. *Radiology*, 2022. 305(2): 479-485.
163. Han, X., et al., Long-term radiological and pulmonary function abnormalities at 3 years after COVID-19 hospitalisation: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*, 2024. 64(1).
164. Yelin, D., et al., Pulmonary diffusing capacity among individuals recovering from mild to moderate COVID-19: a cross-sectional study. *Sci Rep*, 2024. 14(1): p. 26767.
165. Zhi, H., et al., Risk factors for impaired pulmonary diffusion function in convalescent COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2022. 49: p. 101473.
166. Savushkina, O.I., et al., Prediction of impaired lung diffusion capacity in COVID-19 pneumonia survivors. *J Thorac Dis*, 2024. 16(11): 7282-7289.
167. *World Health Organisation*. 2022, W.H.O.C.-p.t.i.i.p.o.a.a.d.w.G.W.
168. Coley, R.L. and Baum, C.F., Trends in mental health symptoms, service use, and unmet need for services among U.S. adults through the first 9 months of the COVID-19 pandemic. *Transl Behav Med*, 2021. 11(10): 1947-1956.
169. Rao, S., et al., Associations between negative COVID-19 experiences and symptoms of anxiety and depression: a study based on a representative Canadian national sample. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*, 2024. 44(2): 56-65.
170. Seighali, N., et al., The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome

- (long COVID): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 2024. 24(1): 105.
171. Engelmann, P., et al., Psychological factors associated with Long COVID: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*, 2024. 74.
172. Taquet, M., et al., Cognitive and psychiatric symptom trajectories 2–3 years after hospital admission for COVID-19: a longitudinal, prospective cohort study in the UK. *The Lancet Psychiatry*, 2024. 11(9): 696-708.
173. Münte, C., et al., Long COVID in people with mental health disorders: a scoping review. *BMC Psychiatry*, 2025. 25(1): 669.
174. Zhang, Y., et al., Association of Long COVID with mental health disorders: a retrospective cohort study using real-world data from the USA. *BMJ Open*, 2024. 14(2): p. e079267.
175. Badinlou, F., et al., Trajectories of mental health outcomes following COVID-19 infection: a prospective longitudinal study. *BMC Public Health*, 2024. 24(1): 452.
176. Al-Rasheed, M.M., et al., Quality of Life, Fatigue, and Physical Symptoms Post-COVID-19 Condition: A Cross-Sectional Comparative Study. *Healthcare (Basel)*, 2023. 11(11).
177. Viola, M., et al., Long-term physical and mental Health-Related Quality of Life in Italian patients post COVID-19 hospitalisation. *Qual Life Res*, 2025. 34(4): 1103-1111.
178. Kazlauskas, E., et al., Posttraumatic Stress Disorder and Adjustment Disorder in Lithuanian Healthcare in 2018-2020: A Nation-Wide Cohort Study of the Effects of COVID-19 Pandemic. *Healthcare (Basel)*, 2021. 9(11).
179. Zeraatkar, D., et al., Interventions for the management of long covid (post-covid condition): living systematic review. *Bmj*, 2024. 387: p. e081318.
180. Xie, Y., et al., Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*, 2022. 28(3): 583-590.
181. Zuin, M., et al., One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*, 2023. 39(6): 839-844.
182. Hilser, J.R., et al., COVID-19 Is a Coronary Artery Disease Risk Equivalent and Exhibits a Genetic Interaction With ABO Blood Type. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2024. 44(11): 2321-2333.

183. Altamimi, H., et al., Cardiovascular Manifestations of COVID-19. *Heart Views*, 2020. 21(3): 171-186.
184. Trivieri, M.G., et al., Prevalence of Persistent Cardiovascular and Pulmonary Abnormalities on PET/MRI and DECT Imaging in Long COVID Patients. *J Nucl Med*, 2025. 66(7): 1126-1134.
185. Boparai, M.S., et al., Incidence and risk factors of new-onset hypertension up to 3 years post SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*, 2025. 15(1): 28728.
186. Loboda, D., et al., Variability in Arterial Stiffness and Vascular Endothelial Function After COVID-19 During 1.5 Years of Follow-Up-Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)*, 2025. 15(4).
187. Peng, J., et al., Long-term effects of COVID-19 on endothelial function, arterial stiffness, and blood pressure in college students: a pre-post-controlled study. *BMC Infect Dis*, 2024. 24(1): 742.
188. Rass, V., et al., Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol*, 2022. 29(6): 1685-1696.
189. Choudhury, N.A., et al., Neurologic Manifestations of Long COVID Disproportionately Affect Young and Middle-Age Adults. *Ann Neurol*, 2025. 97(2): 369-383.
190. Serrano Del Pueblo, V.M., et al., Brain and cognitive changes in patients with long COVID compared with infection-recovered control subjects. *Brain*, 2024. 147(10): 3611-3623.
191. Jiang, Y., et al., Parallel electrophysiological abnormalities due to COVID-19 infection and to Alzheimer's disease and related dementia. *Alzheimers Dement*, 2024. 20(10): 7296-7319.
192. Pyne, J.D. and Brickman, A.M., The Impact of the COVID-19 Pandemic on Dementia Risk: Potential Pathways to Cognitive Decline. *Neurodegener Dis*, 2021. 21(1-2): 1-23.
193. Montes-Ibarra, M., et al., The Impact of Long COVID-19 on Muscle Health. *Clin Geriatr Med*, 2022. 38(3): 545-557.
194. Swarnakar, R., Jenifa, S., and Wadhwa, S., Musculoskeletal complications in long COVID-19: A systematic review. *World J Virol*, 2022. 11(6): 485-495.
195. Karaarslan, F., Güneri, F.D., and Kardeş, S., Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*, 2022. 41(1): 289-296.
196. Harris, A., et al., SARS-CoV-2 and its Multifaceted Impact on Bone Health: Mechanisms and Clinical Evidence. *Curr Osteoporos Rep*, 2024. 22(1): 135-145.

197. Tarantino, U., et al., Osteosarcopenia and Long-COVID: A dangerous combination. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022. 14: p. 1759720x221130485.
198. Hasan, L.K., et al., Effects of COVID-19 on the Musculoskeletal System: Clinician's Guide. *Orthop Res Rev*, 2021. 13: p. 141-150.
199. Bellia, C., et al., Prevalence and risk of new-onset diabetes mellitus after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023. 14: p. 1215879.
200. Cocking, E., Daher, J., and Alabood, M., New-onset diabetes mellitus post COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2025. 227: p. 112417.
201. Li, J., et al., Increased risk of new-onset diabetes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*, 2023. 11: p. 1170156.
202. Lui, D.T.W., et al., Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021. 106(2): e926-e935.
203. Man, D.E., et al., Insulin Resistance in Long COVID-19 Syndrome. *J Pers Med*, 2024. 14(9).
204. Fierro, P., et al., Post-COVID-19 syndrome, inflammation and insulin resistance: a retrospective cohort study. *Minerva Endocrinol (Torino)*, 2025. 50(2): 172-181.
205. Salonia, A., et al., Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*, 2021. 9(4): 1043-1052.
206. Prasad, A., et al., Male Hypogonadism After Recovery from Acute COVID-19 Infection: A Prospective Observational Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2024. 132(1): 23-32.
207. Salonia, A., et al., Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology*, 2022. 10(1): 34-41.
208. Porntharukchareon, T., et al., The existence of adrenal insufficiency in patients with COVID-19 pneumonia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024. 15: p. 1337652.
209. Sahoo, S.K., et al., Reversible central adrenal insufficiency in survivors of COVID-19: results from a 24-month longitudinal study. *Endocr Connect*, 2024. 13(9).
210. Simadibrata, D.M., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2021. 42: 60-69.

211. Dhillon, N., Mithra, P., Unnikrishnan, B., Mascarenhas, C., Haroon, H., Acharya, V., Tom, A., & D'Souza, N. Predictive Accuracy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*, 2022. 17(Suppl 1): p. S15-S20.
212. Schulte-Schrepping, J., et al., Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*, 2020. 182(6): p. 1419-1440.e23.
213. Wack, A., Monocyte and dendritic cell defects in COVID-19. *Nature Cell Biology*, 2021. 23(5): 445-447.
214. Maucourant, C., et al., Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Science Immunology*, 2020. 5(50): p. eabd6832.
215. Santopaolo, M., et al., Prolonged T-cell activation and long COVID symptoms independently associate with severe COVID-19 at 3 months. *Elife*, 2023. 12.
216. Afzali, B., et al., The state of complement in COVID-19. *Nature Reviews. Immunology*, 2022. 22(2): 77-84.
217. Carvelli, J., et al., Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature*, 2020. 588(7836): 146-150.
218. Ursprung, L.H.C., Fletcher, S., et al., Association of classical and alternative complement activation with long COVID. *Science*. 2023. 372(6540): p. eabg5948.
219. Baillie, K., et al., Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID. *Med*, 2024. 5(3): 239-253.e5.
220. Cervia-Hasler, C., et al., Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long COVID. *Science*, 2024. 383(6680): p. eadg7942.
221. Ruf, W., Immune damage in Long COVID. *Science*, 2024. 383(6680): 262-263.
222. Hadjadj, J., et al., Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 2020. 369(6504): 718-724.
223. Bastard, P., et al., Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 2020. 370(6515).
224. Bastard, P., et al., Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*, 2021. 6(62).

225. Zhu, J., et al., Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*, 2021. 93(1): 35-37.
226. Santa Cruz, A., et al., Post-acute sequelae of COVID-19 is characterized by diminished peripheral CD8(+)β7 integrin(+) T cells and anti-SARS-CoV-2 IgA response. *Nat Commun*, 2023. 14(1): 1772.
227. Taeschler, P., et al., T-cell recovery and evidence of persistent immune activation 12 months after severe COVID-19. *Allergy*, 2022. 77(8): 2468-2481.
228. Bertoletti, A., Le Bert, N., and Tan, A.T., SARS-CoV-2-specific T cells in the changing landscape of the COVID-19 pandemic. *Immunity*, 2022. 55(10): p. 1764-1778.
229. Zhang, H. and Wu, T., CD4+T, CD8+T counts and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Infect*, 2020. 81(3): e82-e84.
230. Yin, K., et al., Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nat Immunol*, 2024. 25(2): 218-225.
231. Peluso, M.J., et al., Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection. *Sci Transl Med*, 2024. 16(754): p. eadk3295.
232. Sterlin, D., et al., IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med*, 2021. 13(577).
233. Dan, J.M., et al., Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021. 371(6529).
234. Li, C., et al., Twelve-month specific IgG response to SARS-CoV-2 receptor-binding domain among COVID-19 convalescent plasma donors in Wuhan. *Nature Communications*, 2021. 12(1): 4144.
235. Štěpánek, L., et al., The kinetics and predictors of anti-SARS-CoV-2 antibodies up to 8 months after symptomatic COVID-19: A Czech cross-sectional study. *J Med Virol*, 2022. 94(8): 3731-3738.
236. Seow, J., et al., Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol*, 2020. 5(12): 1598-1607.
237. Woodruff, M.C., et al., Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nature Immunology*, 2020. 21(12): 1506-1516.
238. Qi, H., et al., The humoral response and antibodies against SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*, 2022. 23(7): 1008-1020.

239. Ivanov, A. and Semenova, E., Long-term monitoring of the development and extinction of IgA and IgG responses to SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*, 2021. 93(10): 5953-5960.
240. Cervia, C., et al., Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Communications*, 2022. 13(1): 446.
241. Wang, Y., et al., Immune Responses in Discharged COVID-19 Patients With and Without Long COVID Symptoms. *Open Forum Infectious Diseases*, 2024. 11(4).
242. Denis, J., et al., Long-term systemic and mucosal SARS-CoV-2 IgA response and its association with persistent smell and taste disorders. *Frontiers in Immunology*, 2023. 14.
243. Piccoli, L., et al., Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell*, 2020. 183(4): 1024-1042.e21.
244. Barnes, C.O., et al., SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*, 2020. 588(7839): 682-687.
245. Yuan, M., et al., Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. *Science*, 2020. 369(6507): 1119-1123.
246. Seow, J., et al., Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nature Microbiology*, 2020. 5(12): 1598-1607.
247. Isho, B., et al., Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*, 2020. 5(52).
248. Cele, S., et al., Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature*, 2022. 602(7898): 654-656.
249. Cao, Y., et al., BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*, 2022. 608(7923): 593-602.
250. Tuekprakhon, A., et al., Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*, 2022. 185(14): 2422-2433.e13.
251. Qu, P., et al., Distinct Neutralizing Antibody Escape of SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7 and BA.2.75.2. *bioRxiv*, 2022.
252. Weisblum, Y., et al., Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*, 2020. 9.

253. Lipsitch, M., et al., SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact. *Nature Reviews Immunology*, 2022. 22(1): 57-65.
254. Chauvineau-Grenier, A., et al., Autoantibodies neutralizing type I interferons in 20% of COVID-19 deaths in a French hospital. *Res Sq*, 2021.
255. Davies, N.G., et al., Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, 2021. 372(6538).
256. Viana, R., et al., Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Southern Africa. *Nature*, 2022. 603(7902): 679-686.
257. Lopez Bernal, J., et al., Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*, 2021. 385(7): 585-594.
258. Volz, E., et al., Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*, 2021. 593(7858): 266-269.
259. Challen, R., et al., Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*, 2021. 372: p. n579.
260. Planas, D., et al., Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*, 2021. 596(7871): 276-280.
261. Ong, S.W.X., et al., Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*, 2022. 75(1): p. e1128-e1136.
262. Karim, S.S.A. and Karim, Q.A., Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 2021. 398(10317): 2126-2128.
263. Wolter, N., et al., Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet*, 2022. 399(10323): 437-446.
264. Peacock, T.P., et al., The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry. *bioRxiv*, 2022: p. 2021.12.31.474653.
265. Meng, B., et al., Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*, 2022. 603(7902): 706-714.
266. Maslo, C., et al., Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*, 2022. 327(6): 583-584.

267. Cao, Y., et al., Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*, 2022. 602(7898): 657-663.
268. Andrews, N., et al., COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*, 2022. 386(16): 1532-1546.
269. Watson, O.J., et al., Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*, 2022. 22(9): 1293-1302.
270. Wang, Q., et al., Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature*, 2022. 608(7923): 603-608.
271. Antonelli, M., et al., Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*, 2022. 22(1): 43-55.
272. Byambasuren, O., et al., Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med*, 2023. 2(1): p. e000385.
273. Huang, L., et al., 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*, 2021. 398(10302): 747-758.
274. Kuodi, P., et al., Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel. *npj Vaccines*, 2022. 7(1): 101.
275. Antonio, G.E., et al., Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology*, 2003. 228(3): 810-815.
276. Chung, M., et al., CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 2020. 295(1): 202-207.
277. Ruginiene, R., Dadoniene, J., and Venalis, A., Adaptation of health-related quality of life ("SF-36") questionnaire, its validation and assessment of performance for control group and patients with rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)*, 2005. 41(3): 232-239.
278. Ware, J., et al., *SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Lincoln, RI: Quality Metric, Inc, 1993: 30.
279. Samsa, G., et al., Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics*, 1999. 15(2): 141-155.

280. Kranciukaite, D., Rastenyte, D., and Jureniene, K., Evaluation of the quality of life in the population of Kaunas City using the SF-12 questionnaire. *Medicina (Kaunas)*, 2007. 43(6): 501-507.
281. Afsin, E. and Demirkol, M.E., Post-COVID Pulmonary Function Test Evaluation. *Turk Thorac J*, 2022. 23(6): 387-394.
282. Fung, K.W., et al., Prevalence and characteristics of long COVID in elderly patients: An observational cohort study of over 2 million adults in the US. *PLoS Med*, 2023. 20(4): p. e1004194.
283. Gao, F., et al., Retrospective cohort analysis on predicting pulmonary fibrosis in elderly SARS-CoV-2-infected patients. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025. 15: p. 1587321.
284. Stewart, I., et al., Residual Lung Abnormalities after COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post-COVID-19 Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2023. 207(6): 693-703.
285. Ali, R.M.M. and Ghonimy, M.B.I., Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequelae in surviving patients. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2021. 52(1): 101.
286. Rai, D.K., Sharma, P., and Kumar, R., Post-COVID-19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc*, 2021. 68(3): 330-333.
287. Mehta, P., Rosas, I.O., and Singer, M., Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive Care Medicine*, 2022. 48(12): 1803-1806.
288. Mathew, D., et al., Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*, 2020. 369(6508).
289. Carfi, A., et al., Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 2020. 324(6): 603-605.
290. Huang, C., et al., Retracted: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 2021. 397(10270): 220-232.
291. Chen, G., et al., Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*, 2020. 130(5): 2620-2629.
292. Sharif-Zak, M., et al., CCR2 and DPP9 expression in the peripheral blood of COVID-19 patients: Influences of the disease severity and gender. *Immunobiology*, 2022. 227(2): p. 152184.
293. Ranjbar M.R.A., Baghernejadan, Z., Ghorbani, A., Khorramdelazad, H. Role of CCL2/CCR2 axis in the pathogenesis of COVID-19 and possible Treatments: All options on the Table. *Int Immunopharmacol*.

- 2022 Dec. *113*(Pt A): p. 109325. Access online: doi: 10.1016/j.intimp.2022.
294. Milger, K., et al., Pulmonary CCR2(+)CD4(+) T cells are immune regulatory and attenuate lung fibrosis development. *Thorax*, 2017. *72*(11): 1007-1020.
295. Yong, S.J., Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*, 2021. *53*(10): 737-754.
296. Krämer, B., et al., Early IFN- α signatures and persistent dysfunction are distinguishing features of NK cells in severe COVID-19. *Immunity*, 2021. *54*(11): 2650-2669.e14.
297. Leem, G., et al., Abnormality in the NK-cell population is prolonged in severe COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2021. *148*(4): 996-1006.e18.
298. Maucourant, C., et al., Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol*, 2020. *5*(50).
299. Goh, D., et al., Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Front Immunol*, 2022. *13*: 939989.
300. Zuo, W., et al., The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. *The Lancet Infectious Diseases*, 2024. *24*(8): 845-855.
301. Xie, Q., et al., Two-year follow-up of gut microbiota alterations in patients after COVID-19: from the perspective of gut enterotype. *Microbiol Spectr*, 2025. *13*(5): e0277424.
302. de Oliveira, G.L.V., et al., Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol*, 2021. *12*: p. 635471.
303. Lim, E.H.T., et al., Complement activation in COVID-19 and targeted therapeutic options: A scoping review. *Blood Rev*, 2023. *57*: p. 100995.
304. Vlaar, A.P.J., et al., Anti-C5a antibody (vilobelimab) therapy for critically ill, invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 (PANAMO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2022. *10*(12): 1137-1146.
305. Annane, D., et al., Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: A proof-of-concept study. *EClinicalMedicine*, 2020. *28*: p. 100590.
306. Pitts, T.C., Soliris to Stop Immune-Mediated Death in COVID-19 (SOLID-C19)-A Compassionate-Use Study of Terminal Complement

- Blockade in Critically Ill Patients with COVID-19-Related Adult Respiratory Distress Syndrome. *Viruses*, 2021. 13(12).
307. Karuturi, S., Long COVID-19: A Systematic Review. *J Assoc Physicians India*, 2023. 71(9): 82-94.
308. Leitner, M., et al., Functional connectivity changes in long-Covid patients with and without cognitive impairment. *Cortex*, 2025. 191: 74-89.
309. Subramanian, A., et al., Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*, 2022. 28(8): 1706-1714.
310. Malheiro, D.T., et al., Prevalence, predictors, and patient-reported outcomes of long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients from the city of São Paulo, Brazil. *Front Public Health*, 2023. 11: p. 1302669.
311. Pérez-González, A., et al., Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Scientific Reports*, 2022. 12(1): 3369.
312. Baraniuk, J.N., Eaton-Fitch, N., and Marshall-Gradisnik, S., Meta-analysis of natural killer cell cytotoxicity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Immunol*, 2024. 15: p. 1440643.
313. Eaton-Fitch, N., et al., A systematic review of natural killer cells profile and cytotoxic function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Syst Rev*, 2019. 8(1): 279.
314. Hickie, I., et al., Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Bmj*, 2006. 333(7568): 575.
315. Sorensen, B., et al., Complement activation in a model of chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 112(2): 397-403.
316. Lam, M.H., et al., Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*, 2009. 169(22): 2142-2147.
317. Zrnić Novaković, I., et al., Mental health during and after the COVID-19 pandemic - a longitudinal study over 42 months in five European countries. *Eur J Psychotraumatol*, 2025. 16(1): p. 2488700.
318. Diogo Gonçalves, S., et al., Mental Health in Europe After COVID-19: A Systematic Review of Depression, Anxiety, and Stress Among Adult Primary Health Care Users. *Psychiatry International*, 2025. 6(3): 109.

319. Deng, J., et al., Effects of rehabilitation interventions for old adults with long COVID: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Glob Health*, 2024. 14: p. 05025.
320. Kamal, S.M., et al., Long COVID-19: a Four-Year prospective cohort study of risk factors, recovery, and quality of life. *BMC Infectious Diseases*, 2025. 25(1): 1082.
321. Kim, D., A nationwide study of risk factors for long COVID and its economic and mental health consequences in the United States. *Communications Medicine*, 2025. 5(1): 104.
322. Rabiee Rad, M., et al., Baseline socioeconomic status predicting post-COVID-19 symptoms: Results from Isfahan COVID Cohort (ICC) study. *Preventive Medicine Reports*, 2024. 45: p. 102814.
323. Martínez Pozas, O., et al., The pulmonary rehabilitation effect on long Covid-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy Research International*, 2024. 29: p. 2077.
324. Torres, G. and Gradidge, P.J., The quality and pattern of rehabilitation interventions prescribed for post-COVID-19 infection patients: A systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine Reports*, 2023. 35: p. 102395.
325. Gloeckl, R., et al., Rehabilitative interventions in patients with persistent post COVID-19 symptoms-a review of recent advances and future perspectives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2023.

PASKELBTŲ STRAIPSNIŲ IR KONFERENCIJŲ PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS

Paskelbti straipsniai disertacijos tema

1. **Strumiliene E**, Urbonienė J, Jurgauskiene L, Zeleckiene I, Bliudzius R, Malinauskiene L, Zablockiene B, Samuilis A, Jancoriene L. Long-Term Pulmonary Sequelae and Immunological Markers in Patients Recovering from Severe and Critical COVID-19 Pneumonia: A Comprehensive Follow-Up Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Nov 27;60(12):1954. doi: 10.3390/medicina60121954. PMID: 39768836; PMCID: PMC11678914. JCR - Q1 (Medicine, General and Internal) / CiteScore - Q1 (General Medicine), **Impact Factor: 2.4 (2024)**.
2. **Strumiliene E**, Malinauskiene L, Zablockiene B, Jancoriene L. Twelve-Month Health-Related Quality of Life Recovery Following COVID-19 Hospitalization: A Prospective Cohort Study from Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Sep 11;61(9):1657. doi: 10.3390/medicina61091657. PMID: 41011048; PMCID: PMC12471963. JCR - Q1 (Medicine, General and Internal) / CiteScore - Q1 (General Medicine), **Impact Factor: 2.4 (2024)**.
3. **Strumiliene E**, Malinauskiene L, Urboniene J, Jurgauskienė L, Zablockienė B, Jancoriene L. Clinical and Immunological Recovery Trajectories in Severe COVID-19 Survivors: A 12-Month Prospective Follow-Up Study. *Viruses*. 2025; 17(12):1610. JCR - Q2 (Virology) / CiteScore - Q1 (Virology/Infectious Diseases); **Impact Factor: 3.5 (2024)**; 5-Year Impact Factor: 3.7 (2024).

Kiti paskelbti straipsniai

4. Santoro A, ..., Juozapaite D, **Strumiliene E**, et al. EuCARE Project, EuCARE POSTCOVID study. Short and long-term trajectories of the post COVID-19 condition: Results from the EuCARE POSTCOVID study. *BMC Infect Dis*. **2025** Apr 29;25(1):625. doi: 10.1186/s12879-025-10805-w. PMID: 40301791; PMCID: PMC12039296.
5. Bai F, Santoro, ..., Juozapaite D, **Strumiliene E**, et al. EuCARE Project. EuCARE POSTCOVID study. The Omicron Variant Is Associated with a Reduced Risk of the Post COVID-19 Condition and

Its Main Phenotypes Compared to the Wild-Type Virus: Results from the EuCARE-POSTCOVID-19 Study. *Viruses*. **2024** Sep 23;16(9):1500. doi: 10.3390/v16091500. PMID: 39339976; PMCID: PMC11437468.

Žodiniai ir stendiniai pranešimai tarptautinėse konferencijose

1. **Strumiliene E**, Urbonienė J, Jurgauskiene L, Zeleckiene I, Bliudzius R, Malinauskiene L, Zablockiene B, Samuilis A, Jancoriene L. Pulmonary function and quality of life recovery in COVID-19 pneumonia survivors. The Eight ESWI Influenza conference, 4-7 December **2021**.
2. **Strumiliene E**, Malinauskiene L, Jurgauskiene L, Urbonienė J, Zablockiene B, Samuilis A, Jancoriene L. Lung recovery after COVID-19 pneumonia: the insights into the axis of CD4+CCR2+ and CD8+CCR2+ T – CELLS. 21st European Congress of Internal Medicine (ECIM) joint with the 12th International Congress of Internal Medicine, 15-18 March, **2023**, Athens, Greece. Abstract 282, Submission No. 1340.
3. **Strumiliene E**, Malinauskiene L, Jurgauskiene L, Urbonienė J, Zablockiene B, Samuilis A, Jancoriene L. Lung recovery after COVID-19 pneumonia: immunological insights of PD-1 T cells. 33rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) **2023**. Abstract number: 06196; Poster No. P2543.
4. **Strumiliene E**, Malinauskiene L, Jurgauskiene L, Urbonienė J, Zablockiene B, Samuilis A, Jancoriene L. Post-COVID lung recovery: Immunological insights and quality of life. Knowledge for Use in Practice **2023**. Riga Stradins University, Riga, Latvia (žodinis pranešimas/ oral presentation).
5. **Strumiliene E**, Malinauskiene L, Jurgauskiene L, Urbonienė J, Zablockiene B, Samuilis A, Jancoriene L. Post-COVID lung recovery: Immunological insights and quality of life. 3rd Baltic Young Infectologist Conference **2023**, Riga (žodinis pranešimas/ oral presentation).

SUMMARY

Introduction

The COVID-19 pandemic has become one of the greatest public health crises of the 21st century, claiming millions of lives and causing significant challenges worldwide [1]. Over 770 million cases and more than 7 million deaths have been registered, with excess mortality analyses suggesting an even greater true impact [2,3]. Lithuania was among the EU countries with particularly high excess mortality rates, more than double the EU average [4,5].

While vaccination and advanced treatment options have significantly reduced severe disease forms and mortality [10,11], long-term consequences of COVID-19 – which are commonly termed post-COVID syndrome or the ‘long COVID’ – have emerged as a major concern. According to the *World Health Organization* (WHO), post-COVID syndrome is characterized by persistent or newly developed symptoms lasting at least 3 months after confirmed SARS-CoV-2 infection, without alternative diagnosis, which are significantly impairing daily functioning [12]. The most common symptoms include fatigue, dyspnea, chest pain, cognitive impairments, and mental health disorders [13–16]. Recent meta-analyses demonstrate that 10–40% or more of recovered individuals still experience at least one post-COVID symptom even for one-to-two years after experiencing infection [17–21].

Respiratory system impairment represents one of the most common components of post-COVID syndrome, manifested by deteriorated pulmonary function tests, radiological lung changes, and a reduced exercise tolerance [15,22–24]. Even at 6-, 12-, or 24-months post-illness, some patients demonstrate a reduced diffusion capacity (DLCO), *Forced Vital Capacity* (FVC), and persistent radiological abnormalities [10,25,26]. Quality of life studies using SF-36 and EQ-5D questionnaires revealed significantly worse physical and mental health, limited work capacity, and a reduced social activity even at one-year post-infection [35–38].

Immune system alterations play a crucial role in post-COVID syndrome pathogenesis. Variable immunoglobulin responses (IgG, IgA, IgM), reduced or imbalanced T lymphocyte (CD4+, CD8+) and NK cell counts have been documented [42–44]. Autoantibody formation during illness and within the post-COVID period may be associated with autoimmune disease development [45,46]. Complement system (C3, C4) changes are linked to persistent inflammatory processes and could serve as prognostic markers or therapeutic

targets [47–51]. However, the prognostic significance of immunological mechanisms remains insufficiently investigated, and standardized markers for both acute disease prognosis and post-COVID condition development are still being sought [14,52].

Despite abundant international research, Lithuania lacks systematic prospective studies comprehensively investigating COVID-19 long-term consequences [5354]. Long-term studies evaluating clinical, pulmonary function, radiological, immunological, and quality of life aspects are currently absent. Such research is essential for understanding predominant residual post-COVID phenomena in our population, by identifying risk groups, determining prognostic factors, and formulating optimal long-term patient care and rehabilitation strategies in Lithuania.

Aim and Objectives of the Thesis

Aim

To evaluate the long-term effects of COVID-19 on the respiratory system and health-related quality of life over a 12-month follow-up period, to identify risk groups for post-COVID syndrome, and to determine potential immunological prognostic biomarkers.

Objectives

The following objectives have been outlined as a pathway to achieve the aim of this thesis:

1. To assess the dynamics of pulmonary function parameters (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, DLCO) and radiological lung changes identified by computed tomography over a 12-month period following COVID-19 infection.
2. To analyze the longitudinal changes in immunological parameters, including immunogram markers (CD4⁺, CD8⁺, NK cells, B lymphocytes, activated T lymphocytes), components of the complement system (C3c, C4), and immunoglobulins (IgA, IgG, IgM, IgE), during the 12-month period after SARS-CoV-2 infection.
3. To determine the associations between immunological parameters, pulmonary function measures, radiological lung abnormalities, and the clinical manifestations of post-COVID syndrome.

4. To evaluate changes in the health-related quality of life by using the SF-36 questionnaire over a 12-month period following COVID-19 infection, and to identify factors influencing the recovery process.

Research Materials and Methods

1. Research environment, subjects, and selection criteria

The study was conducted at *Vilnius University Hospital Santaros Klinikos* (VUH SK). The participants were enrolled and followed up at the Center for Infectious Diseases. Lung function tests were performed at the Pulmonology and Allergology Center, radiological examinations were conducted at the Radiology and Nuclear Medicine Center, and laboratory tests were undertaken at the Laboratory Medicine Center of VUH Santaros Klinikos.

The study was conducted in conformance with the approval of Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (protocol No. 2020/6-1233-718; June 22, 2020) and in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent prior to inclusion in the study.

All adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and treated at the VUH SK Center for Infectious Diseases between October 2021 and October 2022 were eligible for inclusion. Upon hospital discharge, the patients were invited to participate in this prospective observational study if they met the following inclusion criteria:

- radiologically confirmed pneumonia (chest X-ray or chest computed tomography);
- no known chronic lung disease, malignancy, or immunodeficiency at the time of discharge;
- ability and willingness to attend three follow-up visits at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos;
- ability and explicit consent to undergo lung function testing, radiological and laboratory investigations specified in the study protocol, and to complete the SF-36 health-related quality of life questionnaire;
- ability to understand the study procedures and to provide written informed consent.

For those patients who agreed to participate, the first follow-up visit was scheduled on the day of hospital discharge. The dates of the subsequent visits were agreed upon at each visit, with a total of three follow-up visits planned at 3, 6, and 12 months after the day of discharge.

To address the aim and objectives of the study, three research pathways were defined, according to which, the participants were allocated into three study groups. The patients were assigned to groups sequentially, based on the numerical order of their first visit.

Group 1 included patients undergoing long-term assessment of the lung function, structural lung changes (based on chest computed tomography), and cellular immunity, with analysis of the interrelationships among these parameters and potential predictors of post-COVID syndrome.

Group 2 included patients evaluated for long-term clinical symptoms and their associations with immunological blood parameters, including cellular and humoral immunity, to identify potential prognostic factors for post-COVID syndrome.

Group 3 included patients undergoing long-term clinical assessment and health-related quality of life evaluation intended to identify risk groups for post-COVID syndrome.

Scope of assessments by study group

Group 1

At the first follow-up visit, patients assigned to Group 1 underwent the following assessments:

1. a review of medical records (hospital database), including demographic data, clinical indicators of COVID-19 severity, and radiological lung examinations performed during hospitalization;
2. a questionnaire assessing general well-being and persistent symptoms to identify post-COVID syndrome;
3. anthropometric measurements (height and weight);
4. comprehensive lung function testing, including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), the FEV1/FVC ratio, total lung capacity (TLC), vital capacity (VC), residual volume (RV), and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO);
5. follow-up chest computed tomography (CT) at 6 and 12 months after discharge, or until radiological abnormalities resolved;
6. venous blood sampling for total leukocyte and lymphocyte counts, lymphocyte subsets, and activation markers, including CD3+, CD4+,

CD8+, CD19+, CD3+HLA-DR+, CD4+/CD28+/CD192+, CD8+/CD28+/CD192+, and natural killer (NK; CD16+CD56+) cells.

Group 2

At the first follow-up visit, patients assigned to Group 2 were involved in:

1. a review of medical history, including demographic data, comorbidities, and clinical indicators of COVID-19 severity;
2. a questionnaire assessing general well-being and persistent symptoms serving the objective to identify post-COVID syndrome;
3. venous blood sampling for total leukocyte and lymphocyte counts, lymphocyte subsets, and activation markers (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD3+HLA-DR+, CD4+/CD28+/CD192+, CD8+/CD28+/CD192+, and NK [CD16+CD56+] cells), as well as serum concentrations of immunoglobulins (IgA, IgM, IgG, IgE) and complement components (C3c, C4).

Group 3

During the observation period, the patients assigned to Group 3 implemented:

1. a review of medical history, including demographic data, comorbidities, and clinical indicators of COVID-19 severity;
2. a questionnaire assessing general well-being and persistent symptoms to identify post-COVID syndrome;
3. assessment of health-related quality of life using the Short Form-36 (SF-36) questionnaire.

All assessments were repeated at each subsequent follow-up visit. Chest CT scans were not repeated in patients without radiological lung abnormalities at the first follow-up visit.

Each group was planned to include 100 subjects.

2. Lung function tests

Lung function tests were performed by using *Vmax Encore* (Viasys® Healthcare, Conshohocken, PA, USA). The following parameters were measured: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), the FEV1/FVC ratio was calculated, the total lung capacity (TLC) was measured, vital capacity (VC), residual volume (RV), and lung diffusion capacity (DLCO) were determined. DLCO was adjusted for

hemoglobin concentration in the blood. The parameters are presented in absolute numbers and/or percentages of the predicted norm, while taking into account the *Lower Limit of the Norm* (LLN).

3. Radiological examinations

All chest *Computed Tomography* (CT) examinations were performed by using two spiral CT scanners:

- (1) A 64-row *GE Discovery CT750 HD* (*General Electric Healthcare*, Waukesha, WI, USA). A low-dose lung CT protocol was used. Images were obtained at the end of inspiration. The recording parameters were as follows: tube voltage 100 kV, automatic tube current modulation (SmartmA/AutomA), large body FOV, detector coverage 40 mm, slice thickness 3.75 mm, a step of 1.375, and a rotation time of 0.4 s. Images reconstructed with a slice thickness of 1.25 mm using lung and standard reconstruction algorithms. To reduce the X-ray dose (irradiation), *Adaptive Statistical Iterative Reconstruction* (ASiR) with a 30% mA reduction was used.
- (2) *BrainLab Airo mobile CT* (*Mobius Imaging, LLC.*, Shirley, MA, USA). The recording parameters were as follows: tube voltage 120 kV, tube current 50 mA, a rotation time of 1.92 s, large body FOV, a detector coverage of 40 mm, a slice thickness of 1.25 mm, and a step of 1.415. Images were reconstructed by using lung and standard algorithms.

Image analysis was performed by two independent radiologists. In case of disagreement, a third radiologist performed an additional review.

The following changes were evaluated: *Ground-Glass Opacity* (GGO), areas of consolidation, parenchymal bands, structural deformities, air bronchograms, and bronchiectasis, as well as their distribution. The results were divided into two groups: inflammatory changes (GGO and consolidation) and fibrotic/reticular changes (parenchymal bands, structural deformities, bronchiectasis). The damage to each lung lobe was quantified by using a method used in previous studies intended to assess SARS-induced pulmonary fibrosis [270,271]. Each of the five lobes was assigned a score of 0–5 for inflammatory and fibrotic/reticular changes: ‘0’ – no changes, ‘1’ – lesions covering up to 5% of the lobe, ‘2’ – lesions covering 6–25% of the lobe, ‘3’ – lesions covering 26–50% of the lobe, ‘4’ – lesions covering 51–75% of the lobe, and ‘5’ – lesions covering more than 75% of the lobe. The

maximum score is 25; separate scores are calculated for inflammatory and fibrotic/reticular changes; as also, an overall radiological score is determined.

4. Blood tests

Peripheral blood samples were collected in EDTA tubes and processed within 4 hours according to standardized procedures.

The reference ranges used in the hospital laboratory were as follows:

Cellular immunity: total lymphocyte count 1100–2400 cells/mm³ (25–39%); CD3⁺ T cells 1100–1700 cells/mm³ (67–76%); CD3⁺CD4⁺ T-helper cells 700–1100 cells/mm³ (38–46%); CD3⁺CD8⁺ cytotoxic T cells 500–900 cells/mm³ (31–48%); CD4/CD8 ratio 1.0–2.0; NK (CD16⁺CD56⁺) cells 200–400 cells/mm³ (10–19%); CD19⁺ B lymphocytes 200–400 cells/mm³ (5–18%); CD3⁺HLA-DR⁺ activated T cells <25%.

Humoral immunity: IgA 0.7–4.0 g/l; IgG 7.0–16.0 g/l; IgM 0.4–2.3 g/l; IgE 0–100 kU/l; complement C3c 0.9–1.8 g/l; complement C4 0.1–0.4 g/l.

Flow cytometry was determined: the total lymphocyte count and lymphocyte subpopulations: CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4/CD8 ratio, CD4⁺/28⁺/192⁺ and CD8⁺/CD28⁺/CD192⁺ (CCR2), NK (CD16⁺CD56⁺) cells, B lymphocytes (CD19⁺), and activated T cells (CD3⁺HLA-DR⁺). Samples were analyzed by using a *FACSCalibur* flow cytometer (*BD Biosciences*, USA), collecting at least 10,000 events for each sample; analysis was performed by using *CellQuest Pro* software (specifically, version 5.2.1). A combination of CD45/CD14 antibodies was used to identify leukocytes, and isotype controls ($\gamma 1/\gamma 2a$) were used. ‘Debris’ and doublets were rejected based on forward and side scatter (FSC/SSC). Absolute lymphocyte subpopulation counts were calculated based on the total leukocyte count (a hematological analyzer was employed), and the percentage of lymphocytes was established by applying the subpopulation proportions determined by flow cytometry. Quality control was ensured by daily calibration of the device and participation in external quality assessment programs.

Units were standardized throughout the section (cells/mm³ or $\times 10^9/l$).

Immunoglobulin and complement analysis

Serum immunoglobulin (IgA, IgG, IgM, IgE) and complement component (C3c, C4) concentrations were determined by using the BN analyzer (*Siemens Healthcare Diagnostics*, Germany) according to the manufacturer’s instructions. All measurements were performed in duplicate; quality control

was ensured by daily calibration and participation in external quality assessment programs.

Reference ranges and quality control

All analyses were performed according to the manufacturer's instructions by experienced laboratory staff who were not informed about the clinical data of the subjects. The reference ranges established by the VUL SK central laboratory were used to interpret the results. Internal quality control samples were tested in each series in order to ensure consistency and accuracy of results.

5. Quality of life questionnaire

The *SF-36* (full title: *Short Form 36 Medical Outcomes Study Questionnaire*) health-related quality of life questionnaire was used for the study. It consists of 36 questions covering eight areas: physical activity, activity limitations due to physical and emotional problems, pain, overall health assessment, energy and vitality, social functioning, and the emotional state. These areas are combined into two health categories: physical and mental. The areas of physical activity, activity limitations due to physical problems, pain, and overall health were used to assess physical health. Whereas, mental health was assessed by using the areas of activity limitations due to the emotional state, social functioning, energy/vitality, and mental health.

The responses were converted into scores by using a standard calculation algorithm, and each area was assessed on a scale of 0 to 100 points. The principle of this measurement is 'the higher the score, the better the quality of life'.

The Lithuanian version of the questionnaire has been formally validated in Lithuania [272]; the translated version, as used in this research, is presented in the Appendix.

6. Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using *IBM SPSS*, version 20.0 (*IBM Corp.*, Armonk, NY, USA). Graphs were created by using *GraphPad Prism*, version X (*GraphPad Software*, San Diego, CA, USA).

Analysis of the results of the first group

The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of the data; the data did not follow a normal distribution. Continuous variables are presented as the median and *Interquartile Range* (IQR) or as the mean \pm *Standard Deviation* (SD), while categorical variables are presented as frequencies and percentages. The Mann–Whitney U test and Wilcoxon signed-rank test for paired samples were used to compare continuous variables; for categorical variables, the χ^2 (chi-square) test or Fisher’s exact test was used.

A multivariate linear regression model was constructed to evaluate the associations between lung function parameters and immunological markers. The dependent variable was a lung function parameter or KT severity score, whereas the explanatory variables were age, sex, lymphocyte count, and lymphocyte subpopulation counts. To assess the relationship between the restrictive spirometry type and immunological markers, a multivariate binary logistic regression model was used, in which, the dependent variable was the presence of the restrictive spirometry type, and the explanatory variables were age, gender, COVID-19 disease severity, the lymphocyte count, and the lymphocyte subpopulation counts. The backward conditional method was used in the multivariate logistic regression. A two-tailed p -value of <0.05 was considered statistically significant.

Analysis of the results of the second group

Continuous variables are presented as the median (interquartile range, IQR), whereas categorical variables are presented as frequencies (%). The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of the data. The following tests were used for group comparisons: McNemar’s test for changes in symptom prevalence in the same sample, Wilcoxon’s signed-rank test or Mann–Whitney U test for continuous variables, and χ^2 (chi-square) test or Fisher’s exact test for categorical variables. A two-tailed p -value of <0.05 was considered statistically significant.

What concerns clustering and multivariate analyses, unsupervised clustering was used to explore the associations between symptoms and the immune system, notably, Gower’s distance and Ward’s agglomerative method in PCoA (principal coordinate analysis) space. Symptoms were binary in three areas: respiratory (dyspnea, reduced exercise tolerance), neurocognitive (cognitive dysfunction/memory impairment), and musculoskeletal (myalgia/arthritis). Immune markers (NK %, CD3+ %, CD3+CD4+ %, CD3+CD8+ %, CD4/CD8 ratio, CD19+, CD3+HLA-DR+ %, C3c, C4, IgA,

IgM) were standardized (z-scores) and summarized at 3 and 6 months; whereas, 12-month data were used for sensitivity analyses. The number of clusters was selected according to the dendrogram, elbow and silhouette criteria; stability was assessed by 1,000 bootstrap repetitions using the Jaccard index. Intercluster differences were analyzed by using the Kruskal–Wallis test with Dunn–Bonferroni pairwise comparisons and Fisher’s exact test, when applying Benjamini–Hochberg *False Discovery Rate* (FDR) control ($q < 0.10$). Sensitivity analyses were (i) 6-month features only; (ii) features were residualized for covariates (age, sex, BMI, disease severity).

In terms of visualizations, heat maps show that effect sizes defined as the difference between group medians divided by the IQR of the entire cohort at the same time point; a divergent color scale centered at 0 was used to facilitate comparison of markers and time points.

Not all laboratory tests were performed at each visit. The nature of the missing data was assessed by using Little’s MCAR test, and the analyses were restricted to participants with complete data for the variables of interest. To preserve data integrity, imputation was not used. Only participants with complete data for the parameters being compared were included in the analyses of the associations between symptoms and laboratory indicators. The denominators (sample sizes) for each analysis are clearly indicated in the results tables. Given the observational nature of the study and the need for accurate laboratory measurements, imputation was not performed.

Analysis of the results of the third group

A *post-hoc* power analysis confirmed that, with a sample size of 93, the study had >80% power to detect a medium-sized effect ($r \geq 0.30$) at $\alpha = 0.05$. Continuous variables are presented as means \pm standard deviations (SD), and categorical variables are presented as frequencies and percentages. Data normality was assessed by using the Shapiro–Wilk test. Since all SF-36 domain scores were abnormally distributed (all $p < 0.05$), longitudinal changes were analyzed by using the Friedman test with a *post-hoc* Wilcoxon signed-rank test. Bonferroni correction was applied (adjusted $\alpha = 0.017$ for three pairwise comparisons; adjusted $\alpha = 0.006$ for eight-domain comparisons). Effect sizes were calculated by using rank-biserial correlation (r), which was interpreted as small (≥ 0.10), medium (≥ 0.30), or large (≥ 0.50). 95% confidence intervals (CI) were obtained by using the error-correcting accelerated bootstrap method (1000 repeated samples).

Clinical significance was assessed according to minimum clinically important differences (MCID): physical activity (≥ 10 points), activity

limitations due to physical problems (≥ 25 points), body pain (≥ 10 points), general health (≥ 5 points), vitality (≥ 10 points), social functioning (≥ 12.5 points), emotional role (≥ 25 points), and mental health (≥ 5 points) [273,274]. Mann–Whitney U (two groups) and Kruskal–Wallis (≥ 3 groups) tests were used for group comparisons, while applying Bonferroni correction.

Independent predictors of 12-month outcomes were determined by multiple linear regression. The model assumptions were tested by using residual diagnostics (Shapiro–Wilk, Q–Q plots, homoscedasticity, and independence). In case of violations of assumptions, quantile regression analyses were performed to confirm reliability.

The 12-month SF-36 scores were compared with the norms for the Lithuanian population according to the study by D. Krančiukaitė et al. [275] and the normative values presented by R. Rugienė et al. [272] using the Wilcoxon rank test. All analyses were performed by using *Python* 3.9 and *R* 4.3.0 environments. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Non-parametric methods were chosen for long-term comparisons due to abnormal distribution; regression modeling was considered appropriate because the assumptions apply to residuals, and diagnostics confirmed the validity of the model.

Results

1. First Study Group Results

This group included 100 subjects. Of these, 85 completed the 12-month follow-up period and were included in the final analysis: 40 (47.1%) were female and 45 (52.9%) were male. The median age of the subjects was 59 years (IQR 51–64). In terms of disease severity, 53 (62.4%) subjects had recovered from critically severe COVID-19, and 32 (37.6%) had recovered from severe COVID-19.

The main reasons why some patients did not complete the study were logistical or personal constraints on attendance. There were no significant differences in baseline characteristics between those who completed the study and those who did not.

1.1 Pulmonary function tests

Pulmonary function tests were performed for all 85 participants during the follow-up period at all 3 scheduled visits. Significant improvement in the pulmonary function was observed over time. *Forced Vital Capacity* (FVC),

Forced Expiratory Volume in the first second (FEV1), and Vital Capacity (VC) improved when comparing 3, 6, and 12 months post-illness ($p < 0.05$). Lung diffusion capacity (DLCO) also improved but significantly more slowly compared to other parameters; after 12 months, when assessed according to individual normal ranges, it remained reduced in 14 patients (16.47%). The detailed dynamics of pulmonary function test results are presented in Table 1.

Table 1. Pulmonary function test results at 3, 6, and 12 months post-discharge, presented as median % of the predicted value (IQR)

Parameter	Month 3	Month 6	Month 12	p_1	p_2	p_3
FVC	95 (85–106)	99.5 (89–111.75)	101 (88.5–112.5)	<0.001	<0.001	0.123
FEV1	96 (85.5–106)	99.5 (90.3–108.75)	103.00 (88.5–110.5)	0.005	0.002	0.032
FEV1/FVC	83 (80.5–86)	83 (78–85)	82 (79–85.5)	0.007	0.181	0.214
TLC	88 (76.5–100)	90 (81–104)	90 (80.5–102)	0.086	0.333	0.223
VC	96 (84–110)	102 (92–112.75)	103 (90.5–113)	<0.001	0.001	0.431
RV	76 (56.5–104.50)	79.5 (55.25–108.25)	75 (56.5–95.5)	0.664	0.593	0.127
DLCO	76 (64–84.5)	77 (68–86.75)	79 (71.5–84.5)	0.127	0.054	0.658

Note. Wilcoxon Signed-Rank Test for paired samples was used for calculations; FVC – forced vital capacity, FEV1 – forced expiratory capacity at the first second of exhalation, TLC – total lung capacity, VC – vital capacity, RV – residual volume, DLCO – diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; p_1 – comparison of month 3 vs. month 6 test results; p_2 – comparison of month 3 vs. month 12 test results; p_3 – comparison of month 6 vs. month 12 test results.

The FEV1/FVC ratio essentially did not change and remained within normal limits for most participants, thereby indicating that bronchial obstruction was not characteristic of this study group. However, restrictive respiratory function impairment was identified in 24.71% of participants at 3 months; its frequency decreased statistically significantly to 20.24% at 6 months and to 14.8% at 12 months (Figure 1).

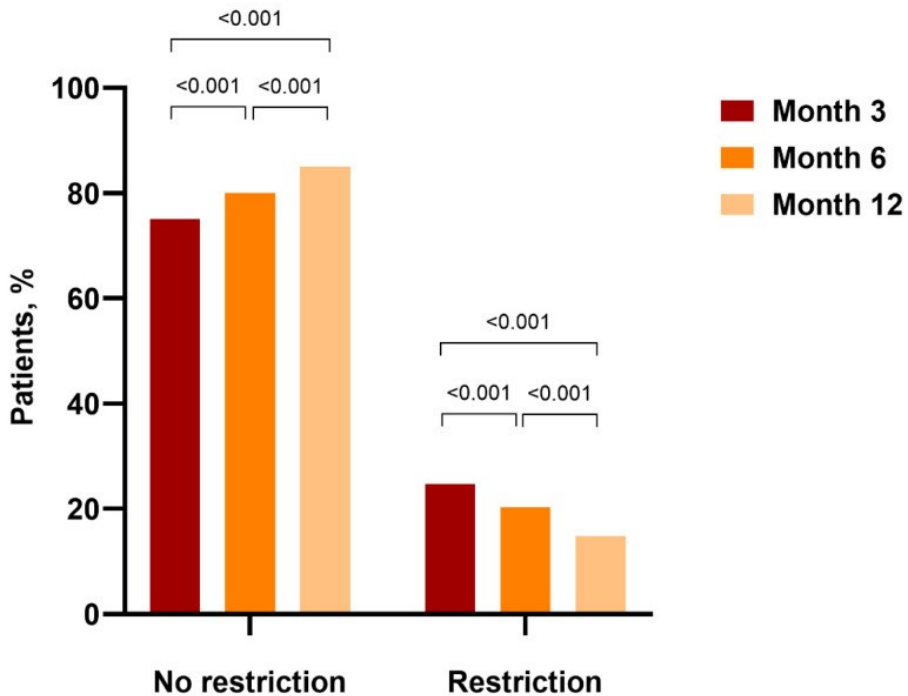


Figure 1. Rates of patients with and without restriction at 3-, 6-, and 12 months post-discharge

1.2 Radiological lung changes

Lung CT scans were performed on 76 of the 85 subjects after 6 months and on 79 subjects after 12 months. Nine patients underwent the scan for other reasons before their 6-month visit, and, in the absence of clinical need, it was not repeated in order to avoid excessive radiation exposure. At the 12-month visit, 6 patients did not undergo a repeat CT scan: 4 patients refused the scan, and 2 patients underwent the scan in the interim period for other reasons.

After 6 months, inflammatory changes in the lungs were found in 77.63% of the subjects. The lower lobes of the lungs were most affected: the lower lobe of the right lung (RLL) in 73.68% of subjects and the lower lobe of the left lung (LLL) in 69.74% of subjects. Inflammatory changes were also found in the upper lobes of the right and left lungs, but to a lesser extent – specifically, in about 64% of the cases. The total CT score for inflammatory changes was 8 (IQR 1–14).

After 12 months, inflammatory changes remained in 69.62% of the subjects: RLL – 64.56%, RML – 48.10%, RUL – 53.16%, LLL – 60.76%,

LUL – 54.43%. The total CT score for inflammatory changes was 6 (IQR 0–12), and it was statistically significantly lower than after 6 months ($p < 0.001$). Fibrotic/reticular changes after 6 months were found in 82.89% of the cases. The lower lobes of the lungs remained the most affected: RLL – 75, LLL – 69.74; as well as RUL – 64.47, LUL – 69.74, and RML – 53.95 percent. The total CT score for fibrotic/reticular changes was 6 (IQR 2–11).

After 12 months, fibrotic/reticular changes were found in 73.08% of the patients: RLL – 66.67, RML – 51.28, RUL – 51.28, LLL – 61.54, LUL – 56.41 percent. The total CT score for fibrotic/reticular changes was 4.5 (IQR 0–10), and it was statistically significantly lower than after 6 months ($p < 0.001$).

Typical examples of radiological changes are shown in Figure 2.

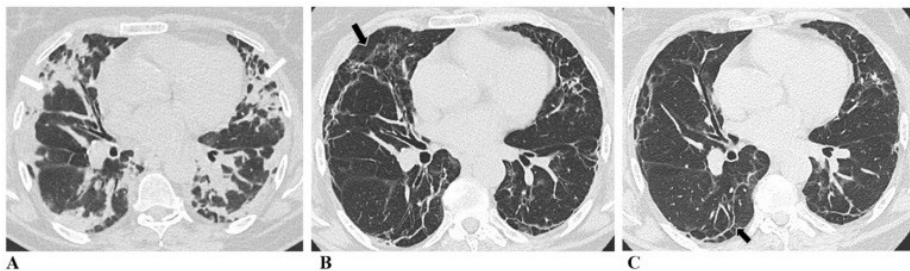


Figure 2. Evolution of chest CT features post-COVID-19 pneumonia. (A) Chest CT at initial presentation: bilateral multifocal organizing consolidation zones predominantly in the subpleural parts of the lung parenchyma (the white arrows). (B) Six-month follow-up chest CT: in place of previously seen consolidation zones, we can see septal thickening and parenchymal bands with subtle ground glass opacities (the black arrows). (C) Twelve-month follow-up chest CT: we can see almost complete resorption of ground glass opacities, with persistent subpleural curvilinear parenchymal bands (the black arrows).

CT inflammatory change severity scores indicated that lobe lesions at 6 and 12 months were mostly mild, reaching 1–2 severity points, except for the RLL, where lesions were moderate, involving more than 25% of the lobe in 46.05% of the patients at 6 months and in 21.52% of the patients at 12 months. These scores statistically significantly decreased at 12 months compared to 6 months for the RUL, RML, RLL, and LLL. CT fibrotic/reticular change severity scores were mild and decreased at 12 months compared to 6 months for the RUL, RLL, LUL, and LLL cases (Table 2).

Table 2. Computed tomography severity scores in patients at 6 and 12 months post-COVID-19 by lung lobe, mean \pm SD

Lung Lobe	Inflammatory Changes			Fibrotic/Reticular Changes		
	Month 6	Month 12	<i>p</i>	Month 6	Month 12	<i>p</i>
Right upper lobe	1.59 \pm 1.60	1.32 \pm 1.54	0.004	1.26 \pm 1.22	1.01 \pm 1.21	0.004
Right middle lobe	1.38 \pm 1.58	1.14 \pm 1.47	0.005	1.00 \pm 1.18	0.90 \pm 1.14	0.157
Right lower lobe	2.17 \pm 1.68	1.78 \pm 1.64	<0.001	1.76 \pm 1.43	1.58 \pm 1.45	0.012
Left upper lobe	1.42 \pm 1.46	1.30 \pm 1.48	0.132	1.14 \pm 1.02	0.94 \pm 1.01	0.005
Left lower lobe	1.96 \pm 1.79	1.56 \pm 1.62	<0.001	1.63 \pm 1.53	1.45 \pm 1.50	0.016

Note. Wilcoxon Signed-Rank Test for paired samples was used for calculations.

1.3 Immunological Markers

White Blood Cell (WBC), lymphocyte, and lymphocyte subpopulation counts were performed for 84 patients at 3 months, 65 patients at 6 months, and 59 patients at 12 months. CD4+/28+/192+ counts were conducted for 81 patients at 3 months, 59 patients at 6 months, and 55 patients at 12 months, while CD8+/28+/192+ counts were performed for 81 patients at 3 months, 60 patients at 6 months, and 55 patients at 12 months. WBC, lymphocyte, and lymphocyte subpopulation counts at 3, 6, and 12 months are listed in Table 3.

Table 3. White blood cell, lymphocyte count, and lymphocyte subpopulation count in patients at 3, 6, and 12 months post-discharge, expressed as absolute number $10^9/L$, percentage (IQR)

Parameter	Month 3	Month 6	Month 12	p1	p2	p3
WBC	6100	6000	6000	0.871	0.613	0.527
Lymphocytes	2077 36.5 (29.25–43.75)	2107 34 (27–41.5)	1845 33 (26–40.25)	0.264	0.034	0.598
CD19+	180.15 8.5 (6–11)	193.92 9 (7–12)	174.42 9 (6–12.3)	0.392	0.291	0.267
CD4+	778.95 38 (31.25–44)	862.84 40 (33–44.5)	729.28 40 (35–46)	0.909	0.284	0.413
CD8+	665.20 31 (23.25–40.75)	653.17 30 (21–38.5)	618.64 29 (22–39)	0.487	0.007	0.174
CD3+	1465.93 70 (65–76.5)	1555.2 72 (64.5–75)	1361.6 72 (66–78)	0.774	0.040	0.163
NK	344.76 16 (11–24.5)	397.60 16 (11–23.75)	300.72 14 (10–22)	0.466	0.108	0.460
CD3HLA-DR+	403.62 20.5 (14–26.75)	367.54 17 (12–22.5)	265.27 15 (10–22)	0.070	<0.001	0.003
CD4+/28+/192+	625.24 27.7 (22–35.1)	745.18 28.9 (23.5–38)	550.37 27.98 (22.5–35.12)	0.927	0.103	0.195
CD8+/28+/192+	276.64 13.2 (9.55–17.75)	297.62 13.55 (10.38–16.97)	280.29 13.70 (9.90–17.3)	0.775	0.353	0.433

Note. Wilcoxon Signed-Rank Test for paired samples was used for calculations; p1 – comparison of month 3 vs. month 6 test results; p2 – comparison of month 3 vs. month 12 test results; p3 – comparison of month 6 vs. month 12 test results.

The WBC count did not change significantly between months 3, 6, and 12 post-discharge. However, a statistically significant decrease in the lymphocyte count, CD3+ cells, and CD8+ cells was observed at month 12 compared to month 3 post-COVID-19. Additionally, the number of CD3HLA-DR+ cells decreased significantly in month 12 compared to both month 3 and month 6 (cf. Table 3, Figure 3).

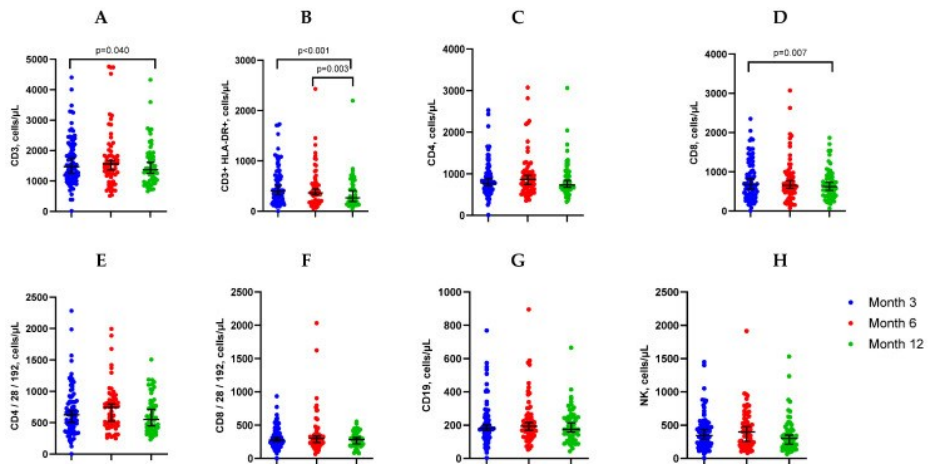


Figure 3. Concentrations of lymphocyte subpopulations CD3+ (A), CD3+HLA-DR+ (B), CD4+ (C), CD8+ (D), CD4/28/192+ (E), CD8/28/192+ (F), CD19+ (G) and NK (H) in patients at 3-, 6-, and 12 months post-discharge

1.4. Association of Pulmonary Function Tests, Radiological Findings, and Immunological Markers

Patients with a restrictive spirometry pattern had higher scores for CT inflammatory and fibrotic/reticular changes at acute COVID-19 and at 6 and 12 months post-discharge compared to those without a restrictive spirometry pattern, although the differences were not statistically significant. However, patients with a restrictive spirometry pattern at 3 and 6 months had higher CT inflammatory and fibrotic/reticular change severity scores at 12 months compared to those without restriction in spirometry (Table 4).

Table 4. Computed tomography severity scores in patients at 3, 6, and 12 months post-COVID-19, grouped by restrictive spirometry pattern, median (IQR)

CT Severity Score	Restriction	No Restriction	<i>p</i>
Month 3			
Total score during acute COVID-19	17 (12–21)	15 (8.5–19)	0.140
Month 6			
Inflammatory changes at 6 months	10.5 (3.25–18.75)	7 (0.25–13)	0.129
Fibrotic/reticular changes at 6 months	9.5 (4–12.5)	5 (1.25–11)	0.090
Month 12			
Inflammatory changes at 12 months	10 (1–15)	4 (0–11)	0.211
Fibrotic/reticular changes at 12 months	11 (3–13)	4 (0–10)	0.203

Note. Mann–Witney U Test was used for calculations; CT – computed tomography.

At 6 months, patients with a restrictive spirometry pattern had a higher CD19+ cell count compared to those without restriction (259.90 cells/ μ L vs. 171.12 cells/ μ L, $p = 0.025$). Similarly, at 12 months, patients with a restrictive spirometry pattern had a higher CD19+ cell count compared to those without restriction (279.12 cells/ μ L vs. 173.74 cells/ μ L, $p = 0.042$).

Multivariable regression was applied to evaluate the association between pulmonary function tests and the levels of immune cell subsets. At 3 months, higher levels of CD8+/28+/192+ were associated with a slight decline in the pulmonary function, as measured via the FEV1/FVC ratio: for each increase of $1 \times 10^9/L$ in CD8+/28+/192+, the FEV1/FVC ratio decreased by 0.01. Increased levels of CD4+/28+/192+ were associated with lung function worsening, specifically, a reduced TLC at 6 months and decreased FVC, FEV1, and VC at 12 months, while increased CD8+/28+/192+ levels were associated with an improved lung function (increased FVC, FEV1, and VC at 12 months). Additionally, higher levels of CD3HLA-DR+ were negatively associated with FEV1 and VC at 12 months, suggesting a decline in lung capacity. The female gender was associated with a lower DLCO at 3, 6, and 12 months. Analysis revealed that the severity score of inflammatory changes and reticular/fibrotic changes on CT were associated with an older age at 12 months (Table 5).

Table 5. Association of pulmonary function tests, radiological findings, and immunological markers in patients at 3, 6, and 12 months post-COVID-19

Parameter	Predictors	β (95% CI)	<i>p</i>
Month 3			
FEV1/FVC	CD8/28/192	-0.01 (-0.02--0.001)	0.035
DLCO	Lymphocytes	0.06 (0.02–0.11)	0.008
	NK	-0.06 (-0.10--0.01)	0.021
	Female gender	-8.46 (-15.33--1.59)	0.016
Month 6			
TLC	CD4/28/192	-0.02 (-0.05--0.004)	0.020
DLCO	Age	-0.67 (-1.14--0.19)	0.007
	Female gender	-10.23 (-18.86--1.61)	0.021
Month 12			
FVC	CD4/28/192	-0.07 (-0.10--0.04)	0.001
	CD8/28/192	0.10 (0.04–0.16)	0.002
FEV1	CD3HLA-DR+	-0.04 (-0.08--0.004)	0.031
	CD4/28/192	-0.06 (-0.09--0.03)	0.001
	CD8/28/192	0.08 (0.01–0.15)	0.023
TLC	CD8/28/192	0.08 (0.02–0.14)	0.015
VC	CD3HLA-DR+	-0.04 (-0.07--0.004)	0.028
	CD4/28/192	-0.06 (-0.09--0.04)	<0.001
	CD8/28/192	0.1 (0.04–0.16)	0.002
RV	CD8	0.20 (0.03–0.36)	0.024
DLCO	Female gender	-10.16 (-18.45--1.87)	0.017
Inflammatory changes	Age	0.22 (0.01–0.43)	0.038
Fibrotic/reticular changes	Age	0.18 (0.01–0.35)	0.044

Note. Multivariable linear regression was used for calculations, and only statistically significant associations are included in the table. FVC – forced vital capacity, FEV1 – forced expiratory capacity at the first second of exhalation, TLC – total lung capacity, VC – vital capacity, RV – residual volume, DLCO – diffusion capacity of the lung for carbon monoxide.

A decreased lymphocyte count (0.99 (95% CI 0.98–1.00, $p = 0.017$), an increased CD19+ cell count (1.02 (95% CI 1.00–1.03)), and an increased CD4+ cell count (OR 1.01 (95% CI 1.00–1.02)) were associated with a restrictive spirometry pattern at 12 months.

Patients with residual inflammatory changes on CT had a lower count of CD3HLA-DR+ cells compared to those without inflammatory changes at both 6 and 12 months. At 6 months, the count of CD3HLA-DR+ cells was 367.54 vs. 606.06, $p = 0.048$, and the percentage was 17% vs. 24%, $p = 0.014$. At 12 months, the CD3HLA-DR+ cell count was 261.14 vs. 539.15, $p = 0.021$, and the percentage was 14% vs. 19.5%, $p = 0.024$.

2. Second Study Group Results

2.1. Study Population and Follow-Up Completion

Of the 100 enrolled patients, 93 completed all follow-up visits and were included in the final analysis. The cohort comprised 50 women (53.8%) and 43 men (46.2%) with a median age of 59 years (IQR 51–64.5). Comorbidities were present in 59 patients (63.4%). Most participants were overweight or obese (91.4%), and all were unvaccinated at the time of infection and throughout the follow-up.

Regarding the disease severity levels, 17 patients (18.3%) had moderate, 32 (34.4%) severe, and 44 (47.3%) critical COVID-19. ICU admission was required for 43 patients (46.2%), with a median stay of 12 days (IQR 8–16); 7 patients (7.5%) underwent invasive mechanical ventilation. In-hospital complications occurred in 34 patients (36.6%). Laboratory data completeness varied across visits due to missed appointments and technical factors, with sample sizes ranging from 82 to 93 patients per parameter and timepoint (these criteria were detailed in each table separately).

No patient received long-term corticosteroids, immunomodulatory agents, or antivirals after discharge.

2.2. Symptom Recovery over Time

At 3 months, the majority reported fatigue (70.9%), dyspnea (81.7%), and a reduced exercise tolerance (71.0%). These core symptoms declined substantially by 12 months: fatigue to 24.7%, dyspnea to 25.8%, and a reduced exercise tolerance to 24.7% (all $p < 0.001$). This represents a two-thirds reduction in prevalence (Table 6).

Other symptoms such as musculoskeletal pain, cardiac complaints, insomnia/anxiety, and cognitive dysfunction and memory impairment were less frequent. Of these, only cardiac symptoms showed a significant early decline (11.8% at 3 months vs. 2.2% at 6 months, $p = 0.004$).

Symptom persistence was influenced by initial severity: at 12 months, dyspnea persisted in 36.4% of critically ill patients, compared to 17.6% of moderate cases ($p = 0.025$; Figure 4). Reduced exercise tolerance followed a similar pattern (34.1% vs. 5.9%).

Table 6. Prevalence of post-COVID-19 symptoms at 3, 6, and 12 months post-discharge, N (%)

Post-COVID-19 Symptom	Month 3	Month 6	Month 12	3 vs. 6 Months	3 vs. 12 Months	6 vs. 12 Months
Fatigue	66 (70.97)	37 (39.78)	23 (24.73)	<0.001	<0.001	0.001
Dyspnea	76 (81.72)	49 (52.69)	24 (25.81)	<0.001	<0.001	<0.001
Reduced exercise tolerance	66 (70.97)	47 (50.54)	23 (24.73)	0.001	<0.001	<0.001
Myalgia/arthralgia	19 (20.43)	12 (12.90)	14 (15.05)	0.092	0.424	0.824
Cardiac symptoms	11 (11.83)	2 (2.15)	3 (3.23)	0.004	0.057	1.000
Insomnia/anxiety	11 (11.83)	9 (9.68)	9 (9.68)	0.791	0.815	1.000
Cognitive dysfunction/memory impairment	9 (9.68)	10 (10.75)	7 (7.53)	1.000	0.754	0.453
Miscellaneous	33 (35.48)	21 (22.58)	15 (16.13)	0.043	0.002	0.180

Note. McNemar's test was used to assess within-subject changes in symptom presence between two time points.

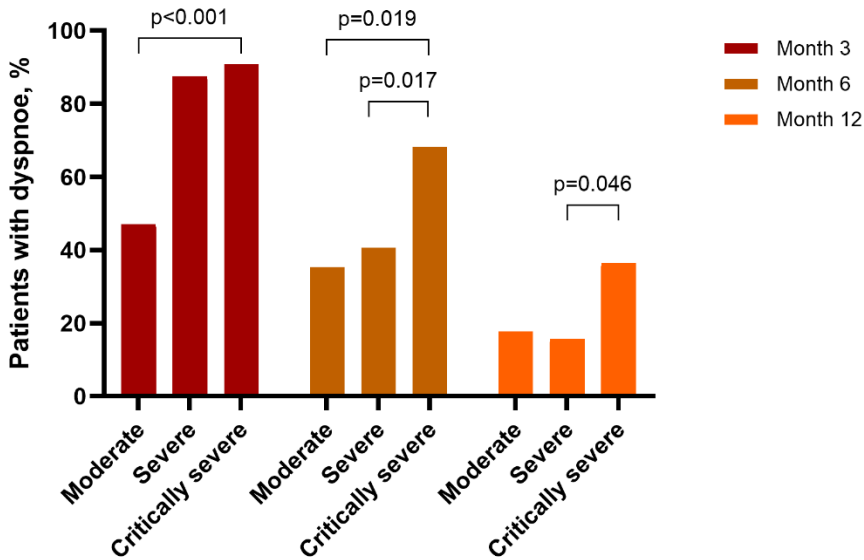


Figure 4. Prevalence of dyspnea at 3, 6, and 12 months after discharge, stratified by initial COVID-19 severity. The figure displays changes in dyspnea prevalence over time in patients with moderate, severe, and critical illness levels.

2.3. Immune System Recovery

2.3.1. Cellular Immunity

The total lymphocyte counts remained within the normal range throughout the follow-up. However, immune activation markers demonstrated dynamic changes:

- Activated T cells ($CD3^+HLA-DR^+$) declined from 20% at 3 months to 13% at 12 months ($p < 0.001$).
- $CD3^+CD8^+$ T cells decreased significantly by 12 months (572 vs. 632 cells/ μ L at 3 months, $p = 0.020$).
- The CD4/CD8 ratio showed a gradual upward trend, suggesting immune homeostasis restoration.

By contrast, NK cells and B cells remained stable at the group level. However, a subset (~20%) of patients demonstrated persistently low NK counts across all visits (Table 7).

Table 7. Absolute number and percentage of lymphocyte populations of patients at 3, 6 and 12 months post-discharge

Parameter	N	Absolute Number (Median, IQR), cells/mm ³	Percentage (Median, IQR)
Month 3			
Lymphocytes	93	2079(1636–2788)	36 (30–45) a
CD3 ⁺	88	1462(1145–2171.50) a	72 (68–77.75) a,b
CD3 ⁺ CD4 ⁺	93	818 (643–1082.50)	39 (33–47)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	93	632 (389.5–984.50) b	31 (21–39.5) a,b
CD4/CD8	92	1.2 (0.85–2.20)	
NK	93	325 (194.50–506.50)	16 (10–21.5)
CD19 ⁺	93	184 (135–255.50)	8 (6–11)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	88	413 (242.75–689.25) a,b	20 (14–26.75) a,b
Month 6			
Lymphocytes	93	2014(1682.50–2518)	34 (27–42) a
CD3 ⁺	92	1438(1090.75–1884.50) a	71 (65–75.75) a
CD3 ⁺ CD4 ⁺	92	791.50(598.25–1029.25)	39.50 (34–43.50)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	93	619 (430–928.50) c	31 (21–40) a,c
CD4/CD8	93	1.30 (0.95–2.30)	
NK	93	320 (184–499)	17 (11–23.25)
CD19 ⁺	93	172 (124.50–247.50)	9.67 (6.70–12)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	92	337.50 (192–530) a,c	16 (12–22) a,c
Month 12			
Lymphocytes	85	2016(1565–2 530.5)	34.80 (29–42)
CD3 ⁺	84	1415.5(1025.75–1926)	72 (65–78) b
CD3 ⁺ CD4 ⁺	85	778 (623–1054.50)	40 (35.5–46)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	85	572 (405–891) b,c	29 (22–39) b,c
CD4/CD8	85	1.26 (0.92–2.25)	
NK	85	321 (174.50–543)	15 (10.65–23.45)
CD19 ⁺	85	177 (131.50–248.50)	9 (6.25–12)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	82	285 (162.25–456) b,c	13 (9.98–20) b,c

Note. a – $p < 0.05$ for comparison between month 3 vs. month 6. b – $p < 0.05$ for comparison between month 3 vs. month 12. c – $p < 0.05$ for comparison between month 6 vs. month 12. Wilcoxon signed-rank test was used for all time-point comparisons.

2.3.2. Complement Activation and Immunoglobulin Changes

C3c Demonstrates Sustained Elevation

The most striking finding was the progressive increase in the complement C3c levels throughout the 12-month follow-up period, occurring paradoxically as clinical symptoms improved (Table 3). Complement C3c levels rose progressively from 1.23 g/L at 3 months to 1.35 g/L at 12 months (+10%, $p < 0.001$), even despite clinical improvement. C4 showed only minor transient fluctuations.

Progressive IgA Elevation Suggests Mucosal Immune Activation

IgA levels demonstrated a significant and sustained increase throughout the follow-up, rising from 2.06 g/L (IQR 1.53–2.67) at month 3 to 2.42 g/L (IQR 1.81–3.74) at month 6 ($p < 0.001$), and remaining elevated at 2.72 g/L (IQR 1.82–3.35) at month 12 ($p = 0.003$ vs. month 3). In contrast, IgM declined modestly, while IgG and IgE remained stable (Table 8).

Table 8. Complement and immunoglobulins (C3c, C4, IgA, IgG, IgM, IgE) at 3, 6, and 12 months post-discharge

Parameter	Month 3	Month 6	Month 12
C4, g/L	0.25 (0.22–0.29) a	0.26 (0.19–0.29) a	0.24 (0.20–0.30)
C3c, g/L	1.23 (1.10–1.39) a,b	1.30 (1.05–1.39) a,c	1.35 (1.17–1.51) b,c
IgA, g/L	2.06 (1.53–2.67) a,b	2.42 (1.81–3.74) a	2.72 (1.82–3.35) b
IgG, g/L	11.14 (9.54–12.39)	11.16 (9.98–12.94)	11.72 (10.11–12.49)
IgM, g/L	0.92 (0.61–1.35)	0.77 (0.47–1.34)	0.69 (0.44–1.37)
IgE, g/L	20.50 (12.50–52.80)	21.90 (13.80–112.60)	22.10 (10.05–167.90)

Note. a – $p < 0.05$ for comparison between month 3 vs. month 6. b – $p < 0.05$ for comparison between month 3 vs. month 12. c – $p < 0.05$ for comparison between month 6 vs. month 12. Wilcoxon signed-rank test was used for all time-point comparisons.

2.4. Clinical-Immunological Correlations

Several statistically significant associations were identified between the immune parameters and persistent post-COVID symptoms, thereby revealing potential mechanistic links between immune dysfunction and symptom persistence.

Exploratory analyses identified several associations (see Figure 5):

- Fatigue (3 months): linked to lower NK counts (293 vs. 478 cells/ μ L, $p = 0.005$) and higher CD3⁺ T-cell percentages (72% vs. 68%, $p = 0.029$).
- Dyspnea (6 months): associated with reduced NK counts (240 vs. 426 cells/ μ L, $p = 0.006$) and higher CD3⁺CD4⁺ T-cell percentages (40% vs. 38%, $p = 0.045$).
- Myalgia/arthralgia (12 months): associated with lower lymphocyte, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, and CD19⁺ cell counts.
- Cardiac symptoms (3 months): associated with higher C3c levels (1.37 vs. 1.20 g/L, $p = 0.026$).

Interestingly, at 12 months, patients with fatigue and a reduced exercise tolerance had lower C3c levels compared to asymptomatic peers, which suggests a complex role of complement in long COVID.

In summary, although the limited sample size precluded formal correlation analysis, exploratory comparisons indicated that patients reporting persistent fatigue and dyspnea at 12 months exhibited higher levels of activated T cells (CD3⁺HLA-DR⁺), slightly elevated C3c concentrations, and lower CD3⁺CD8⁺ T cell counts compared with fully recovered individuals. These preliminary trends suggest that sustained immune activation may underlie lingering post-COVID symptoms, warranting further investigation in larger cohorts.

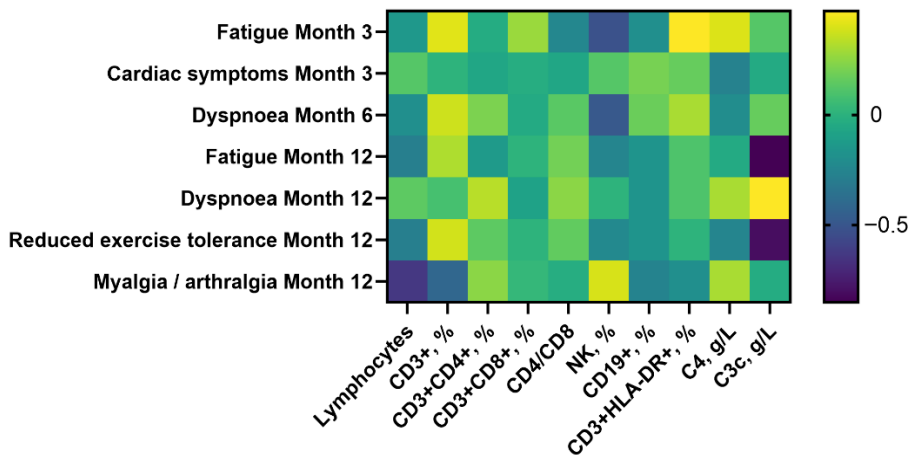


Figure 5. Heatmap of immune marker effect sizes across symptom groups and timepoints. Effect sizes indicate median differences standardized by cohort IQR, illustrating associations between immune features and persistent symptoms

Symptom clusters and immune endotypes

Unsupervised clustering of the participants with complete symptom and immune data consistently resolved three clinically interpretable clusters (endotypes) across bootstrap resamples. The clusters aligned with the pre-specified symptom domains and distinct immune signatures observed in our primary analyses:

- Endotype A – Respiratory (“Complement/NK-suppressed”)
Characterized by dyspnea and a reduced exercise tolerance, this cluster showed lower NK-cell counts/percentages and higher CD3/CD4 levels at 6 months, which is consistent with impaired innate cytotoxicity alongside persistent adaptive activation. Patients with early cardiopulmonary complaints (month 3) also exhibited higher C3c, linking this endotype to complement activity; conversely, by 12 months, fatigue/reduced exercise tolerance coincided with lower C3c levels, thereby suggesting phase-specific or heterogeneous complement dynamics. IgM was higher at 6 months among those with dyspnea, which indicates ongoing antigenic stimulation.
- Endotype B – Neurocognitive (“Neuro–T-cell activation”)
Defined by cognitive dysfunction/memory impairment, this endotype displayed elevated CD3⁺HLA-DR⁺% at month 3 ($\approx 30\%$ vs. $\sim 20\%$ in those without cognitive symptoms in cross-sectional comparisons), pointing to sustained T-cell activation despite clinical convalescence. This mirrors the cohort-level pattern of incomplete resolution of activation markers in a subset at one year.
- Endotype C – Musculoskeletal (“Lymphopenic/immune-insufficiency”)
Comprised of participants reporting myalgia/arthritis at 12 months and distinguished by lower total lymphocytes with reduced CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, and CD19⁺ counts, it suggests a broader low-grade immune insufficiency rather than isolated activation.

Severity imprint and robustness

Qualitatively, the respiratory endotype was over-represented among the survivors of critical illness, which also showed a slower decline in activated T cells in our primary analyses, thereby indicating that the magnitude of the initial immune insult may shape endotype expression during recovery.

Cluster memberships and distinguishing features were robust to sensitivity analyses using 6-month features alone as well as after covariate residualization. Cluster membership and key immune features remained the same even after we adjusted all immune markers for age, sex, BMI, and the

initial disease severity, thus showing that these endotypes are not explained only by obesity-related chronic inflammation.

Nevertheless, these endotypes should be viewed as hypothesis-generating, and they warrant validation in larger, external cohorts.

Detailed analyses are shown in Figures 6 and 7.



Figure 6 (exploratory). Radar plots of immune profiles per endotype. For each endotype (Respiratory, Neurocognitive, Musculoskeletal), the spokes display the immune markers using the robust standardized differences; '0' indicates no difference vs. asymptomatic at the same timepoint

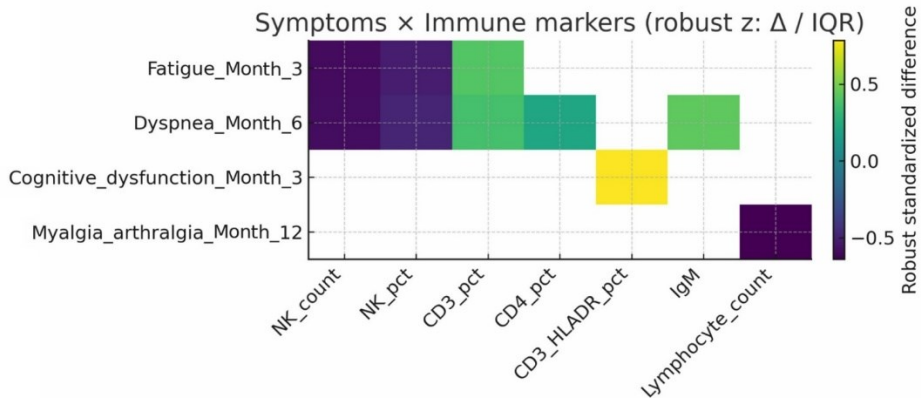


Figure 7. Immune markers associated with persistent symptoms at 3, 6, and 12 months. Group differences are shown for selected markers associated with fatigue, dyspnea, and musculoskeletal symptoms at follow-up

2.5. Influence of Disease Severity

When immune recovery was analyzed based on the severity of the initial illness, distinct patterns emerged. Patients who had been critically ill showed a slower decline in activated T cells ($CD3^+HLA-DR^+$) and more prolonged suppression of both $CD3^+CD4^+$ and $CD3^+CD8^+$ T cells compared to those with moderate or severe illness. Detailed changes in lymphocyte subpopulations stratified by disease severity are provided in Supplementary Materials S1–S3 (available in the main body of this thesis).

When immune parameters were stratified by the initial disease severity (Table 9), patients recovering from critical COVID-19 maintained significantly higher IgM levels compared to those with severe disease across all timepoints: month 3 (1.01 vs. 0.75 g/L, $p = 0.033$), month 6 (0.96 vs. 0.60 g/L, $p = 0.040$), and month 12 (0.92 vs. 0.45 g/L, $p = 0.044$). IgG levels were also higher in the critical group at month 3 (11.67 vs. 10.27 g/L, $p = 0.031$). Complement C3c increased across all severity groups but was more pronounced in the severe group and among critical survivors.

Table 9. Complement and immunoglobulins by the initial severity (moderate, severe, critical) at 3, 6, and 12 months

Parameter	Moderate COVID-19	Severe COVID-19	Critically Severe COVID-19
Month 3			
C4, g/L	0.28 (0.22–0.29)	0.25 (0.20–0.28)	0.25 (0.22–0.32)
C3c, g/L	1.26 (1.13–1.46)	1.29 (1.12–1.40)	1.20 (1.08–1.39)
IgA, g/L	1.61 (1.29–2.33)	2.37 (1.45–3.02)	2.07 (1.68–2.52)
IgG, g/L	10.67 (9.51–12.27)	10.27 (9.27–11.49) *	11.67 (10.07–12.85) *
IgM, g/L	0.96 (0.67–1.35)	0.75 (0.44–1.24) *	1.01 (0.73–1.46) *
IgE, g/L	14.40 (8.08–28.25)	21.00 (12.50–86.60)	32.50 (13.95–51.58)
Month 6			
C4, g/L	0.24 (0.20–0.31)	0.27 (0.20–0.30)	0.26 (0.18–0.29)
C3c, g/L	1.24 (0.86–1.38)	1.34 (1.26–1.52)	1.25 (1.04–1.38)
IgA, g/L	2.33 (1.54–4.22)	2.37 (1.42–3.54)	2.57 (2.18–3.71)
IgG, g/L	11.26 (10.30–12.55)	10.71 (9.70–13.40)	11.50 (9.95–13.06)
IgM, g/L	0.93 (0.46–1.59)	0.60 (0.30–0.78) *	0.96 (0.52–1.77) *
IgE, g/L	18.70 (8.40–193.73)	48.85 (17.08–213.23)	21.90 (10.60–86.85)
Month 12			
C4, g/L	0.26 (0.24–0.31)	0.25 (0.17–0.31)	0.24 (0.19–0.33)
C3c, g/L	1.38 (1.18–1.47)	1.47 (1.06–1.59)	1.30 (1.17–1.53)
IgA, g/L	2.21 (1.77–3.65)	3.20 (1.82–4.37)	2.58 (1.80–3.23)
IgG, g/L	11.46 (10.81–12.31)	11.86 (10.05–12.24)	11.67 (9.15–13.86)
IgM, g/L	0.54 (0.37–1.19)	0.45 (0.40–1.13) *	0.92 (0.66–2.62) *
IgE, g/L	33.65 (18.15–186.60)	52.10 (14.18–431.90)	14.80 (6.60–58.50)

Note. * $p < 0.05$ for comparison between severe and critically severe COVID-19 groups. Mann-Whitney U test was used for group comparisons.

2. Third Study Group Results

This group included 122 subjects. Of these, 93 completed the entire 12-month follow-up period, i.e., these 93 research subjects attended all 3 scheduled visits, and were included in the final analysis. The main reasons for some patients not completing the study were logistical and/or personal barriers to attendance. There were no significant differences in the baseline characteristics between those who completed the study and those who did not. The final analyzable group consisted of 93 subjects with a mean age of 58.2 ± 10.2 years; 53.8% were female. Fifty-six (60.2%) patients had experienced critical COVID-19 disease. Only 4 subjects (4.3%) had received at least one dose of the SARS-COV-2 vaccine during the observation period, while the other study participants had not been vaccinated. Comorbidities were quite

common: 35.5% of subjects had one, and 30.1% had two or more chronic diseases. The most common comorbidities were primary arterial hypertension (48.4%), diabetes mellitus (24.7%), and cardiovascular disease (20.4%); while one-third (34.4%) of the study participants had no chronic diseases prior to hospitalization. Detailed baseline characteristics of the study cohort are presented in Table 10.

Table 10. Baseline characteristics of study participants ($n= 93$)

Characteristic	<i>n</i> (%) or Mean \pm SD
Demographics	
Age (years)	58.2 \pm 10.2
Female sex	50 (53.8)
Employed	62 (66.7)
COVID-19 Severity	
Severe	37 (39.8)
Critical	56 (60.2)
Vaccination Status	
Unvaccinated	89 (95.7)
Vaccinated	4 (4.3)
Comorbidities	
None	32 (34.4)
One	33 (35.5)
Two or more	28 (30.1)
Hypertension	45 (48.4)
Diabetes mellitus	23 (24.7)
Cardiovascular disease	19 (20.4)
Rehabilitation Status	
No rehabilitation	54 (58.1)
Stage I only	27 (29.0)
Stage II	12 (12.9)

3.1. Changes in HRQoL over Time

All eight SF-36 domains improved significantly from 3 to 12 months (Friedman test, $p < 0.001$). Seven of these domains demonstrated both statistically significant and clinically meaningful changes (see Table 11 and Figure 8).

Table 11. SF-36 domain scores over time and clinical significance ($N = 93$)

Domain	3 Months Mean \pm SD	6 Months Mean \pm SD	12 Months Mean \pm SD	Change (3– 12 Months)	Effect Size r (95% CI)	MCID Threshold	Clinical Significance
Physical Functioning	65.0 \pm 22.1	72.1 \pm 19.8	75.2 \pm 18.5	+10.2	0.37 (0.21–0.53)	≥ 10	Yes
Role Physical	65.5 \pm 28.3	70.8 \pm 26.1	73.6 \pm 25.4	+8.1	0.34 (0.18–0.50)	≥ 25	No
Bodily Pain	63.2 \pm 24.6	76.8 \pm 22.1	82.0 \pm 20.3	+18.8	0.41 (0.25–0.57)	≥ 10	Yes
General Health	58.0 \pm 18.9	68.2 \pm 17.6	72.6 \pm 16.8	+14.6	0.42 (0.26–0.58)	≥ 5	Yes
Vitality	61.8 \pm 20.4	69.5 \pm 18.7	72.9 \pm 17.9	+11.1	0.30 (0.14–0.46)	≥ 10	Yes
Social Functioning	71.2 \pm 25.8	78.6 \pm 22.4	81.6 \pm 21.1	+10.4	0.38 (0.22–0.54)	≥ 12.5	Approaching
Role Emotional	70.4 \pm 29.2	72.8 \pm 27.6	74.0 \pm 26.8	+3.6	0.16 (0.02–0.30)	≥ 25	No
Mental Health	68.0 \pm 18.5	73.2 \pm 17.1	75.0 \pm 16.9	+7.0	0.32 (0.16–0.48)	≥ 5	Yes

Note. All domains showed significant improvement over time (Friedman test, $p < 0.001$ after Bonferroni correction). MCID = minimal clinically important difference.

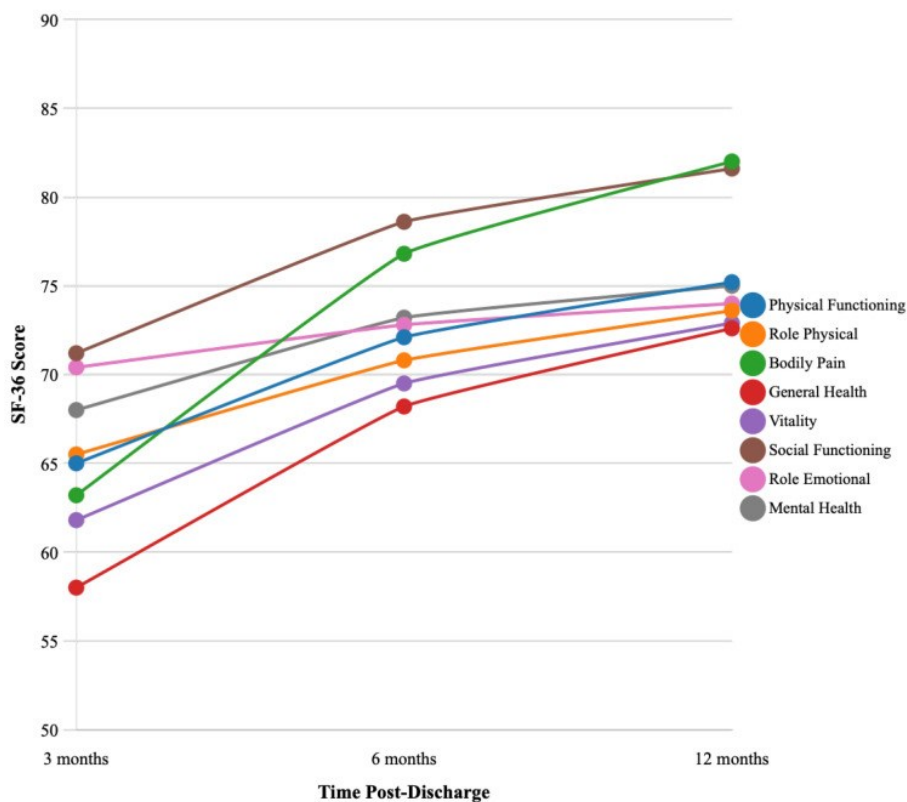


Figure 8. SF-36 Recovery Trajectories Over 12 Months. This line graph shows mean SF-36 domain scores at 3-, 6-, and 12 months post-discharge. Error bars represent 95% confidence intervals. Horizontal dashed lines indicate minimal clinically important differences (MCIDs) for each domain to enable visual assessment of both statistical and clinical significance. Seven out of eight domains achieved clinically meaningful improvements (effect size $r \geq 0.30$), with Role-Emotional showing minimal change ($r = 0.16$)

Domains with largest improvements were as follows:

- Bodily Pain: improved by +18.8 points (effect size $r = 0.41$, 95% CI: 0.25–0.57), surpassing the MCID (≥ 10 points).
- General Health: improved by +14.6 points ($r = 0.42$, 95% CI: 0.26–0.58), well above the MCID (≥ 5 points).
- Social Functioning: improved by +10.4 points ($r = 0.38$, 95% CI: 0.22–0.54), approaching the MCID (≥ 12.5 points).

Domains with moderate improvements involve four categories:

- Physical Functioning: +10.2 points ($r = 0.37$, 95% CI: 0.21–0.53), meeting the MCID (≥ 10 points).

- Role Physical: +8.1 points ($r = 0.34$, 95% CI: 0.18–0.50), below the MCID (≥ 25 points).
- Mental Health: +7.0 points ($r = 0.32$, 95% CI: 0.16–0.48), exceeding the MCID (≥ 5 points).
- Vitality: +11.1 points ($r = 0.30$, 95% CI: 0.14–0.46), meeting the MCID (≥ 10 points).

There was one domain with minimal improvement:

- Role-Emotional: +3.6 points ($r = 0.16$, 95% CI: 0.02–0.30), well below the MCID (≥ 25 points) indicating limited recovery in emotional role functioning.

3.2. Comparison with Age-Matched Population Norms

At 12 months, the patients had not fully returned to pre-pandemic age-matched population norms (Table 12, Figure 9). The largest gaps were observed in Physical Functioning (75.2 vs. 82.1, gap = 6.9 points; $p = 0.003$), Role-Physical (73.6 vs. 78.3, gap = 4.7 points), and General Health (72.6 vs. 76.8, gap = 4.2 points; $p = 0.045$). Whereas, the Mental Health scores nearly reached the population norms (75.0 vs. 79.2, gap = 4.2 points) but remained slightly lower.

Table 12. Twelve-month SF-36 scores compared to population norms (Ages 50–65)

Domain	Post-COVID 12-Month Mean \pm SD	Population Norm (50–65 Years)	Gap	p -Value *
Physical Functioning	75.2 \pm 18.5	82.1	6.9	0.003
Role-Physical	73.6 \pm 25.4	78.3	4.7	0.12
Bodily Pain	82.0 \pm 20.3	79.8	-2.2	0.38
General Health	72.6 \pm 16.8	76.8	4.2	0.045
Vitality	72.9 \pm 17.9	75.4	2.5	0.26
Social Functioning	81.6 \pm 21.1	84.2	2.6	0.33
Role-Emotional	74.0 \pm 26.8	81.7	7.7	0.021
Mental Health	75.0 \pm 16.9	79.2	4.2	0.052

Note. * One-sample t -test comparing post-COVID scores to population norms.

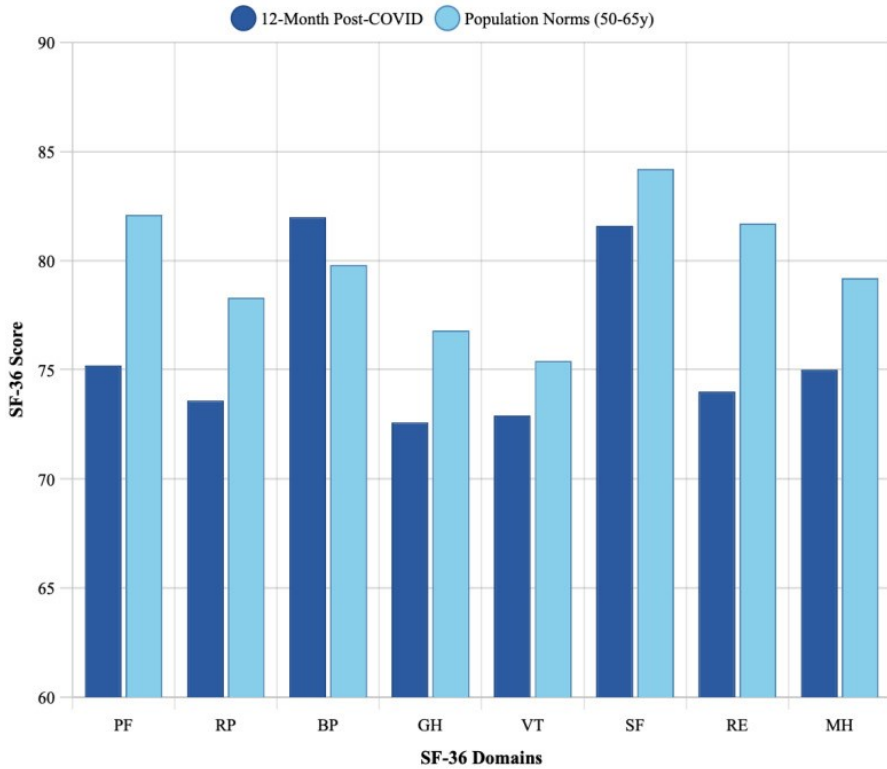


Figure 9. Comparison of 12-month post-COVID SF-36 scores with age-matched population norms. This bar chart compares mean 12-month SF-36 domain scores (the darker bars) with the Lithuanian population norms for ages 50–65 years (the lighter bars). The patients approached – but did not reach – the population norms in most domains, with the largest gaps recorded for Physical Functioning (6.9 points) and Role-Emotional (7.7 points).

3.3. Predictors of Recovery at 12 Months

Multivariate linear regression models identified key predictors for better outcomes in key HRQoL domains; see Table 13.

Table 13. Multivariable linear regression models predicting 12-month SF-36 outcomes

Variable	Physical Functioning β (95% CI)	Mental Health β (95% CI)	General Health β (95% CI)
Male gender	14.60 (6.50–22.70) *	10.89 (3.62–18.16)	5.23 (–1.84–12.30)
Age (years)	–0.21 (–0.58–0.16)	–0.15 (–0.49–0.19)	–0.42 (–0.78 to –0.06)
Employment	8.45 (2.10–14.80)	6.73 (0.95–12.51)	3.82 (–1.95–9.59)
Comorbidity burden	–10.76 (–16.20 to –5.32) *	–5.14 (–10.08 to –0.20)	–7.46 (–13.82 to –1.10)
Critical COVID-19	–3.22 (–9.87–3.43)	–2.15 (–8.12–3.82)	–1.88 (–7.85–4.09)
Stage II rehabilitation	5.42 (–3.78–14.62)	2.31 (–6.11–10.73)	4.17 (–3.25–11.59)
Model Statistics			
R ²	0.42	0.31	0.28
F-statistic	10.2 ***	6.4 **	5.5 **
RMSE	14.1	14.8	14.2

Note. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Figures in bold are an indication of statistical significance.

Physical Functioning ($R^2 = 0.42$, $p < 0.001$):

- Male sex: $\beta = 14.60$, 95% CI: 6.50–22.70, $p < 0.001$;
- Fewer comorbidities: $\beta = -10.76$, 95% CI: –16.20 to –5.32, $p < 0.001$;
- Employment: $\beta = 8.45$, 95% CI: 2.10–14.80, $p = 0.010$.

Mental Health ($R^2 = 0.31$, $p = 0.002$):

- Male sex: $\beta = 10.89$, 95% CI: 3.62–18.16, $p = 0.004$;
- Employment: $\beta = 6.73$, 95% CI: 0.95–12.51, $p = 0.023$.

General Health ($R^2 = 0.28$, $p = 0.006$):

- More comorbidity: $\beta = -7.46$, 95% CI: –13.82 to –1.10, $p = 0.021$;
- Older age: $\beta = -0.42$, 95% CI: –0.78 to –0.06, $p = 0.024$.

3.5. Disparities in Recovery by Demographic Characteristics

Significant 12-month outcome disparities were evident across sex, employment status, and comorbidity burden (Table 14, Figure 10):

Table 14. HRQoL scores by sociodemographic subgroups at 12 months

Domain	Gender		<i>p</i> -Value	Employment		<i>p</i> -Value	Comorbidities		<i>p</i> -Value †	
	Male (<i>n</i> = 43)	Female (<i>n</i> = 50)		Employed (<i>n</i> = 62)	Unemployed (<i>n</i> = 31)		None (<i>n</i> = 32)	One (<i>n</i> = 33)		≥Two (<i>n</i> = 28)
Physical Functioning										
Role	80.8 ± 16.2	66.1 ± 20.1	<0.001	78.2 ± 17.1	63.5 ± 21.3	0.001	82.1 ± 14.6	74.8 ± 18.2	60.6 ± 22.8	<0.001
Physical										
Bodily Pain	78.4 ± 23.8	69.6 ± 26.2	0.089	77.1 ± 24.2	65.8 ± 27.1	0.041	79.2 ± 22.1	73.6 ± 26.4	65.4 ± 28.9	0.098
General	85.2 ± 18.4	79.3 ± 21.6	0.142	83.8 ± 19.1	78.4 ± 22.8	0.223	87.1 ± 16.8	81.2 ± 20.8	76.8 ± 23.1	0.124
Health	75.8 ± 15.9	70.0 ± 17.2	0.095	74.6 ± 16.1	68.9 ± 18.2	0.126	78.2 ± 14.5	72.1 ± 17.2	64.8 ± 18.4	0.008
Vitality	76.1 ± 16.8	70.2 ± 18.6	0.111	75.4 ± 17.2	67.8 ± 19.1	0.052	77.3 ± 15.9	72.8 ± 18.4	66.2 ± 19.8	0.045
Social Functioning										
Role	84.8 ± 19.2	78.9 ± 22.4	0.172	83.6 ± 20.1	77.4 ± 23.1	0.184	86.2 ± 17.8	81.4 ± 21.8	75.9 ± 24.2	0.156
Emotional										
Mental Health	77.2 ± 25.1	71.3 ± 28.1	0.283	76.8 ± 25.9	68.4 ± 28.4	0.158	78.1 ± 24.2	74.2 ± 27.8	68.6 ± 29.1	0.345
	79.2 ± 15.4	68.3 ± 18.7	0.002	79.8 ± 16.2	63.0 ± 19.4	<0.001	78.4 ± 15.8	75.2 ± 17.1	67.8 ± 18.9	0.032

Note. Mann–Whitney U test was used for gender and employment; † Kruskal–Wallis test was used for comorbidities, with Bonferroni correction (adjusted $\alpha = 0.017$) being used for multiple comparisons.

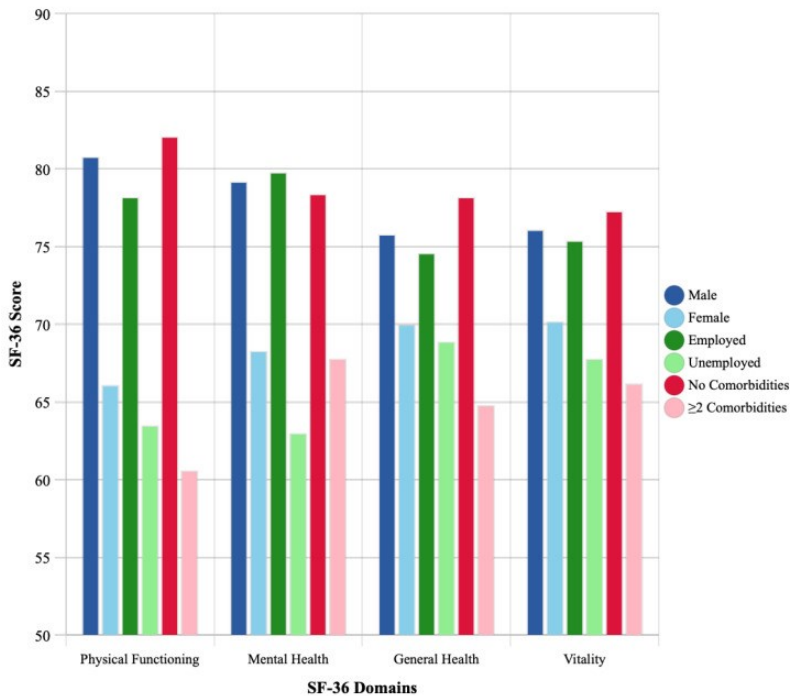


Figure 10. Sociodemographic disparities in HRQoL. This is a multi-panel figure showing 12-month SF-36 domain scores stratified by gender (male vs. female), employment status (employed vs. unemployed), and comorbidity burden (none, one, and \geq two). Box plots display the median, interquartile ranges, and outliers. Pronounced disparities were observed across all sociodemographic factors, with males, employed individuals, and those with fewer comorbidities achieving superior outcomes.

Gender differences:

- Physical Functioning: males scored 80.8 ± 16.2 vs. females 66.1 ± 20.1 ($p < 0.001$);
- Mental Health: males 79.2 ± 15.4 vs. females 68.3 ± 18.7 ($p = 0.002$).

Employment disparities:

- Physical Functioning: employed 78.2 ± 17.1 vs. unemployed 63.5 ± 21.3 ($p = 0.001$);
- Mental Health: employed 79.8 ± 16.2 vs. unemployed 63.0 ± 19.4 ($p < 0.001$).

Comorbidities:

- Individuals with ≥ 2 comorbidities had significantly lower scores across most domains. For example, Physical Functioning obtained a score of 82.1 ± 14.6 with no comorbidities vs. 60.6 ± 22.8 with two or more ($p < 0.001$).

3.6. Healthcare Utilization and Access to Rehabilitation

During the 12-month follow-up, a substantial proportion of patients continued to require medical care: 47.3% ($n = 44$) had pulmonology consultations, 22.6% ($n = 21$) had cardiology follow-up, 6.5% ($n = 6$) required home oxygen, and 5.4% ($n = 5$) experienced pulmonary embolism.

Despite the patients' ongoing healthcare needs, rehabilitation utilization remained low: 58.1% ($n = 54$) received no rehabilitation at all; whereas, 29.0% ($n = 27$) underwent inpatient rehabilitation (Stage I); and only 12.9% ($n = 12$) accessed structured post-discharge rehabilitation (Stage II).

The patients receiving Stage II rehabilitation demonstrated higher 12-month scores for Physical Functioning (78.2 ± 15.6 vs. 72.8 ± 19.4 , $p = 0.32$) and Mental Health (73.6 ± 15.4 vs. 71.2 ± 17.8 , $p = 0.65$), although these differences lacked statistical significance due to the small sample size.

Discussion

This 12-month prospective study demonstrates that recovery following COVID-19 pneumonia is a complex, heterogeneous, and multisystem process extending well beyond the acute phase of infection. The findings confirm that SARS-CoV-2 infection cannot be regarded solely as a transient respiratory disease, but rather as a condition with sustained effects on the pulmonary structure and function, immune system homeostasis, and health-related quality of life [17–21].

Pulmonary recovery was incomplete and non-uniform. Although gradual improvement in spirometric parameters was observed, a clinically relevant proportion of patients continued to exhibit restrictive ventilatory patterns and reduced diffusion capacity at 12 months, particularly following severe and critical COVID-19 levels. Persistent inflammatory and fibrotic radiological changes on chest computed tomography showed only partial resolution and were closely associated with functional impairment, thereby underscoring the long-term interaction between structural lung damage and physiological recovery. These observations are consistent with international longitudinal studies and highlight the need for a prolonged respiratory follow-up after COVID-19 pneumonia [15,22–24].

Beyond pulmonary sequelae, the study provides important insight into long-term immune system recovery. Immunological normalization did not follow a linear or uniform trajectory. Instead, persistent alterations in cellular immunity were observed, including changes in activated T lymphocytes, CD8⁺ T-cell populations, and *Natural Killer* (NK) cells. These immune

alterations were associated with ongoing respiratory symptoms, fatigue, and a reduced exercise tolerance, thereby suggesting that sustained immune dysregulation contributes to symptom persistence even after clinical stabilization. Such findings support the emerging view that post-COVID condition is characterized by divergent immune recovery pathways rather than a single inflammatory phenotype [42–44].

A particularly novel finding of this study is the paradoxical activation of innate and mucosal immune components during the recovery phase. Complement component C3c demonstrated a progressive increase throughout the 12-month follow-up, despite a parallel decline in overt clinical symptoms. Similarly, IgA concentrations increased over time, while IgG and IgM levels remained relatively stable. This dissociation between clinical improvement and immune activation suggests that complement and IgA responses may reflect prolonged immune remodeling or altered immune homeostasis rather than ongoing tissue-damaging inflammation. These findings indicate the presence of distinct immunological recovery patterns and are consistent with the concept of post-COVID immune endotypes [47–51].

Importantly, exploratory clinical–immunological associations revealed that patients with persistent symptoms exhibited specific immune signatures, including altered T-cell activation profiles and reduced NK cell counts, compared with fully recovered individuals. Certain immune patterns were also associated with restrictive ventilatory impairment and residual radiological abnormalities. Together, these findings support the hypothesis that symptom clusters in post-COVID condition correspond to biologically distinct immune endotypes involving differential contributions of cellular, humoral, and innate immune pathways.

Health-related quality of life improved gradually during the follow-up but did not fully normalize in all patients. The physical functioning and vitality domains remained impaired in a subset of individuals, particularly among those with more severe acute disease and a limited access to structured rehabilitation. Although the sample size limited definitive conclusions regarding the rehabilitation efficacy, trends toward better physical and mental health outcomes were observed among patients receiving multi-stage rehabilitation, thus highlighting the importance of comprehensive, multidisciplinary post-COVID care [35–38].

In summary, this study integrates pulmonary, radiological, immunological, and quality-of-life data with the objective to provide a comprehensive view of long-term recovery after COVID-19 pneumonia. The findings suggest that persistent post-COVID symptoms are more likely driven by heterogeneous immune recovery trajectories and incomplete structural lung repair than by

ongoing systemic inflammation alone. Recognition of distinct post-COVID immune endotypes may help explain the marked clinical heterogeneity observed among COVID-19 survivors; it supports the development of personalized, risk-adapted follow-up and rehabilitation strategies.

Summary of the Implementation of the Study Objectives

1. Dynamics of Pulmonary Function and Radiological Changes after COVID-19 Pneumonia

Over the 12-month period following COVID-19 pneumonia, a gradual but incomplete recovery of the respiratory system function was observed. The slowest parameter to normalize was the pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and signs of restrictive-type pulmonary function impairment persisted in a subset of patients even one year after the acute illness. Radiological assessments demonstrated a gradual regression of inflammatory lung changes; however, residual fibrotic and/or reticular structural lung abnormalities were identified in more than half of the patients at 12 months, and particularly among older individuals as well as those who had experienced severe or critical forms of COVID-19.

2. Dynamics of Immunological Parameters after COVID-19 Infection

Immune system recovery following COVID-19 pneumonia was characterized by marked heterogeneity and did not always parallel clinical improvement. During the 12-month follow-up period, persistent signs of cellular and humoral immune imbalance were identified, including sustained activation of T lymphocytes (CD3⁺HLA-DR⁺), reduced NK cell counts in a subset of patients, a consistent increase in serum IgA concentrations, and prolonged activation of the complement system component C3c. These immunological alterations were more pronounced in those patients who had experienced severe or critical COVID-19.

3. Associations between Immunological, Functional, and Clinical Parameters and the Manifestations of Post-COVID Syndrome

Analysis of the relationships between immunological parameters, pulmonary function measures, radiological lung abnormalities, and clinical symptoms revealed statistically significant and heterogeneous associations. Distinct profiles of immunological imbalance were associated with specific symptom

clusters (respiratory, neurocognitive, and musculoskeletal), supporting the identification of hypothetical immunological endotypes of post-COVID syndrome. These findings indicate that the immune system status is significantly associated with the clinical expression and persistence of post-COVID symptoms.

4. Changes in Health-Related Quality of Life and Identification of Risk Groups

The health-related quality of life improved significantly across most SF-36 domains over the 12-month follow-up period; however, the scores of a substantial proportion of patients did not reach normative values of the general population. A slower recovery of the quality of life was observed among women, older individuals, patients with multiple comorbidities, and those who were unemployed. These factors enable the identification of populations at an increased risk for post-COVID syndrome, for whom, more intensive and individualized long-term monitoring and care are warranted.

Conclusions

1. Following severe and critical COVID-19 pneumonia, a significant improvement in pulmonary function parameters (FVC, FEV₁, VC) was observed over the 12-month follow-up period, which indicates gradual recovery of respiratory function; however, pulmonary diffusing capacity (DLCO) recovered more slowly, and remained clinically significantly reduced in a subset of patients after one year.
2. The dynamics of radiological lung abnormalities after COVID-19 pneumonia paralleled functional recovery trends: structural lung changes gradually regressed over time, yet residual radiological abnormalities persisted in a proportion of patients, reflecting incomplete recovery of lung parenchyma.
3. Analysis of immune system parameters revealed a heterogeneous recovery trajectory: lymphocyte counts and their subpopulations (CD4⁺, CD8⁺, NK, and B cells), as well as activated T lymphocytes, demonstrated non-uniform temporal changes, while humoral immunity was characterized by a paradoxical, progressive increase in IgA concentrations, a decrease in IgM levels, and stable IgG and IgE concentrations.
4. Evaluation of the associations between the pulmonary function parameters, radiological lung abnormalities, and immunological

markers revealed selective and heterogeneous relationships: poorer functional and structural lung outcomes were associated with alterations in specific immunological markers; however, these associations were not consistent across all immunological parameters assessed.

5. Assessment of the health-related quality of life demonstrated significant improvement in the physical and mental health domains over the 12-month period; nevertheless, most SF-36 domain scores remained lower than the normative values of the general Lithuanian population. A slower recovery of quality of life was observed among women, unemployed individuals, and patients with a higher burden of chronic comorbidities.
6. A substantial gap was identified between the persistent healthcare needs of patients recovering from severe COVID-19 pneumonia and the rehabilitation services actually provided, highlighting the importance of comprehensive, individualized, and long-term patient monitoring and rehabilitation.

Practical Implications

The findings of this study have direct practical relevance for the clinical management of patients recovering from severe and critical COVID-19 pneumonia. The results support the need for long-term, structured monitoring of the respiratory function, immune status, and health-related quality of life for at least 12 months following acute illness, particularly in patients with persistent functional or radiological lung impairment.

The identified selective associations between the pulmonary function, radiological changes, and immunological parameters suggest that specific immune markers (activated T lymphocytes, NK cells, IgA, and components of the complement system) may serve as additional biological indicators to help identify patients at risk of a delayed recovery and persistent post-COVID symptoms.

The identification of high-risk groups notably, women, unemployed individuals, and patients with multiple chronic comorbidities – supports the implementation of a risk-based, personalized post-COVID care model, enabling an early referral to a multidisciplinary follow-up and rehabilitation.

Furthermore, the quality-of-life findings emphasize the necessity of integrating not only physical but also psycho-emotional and social rehabilitation components into post-COVID care. The observed mismatch between the patients' ongoing healthcare needs and the rehabilitation services

provided underscores the need for structured post-COVID care programs and national rehabilitation guidelines.

The results may also inform healthcare service planning, optimization of resource allocation, and the development of future multicenter studies focused on the biological mechanisms of post-COVID syndrome and targeted therapeutic interventions.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo mokslinei vadovei prof. Ligitai Jančorienei ir konsultantei prof. Laurai Malinauskienei už parodytą pasitikėjimą, vertingą visapusišką pagalbą, prasmingus patarimus bei nuolatinį palaikymą viso disertacijos rengimo metu.

Esu labai dėkinga dr. Laimutei Jurgauskienei už pagalbą atliekant kraujo tyrimus ir svarų indėlį rengiant mokslinius straipsnius. Taip pat nuoširdžiai dėkoju dr. Jurgitai Urbonienei už kantrią ir profesionalią pagalbą statistikos klausimais. Širdingai ačiū radiologams Ingridai Zeleckienei bei Ryčiui Bliūdžiui už atsakingą ir kruopštų visų pacientų radiologinių vaizdų vertinimą.

Pačius šilčiausius ir nuoširdžiausius padėkos žodžius skiriu savo mylimai šeimai – vyrui Arūnui ir vaikams Saulei bei Simonui – už begalinę meilę, kantrybę, supratimą ir besąlygišką palaikymą viso šio kelio metu.

Nuoširdžiai dėkoju visiems kolegoms ir bendradarbiams, prisidėjusiems prie šios disertacijos rengimo bet kuriuo jos etapu.

GYVENIMO APRAŠYMAS

Edita Strumilienė

El. paštas: edita.strumiliene@santa.lt

1. Išsilavinimas ir akademinė kvalifikacija

2021–2025 m.

Doktorantūros studijos (medicina). Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas.

2007–2012 m.

Pulmonologijos rezidentūra. Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas (įgyta gydytojo pulmonologo profesinė kvalifikacija).

2005–2006 m.

Medicinos gydytojo internatūra. Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas.

1998–2005 m.

Medicinos studijos. Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas (įgyta medicinos gydytojos profesinė kvalifikacija).

2. Dabartinės pareigos

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos – gydytoja pulmonologė, Intervencinės pulmonologijos ir kvėpavimo funkcinės diagnostikos skyriaus vedėja.

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas – jaunesnioji mokslo darbuotoja.

UAB Baltijos ir Amerikos terapijos ir chirurgijos klinika – gydytoja pulmonologė.

3. Darbo patirtis

Nuo 2023 m.

Gydytoja pulmonologė, skyriaus vedėja, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Pulmonologijos ir alergologijos centro Intervencinės pulmonologijos ir kvėpavimo funkcinės diagnostikos skyrius.

Nuo 2012 m.

Gydytoja pulmonologė. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Pulmonologijos ir alergologijos centras.

Nuo 2018 m.

Gydytoja pulmonologė. UAB Baltijos ir Amerikos terapijos ir chirurgijos klinika.

2012–2020 m.

Gydytojų rezidentų vadovė. Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas.

Nuo 2021 m.

Jaunesnioji mokslo darbuotoja. Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas.

4. Tarptautinės stažuotės ir kvalifikacijos tobulinimas

Bazelio universitetinė ligoninė, Šveicarija (2016–2017)

Heidelbergo universitetinė ligoninė, Vokietija (2015)

Poznanės universitetinė ligoninė, Lenkija (2013)

Marselio universitetinė ligoninė, Prancūzija (2018, 2025)

Europos respiratologų draugijos (ERS) kongresai: 2014, 2016, 2020, 2022, 2025

5. Mokslinės publikacijos su ISI citavimo indeksu (paskutinių penkių metų)

- 1) **Strumiliene E**, Malinauskiene L, Urboniene J, Jurgauskienė L, Zablockienė B, Jancoriene L. Clinical and Immunological Recovery Trajectories in Severe COVID-19 Survivors: A 12-Month Prospective Follow-Up Study. *Viruses*. 2025; 17(12):1610. <https://doi.org/10.3390/v17121610>. JCR - Q2 (Virology) / CiteScore - Q1 (Virology/Infectious Diseases); **Impact Factor:** 3.5 (2024); 5-Year Impact Factor: 3.7 (2025).
- 2) **Strumiliene E**, Urbonienė J, Jurgauskiene L, Zeleckiene I, Bliudzius R, Malinauskiene L, Zablockiene B, Samuilis A, Jancoriene L. Long-Term Pulmonary Sequelae and Immunological Markers in Patients Recovering from Severe and Critical COVID-19 Pneumonia: A Comprehensive Follow-Up Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Nov 27;60(12):1954. doi: 10.3390/medicina60121954. PMID: 39768836;

- PMCID: PMC11678914. JCR - Q1 (Medicine, General and Internal) / CiteScore - Q1 (General Medicine), **Impact Factor: 2.4** (2024)
- 3) **Strumiliene E**, Malinauskiene L, Zablockiene B, Jancoriene L. Twelve-Month Health-Related Quality of Life Recovery Following COVID-19 Hospitalization: A Prospective Cohort Study from Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Sep 11;61(9):1657. doi: 10.3390/medicina61091657. PMID: 41011048; PMCID: PMC12471963. JCR - Q1 (Medicine, General and Internal) / CiteScore - Q1 (General Medicine), **Impact Factor: 2.4** (2024).
 - 4) **Strumiliene E**, Zeleckiene I, Bliudzius R, Samuilis A, Zvirblis T, Zablockiene B, Strumila A, Gruslys V, Malinauskiene L, Kasiulevicius V, Jancoriene L. Follow-Up Analysis of Pulmonary Function, Exercise Capacity, Radiological Changes, and Quality of Life Two Months after Recovery from SARS-CoV-2 Pneumonia. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 3;57(6):568. doi: 10.3390/medicina57060568. PMID: 34204878; PMCID: PMC8229364.
 - 5) Santoro A, ..., Juozapaite D, **Strumiliene E**, et al. EuCARE Project, EuCARE POSTCOVID study. Short and long-term trajectories of the post COVID-19 condition: Results from the EuCARE POSTCOVID study. *BMC Infect Dis*. **2025** Apr 29;25(1):625. doi: 10.1186/s12879-025-10805-w. PMID: 40301791; PMCID: PMC12039296.
 - 6) Bai F, Santoro, ..., Juozapaite D, **Strumiliene E**, et al. EuCARE Project. EuCARE POSTCOVID study. The Omicron Variant Is Associated with a Reduced Risk of the Post COVID-19 Condition and Its Main Phenotypes Compared to the Wild-Type Virus: Results from the EuCARE-POSTCOVID-19 Study. *Viruses*. **2024** Sep 23;16(9):1500. doi: 10.3390/v16091500. PMID: 39339976; PMCID: PMC11437468.

6. Pranešimai tarptautinėse konferencijose

- 1) **E. Strumilienė**, L. Jurgauskienė, I. Zeleckienė, R. Bliudžius, A. Samuilis, L. Jančorienė. „Lung recovery after COVID-19 pneumonia: the insights into the axis of CD4+CCR2+ and CD8+CCR2+ T – cells“. „21st European Congress of Internal Medicine (ECIM) joint with the 12th International Congress of Internal Medicine, 2023, 15-18 March, Athens, Greece“ (stendinis pranešimas).
- 2) **E. Strumilienė**, L. Jurgauskienė, I. Zeleckienė, R. Bliudžius, A. Samuilis, L. Jančorienė. „Lung recovery after COVID-19 pneumonia:

- immunological insights of PD-1 cells“. „33rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ECCMID 2023, April 15-18“ (stendinis pranešimas).
- 3) **E. Strumilienė**. „Post-Covid Lung Recovery: Immunological Insights and Quality of Life“. „RSU Research week 2023 March 29-31, Rīga Stradiņš University“ (žodinis pranešimas).
 - 4) **E. Strumilienė**. „Post-Covid Lung Recovery: Immunological Insights of pathogenesis and Quality of Life“. „3rd Baltic Young Infectologists conference, Ryga, Latvia, 2023 March 24-25“ (žodinis pranešimas).
 - 5) **E. Strumiliene**, T. Zvirblis, L. Jancorienė. „Pulmonary function and quality of life recovery in COVID-19 pneumonia survivors“. The Eight ESWI Influenza Conference, 2021, 4-7 December " (virtual edition).
 - 6) **Strumiliene E.**, Gruslys V. „Complications - based learning curve of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases“. E-poster, European Respiratory Society (ERS) congress (2020).
 - 7) **Strumiliene E.**, Malinauskiene L., Davoliene I. „Follow-up analysis of lung function, exercise capacity and radiological changes two months after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia“. E-poster, ESCMID Conference on Coronavirus Disease (ECCVID) (2020).

7. Dalyvavimas biomedicininuose tyrimuose ir projektuose

- 1) **COVID-LT-2020** „Ligonių, sergančių COVID-19 infekcija ir hospitalizuotų VUL SK, klinikinės eigos bei medicininės priežiūros tyrimas“ [Study of the clinical course and medical care of COVID-19 patients hospitalized in VUH SK.] VRBEK leidimas Nr. 2020/6-1233-718 išduotas 2020-06-22 (2020-2023) (tyrėja).
- 2) **COVID-19_LT** „Lietuvos populiacijos asmenų, sirgusių COVID-19, genomo įvairovės ir sąsajų su ligos rodikliais tyrimas“ [Study of genome diversity and correlations with COVID-19 disease indicators in persons with COVID-19 in the Lithuania population.] VRBEK leidimas Nr. 2021/01-1295-774 išduotas 2021-01-26 (2021–2022) (tyrėja).
- 3) **EuCARE-POSTCOVID** „Liekamųjų reiškinių po COVID-19 vertinimo daugiacentris tyrimas“ [Assessment of post COVID-19 manifestations in a multicentre cohort study (EuCARE-POSTCOVID

study)] VRBEK leidimas Nr. 2022/5-1424-904 išduotas 2022-05-10 (tyrėja).

- 4) **PIOAS** „Pažangiausio sprendimo, skirto COVID-19 paciento sveikatai namuose stebėti (PIOAS) koncepcijos įrodymas“ [The proof of concept of cutting-edge solution dedicated to monitor COVID-19 patient's health at home (PIOAS)]. Projekto ID: 2021-RIS_Innovation-059, projektas finansuotas Europos Komisijos iš Horizon programos. (2021–2022) (tyrėja).

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 25 egz.