

# Процеси пероксидації ліпідів у реконвалесцентів після COVID-19: їх діагностичне значення та корекція під впливом реабілітаційного лікування

О. І. Лемко, М. Л. Габор, Н. В. Вантюх, Д. В. Решетар, С. В. Лукашук

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

Незважаючи на світові заходи протидії пандемії COVID-19, людству не вдалось повністю позбавитись вірусу SARS-CoV-2. І хоча зараз спостерігається відносно легший перебіг гострого періоду COVID-19, все ще зберігається небезпека розвитку постковідного синдрому зі стійкими мультисистемними порушеннями, що зумовлює необхідність відновлювального лікування у період реконвалесценції.

**Мета дослідження:** оцінювання вираженості оксидативного стресу та можливої ролі імунокомплексних уражень у реконвалесцентів після COVID-19 у взаємозв'язку з важкістю хвороби та термінами обстеження після гострого періоду, а також аналіз динаміки виявлених змін під впливом реабілітаційного лікування.

**Матеріали та методи.** Обстежено 91 реконвалесцента після COVID-19. У пацієнтів віком від 21 до 67 років у гострий період зафіксовано прояви ковідної пневмонії. Серед них легкий перебіг COVID-19 був у 46 хворих, перебіг середньої важкості – у 31 особи, важкий – у 14 пацієнтів. Протягом 1–3 тиж після стаціонарного лікування на курс реабілітаційного лікування поступили 55 пацієнтів, а через 2–3 міс – 36 обстежених. До групи порівняння увійшли 25 реконвалесцентів після негоспітальних бактеріальних пневмоній. В якості контролю для лабораторних показників обстежено 27 практично здорових осіб.

Під час обстеження вивчали порушення в системі перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидативний захист (АОЗ), досліджуючи у крові рівень кінцевих продуктів ПОЛ – основ Шиффа (ОШ) та ферменту АОЗ – каталази. Для кількісної оцінки дисбалансу в системі ПОЛ–АОЗ розраховували коефіцієнт вираженості оксидативного стресу (КВОС). Наявність ендогенної інтоксикації оцінювали шляхом визначення у сироватці крові молекул середньої маси (МСМ) спектрофотометричним методом. Для оцінювання розвитку імунокомплексних уражень визначали рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Основним компонентом лікування було використання галоаерозольтерапії (сухих аерозольних середовищ кам'яної солі із заданою концентрацією та дисперсністю) – 18–20 сеансів на курс. Крім того, реабілітаційне лікування включало щадний режим з регулярним проведенням лікувальних фізичних вправ, необхідну базову бронхолітичну і протизапальну терапію (за показаннями).

**Результати.** До лікування в обстежених реконвалесцентів виявлені ознаки вираженого оксидативного стресу та ендотоксемії, що проявлялось достовірним підвищенням рівня ОШ у контрольній групі та у пацієнтів після бактеріальних пневмоній. Ці зміни поєднувались з достовірним зростанням вмісту МСМ в 1,3 раза та рівня ЦІК у 2,1 раза, що зумовлює розвиток тканинних ушкоджень і постковідного синдрому. Виявлені зміни не залежали суттєво від термінів обстеження і були вираженими навіть при легкому перебігу COVID-19.

Після курсу реабілітаційного лікування у всіх пацієнтів незалежно від важкості хвороби спостерігалось гальмування ліпопероксидації, яке супроводжувалось зростанням активності каталази і підтверджувалось достовірним зменшенням величини КВОС, зменшенням ендотоксемії і рівня ЦІК. Позитивна динаміка досліджуваних показників була дещо більш виражена при легкому перебігу COVID-19, але під кінець курсу лікування жоден показник не досяг рівня контролю. Цей факт підтверджує патогенетичну значущість досліджуваних процесів у розвитку постковідного синдрому і визначає необхідність удосконалення реабілітаційного лікування реконвалесцентів після COVID-19.

**Висновки.** Після COVID-19 у реконвалесцентів спостерігаються порушення окисно-відновного балансу з розвитком оксидативного стресу, проявами ендогенної інтоксикації та імунокомплексних реакцій, які суттєво не залежать від важкості гострого періоду хвороби і зберігаються тривалий час, що може бути підґрунтям розвитку постковідного синдрому. Відновлювальна терапія на основі галоаерозольтерапії зумовлює покращення клініко-функціональних показників та зменшення проявів оксидативного стресу й ендотоксемії, однак не забезпечує повноцінної компенсації цих змін, що визначає необхідність корекції реабілітаційного комплексу з акцентом на відновлення окислювального гомеостазу.

**Ключові слова:** реконвалесценти після COVID-19, постковідний синдром, оксидативний стрес, імунокомплексні ушкодження, галоаерозольтерапія.

## Lipid peroxidation processes in convalescents after COVID-19: their diagnostic significance and correction under the influence of rehabilitation treatment

О. І. Lemko, M. L. Gabor, N. V. Vantiukh, D. V. Reshetar, S. V. Lukashchuk

Despite global response to the COVID-19 pandemic, humanity has not been able to completely elimination of the SARS-CoV-2 virus. And although the acute period of COVID-19 is currently relatively mild, there is still a risk of the post-COVID syndrome with persistent multisystem disorders development, which necessitates restorative treatment during the convalescence period.

**The objective:** to assess the severity of oxidative stress and the possible role of immune complex lesions in convalescents after COVID-19 in relation to the severity of the disease and the timing of examination after the acute period, as well as to analyze the dynamics of the detected changes under the influence of rehabilitation treatment.

**Materials and methods.** 91 convalescents after COVID-19 were examined. In patients aged 21 to 67 years, the manifestations of COVID pneumonia were diagnosed during the acute period. Among them, 46 patients had a mild course of COVID-19, 31 persons had a moderate course, and 14 patients had a severe course. Within 1–3 weeks after inpatient treatment 55 patients were admitted to a rehabilitation treatment course, and after 2–3 months – 36 persons. The comparison group included 25 convalescents after community-acquired bacterial pneumonia. As a control for laboratory indicators, 27 practically healthy individuals were examined. During the examination the disorders in the lipid peroxidation (LPO) – antioxidant protection (AOP) system were studied, examining the level of LPO end products – Schiff bases (SB) and the AOP enzyme – catalase in the blood. To quantify the imbalance in the ROS-AOD system, the oxidative stress severity index (OSI) was calculated. The presence of endogenous intoxication was assessed by determining the average mass molecules (AMM) in the blood serum by spectrophotometric method. To assess the development of immune complex lesions, the level of circulating immune complexes (CIC) was determined.

The main component of the treatment was the use of haloaerosol therapy (dry aerosol media of rock salt with a given concentration and dispersion) – 18–20 sessions per course. In addition, rehabilitation treatment included a gentle regimen with regular therapeutic physical exercises, the necessary basic bronchodilator and anti-inflammatory therapy (according to indications).

**Results.** Before the treatment in the convalescents there were the signs of pronounced oxidative stress and endotoxemia, which was manifested by a significant increase in the level of BS in the control group and in patients after bacterial pneumonia. These changes were combined with a significant increase in MSM content by 1.3 times and in CIC level by 2.1 times, which causes the development of tissue damage and post-covid syndrome. The detected changes did not significantly depend on the timing of the examination and were pronounced even with a mild course of COVID-19.

After the course of rehabilitation treatment all patients, regardless of the severity of the disease, had inhibition of lipoperoxidation, which was accompanied by an increase in catalase activity and was confirmed by a significant OSI decrease, a decrease in endotoxemia and CIC level. The positive dynamics of the studied indicators was somewhat more pronounced with a mild course of COVID-19, but by the end of the course of treatment, none of the indicators reached the control level. This fact confirms the pathogenetic significance of the studied processes in the development of post-covid syndrome and determines the need to improve rehabilitation treatment of convalescents after COVID-19.

**Conclusions.** After COVID-19 disease the convalescents have disturbances in the redox balance with the development of oxidative stress, manifestations of endogenous intoxication and immune complex reactions, which do not significantly depend on the severity of the acute period of the disease and persist for a long time, which may be the basis for the development of post-covid syndrome.

The rehabilitation therapy based on haloaerosol therapy leads to an improvement in clinical and functional indicators and a decrease in the manifestations of oxidative stress and endotoxemia, but does not provide full compensation for these changes, which determines the need to correct the rehabilitation complex with an emphasis on restoring oxidative homeostasis.

**Keywords:** convalescents after COVID-19, post-covid syndrome, oxidative stress, immune complex damage, haloaerosol therapy.

Найбільш грізний період пандемії COVID-19 уже позаду, однак, не дивлячись на всі прийняті заходи, це не значить, що людству вдалось повністю позбавитись вірусу SARS-CoV-2. Значно змінився перебіг захворювання, що пов'язано як з проведеною вакцинацією, так і численними мутаціями самого вірусу, що дає йому змогу ухилятися від імунної відповіді. Водночас науковці доводять, що інфекція, спричинена SARS-CoV-2, незважаючи на відносно легший перебіг хвороби, може суттєво впливати на стан здоров'я людей в цілому з можливим розвитком тривалого постковідного синдрому [1–4].

Існують дещо різні підходи до визначення симптомів, які свідчать про наявні у пацієнта прояви постковідного синдрому. Зокрема, E. Ladds і співавтори зазначають, що якщо певні клінічні ознаки та зміни лабораторних показників (насамперед імунологічних) зберігаються впродовж двох і більше тижнів після гострого періоду хвороби, то цей стан можна розцінювати як довготривалі наслідки COVID-19 [4, 5].

На думку інших дослідників, для постковідного синдрому характерні стійкі мультисистемні прояви, які тривають понад 12 тиж після первинної діагностики COVID-19 [6]. Важкими проявами цього синдрому вважають серцево-судинні, тромботичні та цереброваскулярні ускладнення, цукровий діабет 2-го типу, ниркову недостатність, фіброз легень тощо [6–8]. Тому дослідження патогенетичних основ розвитку постковідних ускладнень і можливості їх корекції в ранній післягострий період залишаються актуальними [9].

Серед головних патогенетичних механізмів збереження стійких мультисистемних проявів у постгострий період COVID-19 називають системну запальну реакцію, імунну дисрегуляцію, оксидативний стрес, стійку ендотеліальну дисфункцію та пов'язаний з ними стан гіперкоагуляції [8, 10]. Вважається, що оксидативний стрес, який призводить до системних тканинних ушкоджень, є одним з головних механізмів у виникненні та прогресуванні низки захворювань, зокрема пов'язаних з вірусними інфекціями [8, 11–14]. Водночас відомо, що оксидативний стрес та запалення взаємно підсилюють один одного, спричиняючи розвиток системного гіперзапального стану, коагулопатії, аутоімунних реакцій тощо [15].

На ранніх стадіях SARS-CoV-2 інфекції виділення активних форм кисню (АФК) допомагає активувати імунні клітини та пригнічувати реплікацію вірусу. Однак подальше неконтрольоване виробництво АФК і оксидативний стрес, що розвивається внаслідок цього, призводять до реплікації вірусу [13] та можуть ще більше посилити запальний процес, спричиняючи пошкодження клітин і тканин та поліорганну недостатність [16, 17].

Заслужують на увагу дані S. Soomro (2019), який на основі аналізу літератури дійшов висновку, що активні форми кисню та азоту роблять значний внесок у розвиток хронічного запалення [18]. Автор детально описує патогенез запалення, що розвивається на основі залучення активних форм кисню й

азоту та активації сигнальних каскадів у відповідь на оксидативний стрес [18]. Отже, оцінюючи порушення ліпопероксидації та вираженість оксидативного стресу, що при цьому розвивається, можна опосередковано охарактеризувати активність запалення, яке є безпосереднім наслідком цих процесів.

Суттєву роль оксидативного стресу в розвитку COVID-19 підтверджують також дослідження, які пов'язують високі рівні перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у таких пацієнтів з вищим ризиком інтубації або смерті протягом 28 днів та значною фібропроліферацією в паренхімі легень [19, 20]. Також доведено, що індукований SARS-CoV-2 оксидативний стрес зумовлює розвиток хронічного запалення та пошкодження ендотелію, навіть після елімінації вірусних частинок [21]. Продемонстровано, що лабораторні прояви окислювально-відновного дисбалансу спостерігались навіть через 4 міс після активної фази інфекції, зокрема при легкому перебігу COVID-19 [22]. Тому моніторинг відповідних лабораторних показників може вчасно виявити дані порушення, а коректне комплексне лікування дає можливість попередити розвиток серйозних віддалених наслідків та коморбідної патології у вигляді тих чи інших проявів Long Covid.

Враховуючи, що визначення АФК є доволі складним, для оцінювання вираженості оксидативного стресу найчастіше використовують показники ПОЛ [23].

**Мета дослідження:** у реконвалесцентів після COVID-19 оцінити вираженість оксидативного стресу та можливе включення імунокомплексних уражень у взаємозв'язку з важкістю хвороби та термінами обстеження після гострого періоду хвороби, а також дослідити динаміку виявлених змін під впливом реабілітаційного лікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 91 реконвалесцента після COVID-19 віком 21–67 років (середній вік становив  $54,1 \pm 1,39$  року). Серед них жінок було 58 (63,7%), чоловіків – 33 (36,3%).

В анамнезі та медичних документах обстежених осіб не було даних про попередні рецидивуючі чи хронічні хвороби, які б могли зумовити порушення окислювального гомеостазу. У всіх обстежених в гострий період хвороби зафіксовано прояви ковідної пневмонії, у зв'язку з чим, згідно з направленням сімейного лікаря, хворі лікувались стаціонарно.

З урахуванням клініко-рентгенологічних даних легкий перебіг COVID-19 був діагностований у 46 хворих, перебіг середньої важкості – у 31 особи, а важкий – у 14 пацієнтів. Після завершення стаціонарного лікування пацієнти проходили курс реабілітаційного (відновлювального) лікування в ДУ Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України. Протягом 1–3 тиж після стаціонарного лікування (до 1 міс) на курс реабілітаційного лікування поступило 55 пацієнтів, а протягом 2–3 міс – 36 обстежених. За цей період (з моменту виписки із стаціонару до поступлення на курс відновлювального лікування) пацієнтам не проводили

жодних реабілітаційних заходів. Тому порівняння цих двох груп дає можливість аналізувати можливі (потенційні) зміни досліджуваних показників без застосування лікувальних заходів.

Обстежено також групу порівняння, в яку увійшли 25 реконвалесцентів після негоспітальних бактеріальних пневмоній легкого і середньоважкого перебігу. Окрім того, в якості контролю для лабораторних показників обстежено 27 практично здорових осіб. Групи порівняння та контрольна були зіставні з пацієнтами групи дослідження за віком і статтю.

Метаболічні порушення в системі перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидантний захист (АОЗ) до і після лікування вивчали на основі дослідження кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові (основ Шиффа – ОШ) за методикою Л. М. Овсянникової і співавторів [24] та одного з основних ферментів АОЗ – каталази (КАТ) в еритроцитах крові за методом Л. П. Галактіонової і співавторів [25]. Вміст ОШ у сироватці крові як кінцевого продукту ПОЛ відображає зміни на всіх проміжних ланках цього процесу. Це дає можливість отримати загальну характеристику ПОЛ, уникаючи багатокомпонентних лабораторних досліджень, що особливо актуально для первинної ланки медичної допомоги.

Водночас за результатами попередніх обстежень хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), активність каталази є більш чутливим показником стану АОЗ порівняно із супероксиддисмутазою (СОД). Зокрема, пригнічення активності каталази спостерігається у 95,3% хворих на ХОЗЛ навіть при стабільному перебігу хвороби у фазі ремісії. Для кількісної оцінки вираженості дисбалансу в системі ПОЛ–АОЗ на основі цих показників розраховували коефіцієнт вираженості оксидативного стресу (КВОС) за наступною формулою:

$$КВОС = (ОШ / Нош) : (КАТ / Нкат),$$

де ОШ – вміст основ Шиффа в сироватці крові хворого, Нош – рівень ОШ в сироватці крові практично здорових осіб, КАТ – активність каталази в еритроцитах крові хворого, Нкат – активність каталази в еритроцитах крові практично здорових осіб.

Збільшення співвідношення вище  $1,00 \pm 0,04$  свідчить про недостатність нейтралізуючого впливу каталази на деструкцію ліпідів цитоплазматичних мембран.

Велике значення в розвитку метаболічних розладів має ендогенна інтоксикація, яку оцінювали на основі визначення в сироватці крові молекул середньої маси (МСМ) спектрофотометричним методом за Н. І. Габріелян та співавторами [26].

Для оцінки розвитку імунокомплексних уражень, які з одного боку можуть бути наслідком впливу оксидативного стресу на тканини, а з іншого – посилюють тканинні пошкодження, визначали також рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) шляхом преципітації з поліетиленгліколем з молекулярною масою 6000 (ПЕГ 6000) за V. Naskova [27]. Для оцінки вираженості імунокомплексних уражень (пошкодження клітин і тканин за рахунок впливу циркулюючих імунних комплексів), які часто супроводжують запальні процеси (особливо з хронічним перебігом) і

є одним з найбільш поширених механізмів реалізації аутоімунних реакцій, розраховували також коефіцієнт імунокомплексного ураження за формулою:

$$\text{Коефіцієнт імунокомплексного ураження} = \text{ЦІК} / N_{\text{цїк}}$$

де ЦІК – вміст циркулюючих імунних комплексів в сироватці хворого;  $N_{\text{цїк}}$  – вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці практично здорових осіб.

Враховуючи досвід відновлювального лікування хворих після негоспітальних бактеріальних пневмоній [28], було запропоновано включити галоаерозоль-терапію (ГАТ), під якою ми розуміємо проведення групових інгаляцій сухим аерозолем кам'яної солі з концентрацією не менше 4 мг/м<sup>3</sup> та заданою дисперсністю [29], у комплекс реабілітації реконвалесцентів після COVID-19. Створення такого галоаерозолу забезпечується роботою галогенераторів, які можуть виробляти аерозолі концентрацією до 80–100 мг/м<sup>3</sup> з відповідним спектром дисперсності аерозольних частинок. Галоаерозолі заданої концентрації (> 4 мг/м<sup>3</sup>) та дисперсності за рахунок гіперосмолярного впливу покращують дренажну функцію бронхів і забезпечують сануючий вплив на дихальні шляхи, що веде до гальмування активності місцевого запалення та опосередковано забезпечує зниження активності системного запального процесу, здійснює непрямий імуномодуючий вплив та сприяє сповільненню активності процесів ліпопероксидації [30, 31].

Курс ГАТ включав період адаптації до галоаерозолу – 2–3 дні, протягом яких щоденно відбувалося поступове збільшення тривалості процедур від 15 до 60 хв (15 хв, 30 хв, 45 хв, 60 хв) та основний лікувальний період, що включав щоденні, крім неділі, сеанси ГАТ тривалістю 60 хв кожний. У цілому курс лікування становив 18–20 сеансів ГАТ. Початкова концентрація цього аерозолу під час лікувального сеансу була на рівні 40–50 мг/м<sup>3</sup>, аерозольні частинки розміром до 6 мкм становили 70–75%, що забезпечило інтенсивний галоаерозольний вплив на бронхіальне дерево. Контроль концентрації та дисперсності аерозолу здійснювався лазерно-оптичною системою. Крім того, реабілітаційне лікування включало щадний режим з регулярним проведенням лікувальних фізичних вправ, необхідну базову бронхолітичну і протизапальну терапію (за показаннями).

Дослідження схвалені комісією з біоетичної експертизи при ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України» та проведені згідно з письмовою згодою учасників. Накопичення даних та їх математичне оброблення проводили з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Excel LTSC MSO. Оскільки значення показників, що вивчалися, підлягали нормальному розподілу, для опису змінних використовували параметричні методи: середнє арифметичне значення (M), його статистичну похибку (m) та середньоквадратичне відхилення (δ), а також визначали критерій Стюдента для нез'язаних (між різними групами обстежених) та зв'язаних (між показниками до і після відновлювального лікування) вибірок (t). Результати аналізу вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При поступленні на лікування всі пацієнти відзначали певні хворобливі прояви, серед яких найбільш часто – скарги на виражену загальну слабкість, зниження працездатності, відчуття дискомфорту в грудній клітці, кашель, задишку різного ступеня вираженості, а загальний стан свого здоров'я обстежувани оцінювали в середньому на 76,9% із можливих 100%. Ці скарги підтверджувались певними змінами при спірографічному обстеженні більш як у половині випадків.

Водночас під час лабораторних досліджень виявлені характерні ознаки розвитку оксидативного стресу та ендогенної інтоксикації (табл. 1). Це виражалось значною інтенсифікацією окисних реакцій з надмірним накопиченням у крові кінцевих продуктів ПОЛ (ОШ) (рівень ОШ був вище контролю в 1,5 раза), що відображає зміни на всіх проміжних ланках цього процесу в цілому.

Слід зазначити, що рівні ОШ у реконвалесцентів після ковідної пневмонії були достовірно вищими за такі у пацієнтів після негоспітальної бактеріальної пневмонії ( $0,46 \pm 0,01$  од.оп.г./мл проти  $0,36 \pm 0,01$  од.оп.г./мл;  $p < 0,001$ ), що підтверджує суттєво вищий рівень окисних реакцій у даного контингенту пацієнтів, а, отже, більшу вираженість тканинних ушкоджень.

Підвищення рівня ОШ відбувалося на тлі зниженої активності ферментативної ланки АОЗ, а саме каталази в 1,2 раза, що зумовило достовірне зростання КВОС в 1,9 раза (див. табл. 1). Цей факт ще раз підтверджує значний дисбаланс в оксидантно-антиоксидантній системі, який підтримує активність запального процесу і розвиток віддалених ускладнень. Водночас величина КВОС у реконвалесцентів після ковідної пневмонії була достовірно вищою порівняно з такою після негоспітальних бактеріальних пневмоній ( $1,89 \pm 0,05$  ум.од. проти  $1,58 \pm 0,06$  ум.од.;  $p < 0,001$ ). Імовірно цим і пояснюється висока частота розвитку віддалених ускладнень після COVID-19.

Слід зазначити, що при порівнянні виявлених змін у реконвалесцентів після COVID-19 залежно від термінів обстеження після завершення гострого періоду (до 1 міс або протягом 2–3 міс) суттєвих змін не виявлено (див. табл. 1).

Отже, без проведення відновлювального лікування в період реконвалесценції (протягом 1–3 міс) прояви оксидативного стресу після ковідної пневмонії не зменшуються, що і може бути основою для розвитку Long Covid.

Оксидативний стрес безпосередньо призводить до наростання ендогенної інтоксикації, що спричинює посилення тканинних і клітинних ушкоджень в цілому та розвитку коморбідної патології. Наявність ендотоксемії у реконвалесцентів після COVID-19 проявлялось суттєвим збільшенням кількості МСМ як одного з інтегральних показників метаболічних порушень (див. табл. 1). Накопичення в організмі ендотоксинів (МСМ) призводить до порушень гемодинаміки, проникності мікросудин, функції дихальних ферментів, а також до метаболічного ацидозу на тлі структурних пошкоджень органів, тканин, клітин, зумовлюючи збільшення кількості різних проявів запального та аутоімунного характеру. Однак рівень МСМ в обстежених хворих приблизно відповідав такому у пацієнтів після негоспітальної бактеріальної пневмонії, що, ймо-



Таблиця 1

Показники ПОЛ-АОЗ, рівнів МСМ та ЦІК у реконвалесцентів після COVID-19 у віддалений період (M±m)

Показник	Контроль, n=27	Усього хворих, n=91	Терміни обстеження		p'
			до 1 міс, n=55	2–3 міс, n=36	
ОШ, од.оп.г./мл p <sub>0</sub>	0,30±0,01	0,46±0,01 <0,001	0,45±0,01 <0,001	0,48±0,02 <0,001	<0,2
Каталаза, % p <sub>0</sub>	68,6±0,83	56,5±0,58 <0,001	56,2±0,79 <0,001	56,9±0,85 <0,001	-
КВОС, ум.од. p <sub>0</sub>	0,99±0,07	1,89±0,05 <0,001	1,85±0,05 <0,05	1,95±0,11 <0,001	-
МСМ, ум.од. p <sub>0</sub>	0,50±0,01	0,64±0,01 <0,001	0,64±0,01 <0,001	0,64±0,01 <0,001	-
ЦІК, ммоль/л p <sub>0</sub>	17,1±1,02	38,1±1,81 <0,001	38,5±2,31 <0,001	37,6±2,97 <0,001	-
ЦІК/НЦІК, ум.од. p <sub>0</sub>	1,00±0,06	2,2±0,11 <0,001	2,3±0,13 <0,001	2,2±0,17 <0,001	-

Примітки: p<sub>0</sub> – достовірність показників хворих порівняно з контролем; p' – достовірність різниці показників між групами обстежених пацієнтів.

Таблиця 2

Показники ПОЛ-АОЗ, рівнів МСМ та ЦІК у реконвалесцентів після COVID-19 залежно від важкості перенесеного COVID-19 (M±m)

Показник	Контроль, n=27	Важкість COVID-19			p'
		легка, n=46	середньоважка, n=31	важка, n=14	
ОШ, од.оп.г./мл p <sub>0</sub>	0,30±0,01	0,44±0,01 <0,001	0,48±0,02 <0,001	0,50±0,03 <0,001	p <sub>1-2</sub> <0,1 p <sub>1-3</sub> <0,1
Каталаза, % p <sub>0</sub>	68,6±0,83	56,9±0,91 <0,001	56,4±0,89 <0,001	55,4±1,29 <0,001	-
КВОС, ум.од. p <sub>0</sub>	0,99±0,07	1,79±0,07 <0,001	1,94±0,09 <0,001	2,08±0,13 <0,001	p <sub>1-2</sub> <0,2 p <sub>1-3</sub> <0,05
МСМ, ум.од. p <sub>0</sub>	0,50±0,01	0,64±0,01 <0,001	0,64±0,01 <0,001	0,65±0,01 <0,001	-
ЦІК, ммоль/л p <sub>0</sub>	17,1±1,02	35,8±2,85 <0,001	41,5±2,83 <0,001	38,2±3,54 <0,001	p <sub>1-2</sub> <0,2 p <sub>1-3</sub> <0,3
ЦІК/НЦІК, ум.од. p <sub>0</sub>	1,00±0,06	2,1±0,17 <0,001	2,4±0,17 <0,001	2,2±0,21 <0,001	-

Примітки: p<sub>0</sub> – достовірність показників хворих порівняно з контролем; p' – достовірність різниці показників між групами обстежених пацієнтів.

Таблиця 3

Динаміка досліджуваних показників у реконвалесцентів після COVID-19 під впливом реабілітаційного лікування (M±m)

Показник	Контроль, n=27	Важкість перебігу COVID-19			p'
		легка, n=46	середньоважка, n=31	важка, n=14	
ОШ, од.оп.г./мл p	0,30±0,01	0,44±0,01* 0,34±0,01* <0,001	0,48±0,02* 0,36±0,02* <0,001	0,50±0,03* 0,41±0,04* <0,1	p <sub>1-2</sub> нд. p <sub>1-3</sub> <0,05
Каталаза, % p	68,6±0,83	56,9±0,91* 65,9±0,60* <0,001	56,4±0,89* 63,6±0,69* <0,001	55,4±1,29* 63,3±0,79* <0,001	p <sub>1-2</sub> <0,02 p <sub>1-3</sub> <0,02
КВОС, ум.од. p	0,99±0,07	1,79±0,07* 1,20±0,04* <0,001	1,94±0,09* 1,31±0,06* <0,001	2,08±0,13* 1,49±0,12* <0,01	p <sub>1-2</sub> <0,1 p <sub>1-3</sub> <0,05
МСМ, ум.од. p	0,50±0,01	0,64±0,01* 0,53±0,01* <0,001	0,64±0,01* 0,53±0,01* <0,001	0,65±0,01* 0,53±0,01* <0,001	-
ЦІК, ммоль/л p	17,1±1,02	35,8±2,85* 22,0±1,49* <0,001	41,5±2,83* 24,4±1,67* <0,001	38,2±3,54* 25,0±3,74* <0,02	-
ЦІК/НЦІК, ум.од. p	1,00±0,06	2,1±0,17* 1,3±0,09* <0,001	2,4±0,17* 1,3±0,11* <0,001	2,2±0,21* 1,5±0,22* <0,02	-

Примітки: в чисельнику – показники хворих до лікування, у знаменнику – після лікування; \* – достовірність різниці показників порівняно з контролем; p – достовірність різниці показників хворих до і після лікування; p' – достовірність різниці показників після лікування між групами хворих; нд – недостовірна різниця показників.

вірно, пов'язано з інтенсивним стаціонарним лікуванням хворих у гострому періоді COVID-19.

Попшкоджувальний вплив оксидативного стресу також підтверджувався високими рівнями загальних ЦІК, які перевищували контроль у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), що відображає можливе розгортання аутоімунних реакцій. Однак ні збільшення кількості МСМ, ні рівень ЦІК не залежали суттєво від термінів обстеження (див. табл. 1), що ще раз підтверджує необхідність проведення реабілітаційного лікування після ковідної пневмонії.

Проведено також аналіз досліджуваних показників залежно від важкості перебігу COVID-19 (табл. 2). У всіх обстежених пацієнтів спостерігались виражені прояви оксидативного стресу, наростання ендогенної інтоксикації та підвищення рівня загальних ЦІК, що описані вище, без значної різниці залежно від важкості перебігу хвороби в гострому періоді. Відзначено тільки тенденції до зростання рівня кінцевих продуктів ПОЛ (ОШ) у реконвалесцентів при середньоважкому і важкому COVID-19 порівняно з легким його перебігом ( $p < 0,1$ ). Це підтверджувалось збільшенням величини КВОС, особливо при важкому перебігу ковідної пневмонії ( $p < 0,05$ ) та аналогічними змінами з боку ЦІК.

Отже, виражені прояви оксидативного стресу, які супроводжуються імунокомплексними ураженнями, спостерігають навіть при легкому перебігу COVID-19, що підтверджує літературні дані про велику ймовірність розвитку Long COVID у контингенту таких хворих.

Після курсу реабілітаційного лікування, основним компонентом якого була ГАТ, у всіх пацієнтів незалежно від важкості хвороби в гострому періоді спостерігалось гальмування ліпопероксидації, що супроводжувалось зростанням активності каталази і підтверджувалось достовірним зменшенням величини КВОС (табл. 3).

Однак, не дивлячись на достовірну динаміку досліджуваних показників, жоден з них не досяг рівня контрольної групи практично здорових осіб. Цей факт підтверджує суттєве значення активації ПОЛ у розгортанні запальних процесів та тканинних ушкоджень при COVID-19, диктує необхідність удосконалення запропонованого реабілітаційного комплексу та визначає доцільність його доповнення іншими медикаментозними чи немедикаментозними засобами, спрямованими на відновлення окисно-відновлювального балансу.

Водночас слід зазначити, що рівень ОШ, якого вдалося досягнути наприкінці лікування у пацієнтів після легкого

COVID-19, був достовірно нижчим за такий у пацієнтів з важким перебігом хвороби. Це супроводжувалось також більш суттєвим зростанням активності каталази та зменшенням величини КВОС порівняно з реконвалесцентами з середньоважким і важким перебігом ковідної пневмонії (див. табл. 3), що необхідно враховувати під час розроблення нових реабілітаційних комплексів. Досягнуті кінцеві рівні МСМ як критерію ендогенної інтоксикації та ЦІК не залежали значимо від важкості перенесеного COVID.

Позитивна динаміка лабораторних показників супроводжувалась покращенням клінічного стану пацієнтів, що підтверджувалось зростанням їх суб'єктивної самооцінки в середньому від 76,9% до 89,8% із можливих 100% та покращенням даних спірографічного обстеження навіть у тих випадках, коли їх початковий рівень був у межах нормальних величин.

Отже, реконвалесцентам після COVID-19, враховуючи отримані клініко-функціональні дані, а особливо лабораторні показники, які характеризують активність процесів ліпопероксидації та опосередковано вказують на активність запального процесу в цілому, а також докази наявності ендогенної інтоксикації, доцільно рекомендувати комплексне відновлювальне лікування з акцентом на відновлення окислювального гомеостазу.

## ВИСНОВКИ

1. У реконвалесцентів після COVID-19 спостерігаються виражені порушення окислювально-відновного балансу з розвитком оксидативного стресу, який поєднується з проявами ендогенної інтоксикації і значним зростанням ЦІК, що може приводити до суттєвих тканинних ушкоджень і бути підґрунтям для розвитку постковідного синдрому.

2. Ці зміни не залежать суттєво від важкості перебігу COVID-19, виявляються навіть при легкому перебігу хвороби та зберігаються в організмі тривалий час (до 3–4 міс), що визначає необхідність проведення відновлювального лікування в період реконвалесценції.

3. Відновлювальне лікування на основі використання курсу ГАТ з визначеними параметрами концентрації та дисперсності приводить до покращення клініко-функціональних показників і зменшення проявів оксидативного стресу та ендотоксемії. Проте повноцінної компенсації цих змін досягнути не вдалося, що визначає необхідність корекції даного реабілітаційного комплексу з акцентом на відновлення окислювального гомеостазу.

## Відомості про авторів

**Лемко Ольга Іванівна** – д-р мед. наук, проф., ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород; тел.: (031) 265-82-20, (050) 950-95-96. *E-mail: o.i.lemko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7668-9498

**Габор Магдаліна Людвиківна** – канд. біол. наук, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

**Вантюх Наталія Володимирівна** – канд. мед. наук, доц., ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород; тел.: (095) 401-46-54. *E-mail: natalyvan1@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1609-3657

**Решетар Діана Василівна** – ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород; тел.: (099) 199-38-16. *E-mail: dvreshetar@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-4876-466X

**Лукашук Світлана Василівна** – канд. мед. наук, доц., ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород; тел.: (050) 977-17-66. *E-mail: svit.lu@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7797-938X

## Information about authors

**Lemko Olha I.** – MD, PhD, DSc, Professor, GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod; tel.: (031) 265-82-20, (050) 950-95-96. *E-mail: o.i.lemko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7668-9498

**Gabor Magdalyana L.** – Candidate of Biological Sciences, GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod

**Vantiukh Nataliia V.** – MD, PhD, Associated Professor, GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod; tel.: (095) 401-46-54. *E-mail: nataliyan1@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1609-3657

**Reshetar Diana V.** – GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod; tel.: (099) 199-38-16. *E-mail: dvoreshetar@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-4876-466X

**Lukashchuk Svitlana V.** – MD, PhD, Associated Professor, GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod; tel.: (050) 977-17-66. *E-mail: svit.lu@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7797-938X

## ПОСИЛАННЯ

- Maltezos HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497.
- O'Hara M, Jordan R. Comorbidities and COVID-19: better understanding is essential for health system planning. *BMJ*. 2022;377:1431. doi: 10.1136/bmj.n1431.
- Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-39. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
- Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 «long Covid» patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y.
- Bull-Ottersson L, Baca S, Saydah S, Boehmer TK, Adjei S, Gray S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18-64 and ≥65 Years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(21):713-17. doi: 10.15585/mmwr.mm7121e1ex.
- Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.
- Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2022;20(1):138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2.
- Georgieva E, Ananiev J, Yovchev Y, Arabadzhiev G, Abrashev H, Abrasheva D, et al. COVID-19 Complications: Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14876. doi: 10.3390/ijms241914876.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;(11):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomol*. 2023;13(9):1291. doi: 10.3390/biom13091291.
- Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J*. 2020;(39):644-56. doi: 10.1007/s10930-020-09935-8.
- Foo J, Bellot G, Pervaiz S, Alonso S. Mitochondria-mediated oxidative stress during viral infection. *Trends Microbiol*. 2022;30(7):679-92. doi: 10.1016/j.tim.2021.12.0116.
- Forcados G, Muhammad A, Oladipo O, Makama S, Meseko CA. Metabolic Implications of Oxidative Stress and Inflammatory Process in SARS-CoV-2 Pathogenesis: Therapeutic Potential of Natural Antioxidants. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;(11):654813. doi: 10.3389/fcimb.2021.654813.
- Vollbracht C, Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol*. 2022;(13):899198. doi: 10.3389/fphar.2022.899198.
- Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty AA, et al. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med*. 2021;(1):2050312121991246. doi: 10.1177/2050312121991246.
- Stufano A, Isgrò C, Palese LL, Caretta P, De Maria L, Lovreglio P, et al. Oxidative Damage and Post-COVID Syndrome: A Cross-Sectional Study in a Cohort of Italian Workers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7445. doi: 10.3390/ijms24087445.
- Soomro S. Oxidative Stress and Inflammation. *Open J Immunol*. 2019;09(01):1-20. doi: 10.4236/oji.2019.91001.
- Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, González-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol*. 2021;48:10218. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181.
- Yang C, Tan Y, Li Z, Hu L, Chen Y, Zhu S, et al. Pulmonary redox imbalance drives early fibroproliferative response in moderate/severe coronavirus disease-19 acute respiratory distress syndrome and impacts long-term lung abnormalities. *Ann Intensive Care*. 2024;(14):72. doi: 10.1186/s13613-024-01293-3.
- Alfarouk K, Alhoufie S, Hifny A, Schwartz L, Alqahtani AS, Ahmed SBM, et al. Of mitochondrion and COVID-19. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;(36):1258-67. doi: 10.1080/14756366.2021.1937144.
- Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Christodoulatos GS, Papavasileiou G, Petropoulou D, et al. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci*. 2023;(24):10458. doi: 10.3390/ijms241310458.
- Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants*. 2019;8(3):72. doi: 10.3390/antiox8030072.
- Ovsianikova LM, Alokina SM, Drobinina OV. Biochemical and biophysical methods of assessment of oxidative homeostasis disorders in persons exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: methodological recommendations. *Kyiv*; 1999. 18 p.
- Galaktionova LP, Molchanova AV, Elchaninova SA, Varshavskaya BYa. The state of lipid peroxidation in patients with gastric and duodenal ulcers. *Clin Lab Diagnostics*. 1998;(6):10-4.
- Gabrielyan NI, Levitsky ER, Dmitriev AA. Screening method for the determination of medium molecules in biological liquids: methodological recommendations. *Moscow*; 1985. 19 p.
- Haskova V, Kaslik J, Matejckova M. New technique of circulating immunocomplex estimation in human sera. *Casopis Lekaru Ceskich*. 1977;116(14):436-7.
- Lemko O, Vantukh N, Reshetar D. The role of haloaerosoltherapy in immunorehabilitation of convalescents after community acquired pneumonia. *Balneo Res J*. 2015;6(1):13-9. doi: 10.12680/balneo.2015.1080.
- Lemko O, Lemko I. Speleotherapy, halotherapy, haloaerosoltherapy: definitions, mechanisms of influence, perspectives of usage (part II). *Asthma Allergy*. 2018;(3):34-41. doi: 10.31655/2307-3373-2018-3-34-41.
- Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: Mechanisms of Curative Effect and Place in the Respiratory Rehabilitation. *Balneo PRM Res J*. 2021;12(4):365-75. doi: 10.12680/balneo.2021.464.
- Lemko OI. Artificial analogies of speleotherapy and their medical use [Internet]. In: Abstracts Proceedings of the 18th Congress of Speleology. 2022 July 24-31; Savoie Mont-Blanc. Savoie Mont-Blanc; 2022, p. 365-68. Available from: [https://uis-speleo.org/wp-content/uploads/2022/09/actes\\_congres\\_uis\\_web\\_volum\\_e\\_6.pdf](https://uis-speleo.org/wp-content/uploads/2022/09/actes_congres_uis_web_volum_e_6.pdf).

Стаття надійшла до редакції 31.07.2024. – Дата першого рішення 06.08.2024. – Стаття подана до друку 06.09.2024