

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЩУДРО ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.98:578.834COVID-19:616.24-008.4]-036-07-08(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЗАДИШКА В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19:
АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА РЕСПІРАТОРНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ**

Спеціальність – 222 «Медицина»

Галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. О. Щудро

Науковий керівник – Конопкіна Людмила Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2024

АНОТАЦІЯ

Щудро О. О. Задишка в підгострому періоді COVID-19: алгоритм діагностики та респіраторний менеджмент. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2024.

Дисертаційна робота присвячена актуальній науковій задачі – розробці алгоритму ведення хворих із задишкою в підгострому періоді коронавірусної хвороби (COVID-19), що розвинулася внаслідок ураження дихальної та/або серцево-судинної системи, з урахуванням тяжкості перебігу гострого періоду хвороби та удосконалити респіраторний менеджмент хворих.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Обстежено 116 пацієнтів із задишкою в підгострому періоді COVID-19 (на 49 (44; 59) добу від появи перших симптомів хвороби), які у квітні – листопаді 2021 року перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19. 14 хворих було виключено у зв'язку з наявністю супутньої патології, яка могла б бути причиною задишки в постковідному періоді. Таким чином, була сформована група із 102 хворих (середній вік – 58 (50; 62) років, чоловіків – 49 (48,0%), жінок – 53 (52,0%)), яка була розподілена на три підгрупи залежно від тяжкості перенесеного COVID-19 у гострому періоді: до підгрупи 1 увійшов 41 хворий після середньо-тяжкого перебігу, до підгрупи 2 – 46 хворих після тяжкого перебігу, а до підгрупи 3 – 15 хворих після критичного перебігу гострого періоду хвороби. Підгрупи обстежених були співставні за віком та статтю.

У підгострому періоді COVID-19 пацієнти скаржилися на задишку лише при фізичному навантаженні або як при фізичному навантаженні, так і в спокої. Задишка в спокої (за шкалою Борга) спостерігалася у 36,3% осіб,

причому вона мала різний ступінь виразності залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби. Так, у 4,8% осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, задишка в спокої мала легкий ступінь виразності; у 47,8% осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, та у 86,7% осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби, – легкого або помірного ступеня виразності. Виразність задишки при фізичному навантаженні (за шкалою mMRC) в підгострому періоді COVID-19 також залежала від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби ($p < 0,05$).

Знижена толерантність до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби (< 300 м) у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 спостерігалася лише після перенесеного важкого або критичного перебігу гострого періоду хвороби (у 69,6 та 86,7% осіб відповідно). У 86,6% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, рівень SpO_2 після фізичного навантаження (тест 6-хвилинної ходьби) знижувався до 94% і менше, причому у 25,6% з них виникала десатурація. Останнє вказує на те, що у цієї категорії хворих причиною формування задишки може бути патологія як дихальної, так і серцево-судинної системи, незважаючи на те, що за даними об'єктивного статусу це підтверджувалося лише частково.

Для визначення внеску дисфункції дихальної системи у формування задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 була проведена оцінка вентиляційної функції легень (за допомогою спірометрії/спірографії та бодіплетизмографії) та дифузійної здатності легень.

У 46,1% хворих, що мали задишку в підгострому періоді COVID-19, спостерігалися різні типи вентиляційних порушень: у 44,8% осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, – бронхообструктивний тип (у 100% випадків); у 54,4% осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, – рестриктивний (у 64,0% випадків), обструктивний (у 32,0% випадків) або змішаний (у 4,0% випадків) типи; у 80,0% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби, – переважно

рестриктивний (у 83,3% випадків), рідше – змішаний тип вентиляційних порушень з превалюванням рестриктивних змін (у 16,7% випадків).

Обструктивні порушення могли проявлятися як зниженням рівнів спірометричних показників (ОФВ_1 та/або $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$), так і візуалізаційними змінами кривої «потік-об'єм» на ділянці, що відображає маневр форсованого видиху, що підтверджується підвищенням рівнів бодіплетизмографічних показників Raw та sRaw .

26 хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, у яких була виявлена бронхообструкція, були включенні до лікувальної групи задля визначення ефективності й безпечності застосування призначеної їм бронходилатативної терапії.

Оскільки бронхообструктивний тип вентиляційних порушень у них був верифікований різними діагностичними методами, ця лікувальна група була розподілена на дві підгрупи: до підгрупи 1_л увійшло 17 хворих, у яких ознаки бронхіальної обструкції були виявлені за зниженими рівнями спірометричних показників ОФВ_1 та/або $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$; до підгрупи 2_л увійшло 9 хворих, у яких ознаки бронхіальної обструкції були виявлені за візуалізаційними змінами кривої «потік-об'єм» та за підвищенням рівнів бодіплетизмографічних показників Raw та sRaw .

Усім хворим, що увійшли до лікувальної групи, був призначений комбінований бронходилататор (іпратропію бромід + фенотерол (20/50 мкг)) у дозуючому аерозольному інгаляторі під тиском по 2 інгаляційні дози тричі на добу. Ефективність лікування була оцінена через один місяць від початку застосування лікарського засобу за динамікою клінічних симптомів та зміною спірометричних показників у підгрупі 1_л, або бодіплетизмографічних показників у підгрупі 2_л.

У хворих підгрупи 1_л та 2_л суттєво покращилися клінічні на вентиляційні показники, що свідчило про високу ефективність призначеної терапії ($p < 0,05$). Протягом одного місяця лікування у жодного пацієнта не виникло побічних ефектів β_2 -агоністів або холінолітиків короткої дії.

Зниження дифузійної здатності легень (за рівнем DL_{CO}) було найбільш частим проявом порушення функції зовнішнього дихання у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19: після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду хвороби – у 50,0% випадків, після тяжкого – у 69,4% випадків, після критичного – у 100% випадків, причому з найнижчим рівнем показника (47,0% належної величини). Виразність змін DL_{CO} в підгострому періоді була пов'язана не стільки з порушенням проникності альвеоло-капілярної мембрани (за показником K_{CO}), скільки зі зменшення альвеолярного об'єму (за показником V_A), особливо у пацієнтів після тяжкого та критичного перебігу гострого періоду хвороби (рівень K_{CO} – 78 (71; 91) та 75 (70; 82)% належної величини, рівень V_A – 67 (57; 79) та 60 (51; 67)% належної величини відповідно).

Нами було висунуто припущення, що зменшення альвеолярного об'єму (V_A) може бути пов'язано з руйнування альвеолоцитів II порядку, а відтак – зі зменшенням сурфактантного шару в альвеолах та потраплянням сурфактантного протеїну А (SP-A) до периферичного кровотоку. Ця гіпотеза була перевірена за визначенням рівня SP-A у сироватці крові осіб із задишкою в підгострому періоді COVID-19.

При проведенні ROC-аналізу показник SP-A у сироватці крові визнаний високочутливим та високоспецифічним маркером (78,4 та 95,5% відповідно) дисфункції сурфактантної системи легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 після перенесеного тяжкого або критичного гострого періоду хвороби (оптимальна точка відсікання – 59,0 нг/мл) ($AUC = 0,87$ (95% ДІ 0,77–0,94, $p < 0,0001$)).

Для визначення впливу дисфункції сурфактантної системи (за сироватковим рівнем SP-A) на дифузійну здатність легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 був проведений кластерний аналіз, який дозволив виділити кластери хворих, що відрізняються між собою за рівнями DL_{CO} , V_A , K_{CO} та SP-A у сироватці крові. Було визначено когорту пацієнтів, у яких дифузійна здатність легень (DL_{CO}) переважно знижувалася

за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (V_a), а не порушення проникності альвеоло-капілярної мембрани (K_{CO}), та були підвищені рівні сироваткового SP-A (≥ 59 нг/мл). Найімовірніше, це вказувало на пошкодження альвеолярних клітин та тривалу дисфункцію сурфактантної системи, що сформувалася в гострий період хвороби і продовжувала тривати в підгострому періоді COVID-19.

Для визначення внеску змін у серцево-судинній системі у формування задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 було проведено електрокардіографію, доплерехокардіографію та визначено сироватковий рівень NT-proBNP.

У 47,1% хворих задишка в підгострому періоді COVID-19 була обумовлена порушеннями з боку серцево-судинної системи: у 28,6% осіб, що перенесли середньо-тяжкий, у 45,8% осіб, що перенесли тяжкий, та у 93,3% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби. Характер змін з боку серцево-судинної системи в підгострому періоді COVID-19 був різний залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби: після середньо-тяжкого перебігу спостерігалось переважно ізольоване підвищення сироваткового рівня NT-proBNP (у 70,0% випадків), що може бути маркером дебюту серцевої недостатності; після тяжкого перебігу – переважно за рахунок або ізольованої легеневої гіпертензії (у 52,9% випадків), або поєднання її з дисфункцією шлуночків серця та підвищеними сироватковими рівнями NT-proBNP (у 35,3% випадків); після критичного перебігу – у всіх хворих (у 100,0% випадків), переважно за рахунок структурно-функціональних змін правих відділів серця.

Таким чином, було встановлено, що причиною задишки в підгострому періоді COVID-19 найчастіше є: у осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг хвороби, – дисфункція дихальної системи (у 71,4% випадків); у осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, – дисфункція дихальної системи (у 54,1% випадків) або поєднання її з дисфункцією серцево-судинної системи (у 43,2% випадків); у осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби, –

поєднання дисфункції дихальної та серцево-судинної систем (у 93,3% випадків).

По завершенню підгострого періоду COVID-19 (наприкінці 12 тижня хвороби) задишка після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду залишилася лише у 4,9% осіб виключно при фізичному навантаженні; після тяжкого перебігу – у 34,8% осіб лише при фізичному навантаженні, а у 39,1% – як при фізичному навантаженні, так і в спокої; після критичного перебігу – у 26,7% осіб лише при фізичному навантаженні, а у 73,3% – як при фізичному навантаженні, так і в спокої. Ступінь виразності задишки у всіх хворих зменшувався на кінець підгострого періоду COVID-19 ($p < 0,05$).

У ході проведення дисертаційного дослідження було запропоновано алгоритм надання медичної допомоги хворим у підгострому періоді COVID-19. Розроблений нами алгоритм є якісно новим підходом щодо ведення хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, оскільки його застосування дозволяє виділити категорію пацієнтів, яка з найбільшою ймовірністю буде потребувати екстреної медичної допомоги, а також виділити категорію хворих, яка буде потребувати спеціалізованої медичної допомоги чи то лікаря-пульмонолога, чи його сумісної кооперації з лікарем-кардіологом. Крім того, обґрунтовані підходи до лікування хворих із задишкою, внаслідок бронхообструкції, а також зниженою дифузійною здатністю легень внаслідок зменшення чи то альвеолярного об'єму, чи то проникності альвеоло-капілярної мембрани.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше були визначені типи вентиляційних порушень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за відсутності коморбідної патології дихальної системи та залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду коронавірусної хвороби.

Вперше був визначений механізм порушення дифузійної здатності легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше була доведена діагностична значущість сироваткового рівня SP-A для оцінки стану сурфактантної системи у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19.

Вперше був визначений взаємозв'язок сироваткового рівня SP-A зі зниженою дифузійною здатністю легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше був визначений внесок патологічних змін з боку серцево-судинної системи у формування задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 за відсутності тяжкої серцево-судинної патології в анамнезі залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше доведена діагностична значущість маркера NT-proBNP для визначення кардіальної дисфункції у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за відсутності тяжкої серцево-судинної патології в анамнезі залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше були визначені основні патологічні механізми задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 внаслідок ураження дихальної та/або серцево-судинної системи залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше розроблений алгоритм надання медичної допомоги хворим із задишкою в підгострому періоді COVID-19.

Теоретична та практична цінність роботи. Розроблений алгоритм ведення хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, що розвинулася внаслідок ураження дихальної та/або серцево-судинної систем, з урахуванням тяжкості перебігу гострого періоду хвороби та запропонований респіраторний менеджмент хворих.

Нові положення дисертації були впроваджені в науково-педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету та на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету.

Нові практичні положення дисертації впроваджено у лікувальному процесі консультативно-діагностичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, терапевтичного експертно-реабілітаційного відділення Державної установи «Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України» та відділенні пульмонології Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня».

Ключові слова: *коронавірусна хвороба, COVID-19, задишка, пневмонія, постковідний період, постковідний синдром, вентиляційна функція легень, спірометрія, дифузійна здатність легень, бронхообструкція, бронхолітична терапія, серцево-судинна система, систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція, серцева недостатність, легенева гіпертензія.*

ANNOTATION

Shchudro O. O. Dyspnea in the subacute period of COVID-19: diagnostic algorithm and respiratory management. – Qualifying scientific work manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of Medicine (Specialty 222 "Medicine", field of knowledge "22" Healthcare"). Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation is dedicated to an important scientific problem - the development of an algorithm for managing patients with dyspnea in the subacute period of coronavirus disease (COVID-19), which has developed due to respiratory and/or cardiovascular system involvement, taking into account the severity of the acute phase of the disease and improving respiratory management of patients.

The dissertation work was conducted at the clinical base of the Department of Internal Medicine 1 of Dnipro State Medical University.

116 patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 were examined (at 49 (44; 59) days from the onset of the first symptoms of the disease), who had non-hospital pneumonia associated with COVID-19 from April to November 2021. 14 patients were excluded due to the presence of comorbidities that could be the cause of dyspnea in the post-COVID period. Thus, a group of 102 patients was formed (average age - 58 (50; 62) years, males – 49 (48.0%), females – 53 (52.0%)), which was divided into three subgroups depending on the severity of COVID-19 in the acute period: subgroup 1 included 41 patients after a moderate-to-severe course, subgroup 2 – 46 patients after a severe course, and subgroup 3 – 15 patients after a critical course of the acute phase of the disease. The subgroups of patients were comparable in terms of age and gender.

In the subacute period of COVID-19, patients complained of dyspnea either only during physical exertion or both during physical exertion and at rest. Dyspnea at rest (according to the Borg scale) was observed in 36.3% of individuals, with varying degrees of severity depending on the severity of the acute phase of the disease. Specifically, in 4.8% of individuals who had a moderate-severe course of

the acute phase, dyspnea at rest was mild; in 47.8% of individuals who had a severe course, and in 86.7% of individuals who had a critical course, dyspnea at rest was of mild or moderate severity. The severity of dyspnea during physical exertion (according to the mMRC scale) in the subacute period of COVID-19 also depended on the severity of the acute phase of the disease ($p < 0.05$).

Reduced tolerance to physical exertion on the 6-minute walk test (<300 m) in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 was observed only after a severe or critical course of the acute phase of the disease (in 69.6% and 86.7% of individuals, respectively). In 86.6% of individuals who had a critical course of acute COVID-19, the SpO₂ level after physical exertion (6-minute walk test) dropped to 94% or lower, with desaturation occurring in 25.6% of them. This indicates that in this category of patients, the cause of dyspnea formation may be due to pathology in both the respiratory and cardiovascular systems, despite being partially confirmed by objective status data.

The evaluation of lung ventilation function (using spirometry/spirography and body plethysmography) and lung diffusion capacity was conducted to determine the contribution of respiratory system dysfunction to dyspnea in patients in the subacute period of COVID-19.

Different types of ventilation disorders were observed in 46.1% of patients who had dyspnea in the subacute period of COVID-19: bronchoobstructive type (in 100% of cases) was observed in 44.8% of individuals who had a moderate-severe course of the acute phase; restrictive (in 64.0% of cases), obstructive (in 32.0% of cases), or mixed (in 4.0% of cases) types were observed in 54.4% of individuals who had a severe course; predominantly restrictive (in 83.3% of cases), less frequently mixed types of ventilation disorders with a predominance of restrictive changes (in 16.7% of cases) were observed in 80.0% of individuals who had a critical course of the acute phase.

Obstructive disorders could manifest as reduced spirometric indices (FEV₁ and/or FEV₁/FVC) and visual changes in the flow-volume loop during forced

expiratory maneuvers, which were confirmed by increased levels of body plethysmographic indices Raw and sRaw.

26 patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19, who had bronchoobstruction, were included in the treatment group to assess the effectiveness and safety of the prescribed bronchodilator therapy.

Since the bronchoobstructive type of ventilation disorders was verified in them by different diagnostic methods, this treatment group was divided into two subgroups: subgroup 1_T included 17 patients in whom signs of bronchial obstruction were detected by reduced levels of spirometric indices FEV₁ and/or FEV₁/FVC; subgroup 2_T included 9 patients in whom signs of bronchial obstruction were detected by visual changes in the flow-volume loop and by increased levels of body plethysmographic indices Raw and sRaw.

All patients included in the treatment group were prescribed a combined bronchodilator (ipratropium bromide + fenoterol (20/50 mcg)) in a metered-dose aerosol inhaler at a pressure of 2 inhalations three times a day. The effectiveness of treatment was assessed one month after the initiation of medication based on the dynamics of clinical symptoms and changes in spirometric indices in subgroup 1_T or body plethysmographic indices in subgroup 2_T.

In patients of subgroup 1_T and 2_T, there was a significant improvement in clinical and ventilation indices, indicating the high effectiveness of the prescribed therapy ($p < 0.05$). During one month of treatment, no patient experienced adverse effects of β 2-agonists or short-acting anticholinergics.

A reduction in lung diffusion capacity (DL_{CO} level) was the most common manifestation of external respiratory function impairment in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19: after a moderate-severe course of the acute phase of the disease, it was observed in 50.0% of cases, after severe – in 69.4% of cases, and after a critical course – in 100% of cases, with the lowest level of the indicator (47.0% of the norm). The severity of DL_{CO} changes in the subacute period was associated not so much with impaired permeability of the alveolar-capillary membrane (indicated by K_{CO}) but rather with a decrease in alveolar

volume (indicated by V_a), especially in patients after a severe and critical course of the acute phase of the disease (K_{CO} level – 78 (71; 91) and 75 (70; 82)% of the norm, V_a level - 67 (57; 79) and 60 (51; 67)% of the norm, respectively).

We hypothesized that a decrease in alveolar volume (V_a) could be associated with the destruction of type II alveolar cells and, consequently, with a decrease in the surfactant layer in the alveoli and the entry of surfactant protein A (SP-A) into the peripheral bloodstream. This hypothesis was tested by determining the level of SP-A in the serum of individuals with dyspnea in the subacute period of COVID-19.

During ROC analysis, the SP-A level in serum was recognized as a highly sensitive and specific marker (78.4% and 95.5%, respectively) of lung surfactant system dysfunction in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 after experiencing a severe or critical acute phase of the disease (optimal cutoff point – 59.0 ng/ml) (AUC = 0.87 (95% CI 0.77–0.94, $p < 0.0001$)).

To determine the impact of surfactant system dysfunction (as measured by serum SP-A level) on lung diffusion capacity in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19, a cluster analysis was conducted, which allowed for the identification of clusters of patients differing in DL_{CO} , V_a , K_{CO} , and SP-A levels in serum. A cohort of patients was identified in whom lung diffusion capacity (DL_{CO}) was mainly reduced due to a decrease in alveolar volume (V_a) rather than impairment of alveolar-capillary membrane permeability (K_{CO}), and serum SP-A levels were elevated (≥ 59 ng/ml). This most likely indicated damage to alveolar cells and prolonged dysfunction of the surfactant system, which occurred during the acute phase of the disease and persisted into the subacute period of COVID-19.

During the subacute period of COVID-19, to determine the contribution of changes in the cardiovascular system to the development of dyspnea in patients, an electrocardiogram, doppler-echocardiography, and serum NT-proBNP level were assessed.

In 47.1% of patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19, the cause was related to cardiovascular system disturbances: in 28.6% of those who experienced a moderate-severe course, in 45.8% of those with a severe course, and in 93.3% of those with a critical course of the acute phase of the disease. The nature of cardiovascular changes in the subacute period of COVID-19 varied depending on the severity of the acute phase of the disease: after a moderate-severe course, predominantly isolated elevation of serum NT-proBNP levels was observed (in 70.0% of cases), which could be a marker of heart failure onset; after a severe course, mainly due to either isolated pulmonary hypertension (in 52.9% of cases) or its combination with ventricular dysfunction and elevated serum NT-proBNP levels (in 35.3% of cases); after a critical course, in all patients (in 100.0% of cases), primarily due to structural-functional changes in the right heart chambers.

Thus, it was established that the most common causes of dyspnea in the subacute period of COVID-19 were: in individuals who experienced a moderate-severe course of the disease, dysfunction of the respiratory system (in 71.4% of cases); in those with a severe course of the disease, dysfunction of the respiratory system (in 54.1% of cases) or its combination with cardiovascular system dysfunction (in 43.2% of cases); in those with a critical course of the disease, a combination of respiratory and cardiovascular system dysfunction (in 93.3% of cases).

At the end of the subacute period of COVID-19 (at the end of the 12th week of illness), dyspnea after a moderate-severe course remained only in 4.9% of individuals exclusively during physical exertion; after a severe course, in 34.8% of individuals only during physical exertion, and in 39.1% both during physical exertion and at rest; after a critical course, in 26.7% of individuals only during physical exertion, and in 73.3% both during physical exertion and at rest. The severity of dyspnea decreased in all patients by the end of the subacute period of COVID-19 ($p < 0.05$).

During the dissertation research, an algorithm for providing medical care to patients in the subacute period of COVID-19 was proposed. Our developed algorithm represents a qualitatively new approach to managing patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19, as its application allows for identifying a category of patients most likely to require emergency medical care, as well as distinguishing a category of patients who will require specialized medical care either from a pulmonologist or in collaboration with a cardiologist. Additionally, justified approaches to treating patients with dyspnea due to bronchoconstriction or reduced lung diffusion capacity due to decreased alveolar volume or alveolar-capillary membrane permeability were outlined.

The novelty of the research and the obtained results. For the first time, types of ventilation disorders in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 were determined in the absence of comorbid respiratory pathology and depending on the severity of the acute phase of the coronavirus disease.

The mechanism of impaired lung diffusion capacity in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 was identified for the first time depending on the severity of the acute phase of the disease.

The diagnostic significance of serum SP-A level for assessing the condition of the surfactant system in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 was established for the first time.

The correlation between serum SP-A level and reduced lung diffusion capacity in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 was determined for the first time depending on the severity of the acute phase of the disease.

The contribution of pathological changes in the cardiovascular system to the formation of dyspnea in patients in the subacute period of COVID-19 in the absence of severe cardiovascular pathology in the anamnesis depending on the severity of the acute phase of the disease was determined for the first time.

The diagnostic significance of NT-proBNP marker for determining cardiac dysfunction in patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 in the

absence of severe cardiovascular pathology in the anamnesis depending on the severity of the acute phase of the disease was established for the first time.

The main pathological mechanisms of dyspnea in patients in the subacute period of COVID-19 due to respiratory and/or cardiovascular system involvement depending on the severity of the acute phase of the disease were determined for the first time.

The algorithm for providing medical care to patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19 was developed for the first time.

The theoretical and practical value of the work. The developed algorithm for managing patients with dyspnea in the subacute period of COVID-19, which developed due to respiratory and/or cardiovascular system involvement, taking into account the severity of the acute phase of the disease, and the proposed respiratory management of patients.

The new findings of the dissertation have been implemented into the scientific and educational process at the Department of Internal Medicine 1 of Dnipro State Medical University and at the Department of Internal Medicine with the Center for Respiratory Medicine of Sumy State University.

The new practical findings of the dissertation have been implemented into the medical practice of the consultative-diagnostic department of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital No. 6" of the Dnipro City Council, the therapeutic expert-rehabilitation department of the State Institution "Ukrainian State Scientific Research Institute of Medical and Social Problems of Disability" of the Ministry of Health of Ukraine, and the pulmonology department of the Communal Non-Profit Enterprise "Sumy Regional Clinical Hospital" of the Sumy Regional Council.

Keywords: *coronavirus disease, COVID-19, dyspnea, pneumonia, post-COVID period, post-COVID syndrome, lung ventilation function, spirometry, lung diffusion capacity, broncho-obstruction, bronchodilator therapy, cardiovascular system, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, heart failure, pulmonary hypertension.*

Список публікацій здобувача:

1. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Белослудцева КО, Щудро ОО, Фуголь КВ. Вентиляційні та дифузійні порушення у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19). Можливості інгаляційної терапії. Астма та Алергія. 2021;4:27-42. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-27-42 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

2. Конопкіна ЛІ, Ботвінікова ЛА, Белослудцева КО, Щудро ОО. Вентиляційна функція легень в осіб, які перенесли пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): діагностична значущість показників. Медичні перспективи. 2022;27(2):51-7. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

3. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Роль дисфункції сурфактантної системи у формуванні задишки у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Інфузія & Хіміотерапія. 2023;2:7-12. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

4. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2023;4:14-18. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

5. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19. Астма та алергія. 2023;4:21-30. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

6. Дудля АГ, Саніна НА, Щудро ОО. Постковідний синдром. В: Теврдохліб ІВ, Бондаренко НС, редактори. Новини і перспективи медичної науки: збірник матеріалів ХХІІ конференції студентів та молодих учених. Дніпро; 2022, с. 69-73. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, підготовка до публікації.*

7. Pertseva T, Konopkina L, Myronenko O, Shchudro O. The dynamics of dyspnea in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2021;58(65):PA3315. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3315

8. Shchudro O, Bielosludtseva K, Pertseva T, Konopkina L, Krykhtina M. The role of spirometry and carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in diagnosing pulmonary function in patients post-COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2021;58(65):PA611. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA611

9. Shchudro O, Bielosludtseva K, Pertseva T, Konopkina L, Krykhtina M, Konopkina L. Carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in COVID-19 survivors compared to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): pathogenetic features. *Eur Respir J.* 2021 Sep;58(Suppl 65):PA3900. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3900

10. Konopkina L, Bielosludtseva K, Shchudro O. Dyspnea in COVID-19 survivors: carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) test reveals the real truth: abstract. In: 5th Int Conf COVID-19 Stud. 2021, p. 418.

11. Щудро ОО, Белослудцева КО, Губа ЮВ, Коваль ДС, Крихтіна МА. Легенева гіпертензія у пацієнтів, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. В: Актуальні питання клінічної медицини: матеріали ХІ Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Листопад 19; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗМАПО; 2021, с. 343.

12. Shchudro O, Konopkina L, Bielosludtseva K. The role of surfactant protein A in patients discharged after COVID-19 pneumonia. In: 32nd ECCMID, Lisbon, Portugal; 2022 Apr 23-26 [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 20]. L0387.

Available from: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bquery%5D=%22Olha+Shchudro%22>

13. Shchudro O, Konopkina L, Pertseva T, Botvinikova L, Bielosludtseva K. The role of NT-proBNP in patients discharged after COVID-19 pneumonia. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2022 Jul;21(Suppl 1):zvac060.019. DOI: 10.1093/eurjcn/zvac060.019.

14. Shchudro O, Konopkina L. Surfactant protein-A (SP-A) is a novel marker of lung disorders in patients discharged after COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2022;60:1953. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1953

15. Krykhtina M, Bielosludtseva K, Konopkina L, Botvinikova L, Shchudro O. Influence of lung impairment on onset of pulmonary hypertension in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2022;60:2347. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2347

16. Krykhtina M, Bielosludtseva K, Shchudro O, Konopkina L. Comparison of cardiac biomarkers predictive role in COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2022;60:2880. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2880

17. Konopkina LI, Shchudro OO, Bielosludtseva KO, Myronenko OV. The association between diffusing ability of lung and onset of arrhythmias in the early post-COVID-19 period. *Ukr Kardiolog Zh.* 2022;29(Suppl 1):63.

18. Shchudro O, Konopkina L, Botvinikova L. Surfactant protein A (SP-A) as a predictor of hospital readmission in patients with dyspnea after COVID-19-associated pneumonia. In: 33rd ECCMID; Copenhagen, Denmark; 2023 Apr 15-18 [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 20]. P2533. Available from: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bquery%5D=%22Olha+Shchudro%22>

19. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бондаренко ОО, Щудро ОО, Рибалка КВ, Габшидзе НО. Морфологічні аспекти ураження дихальної системи при COVID-19: аналіз аутопсійного матеріалу. В: Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: матеріали VI науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю; 2023 Листопад 16; Харків. Харків: НФаУ; 2023, с. 509.

20. Shchudro O, Konopkina L. Dynamic evaluation of dyspnea in patients recovering from COVID-19 pneumonia: effects of acute illness severity. In: Innovative scientific research. Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference; Toronto, Canada. 2024, p. 56-57. DOI: 10.5281/zenodo.10850764

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. ЗАДИШКА У ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ (COVID-19): МЕТОДИ ОЦІНЮВАННЯ, ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ ДИСФУНКЦІЇ ДИХАЛЬНОЇ Й СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ (огляд літератури)	35
1.1. Задишка та методи її оцінювання у хворих на COVID-19	35
1.2. Задишка як наслідок ураження дихальної системи	40
1.3. Задишка як наслідок ураження серцево-судинної системи	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	50
2.1. Дизайн дослідження	50
2.2. Розрахунок обсягу вибірки	51
2.3. Загальна характеристика хворих та груп обстежених	55
2.4. Методи досліджень	60
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМЕСТИЧНІ ДАНІ Й ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ ІЗ ЗАДИШКОЮ В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19	70
3.1 Виразність задишки та толерантність до фізичного навантаження у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19	70
3.2. Клініко-анамнестичні дані у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19	77
3.3. Узагальнення результатів дослідження	82
РОЗДІЛ 4. СТАН ВЕНТИЛЯЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ЗАДИШКОЮ В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З БРОНХООБСТРУКЦІЄЮ	84
4.1. Оцінка вентиляційної функції легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19	84

4.2. Ефективність та безпечність застосування бронходилататорів у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, обумовленою бронхообструкцією	90
4.3. Узагальнення результатів досліджень	95
РОЗДІЛ 5. ДИФУЗІЙНА ЗДАТНІСТЬ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ЗАДИШКОЮ В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19 ТА РОЛЬ СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЇЇ ПОРУШЕННІ	98
5.1. Оцінка дифузійної здатності легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19	98
5.2. Діагностична значущість сироваткового рівня SP-A у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19	101
5.3. Вплив дисфункції сурфактантної системи на дифузійну здатність легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19	105
5.4. Узагальнення результатів досліджень	116
РОЗДІЛ 6. СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАДИШКОЮ В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19	119
6.1. Електрокардіографічні зміни у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19	119
6.2. Ехокардіографічні зміни лівого та правого відділів серця у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19	121
6.3. Визначення легеневої гіпертензії у пацієнтів із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за даними ДЕхо-КГ	124
6.4. Маркерна діагностика серцевої недостатності у пацієнтів із задишкою в підгострому періоді COVID-19	127
6.5. Узагальнення результатів досліджень	130
РОЗДІЛ 7. СТРУКТУРА ПРИЧИН ЗАДИШКИ ТА ЇЇ ДИНАМІКА В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19	132
7.1. Внесок дихальних та кардіальної дисфункції у формування задишки у пацієнтів в підгострому періоді COVID-19	132

7.2. Динаміка наявності та виразності задишки у хворих після гострого періоду COVID-19	135
7.3. Узагальнення результатів дослідження	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	141
ВИСНОВКИ	150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	154
ДОДАТКИ.....	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія;
БА	– бронхіальна астма;
ВРЗ	– висока роздільна здатність;
ДЕхо-КГ	– доплерехокардіографія;
ЕКГ	– електрокардіограма;
ЖЄЛ	– життєва ємність легень;
ІМТ	– індекс маси тіла;
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм;
КДР	– кінцевий діастолічний розмір;
КСО	– кінцевий систолічний об'єм;
КСР	– кінцевий систолічний розмір;
КТ	– комп'ютерна томографія;
ЛА	– легенева артерія;
ЛГ	– легенева гіпертензія;
ЛП	– ліве передсердя;
ЛШ	– лівий шлуночок;
мм рт. ст.	– міліметр ртутного стовпчика;
МОШ ₂₅	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25 % ФЖЄЛ;
МОШ ₅₀	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50 % ФЖЄЛ;
МОШ ₇₅	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75 % ФЖЄЛ;
МШП	– міжшлуночкова перетинка;
належн.	– належна величина;
НПВ	– нижня порожниста вена;
ОГП	– органи грудної порожнини;
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ПЗР	– передньо-задній розмір;
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція;
ПП	– праве передсердя;

ПШ	– правий шлуночок;
СН	– серцева недостатність;
ССС	– серцево-судинна система;
СТЛА	– середній тиск легеневої артерії;
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії;
ТР	– трикуспідальна регургітація;
ФВ	– фракція викиду;
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень;
ЧДР	– частота дихальних рухів;
ЧСС	– частота серцевих скорочень;
6-ХТХ	– тест 6-хвилинної ходьби;
А	– максимальна швидкість потоку під час передсердної систоли;
DecT	– deceleration time (час сповільнення раннього діастолічного наповнення);
DL _{CO}	– diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (дифузійна здатність легень по монооксиду вуглецю);
Е	– час раннього діастолічного наповнення
IVRT	– isovolumetric relaxation time (час ізовольюмічного розслаблення);
K _{CO}	– коефіцієнт швидкості, з якою CO транспортується через альвеоло-капілярну мембрану легень;
mMRC	– The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (модифікована шкала задишки Британської медичної дослідницької ради);
NT-proBNP	– N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду);
Raw	– airway resistance (опір дихальних шляхів);
RV	– residual volume (залишковий об'єм);
SP-A	– surfactant protein A (сурфактантний протеїн А);
SpO ₂	– сатурація кисню;
sRaw	– specific airway resistance (питомий опір дихальних шляхів);

TLC – total lung capacity (загальна ємність легень);
Va – alveolare volume (альвеолярний об'єм);

ВСТУП

Актуальність теми. Поява нової коронавірусної хвороби (COVID-19) у грудні 2019 року викликала глобальну пандемію та спричинила значні виклики для системи охорони здоров'я. Втім, після закінчення гострого періоду хвороби (зазвичай через 4 тижні) у більшості половини хворих зберігаються стійкі клінічні симптоми, які обмежують їх як повсякденну, так і професійну діяльність [1–5].

Одним з найпоширеніших симптомів в підгострому періоді COVID-19 (з 4 по 12 тижень від появи перших симптомів) є задишка, виразність якої може коливатися від легкого до важкого ступеня [2, 6–9], що може свідчити про різні механізми її виникнення.

Основним ускладненням, яке було викликане первинними варіантами коронавірусу SARS-CoV-2, в гострому періоді хвороби була пневмонія [10–17], тому обґрунтованим є початок пошуку механізмів розвитку задишки в підгострому періоді COVID-19 з діагностики функціонального стану легень.

Хоча вже є окремі дослідження присвячені вивченню параметрів зовнішнього дихання, втім отримані дані мають суттєві коливання, що можливо пов'язано із включенням у дослідження пацієнтів із супутньою коморбідною патологією дихальної системи [18–28].

На сьогодні залишається невизначеним стан сурфактантної системи легень в підгострому періоді COVID-19. Відомо, що вірусна інвазія SARS-CoV-2 може викликати руйнування альвеолоцитів II типу та вивільнення у кров сурфактантних білків, в тому числі сурфактантного протеїну А (SP-A) [29–32]. Оцінка стану сурфактантної системи, за допомогою маркеру SP-A, може допомогти значно розширити розуміння механізму задишки в підгострому періоді COVID-19 та дозволить покращити результати ведення таких пацієнтів.

На теперішній час вже загально визнано, що COVID-19 є мультисистемною хворобою, яка супроводжується багатьма ускладненнями [34–36]. Повідомляється, що серцево-судинна система (ССС) також зазнає значного впливу [37, 38], а тому не виключно, що задишка у хворих в підгострому періоді хвороби, може бути наслідком серцевої дисфункції.

У ряді наукових праць, присвячених вивченню ехокардіографічних даних у пацієнтів в підгострому періоді COVID-19, реєструються незначні зміни параметрів, тоді як в інших – достатньо суттєві клінічні зміни, включно зі зниженням систолічної функції шлуночків серця [39–42].

Одним із найбільш розповсюдженим серцево-судинним ускладненням в підгострому періоді COVID-19 є легенева гіпертензія (ЛГ). Враховуючи світові дані щодо частих тромботичних ускладнень при цій хворобі, цей факт є достатньо очевидним, проте в окремих дослідженнях наявність ЛГ реєстрували за відсутності ознак тромбозу [43–47].

Особливу увагу відводиться діагностиці серцевих порушень у хворих в підгострому періоді COVID-19, шляхом використання лабораторних методів, зокрема вимірювання рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). За даними окремих досліджень він може бути суттєво вищим у цей період хвороби, порівняно зі здоровими особами, втім, немає даних, які б враховували тяжкість перенесеного гострого COVID-19 [48].

Отже, визначення стану ССС в підгострому періоді COVID-19 ще потребує проведення додаткових досліджень, а тому виникає питання щодо впливу кардіальних порушень на формування задишки в цьому періоді хвороби.

Таким чином, на теперішній час залишається велика кількість невирішених питань, пов'язаних із механізмами формування задишки в підгострому періоді COVID-19, враховуючи можливу респіраторну та кардіальну дисфункції, а також питання щодо принципів ведення цієї когорти хворих, з урахуванням перенесеного гострого періоду хвороби.

Усе вищезазначене й обґрунтовує актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом спільної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини 1 та кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету на тему: «Клінічні, морфологічні та молекулярно-генетичні підходи у діагностиці та лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) та її ускладнень, оцінка ризиків прогресування та вивчення особливостей постморбідної реабілітації хворих: мультисистемний аналіз», державний реєстраційний № 0120U105652.

Мета дослідження: розробити алгоритм ведення хворих із задишкою в підгострому періоді коронавірусної хвороби (COVID-19), що розвинулася внаслідок ураження дихальної та/або серцево-судинної системи, з урахуванням тяжкості перебігу гострого періоду хвороби та удосконалити респіраторний менеджмент хворих.

Задачі дослідження:

1) Визначити характер та ступінь виразності задишки в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби та оцінити толерантність пацієнтів до фізичного навантаження.

2) Встановити типи й визначити структуру вентиляційних порушень (за даними спірометрії/спірографії, бодіплетизмографії) та розробити принципи медичної реабілітації у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19.

3) Визначити діагностичну значущість бодіплетизмографії для діагностики й верифікації вентиляційних порушень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 та впровадити його в практику охорони здоров'я.

4) Оцінити дифузійну здатність легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби.

5) Оцінити роль та стан сурфактантної системи (за сироватковим рівнем SP-A) у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби.

6) Оцінити стан ССС у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перебігу хвороби.

7) Визначити динаміку наявності й виразності задишки у хворих через 12 тижнів від появи перших симптомів COVID-19.

8) Встановити основні причини задишки в підгострому періоді COVID-19 та розробити алгоритм ведення пацієнтів залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби.

Об'єкт дослідження: хворі із задишкою в підгострому періоді COVID-19.

Предмет дослідження: виразність задишки, толерантність до фізичного навантаження, показники вентиляційної функції легень та дифузійної здатності легень, електро- та ехокардіографічні дані, діагностична значущість маркера стану сурфактантної системи та серцевої недостатності (СН) у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду захворювання.

Методи дослідження: клінічні та анамнестичні дані (збір скарг, аналіз анамнестичних даних щодо клінічного діагнозу COVID-19); загальноклінічні лабораторні методи; бальна оцінка виразності задишки за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (*англ.* – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)) та модифікованою шкалою Борга; 6-хвилинний тест з ходьбою (6-ХТХ); оцінка функції зовнішнього дихання (спірометрія, дифузійна здатність легень, бодіплетизмографія) з функціональною пробою на бронходилататори; визначення сироваткового рівня SP-A як маркера стану сурфактантної системи; інструментальні методи досліджень (пульсоксиметрія, комп'ютерна томографія (КТ) високої роздільної здатності (ВРЗ) органів черевної порожнини (ОГП), електрокардіографія (ЕКГ), доплерехокардіографія (ДЕхо-КГ)); визначення

рівня N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) як маркера СН; засоби телекомунікації для оцінки наявності й виразності задишки через 12 тижнів від появи перших симптомів COVID-19; статистичні методи.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше були визначені типи вентиляційних порушень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за відсутності коморбідної патології дихальної системи та залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду коронавірусної хвороби.

Вперше був визначений механізм порушення дифузійної здатності легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше була доведена діагностична значущість сироваткового рівня SP-A для оцінки стану сурфактантної системи у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19.

Вперше був визначений взаємозв'язок сироваткового рівня SP-A зі зниженою дифузійною здатністю легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше був визначений внесок патологічних змін з боку ССС у формування задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 за відсутності тяжкої серцево-судинної патології в анамнезі залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше доведена діагностична значущість маркера NT-proBNP для визначення кардіальної дисфункції у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за відсутності тяжкої серцево-судинної патології в анамнезі залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше були визначені основні патологічні механізми задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 внаслідок ураження дихальної та/або ССС залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

Вперше розроблений алгоритм надання медичної допомоги хворим із задишкою в підгострому періоді COVID-19.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

Розроблений алгоритм ведення хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, що розвинулася внаслідок ураження дихальної та/або серцево-судинної систем, з урахуванням тяжкості перебігу гострого періоду хвороби та запропонований респіраторний менеджмент хворих.

Нові положення дисертації були впроваджені в науково-педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету та на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету.

Нові практичні положення дисертації впроваджено у лікувальному процесі консультативно-діагностичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, терапевтичного експертно-реабілітаційного відділення Державної установи «Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України» та відділенні пульмонології Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Мета роботи та основні напрями її розкриття були сформульовані разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Л.І. Конопкіною. Самостійно проведений літературний огляд сучасних вітчизняних та зарубіжних джерел, за результатами якого були обрані основні напрями роботи. Автором особисто проводились відбір та курація хворих, виконання запланованих функціональних досліджень, оцінка даних за шкалами, забір клінічного матеріалу. Дослідження крові проводились на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії», м. Дніпро. Самостійно проведений аналіз, статистична обробка отриманих результатів, опубліковані результати, що

забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я і навчальний процес медичних ЗВО, написані всі розділи дисертаційної роботи, разом з науковим керівником сформульовані висновки й практичні рекомендації.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на щорічних з'їздах з мікробіології та інфекційних захворювань ЕССМІД (м. Лісабон, 2022, м. Копенгаген, 2023), Європейського Респіраторного Товариства (он-лайн, 2021, м. Барселона, 2022), Асоціації медсестер із серцево-судинних захворювань та суміжних професій (ACNAP) від Європейського товариства кардіологів (м. Мадрид, 2022), у рамках «5th international conference on COVID-19 studies» (м. Анкара, 2021), на XXIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2022), у рамках науково-практичних конференцій «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2022, 2023, 2024 р.р.), «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2021, 2022, 2023 р.р.), «Дніпро профі» (м. Дніпро, 2021, 2023 р.р.), на Всеукраїнській науково-практичній конференції з сімейної медицини «Від науки до практики» (м. Дніпро, 2021 р.), на XI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2021 р.), на Всеукраїнській науково-практичній конференції із міжнародною участю «DniproAllergoSummit» (м. Дніпро, 2021 р.), на науково-практичній конференції «COVID-школа 2022» (м. Дніпро, 2022 р.), на VI науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 2024 р.), на IX міжнародна наукова конференція «Innovative scientific research» (м. Торонто, 2024 р.).

Автором отримані наступні зарубіжні гранти:

1) тревел-грант для молодих вчених від Європейського респіраторного товариства для участі у Щорічному Конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Барселона, Іспанія, 2022);

2) грант від Європейського респіраторного товариства для участі у міжнародному стажуванні «Postgraduate Week» від Європейського респіраторного товариства (он-лайн, 2022);

3) грант Американсько-Австрійського фонду для міжнародного стажування під керівництвом “Open Medical Institute” за спеціальністю «пульмонологія» (м. Зальцбург, Австрія, 2023);

4) Förderverein грант для участі у 34-му Європейському Конгресі з клінічної мікробіології, антимікробної і хіміотерапії (м. Копенгаген, Данія, 2023);

5) грант від Європейського респіраторного товариства для участі науковому семінарі «Sleep apnea and its consequences: from animal models to precision medicine») (м. Лісабон, Португалія, 2024).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 195 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, семи розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури, що містить 164 посилань. Робота ілюстрована 21 таблицями та 22 рисунками.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 20 наукових праць, серед яких 6 статей, у тому числі 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття – у фаховому виданні, індексованому у всесвітній базі даних SCOPUS, та 1 стаття – у матеріалах науково-практичної конференції; 14 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

РОЗДІЛ 1
ЗАДИШКА У ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ (COVID-19):
МЕТОДИ ОЦІНЮВАННЯ, ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ
ДИСФУНКЦІЇ ДИХАЛЬНОЇ Й СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ
(огляд літератури)

1.1. Задишка та методи її оцінювання у хворих на COVID-19

Захворюваність на COVID-19 викликало велике навантаження на світову систему охорони здоров'я, втім, неочікуваним для медичної спільноти виявилось те, що, незважаючи на закінчення гострого періоду цієї хвороби, у багатьох хворих залишається певна клінічна симптоматика [1–5].

За даними мета-аналізу Т. Nasserie та співавт. [49], серед 9751 учасників, більшість яких раніше були госпіталізовані, середній відсоток осіб, які мали принаймні один стійкий симптом, склав 72,5% (міжквартильний діапазон [IQR], 55,0%-80,0%). У зв'язку з цим у Міжнародний класифікатор хвороб 10-го перегляду була внесена нова рубрика під назвою U09 «Стан після COVID-19» [50], а науковці всього світу почали розробку рекомендацій щодо ведення хворих після завершення гострого періоду COVID-19 [51, 52, 53].

COVID-19 – це зовсім нова хвороба (Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила про перші випадки захворювання у китайському місті Ухань в грудні 2019 року [54]), тому наразі ще не розроблені уніфіковані класифікаційні назви періодів після завершення гострого періоду хвороби. У літературі зустрічаються різні назви цього стану: «*post-COVID-19 syndrome*», «*post-acute sequelae of COVID-19*», «*chronic COVID syndrome*», «*post-COVID-19*», «*post-COVID-19 conditions*» [52, 53, 55].

Національним інститутом охорони здоров'я та передового досвіду [53] Великобританії у 2021 році була запропонована наступна класифікація періодів захворювання COVID-19: гострий (від появи перших симптомів до 4

тижнів), післягострий (після 4 тижнів хвороби) періоди. Останній також поділяється на підгострий (триває з 4 по 12 тиждів хвороби) та хронічний (з 12 тижня по 6 місяців) періоди. Окремо виділяють категорію хворих із тривалістю симптомів понад 6 місяців, у літературі цей стан має назву «long COVID-19» або «далекобійники» [55].

За літературними даними в підгострому періоді COVID-19 одним із найпоширеніших симптомів є задишка. За даними різних досліджень відсоток прояву варіює від 29,0 до 74,3% хворих [2, 6–10].

Задишка є комплексним симптомом, який характеризується відчуттям ускладненого, неповного дихання, що може виникати як у спокійному стані, так і при фізичних навантаженнях. Характер та виразність задишки можуть значно варіюватися залежно від патологічного процесу, що лежить в його основі, а також від загального стану пацієнта та інших факторів, що впливають на цей симптом. Задишка може суттєво впливати на якість життя пацієнта, обмежуючи його щоденну активність та викликаючи значний фізичний та моральний дискомфорт [56, 57, 58].

Американське торакальне товариство у 1991 році запропонувало збірне поняття задишки, яке об'єднувало поведінкові та фізіологічні прояви цього симптому із описом сенсорних відчуттів пацієнта: *«Задишка – це термін, який використовується для характеристики суб'єктивного відчуття дихального дискомфорту, яке складається з якісно відмінних відчуттів, які різняться за своєю інтенсивністю. Цей досвід є результатом взаємодії багатьох фізіологічних, психологічних, соціальних факторів і факторів навколишнього середовища та може викликати вторинні фізіологічні та поведінкові реакції (переклад з англ. мови мій. – О.О.)»* [57].

На відміну від інших симптомів, таких як біль, який може бути локалізованим і конкретизованим, задишка є більш суб'єктивним та складним для опису. Хворі можуть використовувати різні словесні формулювання для опису свого стану, включаючи "утруднене дихання", "дискомфорт під час дихання", "відчуття, що повітря не до кінця заповнює легені" або "відчуття

тяжкості у грудях". Тому важливо мати об'єктивні інструменти для оцінки задишки, які дозволяють перетворити суб'єктивний досвід на кількісну характеристику.

У медичній практиці для оцінки задишки використовуються різні формалізовані шкали та опитувальники. Одними з найпоширеніших є: модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради (*англ.* – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)) [59, 60], модифікована шкала Борга (*англ.* – Modified Borg scale) [61], Опитувальник хронічних респіраторних захворювань (*англ.* – Chronic Respiratory Disease Questionnaire) [62], Опитувальник задишки Університету Каліфорнії в Сан-Дієго (*англ.* – University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire) [63], Опитувальник легеневого функціонального статусу та задишки (*англ.* – Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire) [64].

Враховуючи той факт, що у підгострому періоді COVID-19 пацієнти ще можуть відчувати значний дискомфорт та погане самопочуття, перевагою для лікаря серед різноманітних шкал оцінки задишки буде її швидкість, простота та надійність. Усіма цими якостями наділені дві шкали: mMRC та Модифікована шкала Борга [60, 61].

Шкала задишки mMRC є простим інструментом для оцінки ступеня виразності задишки у пацієнтів. Шкала охоплює діапазон від 0 до 4 балів, де вищий бал відповідає більш виразній задишці. Хворих просять оцінити рівень фізичної активності, який викликає у них задишку, та при наступних візитах проводять повторну оцінку, для об'єктивного визначення збільшення чи зменшення цього рівня. [59, 60].

Модифікована шкала Борга може використовуватися для оцінки ступеня виразності задишки як в спокої, так і після фізичного навантаження. Пацієнтам легко оцінити задишку за допомогою 10-бальної шкали та спрощує оцінку терпимості фізичного навантаження. Крім того, модифікована шкала Борга є широко використовуваною та добре

дослідженою, а тому може використовуватися для оцінки ступеня виразності задишки у пацієнтів з різними захворюваннями як дихальної, так і ССС [61].

Таким чином, обрані шкали задишки є важливими інструментами для клінічного спостереження пацієнтів в підгострому періоді COVID-19, оскільки вони забезпечують об'єктивну оцінку симптомів, що є важливим для ефективного управління їхнім станом, плануванням подальшого лікування та динамічного спостереження.

У літературі повідомляється, що після закінчення гострого періоду COVID-19, у певної категорії осіб появу або посилення задишки викликає фізичне навантаження [65–68]. В амбулаторних умовах перевірку толерантності до фізичного навантаження та більш точну оцінку виразності задишки можна проводити за допомогою контрольованого фізичного навантаження. Найбільш часто у медичній практиці використовуються: тест 6-хвилинної ходьби (6-ХТХ), велоергометрія та тредміл-тест [69, 70, 71]. За допомогою цих тестів пацієнти оцінюють свою задишку безпосередньо під час навантаження, що дозволяє провести співставність виразності задишки з кардіальними та респіраторними реакціями.

На відміну від велоергометрії та тредміл-тесту, де перевірка толерантності до фізичного навантаження проводиться за допомогою спеціального обладнання та навченого медичного персоналу, 6-ХТХ – це простий у виконанні метод, який не потребує спеціального обладнання для оцінки рівня повсякденної активності пацієнта, що є перевагою в умовах великого навантаження на систему охорони здоров'я в наслідок пандемії COVID-19. За допомогою 6-ХТХ можна не тільки оцінити виразність задишки до та після навантаження, а також, за необхідності, доповнити тест пульсоксиметрією, для визначення сатурації кисню до та після ходьби [69, 70].

Проаналізувавши літературні дані, варто зазначити, що переважна кількість досліджень, де визначалася толерантність до фізичного навантаження, стосувалася хворих, які перенесли гострий період COVID-19

більше 3 місяців тому [66, 67, 72, 73, 74], і лише поодинокі дослідження стосуються підгострого періоду хвороби [75, 76, 77].

У дослідженні A. Daher та співавт. [75] були обстежені 33 хворих через 6 тижнів після госпіталізації з приводу тяжкого COVID-19. У 26 із 33 (79%) хворих пройдена дистанція за 6-ХТХ була нижче прогнозованих значень, скоригованих за віком, а у 15 (46%) пацієнтів – нижче за нижню межу норми, скориговану за віком (медіана пройденої відстані склала 380 (QR 180–470) м), а різниця від прогнозованого значення – 138 (37–191) м). Проте, у жодного хворого не була зареєстрована десатурація після фізичного навантаження (рівень SpO₂ після фізичного навантаження склав 96 (IQR 94–98)%). Варто зауважити, що на момент обстеження тільки 11 (33,3%) хворих мали задишку, тому невідомо, чи співставні отримані дані за 6-ХТХ з даними за цим тестом у пацієнтів, які не мали задишку на момент проведення дослідження.

В іншому дослідженні M. Ferioli та співавт. [76] повідомляється, що у 80 із 100 обстежених (80,0%), через 2 місяці після перших симптомів COVID-19, пройдена дистанція була нижчою за нижню межу норми скориговано за віком, а десатурація зустрічалася у 3% хворих. Втім, не були зазначені дані, яка кількість обстежених мали задишку, та який був перебіг гострого періоду хвороби.

Дослідники A.W. Wong та співавт. [77] провели порівняльний аналіз даних 6-ХТХ серед 225 хворих залежно від тяжкості перенесеного COVID-19. Згідно з отриманими результатами, задишка була присутня лише у 39% обстежених осіб. Виявлено, що пацієнти з середньо-тяжким або тяжким перебігом гострого COVID-19 мали значно меншу пройдену дистанцію у 6-ХТХ порівняно з тими, у кого перебіг захворювання був легким (різниця становила –51 м (95% ДІ –85; –17) ($p = 0,004$) або –68 м (95% ДІ –134; –3)) ($p = 0,04$) відповідно), в той час як різниці між тяжкими та критичними хворими не було виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, на даний момент залишається відкритим питання щодо взаємозв'язку між задишкою в підгострому періоді COVID-19 та рівнем толерантності до фізичного навантаження. З урахуванням результатів аналізу літературних даних, можна зазначити, що навіть у пацієнтів із однаковим ступенем тяжкості гострого COVID-19 спостерігається різний рівень толерантності до фізичного навантаження. Це вказує на можливість існування різних патологічних механізмів впливу COVID-19, що потребує подальшого дослідження з метою розуміння механізмів розвитку задишки в контексті даного захворювання.

1.2. Задишка як наслідок дисфункції дихальної системи

На сьогоднішній день наукова спільнота продовжує досліджувати COVID-19 як хворобу, що впливає на різні системи організму, але з особливою акцентуацією впливу на дихальну систему [10, 78–87]. Це обумовлено основним механізмом передачі коронавірусу SARS-CoV-2 – повітряно-крапельним, адже при цьому епітеліальні клітини дихальних шляхів (носоглотки, трахеї, бронхів), а також альвеолярні клітини, стають головними точками атаки вірусу [87–95].

Механізми проникнення SARS-CoV-2 у клітини організму ще потребують додаткового дослідження, проте, вже відомо, що успішне вірусне інфікування клітини значною мірою залежить від взаємодії з основним рецептором – ангіотензинперетворювальним ферментом 2 типу. У дихальній системі переважна кількість цих рецепторів знаходиться на поверхні пневмоцитів II типу, що створює сприятливі умови для проникнення вірусу в ці клітини, та як наслідок розвиток пневмонії [11, 93, 96–106].

Поки у світі переважали такі варіанти коронавірусу SARS-CoV-2, як первинний або «материнський», «британський» та «дельта» основним проявом коронавірусної хвороби COVID-19 була пневмонія [10–15]. Тому

логічним є пошук причин задишки після закінчення гострого періоду починаючи з обстеження дихальної системи.

Одним із важливих інструментів при оцінці ступеня ураження легень є проведення КТ ОГП. Проте, за допомогою КТ ОГП не завжди може пояснити причину задишки після перенесеної пневмонії, асоційованої з COVID-19, так як цей метод відображає великі структурні аномалії, тоді як задишка може бути наявною при мікроструктурних змінах в легеневій паренхімі. Також КТ ОГП має свої обмеження через променеве навантаження, дороговартісність та обмеження ресурсів, що робить цей метод менш доступним для пацієнта [14, 15, 105, 106, 107].

У діагностиці причин задишки важливу роль, окрім візуалізаційних методів, відіграють функціональні методи дослідження дихальної системи, а саме визначення параметрів зовнішнього дихання [108, 109, 110]. Перевагою останніх є неінвазивність, доступність та можливість постійного динамічного моніторингу стану хворого після перенесеного COVID-19 [111, 112]. Дослідження вентиляційної та дифузійної здатності легень може розширити розуміння механізмів формування й тривалості задишки в підгострому періоді COVID-19.

У світовій практиці ми вже можемо побачити результати досліджень, присвячені вивченню вентиляційної та дифузійної функції легень, у хворих, які вижили після гострого періоду COVID-19. Але слід зазначити, що терміни проведення цих досліджень від появи перших симптомів значно варіюють: найчастіше проводяться дослідження після трьох місяців хвороби, і незначна кількість – в підгострому періоді хвороби [18–28].

Серед проаналізованих даних досліджень щодо вентиляційної функції легень в підгострому періоді COVID-19 було виявлено значне коливання результатів: рестриктивні порушення зустрічалися від 9 до 27,7% випадків, обструктивні порушення – від 4 до 25,7% випадків, а про змішані порушення у дослідженнях не повідомлялося [18, 23, 26, 27, 28]. Такі розбіжності можуть бути пов'язані з включенням у дослідження пацієнтів з попереднім

анамнезом хронічних захворювань легень (бронхіальною астмою (БА), хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) тощо), що може впливати на інтерпретацію результатів.

Рестриктивні порушення після пневмонії є очікуваним явищем, однак, нашу увагу привернули описані у літературі діагностовані обструктивні порушення, які більшою мірою відображають стан бронхіального дерева і можуть бути причиною задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19. У дослідженні S. van der Sar - van der Brugge та співавторів [27], проведеному із включенням 101 пацієнта в підгострому періоді COVID-19, було виявлено, що майже у кожного четвертого обстеженого (26 (25,7%) осіб) була наявна бронхообструкція. Проте, при детальному аналізі анамнестичних даних цих хворих, було виявлено, що тільки у 8 (30,8%) із 26 осіб бронхообструкція була, ймовірно, обумовлена саме вірусним ураженням, а не супутньою бронхолегеневою патологією.

Підтвердження ураження бронхіального дерева коронавірусом SARS-CoV-2 було отримано на основі даних аутопсійного матеріалу пацієнтів, що померли від COVID-19. Світові дослідження в більшості випадків вказують на загальну тенденцію до запальної гіперплазії та десквамації епітелію бронхіального дерева. Крім того, часто спостерігається метаплазія бронхіального епітелію, що може призвести до порушення мукоциліарного кліренсу та порушення вентиляційної функції легень у пацієнтів після COVID-19 [113–117].

Таким чином, існує ймовірність, що задишка у хворих в підгострому періоді COVID-19 може мати не тільки легеневе, але й бронхіальне походження. Цей аспект вимагає додаткових наукових досліджень через обмежену кількість наявних даних та потенційно може відкрити шлях до розробки нових методів лікування та реабілітації для пацієнтів з такими ускладненнями.

Важливим параметром вивчення функціонального стану легень – є оцінка ефективності газообміну між альвеолами та кров'ю, яке можна

дослідити за допомогою визначення дифузійної здатності легень. Вивчення параметрів дифузійної здатності легень науковцями розглядається як один із перспективних напрямків для оцінки ураження легень після COVID-19 [18, 19, 23, 24, 25, 27]. Порушення дифузійної здатності легень може відбуватись як через безпосереднє ураження альвеолярного епітелію вірусом SARS-CoV-2, так і як наслідок тромбозу в мікросудинному руслі чи фіброзу альвеолярно-капілярного апарату, що виникли внаслідок запальних процесів [118–122].

За літературними даними в підгострому періоді COVID-19 порушення дифузійної здатності легень діагностується від 44,0 до 71,7% випадків. Хоча цей вид порушень зустрічається майже завжди як найбільш часте порушення функції дихання в підгострому періоді хвороби, однак наразі немає остаточних даних щодо зв'язку з тяжкістю перенесеного гострого періоду COVID-19 [19, 23, 27, 28].

Отже, комплексний патофізіологічний підхід допомагає краще розуміти розвиток дихальної недостатності та задишки у пацієнтів з COVID-19, а також спонукає до необхідності проведення комплексної оцінки функції дихання в контексті цієї хвороби.

Важливою ланкою в патогенезі вивчення механізму задишки в підгострому періоді COVID-19 може бути оцінка стану сурфактантної системи легень. З урахуванням того, що вірусна інвазія спочатку викликає апоптоз, а потім і руйнування пневмоцитів II типу, це може вплинути на продукцію сурфактанту, оскільки він забезпечує підтримку поверхневого натягу у альвеолах, запобігаючи їх колапсу під час дихання (рис. 1.1) [123–126].

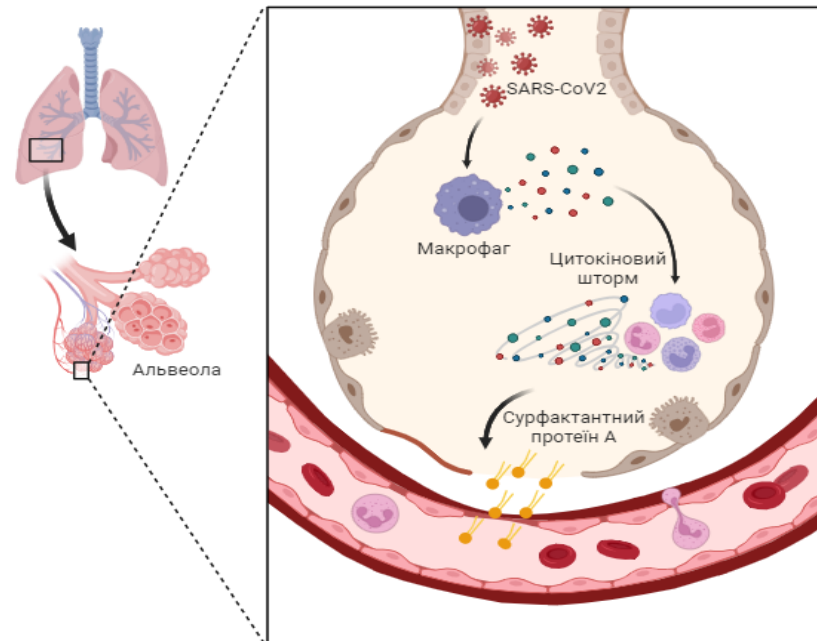


Рис. 1.1. Механізм пошкодження сурфактантного шару коронавірусом SARS-CoV2

П р и м і т к а. Створена за допомогою безкоштовної версії програми BioRender [127]

Одним із суттєвих порушень сурфактантної системи при різних респіраторних інфекціях вважається зміна продукції саме SP-A. SP-A є найбільш поширеним білком у легеневому сурфактанті, і зазвичай вважається, що він відіграє більш важливу імунорегуляторну роль, ніж інші білки сурфактанту [28, 29, 128, 129].

Аналіз літературних даних свідчить про те, що, на відміну від постковідного періоду, в гострий період COVID-19 проводилися окремі дослідження щодо визначення рівнів сурфактантних білків у крові. Так, Atsushi Saito та ін. [31] дослідили рівні SP-A в крові 46 пацієнтів з різним ступенем тяжкості пневмонії, асоційованої з COVID-19. Вони встановили, що рівні SP-A були суттєво підвищені у хворих з тяжким перебігом захворювання (площа ROC-кривої (AUC) склала 0,796, а точка відсічення — 94,9 нг/мл (чутливість — 64,0%, специфічність — 86,0%)).

Дані щодо дисфункції продукції саме SP-A підтверджуються також імуногістохімічним шляхом. Так, С. Gerosa та ін. [32] проаналізували аутопсійний матеріал чотирьох пацієнтів, які померли внаслідок гострого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого COVID-19, та виявили підвищену експресію SP-A в ущільнених масах всередині альвеолярних просторів порівняно з контрольною групою, тоді як експресія сурфактантного протеїну В не відрізнялася від експресії у контрольних зразках.

Таким чином, визначення SP-A у крові може бути потенційним маркером визначення стану сурфактантної системи в підгострому періоді COVID-19 та розкрити нові можливості для розуміння патогенезу захворювання та розробки нових методів лікування.

1.3. Задишка як наслідок дисфункції серцево-судинної системи

Коронавірусна хвороба, викликана SARS-CoV-2, представляє собою мультисистемний патологічний процес, який проявляється складною клінічною картиною [33, 34, 35, 36]. За літературними даними [37, 38, 130–135] в гострий період хвороби у частини пацієнтів реєструються ускладнення зі сторони ССС. Тому постійна задишка в підгострому періоді COVID-19, може бути результатом не тільки респіраторної дисфункції, але й маніфестацією серцево-судинних порушень.

Багато досліджень присвячено ускладненням з боку ССС під час гострого періоду COVID-19. Так, у мета-аналізі С. Torabizadeh та співавт. [131] проаналізовано дані 74 досліджень за участю 34379 пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, та показано, що загальна сукупна поширеність серцево-судинних ускладнень становила 23,5%, із них найбільш поширеними були: гостре ураження міокарда (у 19,4% випадків (95%ДІ 13,62–26,81 ($p < 0,001$))), аритмія (у 11,2%, випадків (95%ДІ 8,23–14,96), ($p < 0,001$))), СН

(у 7,6% випадків (95%ДІ 4,50–12,45), ($p < 0,001$)) та кардіоміопатія (у 2,8% випадків (95%ДІ 0,34–9,68), ($p < 0,001$)).

Усе це свідчить про можливе формування віддалених наслідків у підгострому періоді COVID-19, втім у деяких дослідженнях повідомляють про відсутність важливих серцевих порушень, тоді як в інших дослідженнях – про наявну субклінічну або клінічно значущу серцеву дисфункцію в цей період [39, 40, 41, 42].

У дослідженні T.W. Elffers та співавт. [39] засвідчені ехокардіографічні результати 116 хворих, через 6 тижнів після госпіталізації, з приводу COVID-19. Автори виявили, що діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) легкого або помірного ступеня тяжкості була майже у кожного другого хворого (у 40,4% випадків), знижена систолічна функцію лівого ЛШ – майже у кожного п'ятого хворого (у 27,4% випадків фракція викиду (ФВ) ЛШ була нижчою за 52% у чоловіків або 54% у жінок), а знижена систолічна функцію правого шлуночка (ПШ) – у кожного сьомого-восьмого хворого (у 13,7% випадків зменшилась систолічна екскурсія фіброзного кільця тристулкового клапана (TAPSE) менше 17 мм). Між пацієнтами після тяжкого та критичного гострого COVID-19 достовірної різниці у частоті виявлених вище зазначених порушень виявлено не було ($p > 0,05$). Варто зазначити, що у цьому дослідженні обстежені хворі мали клінічно значущий кардіологічний анамнез до COVID-19, що не виключено могло вплинути на результати обстежень.

У когортному проспективному дослідженні R. Hamdy та співавт. [41] ехокардіографічні дані 60 хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, без клінічно значущого кардіологічного анамнезу до хвороби, порівнювали з контрольною групою практично здорових осіб. У пацієнтів основної групи були виявлені зміни тільки у лівих відділах серця, порівняно з контрольною групою: дилатація лівого передсердя (ЛП) (передньо-задній розмір (ПЗР) становив $30,3 \pm 3,1$ проти $24,2 \pm 3,9$ мм відповідно ($p < 0,001$)) та діастолічна дисфункція ЛШ (співвідношення швидкостей діастолічного

поток через мітральний клапан (МК) та швидкості ранньо-діастолічного руху мітрального кільця становило $9,6 \pm 2,8$ проти $5,9 \pm 1,3$ відповідно ($p < 0,001$)).

Одним із серцево-судинним ускладнень COVID-19, яке може спричиняти задишку у хворих у після гострому періоді захворювання може бути ЛГ. Відповідно до літературних даних [43, 44, 136, 137], частота виникнення цієї патології варіюється від 13 до 70% випадків. Механізм підвищеного тиску в легеневих артеріях (ЛА) включає кілька аспектів, в тому числі пряме ураження ендотелію судин коронавірусом SARS-CoV-2, розвиток тромботичних та гіпоксичних ускладнень, а також компенсаторну реакцію на ураження легеневої паренхіми [43, 45, 46, 47, 138].

Особливу увагу відводиться виявленню серцевої дисфункції у пацієнтів після гострого COVID-19 шляхом використання лабораторних методів, зокрема вимірювання рівня NT-proBNP. В підгострому періоді захворювання було проведено деякі дослідження в цьому напрямку. Наприклад, дослідники E. Saricam із співавт. [48] виявили, що хворі, які скаржилися на такі симптоми, як серцебиття та втомлюваність під час фізичного навантаження, мали значно вищі рівні NT-proBNP порівняно з безсимптомними хворими ($132,30 \pm 35,15$ проти $76,86 \pm 16,79$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$)).

Таким чином, пацієнтів в підгострому періоді захворювання, спостерігається значна варіабельність результатів ехокардіографічних і лабораторних досліджень. Це свідчить про необхідність подальшого дослідження стану серцево-судинної системи у цій категорії пацієнтів. Аналіз цих даних вказує на можливі серцево-судинні ускладнення, які потребують уваги та спеціалізованого підходу у кардіологічному аспекті обстеження та лікування. Такий підхід сприятиме кращому розумінню взаємозв'язку між респіраторною та серцево-судинною патологією під час перебігу COVID-19 і сприятиме розробці ефективних стратегій лікування та реабілітації цих хворих.

Підсумовуючи аналіз літературних даних, необхідно зазначити, що проблема задишки в підгострому періоді COVID-19 є важливою і актуальною, адже немає сумнівів у негативному впливі цього симптому на стан здоров'я хворих. До цього часу залишається велика кількість невирішених питань, пов'язаних з діагностикою можливих причин розвитку задишки при захворюванні COVID-19.

Хоча вчені всього світу вже почали діагностичний пошук причин задишки в підгострому періоді COVID-19, проте, частота виявлених як респіраторних, так і кардіальних порушень може коливатися від мінімальних до майже максимальних цифр. Це пов'язано із включенням до дизайну досліджень хворих із обтяженим анамнезом щодо дихальної чи кардіальної патології, різною симптоматикою та різною тяжкістю гострого періоду.

Під час літературного пошуку нами не було знайдено інформації щодо можливого поєднання респіраторних та кардіологічних порушень у хворих із задишкою в підгострому COVID-19, втім, враховуючи мультисистемність цієї хвороби, ймовірно, варто розробити комплексний підхід до ведення пацієнтів в цьому періоді захворювання.

Відповідно до вищенаведеного, нами були поставлені задачі визначити виразність задишки в підгострому періоді COVID-19, залежно від тяжкості гострого періоду хвороби, вивчити можливі механізми її формування за допомогою оцінки функціональний стану дихальної та серцево-судинної систем та дослідженню лабораторних маркерів (SP-A та NT-proBNP) та розробити алгоритм надання медичної допомоги хворим із задишкою в підгострому періоді COVID-19, що розвинулася внаслідок ураження дихальної та/або серцево-судинної системи, з урахуванням тяжкості перебігу хвороби.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

Дудля АГ, Саніна НА, Щудро ОО. Постковідний синдром. В: Теврдохліб ІВ, Бондаренко НС, редактори. Новини і перспективи медичної науки: збірник матеріалів ХХІІ конференції студентів та молодих учених. Дніпро; 2022, с. 69-73.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження було виконане упродовж 2021–2023 рр. і проходило в три етапи (рис. 2.1).

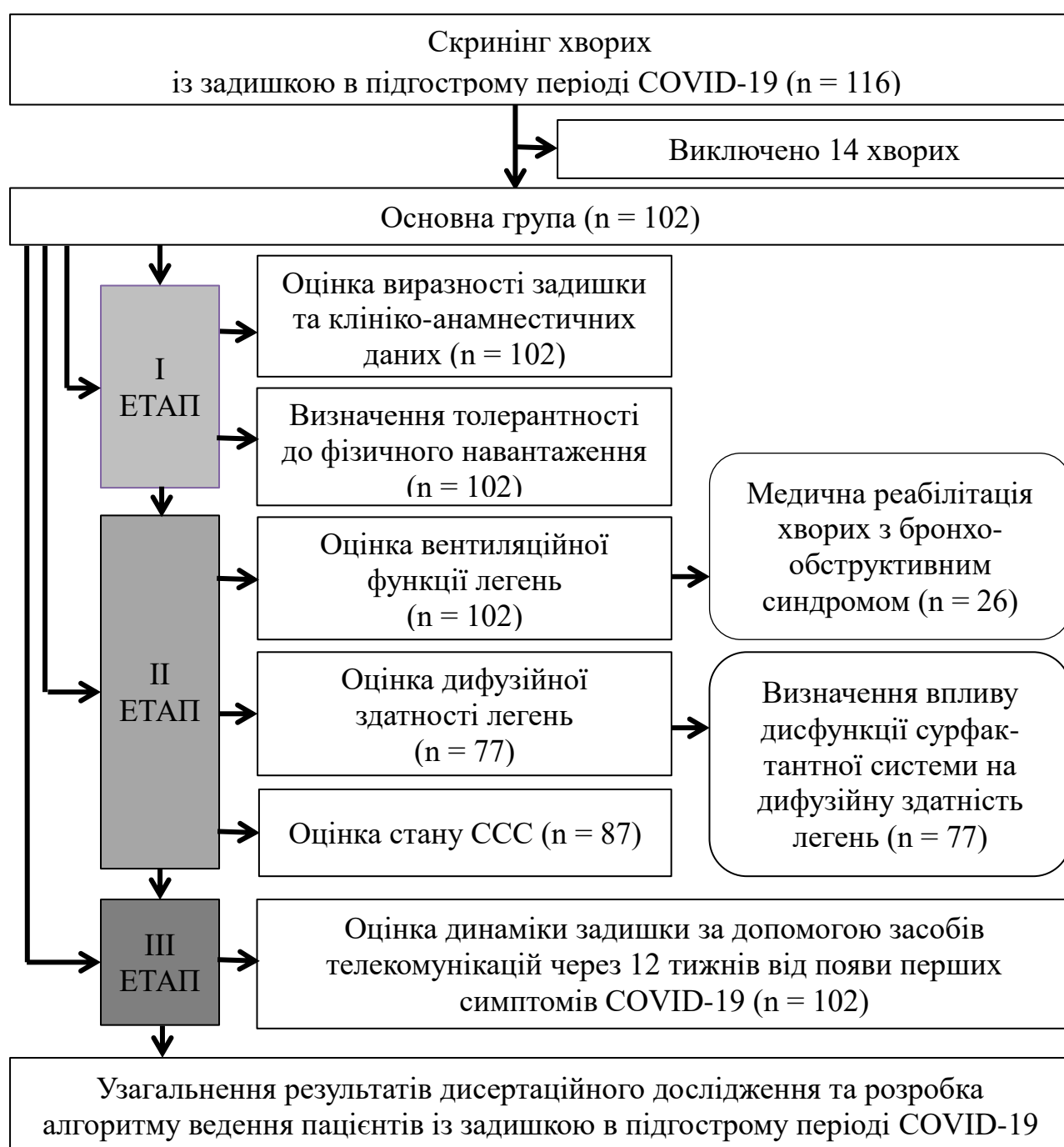


Рис. 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

Згідно з представленим дизайном дисертаційне дослідження проходило у декількох напрямках:

1) діагностичний напрям: а) оцінка виразності задишки та клініко-анамнестичних даних хворих в підгострому періоді COVID-19; б) визначення толерантності до фізичного навантаження у хворих в підгострому періоді COVID-19; в) оцінка вентиляційної функції легень у хворих в підгострому періоді COVID-19; г) оцінка дифузійної здатності легень у хворих в підгострому періоді COVID-19; д) оцінка стану ССС у хворих в підгострому періоді COVID-19; е) оцінка динаміки задишки за допомогою засобів телекомунікацій через 12 тижнів від появи перших симптомів COVID-19;

2) лікувальний напрям: а) оцінка ефективності та безпечності призначення комбінованого бронходилататори короткої дії у хворих із задишкою, внаслідок бронхообструкції; б) обґрунтування призначення препаратів сурфактанту у хворих в підгострому періоді COVID-19, у яких задишка викликана зниженою дифузійною здатністю легень та які мають високий рівень SP-A.

Обстеження та спостереження хворих проводилися на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, яка розташована на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, м. Дніпро.

2.2. Розрахунок обсягу вибірки

Для визначення репрезентативності вибіркової сукупності нами був проведений розрахунок необхідної кількості спостережень за формулою У. Кохрена для відносних величин [139]:

$$n = \frac{N \times t^2 \times p \times q}{N \times \Delta^2 + t^2 \times p \times q}, \text{ де}$$

n – необхідна кількість спостережень;

N – розмір генеральної сукупності;

Δ – максимальна помилка спостереження;

t – довірчий коефіцієнт, гарантуючий, що помилка, яка допускається, не буде більше Δ для ймовірності безпомилкового прогнозу ($p = 0,95$ при $t = 1,96$);

p – відносний показник, що вивчається;

q – альтернативна величина, зворотна до p .

За даними оперативної інформації про поширення та профілактику COVID-19 Міністерства охорони здоров'я України від 22 лютого 2022 року загальна кількість хворих на COVID-19 в Україні за весь час від початку пандемії склала 4 809 624 осіб, із них летальних випадків – 105 505 осіб [140]. Отже, розрахункова кількість осіб, які вижили, після перенесеного COVID-19, склала 4 704 119 осіб. За даними світових мета-аналізів поширеність задишки у підгострому періоді коливається від 26 до 50%, тому розрахункова середня частота для української популяції становить 38% (1 787 565 осіб), що є розміром генеральної сукупності (N).

Відомо, що при COVID-19 найчастіше вражається дихальна система, а тому логічно, що у підгострому періоді COVID-19 основний механізм задишки буде пов'язаний з ураженням саме дихальної системи. Втім, за літературними даними [38, 39, 40] задишка може бути обумовлена також ураженням і ССС. За даними трьох мета-аналізів [141, 142, 143] частота виявлення різних серцево-судинних ускладнень у хворих після гострого періоду COVID-19 коливається від 1 до 51 %, і тому нами була взята середня величина – 26 %. Це значення використовується для розрахунку необхідного мінімального розміру вибірки.

Використовуючи значення змінних ($p = 26\%$; $q = 100 - 26 = 74\%$), $t = 1,96$ (при довірчій імовірності $p = 0,95$), $\Delta = 10\%$, був проведений розрахунок необхідного мінімального розміру вибірки:

$$n = \frac{1\,787\,565 \times 1,96^2 \times 26 \times 74}{1\,787\,565 \times 10^2 + 1,96^2 \times 26 \times 74} = 73,9 \approx 74 \text{ (особи).}$$

Отже, мінімальний розмір вибірки повинен складати 74 особи.

За допомогою модуля «Аналіз потужності» програми «Statistica» була простежена залежність між потужністю дослідження та розміром вибірки. Оптимальною вважається потужність дослідження, що становить 80% (0,8) при $p = 26\%$ (0,26). Розрахунки обсягу вибірки за процедурою «одна пропорція, Z, критерій χ^2 » показали, що при умові, коли кількість спостережень у вибірковій сукупності складає 74, отримана нами потужність становить 93,4% (0,934) (рис. 2.2), а реальний рівень значущості цього критерію (похибки 1 роду) α складає 0,01 (рис. 2.3).

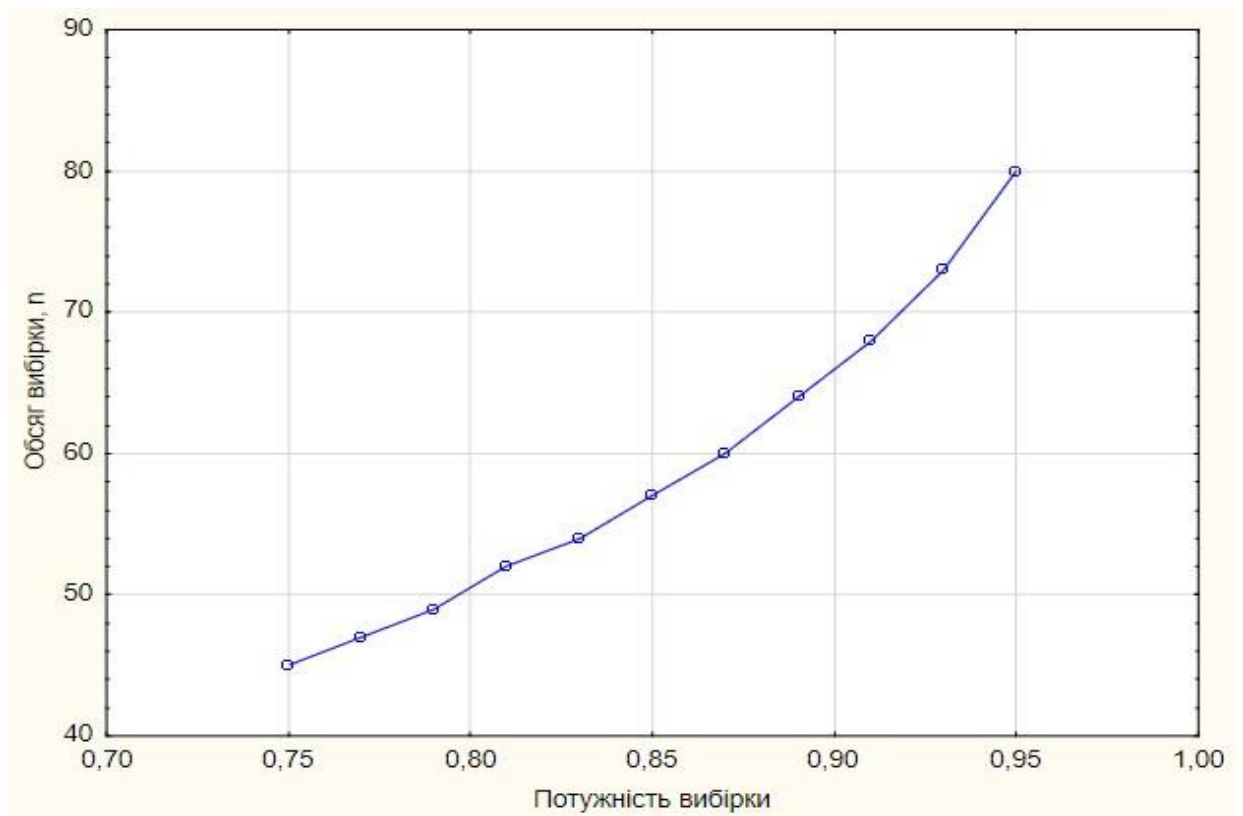


Рис. 2.2. Зв'язок між обсягом вибірки та її потужністю

Для досягнення кращої потужності при 0,95 (допустимий рівень цього показника становить 0,8) обсяг вибірки повинен складати 80 спостережень (рис. 2.2). Рекомендований граничний рівень помилки I роду ($\alpha=0,05$) спостерігається при обсязі вибірки, що становить 51 особу (рис. 2.3).

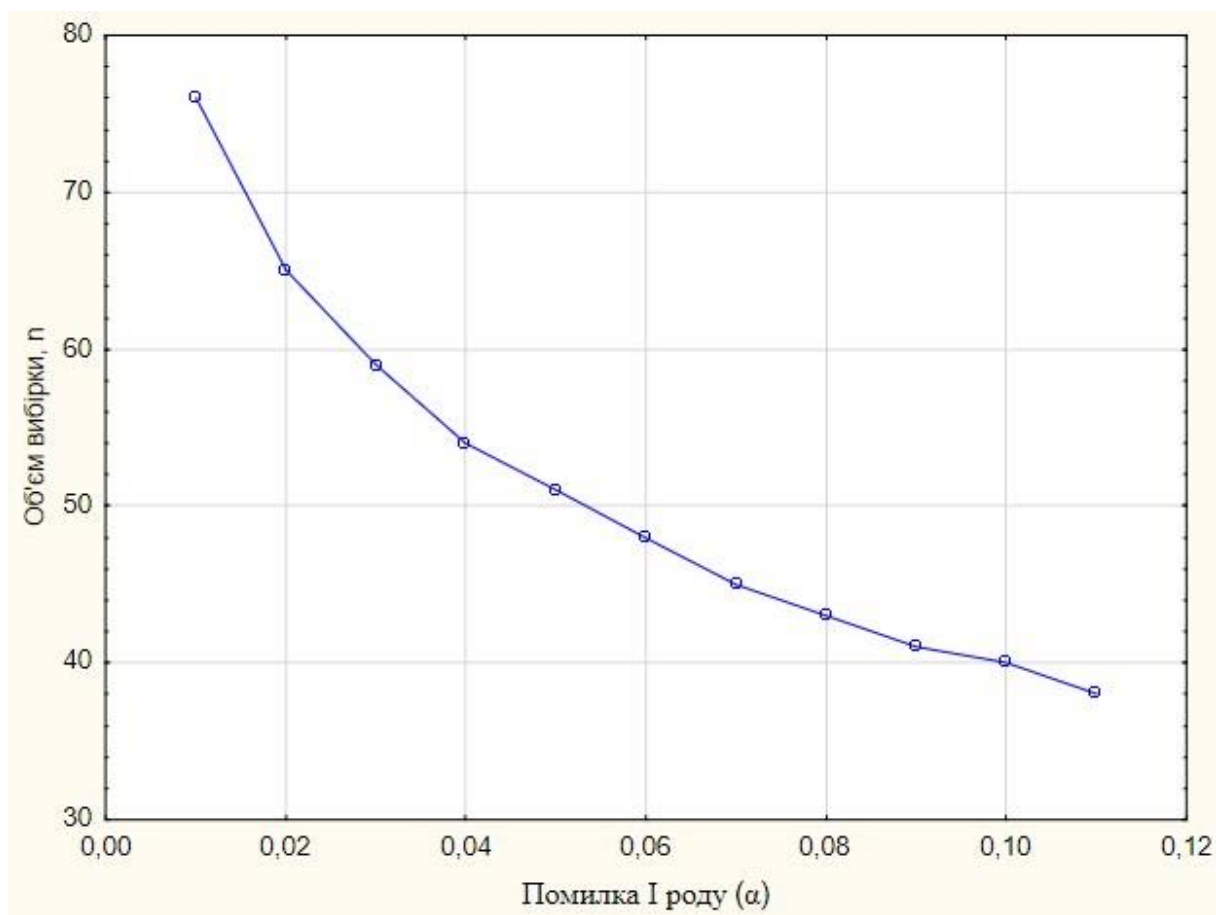


Рис. 2.3 Зв'язок між обсягом вибірки та рівнем помилки I роду (α)

Таким чином, мінімальна кількість хворих для запланованого нами дисертаційного дослідження повинна становити 51, а максимальна потужність буде досягтися при обсягу вибірки понад 80 пацієнтів. Тому відібраних нами 102 пацієнта, що увійшло до основної групи, складають високо репрезентативну за обсягом групу.

2.3. Загальна характеристика хворих та груп обстежених

Проведено скринінг 116 хворих із задишкою (середній вік – 58 (50; 62) років, чоловіків – 56 (48,3%), жінок – 60 (51,7%)), які у квітні – листопаді 2021 року перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19.

Відомо, що з початку пандемії коронавірус SARS-CoV-2 проходив ряд мутацій, тому за літературними даними, на території України циркулювали різні варіанти вірусу, що викликали хвилі захворювання з різними клінічними проявами, різним розподілом хворих за ступенем тяжкості та різними наслідками. Оскільки дисертаційне дослідження було виконане з квітня по листопад 2021 року, усі обстежені нами хворі мали або так званий «британський» варіант COVID-19, що, за епідеміологічними даними циркулював навесні та влітку 2021 року [144] (48 (41,4%) осіб), або варіант «дельта», що циркулював восени 2021 року [145] (68 (58,6%) осіб).

Обстежені нами хворі підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією (у редакції від 10.2013 р., прийнятою на 64-й Генеральній асамблеї, Форталеза, Бразилія).

Хворі були обстежені на 49 (44; 59) добу від появи перших симптомів COVID-19, яка була підтверджена тестуванням на ураження коронавірусом SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) при заборі слизу з дихальних шляхів.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були:

- вік понад 18 років;
- наявність задишки;
- понад 4 тижні від появи перших симптомів COVID-19;
- лабораторно підтверджений діагноз COVID-19 (ПЛР-тест);
- клініко-рентгенологічно підтверджений діагноз перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії;

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були:

- декомпенсація з приводу будь-якої супутньої патології;
- інфаркт міокарда, інсульт в анамнезі та/або в гострому періоді COVID-19;
- гіпертонічна хвороба III стадії;
- стенокардія напруги в анамнезі;
- клінічно значущі порушення серцевого ритму та провідності в анамнезі;
- хронічна СН стадій C та D;
- тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) в анамнезі та/або в гострому періоді COVID-19;
- наявність хронічних захворювань дихальної системи в анамнезі (БА, ХОЗЛ, ідіопатичний легеневий фіброз, муковісцидоз тощо);
- онкологічне захворювання;
- анемія в анамнезі;
- ожиріння 2 та 3 ступеня;
- зловживання алкоголем та/або наркотичними препаратами;
- наявність ВІЛ-інфекції.

З урахування вище зазначених критеріїв із подальшого дослідження було виключено 14 осіб (2 хворих – із постінфарктним кардіосклерозом, 2 хворих – із фібриляцією передсердь, 5 хворих – із хронічною СН стадії C, 1 хворого – із анемією, 3 хворих – із БА та 1 хворого – із ХОЗЛ), у яких задишка була обумовлена патологією, що виникла до COVID-19.

Таким чином, до подальшого дослідження було відібрано 102 хворих, які в підгострому періоді COVID-19, скаржилися на задишку, не пов'язану з попередньо встановленою патологією. Середній вік обстежених становив 58 (50; 62) років, розподіл за статтю був рівномірним (чоловіків – 49 (48,0%), жінок – 53 (52,0%).

Верифікація діагнозу COVID-19 та визначення тяжкості перебігу захворювання в гострій період проводилися згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколу «Надання медичної

допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 02.04.2020 р. №762 [146]. Тяжкий перебіг хвороби діагностували за наявності одного або більше з наступних критеріїв: частота дихальних рухів (ЧДР) – 30 і більше за хвилину; SpO₂ – 92% і менше; наявність інфільтративних змін у легенях, що займають понад 50% легеневого поля. Критичний перебіг захворювання діагностували за наявності одного або більше з наступних критеріїв: гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, змінена свідомість, поліорганна недостатність. За відсутності вище зазначених критеріїв, характерних для важкого або критичного перебігу, але за наявності задишки, верифікувався середньо-тяжкий перебіг COVID-19.

Усі хворі основної групи були розподілені на три підгрупи залежно від тяжкості COVID-19 у гострому періоді:

- до підгрупи 1 увійшов 41 хворий, що мав середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби;

- до підгрупи 2 увійшло 46 хворих, що мали тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19;

- до підгрупи 3 увійшло 15 хворих, що мали критичний перебіг гострого періоду COVID-19.

Підгрупи обстежених були співставні за віком та статтю (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Демографічні та анамнестичні показники хворих, що увійшли до підгруп дослідження

№ з/п	Показники	Підгрупи			p
		1 (n = 41)	2 (n = 46)	3 (n = 15)	
1.	Вік, роки, Me (25%; 75%)	59 (52; 62)	57 (52; 61)	50 (41; 59)	0,829
2.	Стать, абс. (%):				0,651
	- чоловіки;	21 (51,2)	19 (41,3)	7 (46,7)	
	- жінки	20 (48,8)	27 (58,7)	8 (53,3)	

Продовж. табл. 2.1

3.	Ураження легеневої паренхіми за даними КТ ВРЗ ОГП в гострий період, %, Me (25%; 75%)	25,0 (17,5; 27,5)	40,0 (30,0; 60,0)	77,5 (45,0; 80,0)	<0,001
4.	АГ 1 або 2 ступеня, абс.(%)	18 (43,9)	22 (47,8)	8 (53,3)	0,814

Найменший відсоток ураження легень, за даними КТ високої роздільної здатності (ВРЗ) ОГП виконаної у гострий період COVID-19, був у підгрупі 1, а найбільший – у підгрупі 3 ($p < 0,001$), що відповідає умові розподілу хворих по підгрупах (див. табл.2.1).

За даними медичної документації, у 48 (47,1%) хворих в анамнезі була артеріальна гіпертензія (АГ) 1 чи 2 ступеня, пацієнти приймали стандартну медикаментозну терапію. АГ була однаково поширеною в підгрупах ($p > 0,05$) (див. табл 2.1).

Згідно з метою та завданнями дисертаційного дослідження були сформовані групи та підгрупи хворих із задишкою для проведення відповідних досліджень (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика груп та підгруп обстежених

№ з/п	Характеристика групи/підгрупи	Кількість хворих	Мета формування групи	Ознаки й показники, що аналізувались
1.	Хворі із задишкою, у яких проводилася оцінка її виразності, визначення толерантності до фізичного навантаження та вентиляційної функції легень	102	Вивчення клініко-анамнестичних особливостей хворих із задишкою в підгострому періоді. Оцінка толерантності до фізичного навантаження та вентиляційної функції легень у хворих із задишкою в підгострому періоді.	Анамнестичні дані. Дані клінічного обстеження, включно із оцінкою задишки за шкалами mMRC, Борга до та після 6-ХТХ. Спірометрія/спірографія, за необхідністю бодіплетизмографія

Продовж. табл. 2.2

2.	Хворі із задишкою внаслідок бронхообструкції, яким проводилося лікування бронходилататорами протягом одного місяця	26	Оцінка безпечності та ефективності застосування бронходилататорів протягом одного місяця у хворих із задишкою внаслідок бронхообструкції.	Дані клінічного обстеження, спірометрія, бодіплетизмографія
3.	Хворі із задишкою, яким проводилося визначення дифузійної здатності легень та визначався рівень SP-A Контрольна група для оцінки сироваткового рівня SP-A	77 15	Оцінка дифузійної здатності легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19. Визначення ролі сироваткового рівня SP-A як діагностичного та прогностичного маркера дисфункції сурфактантної системи. Визначення впливу дисфункції сурфактантної системи на дифузійну здатність легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19.	Параметри дифузійної здатності легень. Лабораторне визначення сироваткових рівнів SP-A
4.	Хворі із задишкою, у яких досліджувався стан ССС	87	Оцінка внеску ураження ССС у формування задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19.	Оцінка параметрів ЕКГ, ДЕхо-КГ. Дослідження субклінічних ознак серцевих порушень (визначення сироваткових рівнів NT-proBNP)

Продовж. табл. 2.2

5.	Хворі в підгострому періоді COVID-19, у яких визначався внесок дисфункції дихальної та ССС у формування задишки	68	Визначення внеску дисфункції дихальної та ССС у формування задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19	Дані щодо дисфункції дихальної системи, визначені за допомогою спірометрії/спірографії, бодіплетизмо-графії та дослідження рівня DL _{CO} . Дані щодо дисфункції з боку ССС, визначені за допомогою ЕКГ, ДЕхо-КГ та дослідження сироваткового рівня NT-proBNP
6.	Хворі із задишкою, яким проводилася оцінка динаміки наявності та виразності задишки через 12 від появи перших симптомів COVID-19	102	Оцінка динаміки наявності та виразності задишки через 12 тижнів від появи перших симптомів COVID-19	Дані щодо наявності та виразності задишки за шкалами mMRC та Борга, зібрані за допомогою засобів телекомунікацій

2.4. Методи досліджень

Загальноклінічні методи досліджень. Усім хворим проводилася оцінка скарг, у тому числі за допомогою опитувальників: оцінка виразності задишки – за mMRC [59] (табл. 2.3) та модифікованою шкалою Борга [60] (табл. 2.4) до та після фізичного навантаження; оцінка виразності кашлю та кількості мокротиння – за В. М. Савченком [148].

Таблиця 2.3

Шкала задишки mMRC (цит. за [59])

Бали	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка виникає при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж ходять люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в звичайному темпі по рівній місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні

Таблиця 2.4

Шкала задишки за модифікованою шкалою Борга (цит. за [60])

Бали	Опис
0	Задишка відсутня
0,5	Задишка майже невідчутна
1	Задишка зовсім незначна
2	Задишка незначна
3	Задишка помірної тяжкості
4	Задишка деякою мірою тяжка
5	Задишка тяжка
6	Задишка дуже тяжка
7	
8	
9	Задишка дуже тяжка, майже максимальна
10	Задишка надзвичайно тяжка

Оцінка виразності кашлю за В. М. Савченком [148]:

- 0 – кашель відсутній;
- 1 – кашель виникає рідко, не привертає уваги;
- 2 – кашель виникає часто, не знижує активності;
- 3 – кашель виникає часто, знижує активність;
- 4 – кашель привертає увагу більшу частину часу.

Оцінка кількості мокротиння за В. М. Савченком [148]:

- 0 – мокротиння відсутнє;
- 1 – незначна кількість мокротиння;
- 2 – помірна кількість мокротиння;
- 3 – значна кількість мокротиння;
- 4 – дуже велика кількість мокротиння.

Аналіз анамнестичних даних включав визначення тяжкості гострого періоду COVID-19, статусу тютюнопаління та його тривалість з визначенням індексу «пачка/рік», наявності супутньої патології.

Аналіз фізикального обстеження хворих включав аускультатию та перкусію над легенями та серцем, а також оцінку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле [149]:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла}/(\text{зріст})^2, \text{ кг/м}^2, \text{ де}$$

ІМТ - індекс маси тіла.

Отримані показники інтерпретували відповідно до класифікації ВООЗ [150, 151]:

- 18,5–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла;
- 25,0–29,9 кг/м² – надлишок маси тіла;
- 30–34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня;
- 35–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня;
- 40 та більше кг/м² – ожиріння III ступеня.

Також проводився аналіз даних додаткових загальноклінічних методів дослідження: загальний та біохімічний аналіз крові, рентгенографія органів грудної порожнини.

Визначення толерантності до фізичного навантаження.

Толерантність до фізичного навантаження визначалася за тестом 6-ХТХ, який дозволяє об'єктивно оцінити рівень щоденної активності хворих, оскільки передбачає використання навантаження під час ходьби на субмаксимальному рівні з оцінкою навантаження тієї сили, яку зазвичай дозволяє собі хворий у повсякденному житті. При проведенні тесту хворі повинні були пройти максимально можливу дистанцію за 6 хвилин, після чого реєструвалася пройдена відстань. 6-ХТХ проводився у ранкові години. Використовувався коридор довжиною 25 м з непомітними для пацієнта розмітками через кожні 3 м дистанції [152].

Лабораторні методи досліджень. Стан сурфактантної системи легень визначався за рівнем SP-A в сироватці крові. Цільна венозна кров збиралася до вакутайнерів після 20-хвилинного відпочинку, натще і до ранкового прийому будь-яких лікарських засобів. Протягом наступних 20 хвилин після забору крові сироватка відокремлювалася центрифугуванням (1500 x g при 4°C впродовж 20 хвилин) з послідовним переносом до інших пробірок та заморожуванням до -20°C. Сироватковий рівень SP-A визначався за допомогою імуноферментного аналізу з використанням реактивів «Elisa Kit» (USA) згідно з протоколом виробника.

Наявність серцевої недостатності у хворих оцінювалася за допомогою визначення рівня NT-proBNP в сироватці крові. Цільна венозна кров збиралася до вакутайнерів після 20-хвилинного відпочинку, натще і до ранкового прийому будь-яких лікарських засобів. Протягом наступних 30 хвилин після забору крові сироватка відокремлювалася центрифугуванням (1500 x g при 16°C упродовж 20 хвилин) з послідовним переносом до інших пробірок та заморожуванням до -20°C. Сироватковий рівень NT-proBNP

визначався за допомогою імуноферментного аналізу з використанням реактивів «Biomedica» (Австрія) згідно з протоколом виробника.

Інструментальні методи досліджень. Насиченість артеріальної крові киснем (сатурацію кисню (SpO_2)) визначали за допомогою пульсоксиметрії. Для цього використовувався пульсоксиметр «Little Doctor» (MD300C23, Республіка Сінгапур). Рівень SpO_2 визначали до та після 6-ХТХ.

Протяжність ураження легеневої паренхіми оцінювали за даними КТ ВРЗ ОГП, виконаної в гострий період хвороби.

Параметри вентиляційної функції легень визначали шляхом проведення комп'ютерної спірометрії з графічним відтворенням петлі «потік/об'єм» за допомогою апарату «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Дослідження проводили натще в ранкові години та після 30-хвилинного відпочинку пацієнта. Проводили візуальну оцінку кривої «потік-об'єм». Вимірювали життєву ємність легень (ЖЄЛ), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 секунду ($ОФВ_1$), співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$, максимальну об'ємну швидкість видиху на рівні 25, 50 та 75 % ФЖЄЛ ($МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$, $МОШ_{75}$ відповідно). Усі показники обчислювалися в абсолютних величинах та відсотках до належних величин, котрі розраховувались за Knudson (1983). Зворотність бронхіальної обструкції оцінювали за допомогою фармакологічної проби після інгалювання 400 мкг сальбутамолу [153, 154].

При наявності спірографічних змін кривої «потік-об'єм» (у вигляді інцизури), що могло свідчити про наявність бронхообструктивних порушень, додатково проводили бодіплетизмографію за допомогою апарату «PowerCube Body+/Diff» («Ganshorn», Німеччина). Визначали опір дихальних шляхів (Raw), питомий опір дихальних шляхів ($sRaw$), загальну ємність легень (TLC) та залишковий об'єм (RV) у відсотках до належних величин [155].

Дослідження дифузійної здатності легень проводили методом одного вдиху монооксиду вуглецю (CO) із затримкою дихання та корекцією отриманих даних за рівнем гемоглобіну на апараті «PowerCube Body+/Diff»

(«Ganshorn», Німеччина). Оцінювали рівень DL_{CO} , а також рівні його складових: альвеолярного об'єму (V_a) та коефіцієнту швидкості, з якою CO транспортується через альвеоло-капілярну мембрану легень (K_{CO}). Усі показники дифузійної здатності легень визначали у відсотках до належних величин [156].

При зниженні рівня DL_{CO} від 79 до 60% включно порушення дифузійної здатності легень відповідало легкому ступеню тяжкості, від 59 до 40% включно – помірному ступеню тяжкості, а менше 40% – тяжкому ступеню [157].

Аналіз результатів спірометрії й спірографії, бодіплетизмографії та методу дослідження дифузійної здатності легень проводили згідно з вимогами міжнародних [154, 155, 156] та національних [153, 157] стандартів.

Підгрупі пацієнтів з бронхообструктивними порушеннями призначали комбінований препарат бронхолітичної дії (фенотерол + іпратропія бромід (20/50 мкг)) у дозуючому аерозольному інгаляторі під тиском по 2 інгаляційні дози тричі на добу протягом 1 місяця. Ефективність та безпечність терапії оцінювали через один місяць лікування з проведенням повторної спірографії/спірометрії або бодіплетизмографії.

Для оцінки серцевого ритму та провідності проводили реєстрацію електрокардіографії (ЕКГ) в 12 стандартних відведеннях із використанням електрокардіографа «Неасо 300G» (Китай).

Для оцінки структурних та гемодинамічних параметрів лівих і правих відділів серця проводили доплерехокардіографію (ДЕХО-КГ) на апараті «TUS-A500» («Toshiba», Японія) за загальноприйнятою методикою [158]. У двомірному В-режимі з парастернального доступу визначали ПЗР ЛП, кінцево-систоличний розмір (КСР) та кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та індекс її ексцентричності; з апікального чотирикамерного доступу оцінювали КДР ПШ, площу правого передсердя (ПП), діаметр стовбура легеневої артерії (ЛА), розмір нижньої порожнистої вени (НПВ) та її колабування.

Оцінку систолічної функції ЛШ проводили за визначенням фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ) за методикою Сімпсона [158]. Для цього визначали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ та розраховували за формулою:

$$\text{ФВ ЛШ} = \frac{\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}}{\text{КДО ЛШ}} \times 100\%.$$

Оцінку систолічної функції ПШ проводили за визначенням TAPSE в одновимірному режимі з верхівкової чотирикамерної проєкції у місці з'єднання вільної стінки ПШ з передньою стулкою ТК.

Дослідження діастолічної функції обох шлуночків проводили за вимірюванням трансмітрального або транстрикупідального потоку з використанням режиму імпульсно-хвильового доплера. Оцінювали співвідношення максимальної швидкості кровотоку під час раннього діастолічного наповнення (E) до максимальної швидкості потоку під час передсердної систоли (A) для обох шлуночків, визначали час сповільнення раннього діастолічного наповнення (*англ.* – Deceleration Time (DecT)) та час ізовольюмічного розслаблення (*англ.* – Isovolumetric Relaxation Time (IVRT)) ЛШ.

Наявність ЛГ визначали згідно з вітчизняним та міжнародним стандартами [159, 160, 161]. Основним ДЕхо-КГ параметром вважалася максимальна миттєва швидкість сигналу трикуспідальної регургітації (TR), виміряна за допомогою безперервної доплерографії з верхівки серця. Якщо максимальна швидкість TR була понад 3,4 м/с, вірогідність ЛГ вважали високою незалежно від інших параметрів; при швидкості TR від 2,9 до 3,4 м/с вірогідність ЛГ вважали високою (за наявності додаткових ДЕхо-КГ параметрів) або проміжною (за їх відсутності); при швидкості TR менше 2,8 м/с або за відсутності TR оцінювали альтернативні ДЕхо-КГ параметри, і якщо вони були в межах нормальних величин, то вірогідність ЛГ вважали низькою.

У подальшому оцінювали наявність додаткових ДЕхо-КГ параметрів, які могли б свідчити про наявну ЛГ: збільшення співвідношення діаметрів ПШ та ЛШ > 1 , індексу ексцентричності МШП > 1 , діаметра ЛА $> 2,5$ см, розширення НПВ $> 2,1$ см та її інспіраторний колапс, наявність перикардіального випоту, який визначали за чітким діастолічним розходженням шарів перикарда позаду серця на парастернальних проєкціях по довгій та короткій вісях.

Систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) розраховували за формулою:

$$\text{СТЛА} = -2,8 * (\text{АТ/ЕТ}) + 2,4, \text{ мм рт. ст., де}$$

АТ – час прискорення кровотоку від початку вигнання з вихідного тракту ПШ до його вершини (мс);

ЕТ – тривалість вигнання кровотоку з ПШ (с).

Патоморфологічне дослідження. При проведенні розтину однієї померлої внаслідок COVID-19 були зроблені макрознімки аутопсійних препаратів легень, а також проведене імуногістохімічне фарбування мікропрепаратів легень з використанням моноклональних антитіл до цитокератину 7 (СК7) для визначення можливих змін в альвеолоцитах II типу.

Статистична обробка результатів досліджень. Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AJAR909E415822FA) та «MedCalc Version 16.4.3» (пробна версія).

Визначення репрезентативного обсягу групи контролю проводили за формулою F. Lopez-Jimenez та співавт. [162].

Перевірка нормального розподілу кількісних показників проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка, гіпотези про рівність дисперсій – за тестом Левена. Основні статистичні характеристики включали: кількість

спостережень (n), медіану (Me), верхні та нижні квартилі (25%; 75%), стандартне відхилення (SD). Для порівняння кількісних ознак у пов'язаних вибірках з ненормальним розподілом використовувався критерій Вілкоксона (W), у непов'язаних вибірках – критерій Манна-Уїтні (U) або Краскела-Уолліса (при виявленні достовірної різниці за цим критерієм застосовували апостеріорний тест Дана, щоб визначити, між якими саме медіанами була достовірна різниця). Для непов'язаних вибірок з якісними ознаками використовували критерій відповідності χ^2 (Хі-квадрат) Пірсона, включаючи й поправку Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100, і критерій Мак-Немара для повторних вимірів.

Для аналізу взаємозв'язків між ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена або лінійної кореляції Пірсона (r) для обчислення міри зв'язку між ознаками, заданими в якісному вигляді та для кількісних ознак з асиметричним розподілом.

Для визначення діагностичної значущості сироваткового рівня SP-A у хворих із задишкою в підгострому періоді використовували ROC-аналіз. Розраховували операційні характеристики ROC-кривих, зокрема чутливість, специфічність та чисельний показник площі під ROC-кривою (Area Under Curve (AUC)), яка демонструє залежність кількості правильно класифікованих позитивних прикладів від кількості неправильно класифікованих негативних прикладів. Якщо показник площі під ROC-кривою був у межах 0,9–1,0 – якість моделі вважалася відмінною, у межах 0,8–0,9 – дуже хорошою, у межах 0,7–0,8 – хорошою, у межах 0,6–0,7 – середньою, у межах 0,5–0,6 – незадовільною. Розрахунок ризиків проводили за моделлю логістичної регресії за допомогою критерію непогодження Odds Ratio (відношення шансів (ВШ)).

Для визначення зв'язку між параметрами дифузійної здатності легень та сироватковим рівнем SP-A використовували метод ієрархічної (деревоподібної) кластеризації за стратегією кластеризації Варда. Усі дані попередньо були стандартизовані таким чином, щоб кожна змінна мала

середнє 0 та стандартне відхилення 1. Для формування кластерів була обрана ієрархічна класифікація, в якості правила об'єднання – метод одиночного зв'язку, в якості міри близькості – Евклідова відстань. Коли була сформована гіпотеза стосовно оптимальної кількості кластерів, використовувався метод k-середніх як для звичайних, так і для стандартизованих первинних даних.

Аналіз безпідійної виживаності у підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби проводився за методикою Каплана-Мейєра. Цей метод був використаний для аналізу кумулятивної частоти подій серед різних категорій ризику під час спостереження, а парний логарифмічний тест проводили для оцінки різниці між підгрупами.

Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, тенденцію змін вказували в діапазоні $0,050 < p < 0,100$ [163].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМЕСТИЧНІ ДАНІ Й ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ ІЗ ЗАДИШКОЮ В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19

Під час огляду пацієнта, який переніс негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, але усе ще продовжує скаржитися на задишку, перед лікарем постає певна кількість запитань: який характер має ця задишка (постійний чи періодичний), який ступінь її виразності, за яких умов задишка посилюється чи зникає, ознакою ураження якої системи вона є (дихальної, серцево-судинної чи іншої)?

З'ясуванню саме цих питань і пов'язаний перший напрям дисертаційного дослідження, результати якого представлені в цьому розділі. Від з'ясування усіх цих питань залежатиме алгоритм подальшого діагностичного пошуку причин задишки.

3.1. Виразність задишки й толерантність до фізичного навантаження у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

Наявність та виразність задишки в спокої, а також виразність задишки при фізичному навантаженні була оцінена за модифікованою шкалою Борга.

Як показали наші результати, більшість хворих (65 із 102 осіб (63,7%)) не мала задишки в спокої, у решти рівень задишки у спокої в цілому по групі коливався від 0,5 до 4 балів та становив в середньому 2 (1; 3) бали (табл. 3.1).

При цьому в підгрупі 1 практично всі хворі (39 із 41 осіб (95,2%)) не мали задишки в спокої, і лише 2 (4,8%) з них скаржилися на задишку легкого ступеня виразності (0,5 та 1 бал) (див. табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Розподіл хворих за виразністю задишки в спокої у підгрупах
згідно з модифікованою шкалою Борга**

Показник	Підгрупи обстежених			p
	1 (n = 41)	2 (n = 46)	3 (n = 15)	
Виразність задишки, бали, абс. (%):				
- 0	39 (95,2)	24 (52,2)	2 (13,3)	<0,001
- 0,5	1 (2,4)	5 (10,9)	1 (6,7)	
- 1	1 (2,4)	6 (13,0)	4 (26,7)	
- 2	0	7 (15,2)	6 (40,0)	
- 3	0	4 (8,7)	2 (13,3)	
- 4	0	0	0	
- 5	0	0	0	
- 6	0	0	0	
- 7	0	0	0	
- 8	0	0	0	
- 9	0	0	0	
- 10	0	0	0	

У підгрупі 2 половина хворих (24 із 46 осіб (52,2%)) не мала задишки в спокої, решта пацієнтів здебільшого мала задишку легкого ступеня виразності (від 0,5 до 2 балів) (у 18 (39,1%) осіб), але були й ті, що відмічали задишку помірною ступеня виразності (див. табл. 3.1).

У підгрупі 3 лише 2 хворих не мали задишки в спокої, а решта ж мала задишку або легкого (0,5–2 бали), або помірною (3 бали) ступеня виразності (див. табл. 3.1).

Між підгрупами розподіл хворих за виразністю задишки в спокої був статистично достовірним ($p < 0,001$) (див. табл. 3.1).

Вплив фізичного навантаження на виразність задишки, а також зміна показників, що відображають компенсаторні можливості організму, були оцінені з використанням шкали Борга до та після 6-ХТХ. Як показали отримані нами результати, у підгрупі 1 рівень задишки відповідав легкому ступеню виразності як до, так і після фізичного навантаження, тоді як у підгрупах 2 та 3 реєструвалося значне посилення задишки: у підгрупі 2 – від легкого до важкого ступеня виразності, у підгрупі 3 – від легкого до дуже важкого ступеня виразності ($p < 0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Рівні показників, що характеризують толерантність до фізичного навантаження у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених					
		1 (n = 41)		2 (n = 46)		3 (n = 15)	
		до 6-ХТХ	після 6-ХТХ	до 6-ХТХ	після 6-ХТХ	до 6-ХТХ	після 6-ХТХ
1.	Виразність задишки за модифікованою шкалою Борга, бали, Me (25%; 75%)	0,5 (0; 0;5)	2 (1; 2)^	2 (1; 3)*	4 (3; 5)^	2 (1; 3)×	6 (5; 8)^
2.	Пройдена відстань, м, Me (25%; 75%)	405 (315; 425)		285 (180; 360)*		235 (125; 305)×	
3.	ЧДР за 1 хвилину, Me (25%; 75%)	16 (14; 18)	23 (18; 24)^	18 (16; 19)*	24 (18; 25)^	18 (16; 20)×	25 (20; 26)^

Продовж. табл. 3.2

4.	ЧСС за 1 хвилину, Me (25%; 75%)	75 (68; 80)	92 (87; 97) [^]	77 (74; 83)	108 (101; 111) [^]	78 (75; 84) [×]	122 (110; 128) [^]
5.	SpO ₂ , %, Me (25%; 75%)	97 (96; 99)	96 (95; 98)	96 (96; 98)	95 (93; 96) [^]	95 (95; 96) [×]	93 (92; 95) [^]

П р и м і т к и:

1. [^] – $p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона до та після 6-ХТХ у підгрупі;
2. * – $p_{1-2} < 0,05$ між підгрупами 1 і 2 за апостеріорним тестом Дана;
3. × – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами 1 і 3 за апостеріорним тестом Дана;
4. □ – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами 2 і 3 за апостеріорним тестом Дана.

Найбільша пройдена відстань хворими за 6 хвилин тесту була зареєстрована в підгрупі 1, найменша – в підгрупі 3 ($p < 0,05$). При індивідуальному аналізі у підгрупі 1 не було виявлено хворих, які пройшли дистанцію менше 300 м, що свідчить про середній рівень толерантності до фізичного навантаження у хворих, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби. У підгрупі 2 пацієнти мали різну толерантність до фізичного навантаження: у 14 (30,4%) осіб, які проходили дистанцію понад 300 м, був середній рівень толерантності до фізичного навантаження, а у 32 (69,6%) осіб, які пройшли дистанцію менше 300 м, – знижений рівень. У підгрупі 3 переважна більшість (13 із 15 (86,7%)) хворих проходила дистанцію менше 300 м, а отже мала знижений рівень толерантності до фізичного навантаження; тільки 2 (13,3%) хворих пройшли дистанцію більше 300 м, а тому мали середній рівень толерантності до фізичного навантаження. За даними кореляційного аналізу показник виразності задишки за шкалою Борга тісно корелював з показником пройденої дистанції за 6 хвилин ($r = -0,735$ ($p < 0,05$)).

Різна толерантність у хворих до фізичного навантаження може свідчити про різні патологічні механізми задишки в підгострому періоді COVID-19. Не виключено, що у певної частини хворих після важкого та критичного гострого періоду COVID-19, які проходили достатньо коротку дистанцію за 6 хвилин тесту, задишка могла бути проявом кардіологічної дисфункції.

Оцінка ЧДР показала, що усі пацієнти в стані спокою мали нормальні рівні цього показника (17 (14; 18) за хв.), хоча в підгрупі 2 та 3, порівняно з підгрупою 1, ЧДР була більша частіше, достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p < 0,05$). Після фізичного навантаження у всіх хворих спостерігалось тахіпное (ЧДР > 20 за хв.) (див. табл. 3.2). Значущого зв'язку між збільшення ЧДР після тесту та пройденою дистанцією отримано не було ($r = -0,245$ ($p < 0,05$)).

ЧСС у спокої в усіх хворих була нормальна, достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$). Після 6-ХТХ в усіх підгрупах відмічалось підвищення показника ЧСС, втім тільки в підгрупі 1 цей показник не перевищував 40%, що свідчить про нормальну компенсаторну реакцію, тоді як у підгрупах 2 та 3 спостерігалось надмірне прискорення ЧСС (див. табл. 3.2). Збільшення ЧСС не залежало від пройденої дистанції ($r = -0,103$ ($p > 0,05$)).

Усі хворі основної групи в підгострому періоді мали нормальний рівень SpO_2 у спокої (97 (96; 98)%). Однак, у пацієнтів підгруп 2 та 3, порівняно з підгрупою 1, початково він був нижчим, ($p < 0,05$). І саме в цих підгрупах відмічено достовірне зниження показника після 6-ХТХ (див. табл. 3.2). Після 6-ХТХ зниження рівня SpO_2 менше 95% реєструвалось лише у підгрупах 2 і 3 (у 5 (10,9%) та 11 (73,3%) осіб відповідно).

За даними індивідуального аналізу у жодного хворого підгрупи 1 не зафіксована десатурація (зменшення рівня SpO_2 більше ніж на 4 %), тоді як у підгрупі 2 було виявлено 2 (4,3%) хворих із цим порушенням, а у підгрупі 3 – 4 (26,7%) хворих ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу було

виявлено, що пацієнти, у яких рівень SpO_2 зменшувався до більш низьких цифр при проведенні 6-ХТХ, проходили достовірну меншу дистанцію під час 6-ХТХ ($r = -0,735$ ($p < 0,05$)), що, найбільш вірогідно, свідчить про порушення легеневої функції.

Загалом оцінюючи результати 6-ХТХ, можна сказати, що в підгострому періоді COVID-19 пацієнти із задишкою мали різні адаптаційні можливості до повсякденного фізичного навантаження: найвищий рівень спостерігався у хворих, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, а найнижчий – у пацієнтів, що перенесли після критичний перебіг захворювання.

Виразність задишки за шкалою mMRC в цілому по групі коливалася від 1 до 4 балів і становила в середньому 1 (1; 2) бал. Втім, при аналізі по підгрупах було виявлено, що у підгрупі 1 виразність задишки була найнижчою, а у підгрупі 3 – найвищою ($p < 0,05$) (рис. 3.1).

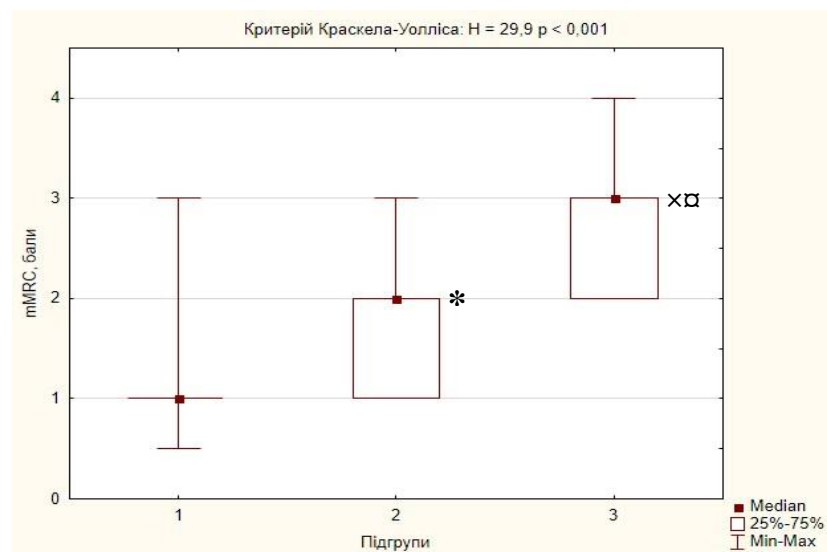


Рис. 3.1. Виразність задишки в підгострому періоді COVID-19 за шкалою mMRC

П р и м і т к и:

1. * – $p_{1-2} < 0,05$ між підгрупами 1 і 2 за апостеріорним тестом Дана;
2. × – $p_{1-3} < 0,001$ між підгрупами 1 і 3 за апостеріорним тестом Дана;
3. □ – $p_{2-3} < 0,01$ між підгрупами 2 і 3 за апостеріорним тестом Дана.

У підгрупі 1 переважна більшість хворих за шкалою mMRC мала задишку легкого ступеня виразності (1 бал). Втім, близько 25% хворих цієї підгрупи мали задишку середнього або важкого ступеня виразності (2 або 3 бали). Жоден пацієнт не мав дуже виразної задишки (4 бали) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Розподіл хворих за виразністю задишки у підгрупах
згідно зі шкалою mMRC**

Показник	Підгрупи обстежених			p
	1 (n = 41)	2 (n = 46)	3 (n = 15)	
Виразність задишки, бали, абс. (%):				
- 0	0	0	0	
- 1	31 (75,6)	21 (45,6)	0	
- 2	7 (17,1)	16 (34,8)	6 (40,0)	<0,001
- 3	3 (7,3)	9 (19,6)	8 (53,3)	
- 4	0	0	1 (6,7)	

У підгрупі 2 майже кожен другий хворих мав задишку легкого ступеня виразності (1 бал), кожен третій – середнього ступеня виразності (2 бали), а кожен п'ятий – важкого ступеня виразності (3 бали). Пацієнтів із задишкою дуже важкого ступеня виразності не було (див. табл. 3.3).

У підгрупі 3 майже всі хворі скаржилися на задишку або середнього, або важкого ступеня виразності (2 або 3 бали). Жоден пацієнт не мав задишки легкого ступеня виразності (1 бал), а один пацієнт, у якого в гострому періоді хвороби протяжність ураження легеневої паренхіми становила 90% за даними КТ ОГП, мав дуже тяжку задишку (4 бали) (див. табл. 3.3).

Розподіл хворих за виразністю задишки за шкалою mMRC між підгрупами був статистично достовірним ($p < 0,001$) (див. табл. 3.3).

Таким чином, пацієнти, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з ураженням паренхіми легень, у підгострому періоді мали задишку здебільшого лише при фізичному навантаженні. Пацієнти, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19 з ураженням паренхіми легень, у підгострому періоді мали задишку здебільшого як при фізичному навантаженні, так і в спокої. Останнє вказує на те, що у цієї когорти хворих причиною формування задишки може бути патологія як дихальної, так і ССС.

Оцінку задишки у хворих, що перенесли середньо-тяжкий або тяжкий гострий перебіг COVID-19, рекомендовано проводити як за шкалою mMRC, так і за модифікованою шкалою Борга до та після 6-ХТХ, а у хворих після критичного перебігу хвороби – тільки за шкалою mMRC.

3.2. Клініко-анамнестичні дані у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

Важливою складовою діагностики причин задишки в клініці внутрішніх хвороб є дослідження клінічного та анамнестичного статусу хворого. Тому нами також була проведена комплексна оцінка клініко-анамнестичних даних хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 з метою діагностики патернів, які могли б вказувати на ураження дихальної та/або серцево-судинної системи, а також, найбільш вірогідно, який саме патологічний механізм призвів до формування задишки.

Майже усі обстежені нами хворі (95 (93,1%) із 102) скаржилися на слабкість та підвищену втомлюваність; достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$). Кашель легкого ступеня виразності (1 (1; 2) бали) турбував 43 (42,2%) пацієнтів; він був переважно сухим або з виділенням невеликої кількості мокротиння (1 (1; 2) бали). У підгрупі 1 кашель із

виділенням мокротиння зустрічався частіше, ніж у підгрупі 2 та 3 ($p < 0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Клінічна оцінка скарг хворих
із задишкою в підгострому періоді COVID-19**

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n = 41)	2 (n = 46)	3 (n = 15)	
1.	Кількість хворих із слабкістю та підвищеною втомлюваністю, абс. (%)	37 (90,2)	43 (93,5)	15 (100,0)	0,581
2.	Кількість хворих із кашлем, абс. (%)	24 (58,5)	16 (34,8)	3 (20,0)	0,014
3.	Виразність кашлю за В.М.Савченком, бали, Me (25%; 75%)	1 (1; 2)	1 (1; 1,5)	1 (1; 1)	0,256
4.	Кількість хворих із виділенням мокротинням, абс. (%)	20 (48,7)	7 (15,2)	3 (20,0)	0,002
5.	Кількість мокротиння за В.М.Савченком, бали, Me (25%; 75%)	1 (1; 1,5)	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0,319
6.	Кількість хворих із перебоями в роботі серця, абс. (%)	3 (7,3)	4 (8,7)	2 (13,3)	0,781
7.	Кількість хворих із набряками нижніх кінцівок, абс. (%)	3 (7,3)	3 (6,5)	2 (13,3)	0,687

В цілому по групі перебої в роботі серця та набряки на нижніх кінцівках відмічали 9 (8,8%) і 8 (7,8%) хворих відповідно; дані по підгрупах не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 3.4).

Респіраторна симптоматика у вигляді малопродуктивного кашлю спостерігалася у пацієнтів після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду COVID-19, на відміну від хворих після важкого або критичного перебігу гострого періоду хвороби, що може свідчити про переважне ураження бронхіального дерева. Скарги на наявність перебоїв у роботі серця та появу набряків на нижніх кінцівках не виключало кардіологічного компоненту у формування задишки, що потребувало проведення подальшої перевірки.

Для визначення можливих причин задишки в підгострому періоді COVID-19 нами була проведена оцінка виразності гіпоксії за визначеним мінімальним рівнем SpO_2 в гострому періоді хвороби. У хворих підгрупи 1 було зафіксована найменш виразна гіпоксія в гострому періоді хвороби, що не потребувала кисневої терапії, тоді як у підгрупах 2 і 3 рівні SpO_2 були меншими за 92% (табл. 3.5), що й потребувало призначення кисневої терапії. Останнє свідчить, про суттєве порушення газообміну між альвеолами та капілярами, особливо у пацієнтів з критичним перебігом COVID-19. Не виключено, що задишка у хворих після важкого або критичного перебігу може бути пов'язана саме з порушенням дифузійної здатності легень.

Таблиця 3.5

**Клініко-анамнестичні дані хворих із задишкою
в підгострому періоді COVID-19**

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n = 41)	2 (n = 46)	3 (n = 15)	
1.	Мінімальний рівень SpO_2 в гострому періоді, %, Me (25%; 75%)	94 (93; 96)	90 (89; 92)	78 (69; 82)	< 0,001

Продовж. табл. 3.5

2.	Відношення до куріння, абс. (%):				
	- активний курець	2 (4,9)	4 (8,7)	2 (13,3)	
	- экс-курець	2 (4,9)	6 (13,0)	0	0,322
	- ніколи не курил	37 (90,2)	36 (78,3)	13 (86,7)	
3.	Індекс «пачка/рік» серед активних та экс-курців, Me (25%; 75%)	6 (4,5; 7,5)	5,5 (3; 8)	9 (7; 9)	0,154
4.	ІМТ, кг/м ² , Me (25%; 75%)	27,2 (25,2; 30,8)	29,7 (26,6; 32,4)	25,8 (24,5; 29,4)	0,072

Більшість обстежених нами хворих (86 (84,3%)) не були ані активними, ані экс-курцями, а у решти тривалість тютюнопаління була досить низькою (індекс «пачка/рік» в середньому становив 7 (4; 8)) (див. табл. 3.5).

Стосовно ІМТ було виявлено, що лише кожен п'ятий (22 (21,6%)) хворий мав нормальну вагу тіла, у всіх інших була або підвищена маса тіла, або ожиріння 1 чи 2 ступеня (42 (41,2%) та 38 (37,2%) відповідно). Достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p < 0,05$) (див. табл. 3.5).

При перкусії легень були виявлені 2 (1,9%) випадки укорочення перкуторного звуку. Це були пацієнти після тяжкого та критичного гострого періоду COVID-19, у яких площа ураження легень складала 65 та 75% відповідно, а виразність задишки за шкалою Борга в підгострому періоді складала 4 та 5 балів відповідно.

Стосовно аускультативних даних легень, у 4 (3,9%) хворих основної групи вислуховувалося жорстке дихання; у 3 (2,9%) хворих – послаблене везикулярне дихання; у 5 (4,9%) – сухі хрипи та в 1 (0,9%) – вологі хрипи. Достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Розподіл хворих із задишкою
в підгострому періоді COVID-19 за аускультативними даними**

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n = 41)	2 (n = 46)	3 (n = 15)	
1.	Аускультативні дані легень:				
	- жорстке дихання	2 (4,8)	2 (4,4)	0	1,000
	- послаблене дихання	0	2 (4,4)	1 (6,7)	0,368
	- сухі хрипи	3 (7,3)	2 (4,4)	0	0,698
	- вологі хрипи	0	0	1 (6,7)	0,147
2.	Аускультативні дані серця				
	- приглушені тони серця	25 (60,9)	32 (69,6)	10 (66,7)	0,699
	- неправильний ритм серця	0	2 (4,4)	1 (6,7)	0,318
	- акцент II тону над ЛА	0	13 (28,3)	7 (46,7)	< 0,001

При аускультативній оцінці серця у більшій половині усіх хворих (67 (65,7%) із 102) хворих вислуховувалися приглушені тони серця, поширеність цього симптому в підгрупах була однаковою ($p > 0,05$). Порухення серцевого ритму при аускультативній оцінці реєструвалися лише у 3 хворих підгруп 2 й 3. Найбільш імовірно, неправильний ритм був за рахунок поодиноких екстрасистол, оскільки при аускультативній оцінці вислуховувалася компенсаторна пауза та не було дефіциту пульсу. Особливу увагу привернуло те, що в підгрупі 1 у жодного хворого не вислуховувався акцент II тону над ЛА, тоді як в підгрупі 2 цей аускультативний патерн був майже у кожного третього хворого, а в підгрупі 3 – майже у кожного другого хворого ($p < 0,05$). Останнє може свідчити про наявність підвищеного тиску в ЛА (див. табл. 3.6).

Таким чином, у хворих із задишкою був виявлений різний клінічний статус, причому залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду COVID-19. У хворих після середньо-тяжкого перебігу хвороби задишка також супроводжувалася малопродуктивним кашлем, що могло свідчити про залучення до патологічного процесу бронхів. У хворих після тяжкого або критичного перебігу COVID-19 задишка була ведучою скаргою; інші скарги зустрічалися доволі рідко; аналіз анамнестичних даних свідчить про те, що у цієї категорії хворих могло бути порушення дифузійної здатності легень, а аналіз об'єктивного статусу – про залучення до патологічного процесу і ССС.

3.3. Узагальнення результатів дослідження

Пацієнти, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з ураженням паренхіми легень, у підгострому періоді мають задишку здебільшого лише при фізичному навантаженні. Пацієнти, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19 з ураженням паренхіми легень, у підгострому періоді мають задишку здебільшого як при фізичному навантаженні, так і в спокої. Останнє вказує на те, що у цієї категорії хворих причиною формування задишки може бути патологія як дихальної, так і ССС, незважаючи на те, що за даними об'єктивного статусу це підтверджується лише частково.

Ступінь виразності задишки та ступінь зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих, що перенесли COVID-19 з ураженням паренхіми легень, залежить від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби. Якщо задишка в підгострому періоді COVID-19 не корелює з тяжкістю гострого періоду хвороби та є суттєво більш виразною, пацієнта необхідно госпіталізувати та провести поглиблене обстеження задля виключення альтернативного діагнозу (включаючи гостру патологію), можливості формування ускладнення COVID-19 та/або обтяження перебігу хвороби.

Оцінку задишки у хворих, що перенесли середньо-тяжкий або тяжкий гострий перебіг COVID-19, рекомендовано проводити як за шкалою mMRC, так і за модифікованою шкалою Борга до та після 6-ХТХ, а у хворих після критичного перебігу хвороби – лише за шкалою mMRC.

Хворим із задишкою, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби, не рекомендовано проводити 6-ХТХ в підгострому періоді COVID-19, у зв'язку тим, що можуть часто зустрічатися епізоди стійкої десатурації при звичайному фізичному навантаженні.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Конопкіна ЛІ, Ботвінікова ЛА, Белослудцева КО, Щудро ОО. Вентиляційна функція легень в осіб, які перенесли пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): діагностична значущість показників. Медичні перспективи. 2022;27(2):51-7.

2. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Роль дисфункції сурфактантної системи у формуванні задишки у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Інфузія & Хіміотерапія. 2023;2:7-12. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30

3. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2023;4:14-18. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21

4. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19. Астма та алергія. 2023;4:21-30. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30

5. Pertseva T, Konopkina L, Myronenko O, Shchudro O. The dynamics of dyspnea in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection. Eur Respir J. 2021;58(65):PA3315. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3315

РОЗДІЛ 4
СТАН ВЕНТИЛЯЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ
ЗАДИШКОЮ В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19.
ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З
БРОНХООБСТРУКЦІЄЮ

За літературними даними задишка у хворих пульмонологічного профілю найчастіше обумовлена порушеннями вентиляційної функції легень з формуванням різних типів порушень: обструктивних, рестриктивних, змішаних. Найчастіше у хворих, що інфікуються коронавірусом SARS-CoV-2, відбувається ураження дихальної системи, тому і в підгострому періоді, особливо за наявності задишки, виникає нагальна потреба у верифікації вентиляційних порушень.

4.1. Оцінка вентиляційної функції легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

При оцінці вентиляційної функції легень було виявлено, що у підгрупах 1 і 2 рівні ЖЄЛ та ФЖЄЛ не відрізнялися від нормальних величин, хоча між собою у підгрупах відрізнялися статистично достовірно ($p < 0,05$) (табл. 4.1). У підгрупі 3 ці показники були нижчими за референтні значення та відповідали легкому ступеню ураження, відрізняючись при цьому статистично достовірно від рівнів показників у підгрупах 1 та 2.

Рівень $ОФВ_1$ не відрізнявся від референтних значень лише в підгрупі 1; у підгрупах 2 та 3 середні значення відповідали умовній нормі. Індивідуальний аналіз показав, що у всіх підгрупах зустрічалися пацієнти зі зниженими рівнями $ОФВ_1$ легкого ступеня виразності (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Показники вентиляційної функції легень у хворих із задишкою в
підгострому періоді COVID-19, Me (25%; 75%)**

№ з/п	Показники	Підгрупи хворих			p
		1 (n = 41)	2 (n = 46)	3 (n = 15)	
1.	ЖЄЛ, % належн.	108 (96; 122)	92 (81; 102)	70 (56; 79)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,019$
2.	ФЖЄЛ, % належн.	110 (100; 124)	95 (85; 101)	71 (58; 83)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,046$
3.	ОФВ ₁ , % належн.	97 (72; 105)	88 (75; 99)	78 (60; 95)	$p_{1-2} = 0,042$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,000$
4.	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	0,74 (0,65; 0,81)	0,80 (0,69; 0,84)	0,83 (0,79; 0,87)	$p_{1-2} = 0,279$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,246$
5.	МОШ ₂₅ , % належн.	97 (84; 108)	101 (81; 115)	98 (75; 109)	$p_{1-2} = 0,483$ $p_{1-3} = 0,388$ $p_{2-3} = 0,713$
6.	МОШ ₅₀ , % належн.	89 (57; 107)	82 (66; 97)	92 (50; 110)	$p_{1-2} = 0,081$ $p_{1-3} = 0,247$ $p_{2-3} = 0,306$
7.	МОШ ₇₅ , % належн.	61 (34; 80)	62 (36; 79)	75 (28; 101)	$p_{1-2} = 0,308$ $p_{1-3} = 0,915$ $p_{2-3} = 0,731$

П р и м і т к а. належн. – належної величини.

Рівні співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ у всіх підгрупах відповідали нормальним значенням, втім, у підгрупі 3 показник був статистично

достовірно вищим, аніж у підгрупі 1, втім, у багатьох пацієнтів наближався до верхньої межі норми (див. табл. 4.1).

Рівні показників $МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$ та $МОШ_{75}$ у підгрупах були ідентичними ($p > 0,05$), при цьому рівні $МОШ_{25}$ та $МОШ_{50}$ не відрізнялися від референтних значень, тоді як рівень $МОШ_{75}$ у всіх підгрупах був нижчим за нормальні показники (див. табл. 4.1).

За індивідуальним аналізом у кожній із підгруп розподіл хворих у підгрупах згідно з результатами дослідження вентиляційної функції легень за даними спірометрії/спірографії був різним (рис. 4.1).

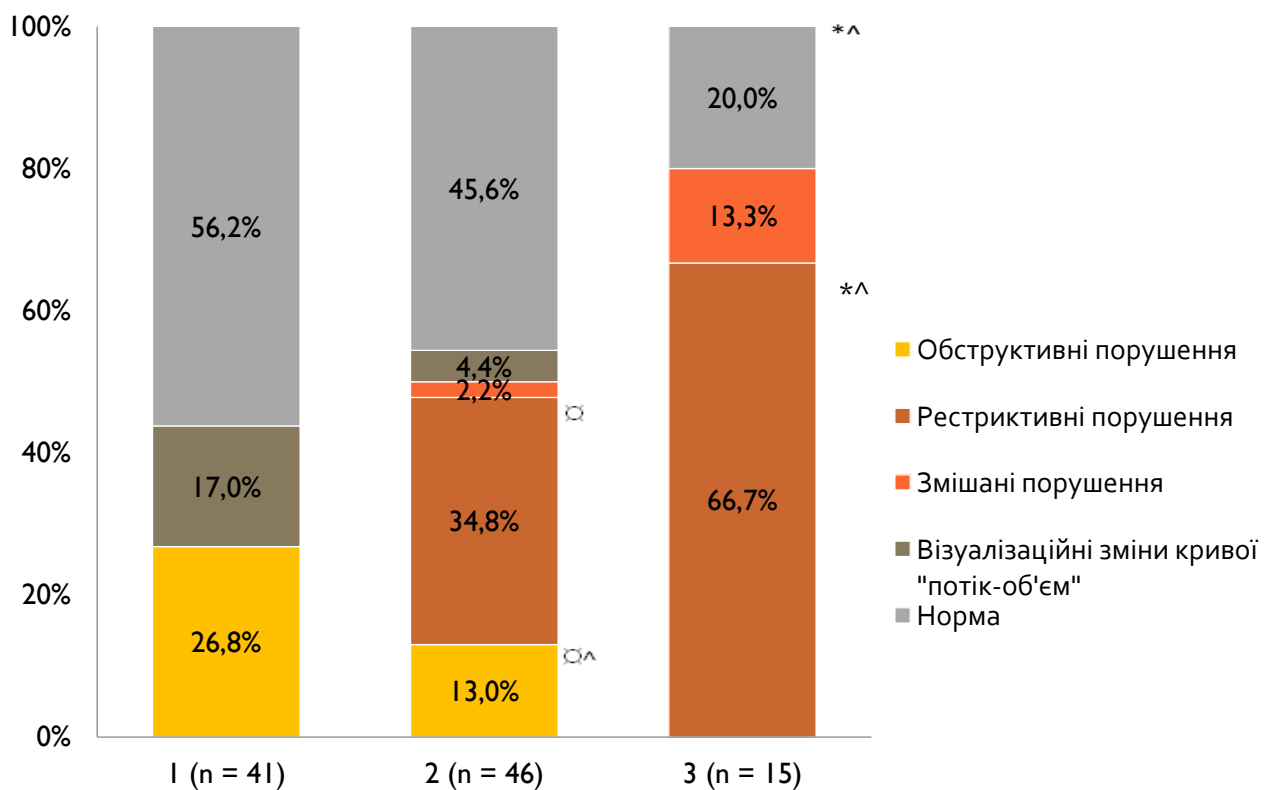


Рис. 4.1. Розподіл хворих у підгрупах згідно з результатами дослідження вентиляційної функції легень за даними спірометрії/спірографії

П р и м і т к и:

1. \square – $p_{1-2} < 0,05$ між підгрупами хворих 1 і 2 за χ^2 -квадратом Пірсона;
2. * – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами хворих 1 і 3 за χ^2 -квадратом Пірсона;
3. ^ – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами хворих 2 і 3 за χ^2 -квадратом Пірсона.

Так, у підгрупі 1 понад 40% осіб (18 (43,8%)) мали певні порушення: у 11 (61,1%) визначалися зниження рівнів $ОФВ_1$ та $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ легкого ступеня виразності, а у 7 (38,9%) осіб – візуалізаційні зміни кривої «потік-об'єм» у вигляді формування інцизури на ділянці, що відображає маневр форсованого видиху (рис. 4.2).

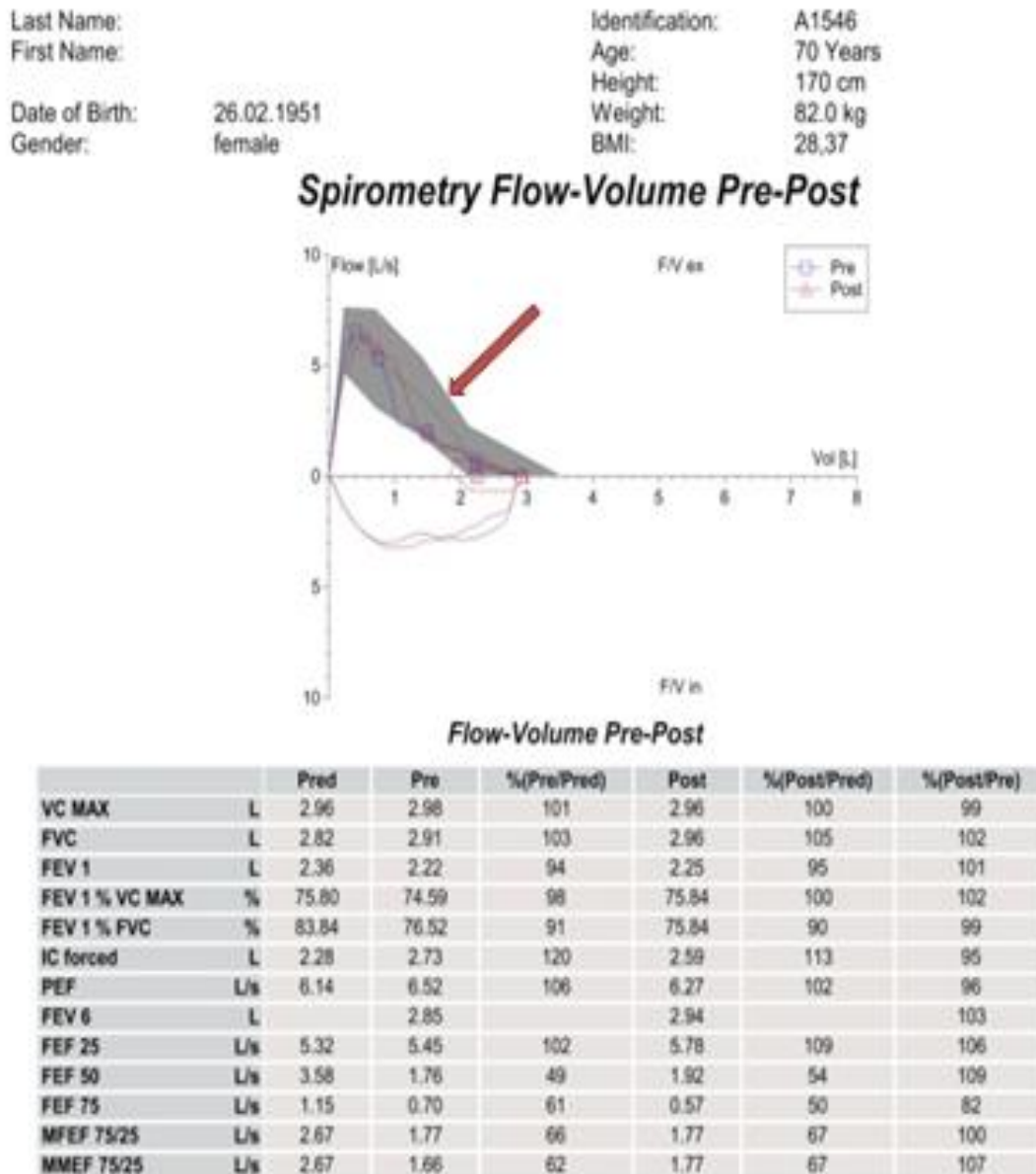


Рис. 4.2. Демонстрація зміни кривої «потік-об'єм» у вигляді інцизури на ділянці, що відображає маневр форсованого видиху (інцизура показана стрілкою)

У підгрупі 2 вентиляційні порушення мали понад 50% осіб (25 (54,3%)). Найчастіше спостерігалися рестриктивні порушення помірного ступеня виразності (у 16 (64,0%) хворих); рідше – обструктивні порушення легкого ступеня виразності (у 8 (32,0%) хворих), причому як за рахунок зниження $ОФВ_1$ та $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ (у 6 (75,0%) хворих), так і за рахунок візуалізаційних змін кривої «потік-об'єм» (у 2 (25,0%) хворих); у 1 (4,0%) хворого були зареєстровані змішані порушення вентиляційної функції легень з переважанням рестриктивних змін ($p < 0,05$ порівняно з підгрупою 1) (див. рис. 4.1).

У підгрупі 3 вентиляційні порушення мала переважна більшість хворих (12 із 15 (80,0%)): в основному реєструвалися рестриктивні порушення помірного ступеня виразності (у 10 (83,3%) осіб), інколи (у 2 (16,7%) осіб) – змішані порушення з переважанням рестриктивних змін. Хворих із ізольованими бронхообструктивними порушеннями або змішаними порушеннями з переважанням обструктивних змін виявлено не було (див. рис. 4.1). Привернуло увагу те, що у трьох пацієнтів із рестриктивним типом вентиляційних порушень було виявлено підвищення співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ (понад 0,9). Ці хворі мали тяжку задишку (3 або 4 бали за шкалою mMRC та 5 або 6 балів за шкалою Борга). При аналізі анамнестичних даних усі хворі в гострий період COVID-19 мали субтотальне ураження легень за даними КТ ВРЗ ОГП (75,0, 80,0 та 90,0%).

Оскільки при оцінці спірографічної кривої «потік-об'єм» було виявлено, що у 9 хворих, які належали до підгрупи 1 і 2 (7 і 2 хворих відповідно), спостерігалися патологічні зміни її у вигляді формування інцизури, а, згідно з літературними даними [157], такі зміни кривої можуть вказувати на наявність бронхіальної обструкції, з метою верифікації вище описаних змін усім цим пацієнтами була виконана бодіплетизмографія. Результати бодіплетизмографії показали суттєве зростання показників бронхіального опору (Raw та $sRaw$), що перевищували референтні значення та становили

208,1 ± 63,9% та 202,8 ± 60,8% належної величини відповідно ($p < 0,05$), підтверджуючи тим самим у хворих бронхіальну обструкцію.

У якості демонстрації на рис. 4.3 представлені цифрові дані спірометрії, графічне зображення спірографічної кривої «потік-об'єм» та дані бодіплетизмографії хворого С., 48 років, обстеженого на 45-й день від появи клінічної симптоматики COVID-19, який у підгострому періоді хвороби продовжував скаржитися на задишку.

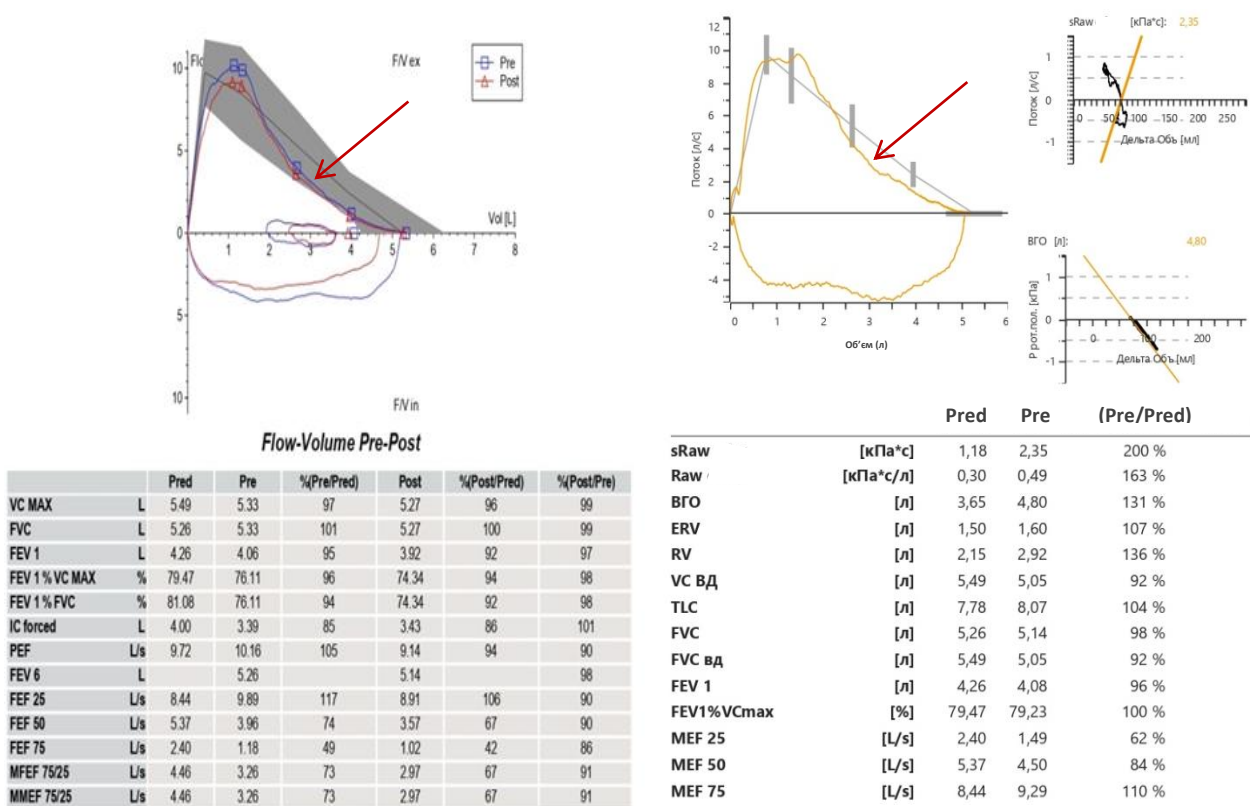


Рис. 4.3. Дані спірометрії, спірографії та бодіплетизмографії хворого С., 48 років, на 45-й день від появи клінічних симптомів COVID-19

Як показали результати проведених нами досліджень у хворого С. рівні $ОФВ_1$ та $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ не відрізнялися від нормальних величин, та становили 95,0% належної величини та 0,76 відповідно. Втім, крива «потік-об'єм» була змінена: на ділянці, що відображає маневр форсованого видиху, сформувалася інцизура. При проведенні бодіплетизмографії було виявлено

суттєве зростання показників бронхіального опору (R_{aw} та sR_{aw} становили 163,0% та 200,0% належних величин відповідно), що підтвердило наявність у хворого бронхообструктивних змін.

Таким чином, серед обстежених нами хворих було виявлено 26 (25,5%) осіб (середній вік – $60,6 \pm 9,7$ року, чоловіків – 11 (42,3%), жінок – 15 (57,7%)), у яких або за даними спірометрії, або за даними бодіплетизмографії був виявлений бронхообструктивний тип вентиляційних порушень. Усі вони були включенні до субдослідження задля визначення ефективності й безпечності застосування призначеної їм бронходилатативної терапії, про що йтиметься у наступному підрозділі.

4.2. Ефективність та безпечність застосування бронходилататорів у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, обумовленою бронхообструкцією

26 хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, у яких була виявлена бронхообструкція, склали лікувальну групу. Оскільки бронхообструктивний тип вентиляційних порушень у них був верифікований різними діагностичними методами, ця лікувальна група була розподілена на дві підгрупи:

- до підгрупи 1_п увійшло 17 хворих (середній вік – $60,6 \pm 8,8$ року, чоловіків – 6 (35,3%), жінок – 11 (64,7%)), у яких ознаки бронхіальної обструкції були виявлені за зниженими рівнями спірометричних показників $ОФВ_1$ та/або $ОФВ_1/ФЖЄЛ$.

- до підгрупи 2_п увійшло 9 хворих (середній вік – $60,5 \pm 11,7$ року, чоловіків – 5 (55,6%), жінок – 4 (44,4%)), у яких ознаки бронхіальної обструкції були виявлені за візуалізаційними змінами кривої «потік-об'єм» та за підвищенням рівнів бодіплетизмографічних показників R_{aw} та sR_{aw} .

Усім хворим, що увійшли до лікувальної групи, був призначений комбінований бронходилататор (іпратропію бромід + фенотерол (20/50 мкг)) у

дозуючому аерозольному інгаляторі під тиском по 2 інгаляційні дози тричі на добу. Ефективність лікування була оцінена через один місяць від початку застосування лікарського засобу за динамікою клінічних симптомів (наявністю та виразністю задишки, кашлю й мокротиння) та зміною спірометричних показників (ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ₁ і ОФВ₁/ФЖЄЛ) у підгрупі 1_л, або бодіплетизмографічних показників (TLC, RV, Raw та sRaw) у підгрупі 2_л.

Через один місяць після початку лікування у хворих підгрупи 1_л суттєво покращилися клінічні показники: задишка зникла у більшості хворих, а у тих, у кого залишилася, – також статистично достовірно зменшилася її виразність ($p < 0,05$); кашель перестав турбувати майже всіх хворих, а у тих, у кого залишився, – статистично достовірно зменшилася його виразність ($p < 0,05$); мокротиння перестало продукуватися у всіх хворих ($p < 0,05$). Рівні спірометричних бронхообструктивних показників (ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ) статистично достовірно покращилися ($p < 0,05$) та досягли нормальних значень, а показники ЖЄЛ та ФЖЄЛ не змінилися (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка клінічних та вентиляційних показників у підгрупі 1_л

№ з/п	Показники	Підгрупа 1 _л (n = 17)		p
		до лікування	через 1 міс. від початку лікування	
1.	Наявність задишки, абс. (%)	17 (100)	7 (41,2)	0,002
2.	Виразність задишки за mMRC, бали, M ± SD	1,2 ± 0,8	0,4 ± 0,6	0,036
3.	Наявність кашлю, абс. (%)	16 (94,1)	3 (17,6)	< 0,001
4.	Виразність кашлю за В.М.Савченком, бали, M ± SD	2,2 ± 0,9	0,3 ± 0,5	0,008

Продовж. табл. 4.2

5.	Наявність мокротиння, абс. (%)	7 (41,2)	0	0,016
6.	Кількість мокротиння за В.М.Савченком, бали, $M \pm SD$	$1,6 \pm 0,8$	0	0,018
7.	ЖЄЛ, % належн. $M \pm SD$	$107,3 \pm 22,5$	$105,5 \pm 21,3$	0,937
8.	ФЖЄЛ, % належн., $M \pm SD$	$110,5 \pm 23,3$	$108,6 \pm 22,3$	0,887
9.	ОФВ ₁ , % належн., $M \pm SD$	$84,4 \pm 14,9$	$96,9 \pm 11,9$	< 0,001
10.	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, $M \pm SD$	$69,5 \pm 11,9$	$76,7 \pm 7,0$	0,003

У підгрупі 2_л, через один місяць від початку лікування також суттєво покращилися клінічні показники: задишка зникла у всіх хворих ($p < 0,05$); сухий кашель продовжував турбувати лише одного хворого ($p < 0,05$). Рівні бодіплетизмографічних показників Raw та sRaw статистично достовірно покращилися ($p < 0,05$) та досягли нормальних значень, а показники TLC та RV не змінилися (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка клінічних та вентиляційних показників у підгрупі 2_л

№ з/п	Показники	Підгрупа 2 _л (n = 9)		p
		до лікування	через 1 міс. від початку лікування	
1.	Наявність задишки, абс. (%)	9 (100)	0	0,004
2.	Виразність задишки за mMRC, бали, $M \pm SD$	$1,1 \pm 0,7$	0	0,015
3.	Наявність кашлю, абс. (%)	6 (66,7)	1 (11,5)	0,048
4.	Виразність кашлю за В.М.Савченком, бали, $M \pm SD$	$1,8 \pm 0,8$	$0,2 \pm 0,4$	0,043

5.	Наявність мокротиння, абс. (%)	5 (55,6)	0	0,045
6.	Кількість мокротиння за В.М.Савченком, бали, М ± SD	1,0 ± 0,0	0	0,043
7.	Raw, % належн., М ± SD	208,1 ± 93,9	100,8 ± 29,5	0,007
8.	sRaw, % належн., М ± SD	202,8 ± 80,8	102,2 ± 24,2	0,008
9.	TLC, % належн., М ± SD	96,7 ± 9,7	98,6 ± 6,8	0,151
10.	RV, % належн., М ± SD	105,5 ± 9,9	103,7 ± 7,8	0,255

Протягом одного місяця лікування у жодного пацієнта не виникло побічних проявів, які можуть з'явитися при застосуванні β_2 -агоністів (тахікардія, порушення серцевого ритму тощо) або холінолітиків (сухість у роті, головний біль, запор тощо).

Динаміку клініко-функціональних змін при проведенні медичної реабілітації хворих із задишкою, обумовленою бронхообструкцією, демонструє наступний клінічний випадок.

Пацієнтка Е., 62 років, звернулася за медичною допомогою на 43-й день від появи перших симптомів COVID-19 зі скаргами на задишку при фізичному навантаженні, а також кашель з виділенням невеликої кількості слизового мокротиння.

Із анамнезу: перенесла середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19. Ураження легеневої паренхіми на 15-й день від появи перших симптомів хвороби становило 25% за даними КТ ВРЗ ОГП. Лікувалася амбулаторно, отримувала терапію згідно з національними рекомендаціями (неспецифічну протівірусну, антибактеріальну терапію, приймала препарати симптоматичної дії). Ніколи не курила.

Об'єктивно: за шкалами задишки mMRC та Борга пацієнтка мала 1 та 0,5 балів відповідно. Шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичні набряки відсутні. ЧДР – 15 за 1 хв., SpO₂ – 98%, температура

тіла – 36,6 °С. Над легенями – жорстке дихання, поодинокі сухі хрипи. Тони серця звучні, ритм правильний, ЧСС – 68 уд. за 1 хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені.

Спірометрично у пре-дозі: ЖЄЛ – 107% належн., ФЖЄЛ – 110% належн., ОФВ₁ – 86 % належн., ОФВ₁/ФЖЄЛ – 0,66; у пост-дозі (після прийому 400 мкг сальбутамолу): ЖЄЛ – 120% належн., ФЖЄЛ – 125% належн., ОФВ₁ – 98 % належн., ОФВ₁/ФЖЄЛ – 0,66; зворотність бронхіальної обструкції за ОФВ₁ – 290 мл та 13,7 % (рис. 4.4, а). Таким чином, у пацієнтки була підтверджена наявність бронхообструкції.

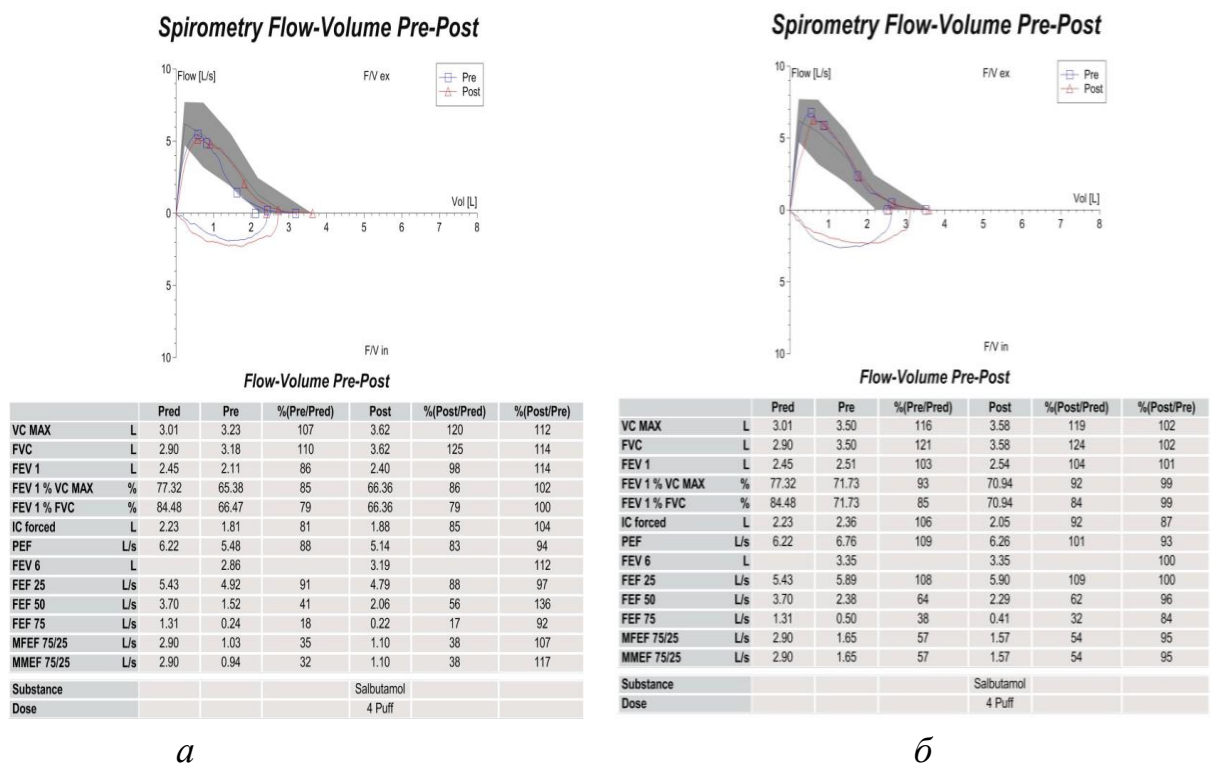


Рис. 4.4. Динаміка спірометричних показників спірометрії у хворої Е., 62 років

П р и м і т к и:

1. а – на 43-й день від появи перших симптомів COVID-19;
2. б – на 75-й день від появи перших симптомів COVID-19.

Хворій був призначено комбінований бронходилататор (іпратропію бромід + фенотерол (20/50 мкг)) у дозуючому аерозольному інгаляторі під тиском по 2 інгаляційні дози тричі на добу.

Повторно пацієнтка була обстежена через 32 доби. Стан її значно покращився, скарг не було. Об'єктивно: за шкалами задишки mMRC та Борга пацієнтка мала по 0 балів. Шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичні набряки відсутні. ЧДР – 14 за 1 хв., SpO₂ – 99%, температура тіла – 36,6 °С. Над легенями – дихання стало везикулярним, хрипи не вислуховувались. Тони серця звучні, ритм правильний, ЧСС – 68 уд. за 1 хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені.

Спірометрично у пре-дозі: ЖЄЛ – 116% належн., ФЖЄЛ – 121% належн., ОФВ₁ – 103% належн., ОФВ₁/ФЖЄЛ – 0,71; у пост-дозі (після прийому 400 мкг сальбутамолу): ЖЄЛ – 119% належн., ФЖЄЛ – 124% належн., ОФВ₁ – 104 % належн., ОФВ₁/ФЖЄЛ – 0,71; зворотність бронхіальної обструкції за ОФВ₁ – 30 мл та 1,0 % (рис. 4.4, б), що продемонструвало відсутність у пацієнтки бронхообструкції.

Таким чином, клінічний випадок продемонстрував позитивну динаміку клінічних та функціональних показників при застосуванні комбінованого бронходилататора у хворої в підгострому періоді COVID-19 та ознаками бронхообструкції. Цей факт підтверджує, те, що одним із механізмів задишки в підгострому періоді COVID-19 може бути ураження бронхіального дерева з формуванням бронхообструктивного синдрому.

4.3. Узагальнення результатів досліджень

Результати проведених досліджень показали, що у 46,1% хворих, що мають задишку в підгострому періоді COVID-19, спостерігаються різні типи вентиляційних порушень: у 44,8% осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, – бронхообструктивний тип (у 100%

випадків); у 54,4% осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, – рестриктивний (у 64,0% випадків), обструктивний (у 32,0% випадків) або змішаний (у 4,0% випадків) типи; у 80,0% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби, – переважно рестриктивний (у 83,3% випадків), рідше – змішаний тип вентиляційних порушень з превалюванням рестриктивних змін (у 16,7% випадків).

Обструктивні порушення можуть проявлятися як зниженням рівнів спірометричних показників (ОФВ₁ та/або ОФВ₁/ФЖЄЛ), так і візуалізаційними змінами кривої «потік-об'єм» на ділянці, що відображає маневр форсованого видиху, що підтверджується підвищенням рівнів бодіплетизмографічних показників Raw та sRaw.

Застосування комбінованого препарату, до складу якого входить β₂-агоніст короткої дії фенотерол та холінолітик короткої дії іпратропію бромід, пацієнтами з ознаками бронхіальної обструкції після перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії, показало його високу клінічну ефективність та безпечність при застосуванні протягом одного місяця.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Белослудцева КО, Щудро ОО, Фуголь КВ. Вентиляційні та дифузійні порушення у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19). Можливості інгаляційної терапії. Астма та Алергія. 2021;4:27-42. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-27-42

2. Конопкіна ЛІ, Ботвінікова ЛА, Белослудцева КО, Щудро ОО. Вентиляційна функція легень в осіб, які перенесли пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): діагностична значущість показників. Медичні перспективи. 2022;27(2):51-7.

3. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19. Астма та алергія. 2023;4:21-30. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30

4. Shchudro O, Bielosludtseva K, Pertseva T, Konopkina L, Krykhtina M. The role of spirometry and carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in diagnosing pulmonary function in patients post-COVID-19 pneumonia. Eur Respir J. 2021;58(65):PA611. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA611

РОЗДІЛ 5

ДИФУЗІЙНА ЗДАТНІСТЬ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ЗАДИШКОЮ В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19 ТА РОЛЬ СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЇЇ ПОРУШЕННІ

Відомо, що однією з ланок патогенезу задишки у хворих пульмонологічного профілю може бути порушення дифузійної здатності легень. У зв'язку з цим задачею даного фрагменту дисертаційного дослідження було визначення її у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби, а також визначення внеску дисфункції сурфактантної системи в процес газообміну.

Для вирішення цієї задачі було обстежено 77 хворих основної групи, із них: 26 осіб – із підгрупи 1, 36 – із підгрупи 2 та усі хворі підгрупи 3.

5.1. Оцінка дифузійної здатності легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

У 2/3 обстежених хворих (52 із 77 (68,4%)) була зареєстрована порушена дифузійна здатність легень за рівнем показника DL_{CO} . При аналізі по підгрупах було виявлено, що у підгрупі 1 порушення дифузійної здатності мала половина хворих (13 (50,0%)), причому легкого ступеня виразності; у підгрупі 2 порушення дифузійної здатності мали близько 70% осіб (25 (69,4%)) на межі легкого та помірного ступенів виразності; у підгрупі 3 порушення цієї функції мали усі хворі (15 (100%)), причому помірного ступеня виразності ($p < 0,05$ між підгрупами) (табл. 5.1).

Оскільки рівень DL_{CO} залежить від рівнів V_a та K_{CO} ($DL_{CO} = V_a * K_{CO}$), у хворих із порушеною дифузійною здатністю легень також були проаналізовані рівні складових DL_{CO} (див. табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Рівні DL_{CO}, Va та K_{CO} у хворих із задишкою та порушеною дифузійною здатністю легень в підгострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n = 13)	2 (n = 25)	3 (n = 15)	
1.	DL _{CO} , % належн.	65 (61; 75)	60 (49; 68)	47 (39; 54)	p ₁₋₂ = 0,189 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,049
2.	Va, % належн.	80 (72; 87)	67 (57; 79)	60 (51; 67)	p ₁₋₂ = 0,045 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,343
3.	K _{CO} , % належн.	85 (74; 89)	78 (71; 91)	75 (70; 82)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,807 p ₂₋₃ = 0,951

П р и м і т к а. належн. – належної величини.

Отримані результати показали, що погіршення дифузійної здатності легень (за зниженням рівня DL_{CO}) у 13 осіб підгрупи 1 було обумовлено як зменшенням альвеолярного об'єму (за рівнем Va), так і погіршення проникності альвеоло-капілярної мембрани (за рівнем K_{CO}), хоча обидва показники були знижені несуттєво (див. табл. 5.1).

Погіршення дифузійної здатності легень (DL_{CO}) у 25 хворих підгрупи 2 та у 15 хворих підгрупи 3 здебільшого було обумовлено зниженням альвеолярного об'єму (Va) помірного ступеня виразності, тоді як рівні K_{CO} в обох підгрупах були знижені несуттєво і не відрізнялися від рівня показника підгрупи 1 (p > 0,05) (див. табл. 5.1).

При індивідуальному аналізі було показано, що переважна більшість хворих підгрупи 1 (11 (84,6%) із 13) мала порушену дифузійну здатність легень легкого ступеня виразності, втім у 2 (15,4%) осіб вона була змінена помірно. Серед хворих підгрупи 2, що мали порушення дифузійної здатності легень, близько половини осіб (13 (52,0%)) мали легкі порушення, близько 1/3 осіб (8 (32,0%)) – помірні, а у 4 (16,0%) осіб порушення були тяжкого ступеня виразності. Неочікуваним виявилось те, що у підгрупі 3 також зустрічалися порушення дифузійної здатності легень різної тяжкості: переважали пацієнти із помірним або тяжким ступенем виразності (9 (60,0%) та 4 (26,7%) хворих відповідно), але були 2 (13,3%) хворих із легким дифузійними змінами.

За даними кореляційного аналізу задишка була достовірно виразніша (за шкалами mMRC та Борга) у хворих з більш низькими рівнями DL_{CO} ($p < 0,001$) (рис. 5.1), що вказує, на тісну залежність рівня задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 від процесів дифузії газів у легенях.

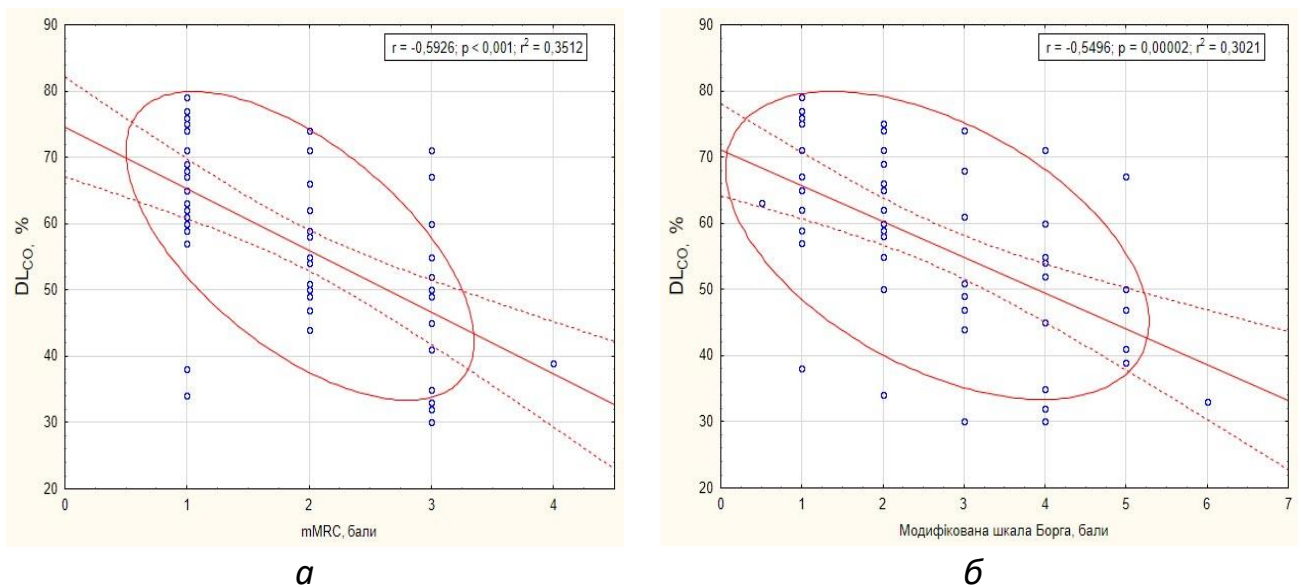


Рис. 5.1. Взаємозв'язок рівня DL_{CO} та виразності задишки у хворих з порушеною дифузійною здатністю легень в підгострому періоді COVID-19

П р и м і т к и:

1. а – бальна оцінка задишки за шкалою mMRC;
2. б – бальна оцінка задишки за модифікованою шкалою Борга.

Таким чином, однією з ключових патофізіологічних детермінант задишки у хворих в підгострому COVID-19 виявилось порушення дифузійної здатності легень. Ця дисфункція, особливо у хворих із тяжким або критичним перебігом гострого періоду хвороби, у підгострому періоді здебільшого пов'язана зі зменшенням альвеолярного об'єму.

Нами було висунуто припущення, що зменшення альвеолярного об'єму (V_a) може бути пов'язано з руйнування альвеолоцитів II порядку, а відтак – зі зменшенням сурфактантного шару в альвеолах та потраплянням SP-A до периферичного кровотоку. Ця гіпотеза була перевірена за визначенням рівня SP-A у сироватці крові осіб із задишкою в підгострому періоді COVID-19, а результати досліджень представлені в підрозділі 5.2.

5.2. Діагностична значущість сироваткового рівня SP-A у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

На сьогодні поки що не існує нормативних значень сироваткового рівня SP-A як маркера стану сурфактантної системи легень, тому для порівняння результатів основної групи нами спочатку були визначені рівні його у контрольній групі, до якої увійшли практично здорові особи.

Для визначення репрезентативного обсягу вибірки групи контролю використовували формулу F. Lopez-Jimenez із співавторами [162]:

$$n_k = \frac{(p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)) \times 7,9}{(p_2 - p_1)^2}, \text{ де}$$

n_k – кількість осіб, необхідних для отримання достовірних висновків;

p_1 – очікуване значення первинної (основної) змінної інтересу для однієї з груп порівняння (у %);

p_2 – очікуване значення первинної змінної інтересу для іншої групи порівняння (у %).

Враховуючи той факт, що на сьогодні не визначений показник розповсюдженості статистичні дані щодо дисфункції сурфактантної системи у хворих в підгострому періоді COVID-19, нами були враховані дані щодо розповсюдженості дифузійних порушень у цієї когорти хворих (як показника, що може відображати дисфункцію сурфактантної системи. За літературними даними [19, 23, 27] дифузійні порушення зустрічаються у 18 – 54% осіб в підгострому періоді COVID-19, тому розрахункова середня частота розповсюдженості (p_1) дисфункції сурфактантної системи була прийнята нами за 36% (як середнє арифметичне від 18 та 54). Оскільки практично здорові особи не повинні мати порушення з боку сурфактантної системи, тому p_2 прийнято за 0%. Використовуючи значення змінних p_1 та p_2 , був проведений розрахунок розміру вибірки контрольної групи, що склала

$$n_k = \frac{(36 \times (100 - 36) + 0 \times (100 - 0)) \times 7,9}{(0 - 36)^2} \approx 14.$$

Отже, мінімальна розрахункова кількість осіб контрольної групи, необхідна для отримання достовірних висновків, склала 14 осіб.

У нашому дослідженні до контрольної групи увійшло 15 практично здорових осіб (середній вік – 51 (45; 60) рік, чоловіків – 6 (40,0%), жінок – 9 (60,0%)), які надали інформовану згоду на проведення дослідження. Основна й контрольна групи були співставні за віком і статтю ($p > 0,05$).

Сироватковий рівень SP-A у підгрупі 1 не відрізнявся від показника контрольної групи (46,6 (21,1; 77,1) проти 29,6 (14,0; 53,1) нг/мл) ($p > 0,05$). Втім, у підгрупах 2 і 3 рівень показника був достовірно вищим, аніж у підгрупі 1 (73,8 (59,0; 87,2), 88,1 (51,1; 100,8) нг/мл та 46,6 (21,1; 77,1) нг/мл відповідно) ($p < 0,05$) та в контрольній групі ($p < 0,05$). Рівні SP-A у підгрупах 2 і 3 були співставними ($p > 0,05$) (рис. 5.2).

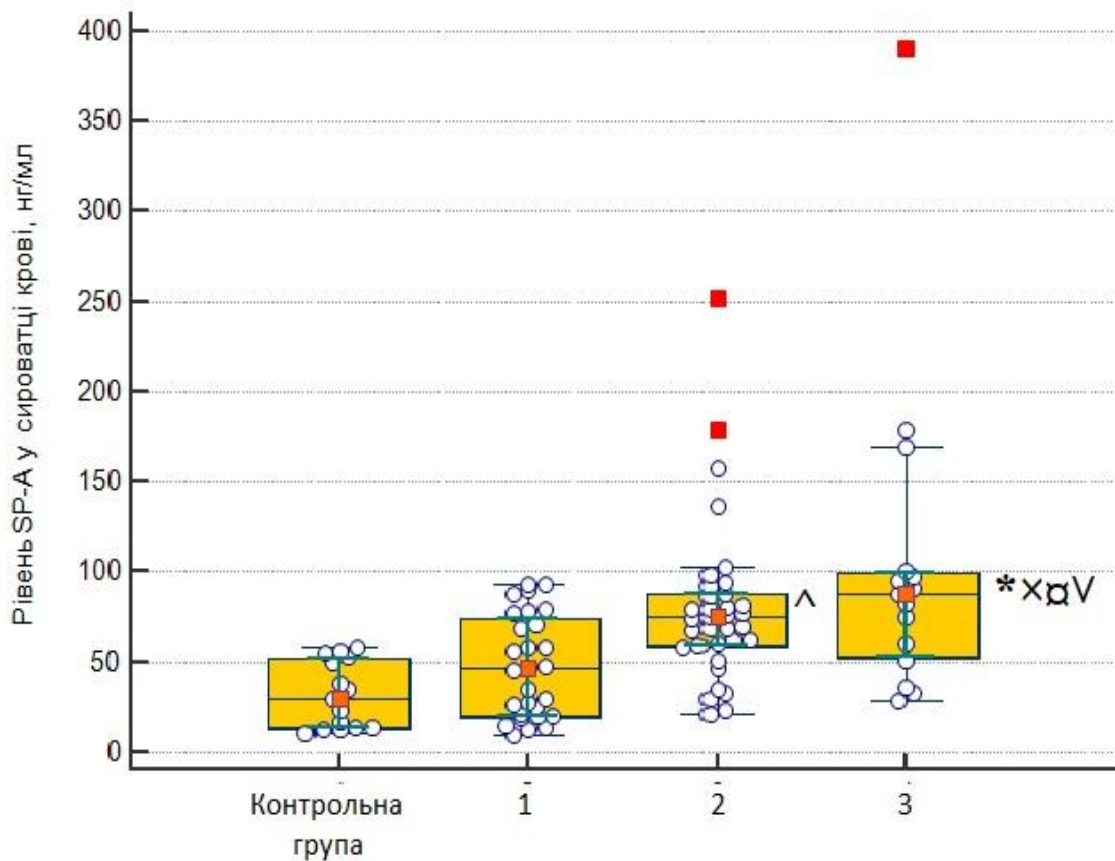


Рис. 5.2. Рівні SP-A у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби

П р и м і т к и:

1. * – $p < 0,001$ між підгрупами хворих за критерієм Крускала-Уолеса;
2. × – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами 1 і 3 за апостеріорним тестом Дана;
3. α – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами 2 і 3 за апостеріорним тестом Дана;
4. ^ – $p_{к-2} < 0,001$ між підгрупою 2 і контрольною групою за апостеріорним тестом Дана;
5. v – $p_{к-3} < 0,001$ між підгрупою 3 і контрольною групою за апостеріорним тестом Дана.

Оскільки нами не було отримано достовірної різниці між рівнями SP-A у підгрупі 1 та контрольній групі, з одного боку, а також у підгрупах 2 і 3, з іншого, тому подальший статистичний аналіз не включав показники контрольної групи, а проводився між показниками хворих підгрупи 1, з

одного боку, та показниками хворих підгруп 2 і 3, з іншого. Для цього у подальшому був проведений ROC-аналіз.

Рівень показника, що характеризує площу під ROC-кривою ($AUC = 0,87$ (95% ДІ 0,77–0,94, $p < 0,0001$)), свідчить про високу діагностичну здатність тесту. Показник SP-A у сироватці крові визнаний високочутливим та високоспецифічним маркером (78,4 та 95,5% відповідно) дисфункції сурфактантної системи легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 після перенесеного важкого або критичного гострого періоду хвороби (оптимальна точка відсікання – 59,0 нг/мл) (рис. 5.3).

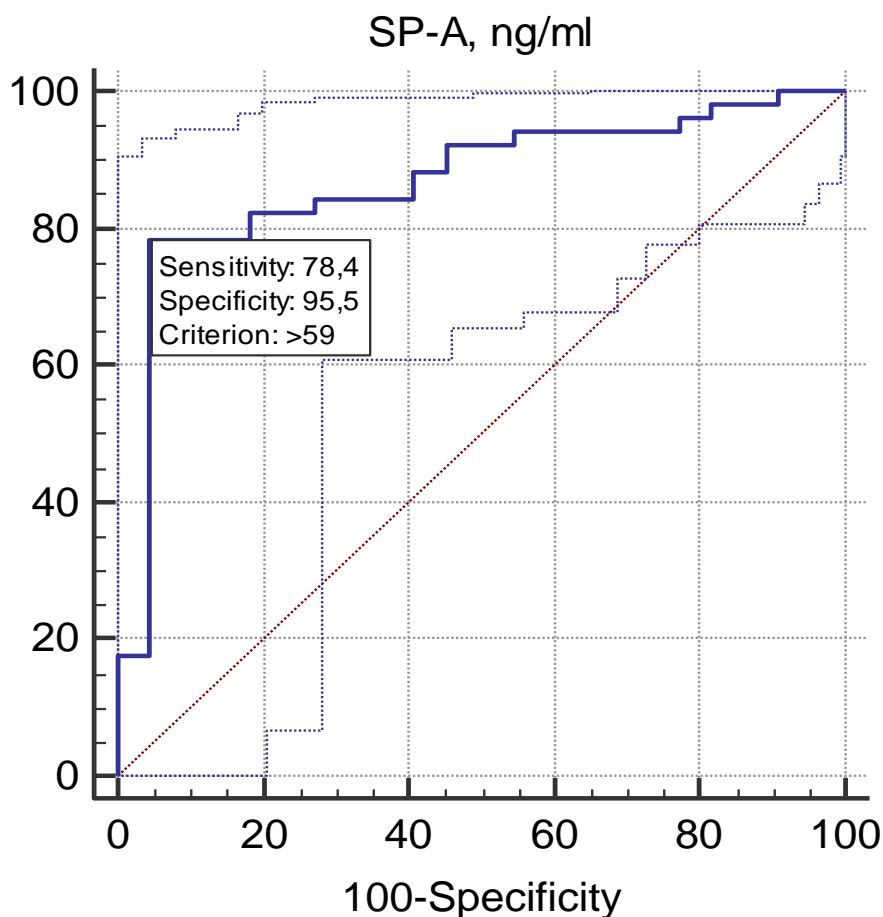


Рис. 5.3. ROC-крива SP-A у сироватці крові хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби

Для визначення ризику розвитку дисфункції сурфактантної системи у пацієнтів після важкого та критичного перебігу гострого періоду COVID-19 при рівні SP-A понад 59 нг/мл було проведено медичне тестування з пошуком діагностичного відношення шансів (англ. *odds ratio* (OR)). Було визначено, що рівень SP-A нижче за 59 нг/мл спостерігався у 17 (58,6%) хворих підгрупи 1 та у 12 (41,4%) хворих підгруп 2 і 3, що враховуючи показник специфічності (95,5%) свідчить про відсутність руйнування у них сурфактантного шару; рівень SP-A понад 59 нг/мл спостерігався у 9 (18,7%) хворих підгрупи 1 та у 39 (81,3%) хворих підгруп 2 і 3, що враховуючи показник чутливості (78,4%) вказує на високий ступінь вірогідності у них руйнування сурфактантного шару.

За даними проведеного аналізу діагностичне відношення шансів перевищувало 6 (OR = 6,1), довірчий інтервал не включав одиниці (2,2; 17,3), а похибка була меншою за 0,05 ($p = 0,0006$). Останнє вказує на те, що діагностична значущість визначення рівня SP-A у сироватці крові є високою.

5.3. Вплив дисфункції сурфактантної системи на дифузійну здатність легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

Для визначення впливу дисфункції сурфактантної системи (за сироватковим рівнем SP-A) на дифузійну здатність легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 нами був проведений кластерний аналіз, який би дозволив виділити кластери хворих, що відрізняються між собою за рівнями DL_{CO} , V_A , K_{CO} та SP-A у сироватці крові.

До аналізу були включені дані 63 хворих основної групи, оскільки результати обстеження 14 хворих були виключені згідно з вимогами, що висуваються до вилучення крайніх значень («викидів»).

Оскільки досліджувані ознаки вимірюються в різних одиницях, усі дані були стандартизовані. Деревоподібна кластеризація проводилася за стратегією кластеризації Варда з пошуком евклідової відстані.

Ієрархічне кластерне дерево демонструє механізм послідовного об'єднання хворих двох класів у один наступний із зазначенням відстаней між ними. Для визначення порогової відстані був використаний графік схеми об'єднання (рис. 5.4), який демонструє, що точка заломлення припадає на 60-ий крок кластерізації, а відстань об'єднання складає 12.

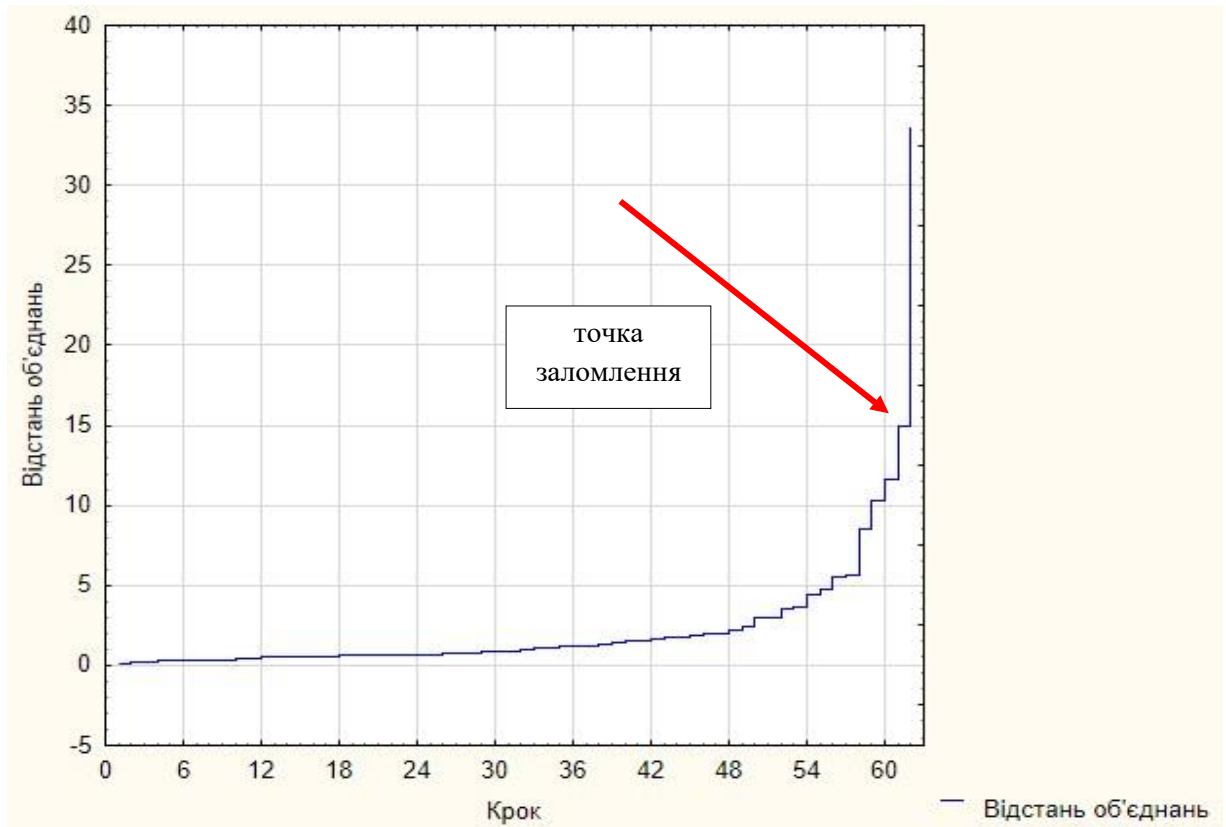


Рис. 5.4. Графік процесу об'єднання у кластери хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

Кількість кластерів, на які доцільно розподілити всіх хворих, була визначена за формулою: $(n - m)$, де n — загальна кількість спостережень, а m — крок точки заломлення. Отже, у проведеному нами дослідженні кількість кластерів становила 3 ($63 - 60 = 3$).

Підтвердженням правильно обраної кількості кластерів є результат побудови дендрограми (рис. 5.5), яка демонструє, що на пороговій відстані 12, на якій знаходиться точка заломлення (див. рис. 5.4), є три перетини

перпендикуляру з «гілками» дендрограми. Кількість перетинів і визначає кількість кластерів, а об'єкти, що опинилися нижче відсіченої гілки, – склад кластерів.

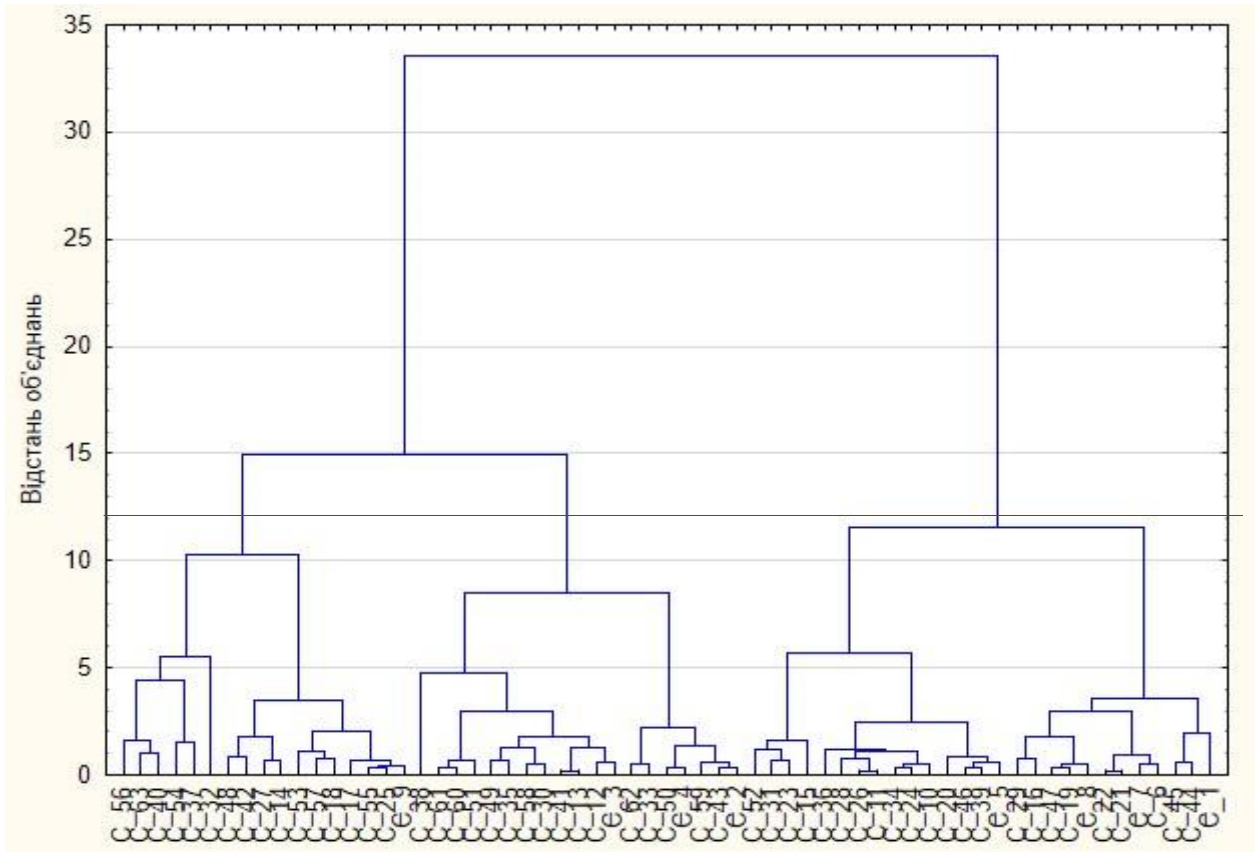


Рис. 5.5. Ієрархічне кластерне дерево, побудоване на основі кластерного аналізу

Метод ієрархічної деревоподібної кластеризації дозволив побудувати ієрархічне кластерне дерево (див. рис. 5.6) та визначити оптимальну кількість кластерів, яких, як видно з графіка, повинно бути 3.

Метод k -середніх був використаний після сформування гіпотези стосовно кількості кластерів. Алгоритм кластеризації дозволив знайти 3 кластери з максимальною різницею між рівнями DL_{CO} , V_A , K_{CO} та $SP-A$ (рис. 5.6).

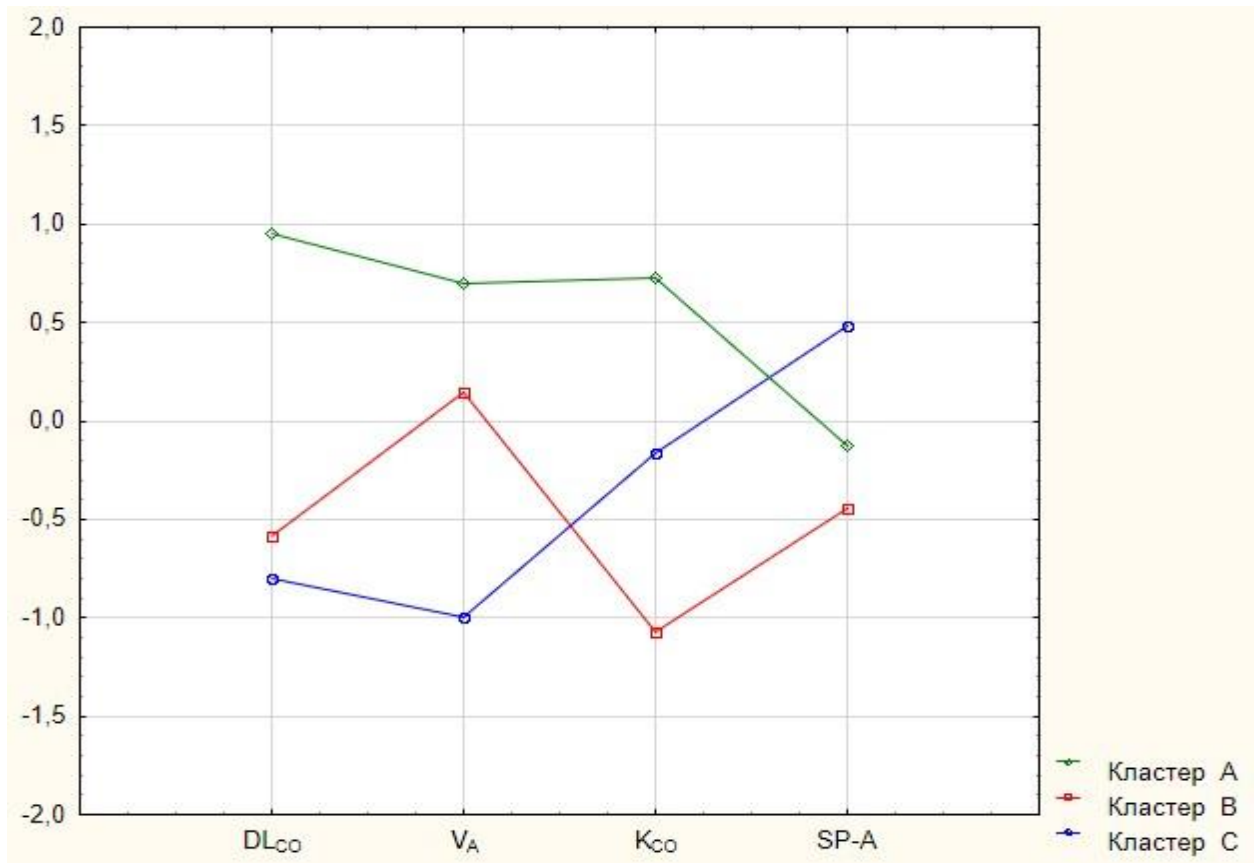


Рис. 5.6. Кластери хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за рівнями DL_{CO} , V_A , K_{CO} та $SP-A$ у сироватці крові (показники стандартизовані)

Отже, результати ієрархічного кластерного аналізу були підтвержені методом k -середніх, що вказує на стійкість знайденого кластерного рішення. За даними дисперсійного аналізу була показана достовірна відмінність ($p < 0,05$) між виділеними кластерами для всіх проаналізованих змінних.

З метою поглибленого розуміння зв'язку між ступенем виразності задишки, ступенем порушення дифузійної здатності легень (DL_{CO}) та показників, що на неї впливають (V_A , K_{CO}), а також маркером, що відображає дисфункцію сурфактантної системи (сироватковий рівень $SP-A$), у кожному кластері були визначені рівні всіх клінічних, функціональних та лабораторних показників.

Виділені кластери були порівнювані між собою за віком та статтю хворих, які до них увійшли (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Середні значення досліджених показників у кластерах

№ з/п	Показники	Кластери			p
		A (n = 31)	B (n = 15)	C (n = 17)	
1.	Стать, абс. (%):				p = 0,549
	– чоловіки	16 (51,6)	6 (40,0)	8 (47,1)	
	– жінки	15 (48,4)	9 (60,0)	9 (52,9)	
2.	Вік, роки, Me (25%;75%)	58,0 (50,0; 62,0)	59,0 (47,0; 67,0)	56,0 (48,0; 59,0)	p ₁₋₂ =0,305 p ₁₋₃ =0,821 p ₂₋₃ =0,971
3.	Виразність задишки за mMRC, бали, Me (25%;75%)	1 (1; 2)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	p ₁₋₂ =0,123 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =1,000
4.	Тяжкість перенесеного гострого періоду COVID-19, абс. (%):				p < 0,001
	– середньо-тяжкий	15 (48,4)	4 (26,7)	0	
	– тяжкий	16 (51,6)	7 (46,6)	7 (41,2)	
	– критичний	0 (0)	4 (26,7)	10 (58,8)	
5.	Рівень DL _{CO} , % належн., Me (25%;75%)	81 (74; 89)	59 (49; 65)	51 (45; 58)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =1,000
6.	Рівень Va, % належн., Me (25%;75%)	89 (69; 93)	77 (67; 90)	61 (55; 66)	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,004

Продовж. табл. 5.2

7.	Рівень K_{CO} , % належ., Me (25%;75%)	96 (88; 105)	73 (67; 75)	82 (75; 94)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,028$ $p_{2-3}=0,035$
8.	Сироватковий рівень SP-A, нг/мл, Me (25%;75%)	48,4 (35,4; 55,1)	38,1 (27,2; 49,2)	88,1 (79,8; 136,3)	$p_{1-2}=0,628$ $p_{1-3}=0,011$ $p_{2-3}=0,001$

П р и м і т к а. належн. – належної величини.

Найвищі рівні показників дифузійної функції (DL_{CO} , V_a та K_{CO}) мали хворі, що увійшли до кластеру А. Середні рівні цих показників не відрізнялися від нормальних величин та були статистично достовірно вищими ($p < 0,05$) порівняно з кластерами В та С. Хворі кластеру А перенесли або середньо-тяжкий, або тяжкий гострий період COVID-19, але усе ще мали задишку легкого ступеня виразності за шкалою mMRC ($p < 0,05$ порівняно з кластерами В та С). Сироватковий рівень SP-A у цієї когорти хворих був у межах нормальних величин (59 нг/мл і нижче) (див. табл 5.2).

До кластеру В та С увійшли хворі, що мали знижений рівень DL_{CO} ($p > 0,05$ між кластерами), втім, його зниження було обумовлено різними патологічними механізмами: у кластері В – за рахунок зниження проникності альвеоло-капілярної мембрани (за показником K_{CO}), тоді як у кластері С – переважно за рахунок зниження альвеолярного об'єму (за показником V_a) ($p < 0,05$) (див. табл. 5.2).

До кластеру В переважно увійшли хворі, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 (46,6%), хоча були й ті, що перенесли середньо-тяжкий або критичний перебіг. До кластеру С увійшли виключно хворі, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби ($p < 0,05$ між кластерами В та С) (див. табл. 5.2). Задишка була помірного ступеня виразності за шкалою mMRC як у кластері В, так і в кластері С ($p > 0,05$).

У кластері В сироватковий рівень SP-A не виходив за межі нормальних величин ($p > 0,05$), тоді як у кластері С рівень показника був вищим за розрахункову норму (понад 59 нг/мл) ($p < 0,05$), що може свідчити про тривалу дисфункцію сурфактантної системи у цієї когорти пацієнтів.

Нижче наводимо дані клінічного випадку пацієнтки, що увійшла до кластеру С, але в підгострому періоді померла внаслідок пролонгації патологічного процесу. Матеріал демонструє варіант перебігу COVID-19 з ураженням сурфактантної системи.

Пацієнтка Ш., 67 років, звернулася до приймального відділення лікарні на 65-ий день від початку появи симптомів COVID-19 у зв'язку з прогресуванням задишки протягом останнього тижня (за шкалою Борга у спокої – 7 балів, за шкалою mMRC – 4 бали).

Із анамнезу хвороби: захворіла гостро, на 8-ий день хвороби була госпіталізована до терапевтичного стаціонару лікарні. При госпіталізації стан був тяжким, скаржилася на підвищення температури тіла до 38,5°C, сухий кашель, задишку при незначному фізичному навантаженні. Рівень SpO₂ становив 90% у спокої.

На 10-ий день хвороби була виконана КТ ОГП: площа ураження легеневої паренхіми склала 60% (КТ-3).

Під час гострого періоду хвороби пацієнтка отримувала кисневу, антибактеріальну, гормональну, антикоагулянту та симптоматичну терапію.

На 37-ий день від початку появи перших симптомів хвороби була виписана зі стаціонару, втім усе ще мала задишку при помірному фізичному навантаженні. Була запрошена прийти на кафедру внутрішньої медицини 1 ДДМУ для проведення досліджень на наявність змін у дихальній та серцево-судинній системі в підгострому періоді COVID-19 (на 7-8 тиждень від початку перших симптомів хвороби).

На 56-ий день хвороби пацієнтка відвідала кафедру внутрішньої медицини 1 ДДМУ та пройшла запропоновані їй обстеження. На момент

огляду задишка складала 3 бали за шкалою mMRC та 2 бали у спокої за шкалою Борга, рівень SpO₂ становив 96% у спокої.

Був виконаний 6-ХТХ, пройдена дистанція склала 205 м; після 6-ХТХ відмічалось посилення задишки до 7 балів за шкалою Борга, десатурації зареєстровано не було.

При проведенні спірометрії були виявлені ознаки рестриктивних порушень (ЖЄЛ – 74% належн., ФЖЄЛ – 75% належн., ОФВ₁ – 90% належн., ОФВ₁/ФЖЄЛ – 0,84). Також були виявлені дифузійні порушення помірного ступеня виразності (DL_{CO} – 59,0% належн.) переважно за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (Va – 58,0%, K_{CO} – 85,0%). Сироватковий рівень SP-A був підвищеним (100,9 нг/мл).

У наступні 2 тижні, зі слів хворої, виразність задишки не змінювалася.

Втім, на 60-ий день хвороби задишка почала посилюватися, рівень SpO₂ в цей час становив 90-91%. У зв'язку з погіршенням стану на 65-ий день хвороби пацієнтка звернулася до приймального відділення лікарні та була госпіталізована для забезпечення кисневої підтримки й повторного обстеження.

Об'єктивно: стан тяжкий. Над легеньми вислуховується ослаблене везикулярне дихання; тони серця приглушені, ритм правильний, тахітемп (ЧСС = 96 уд/хв.).

Рівень Д-димеру – 0,25 мкг/мл (норма – до 0,5 мкг/мл), С-реактивний білок – 56 ммоль/л. На КТ ВРЗ ОГП площа ураження легеневої паренхіми склала 90%, візуалізувалася двобічна дифузна консолидація.

Пацієнтці була призначена киснева терапія, а також гормональні, антикоагулянтні препарати та симптоматичні лікарські засоби.

Не дивлячись на адекватну та в достатню в об'ємі терапію, стан пацієнтки неухильно погіршувався, а на 74-ий день хвороби вона була переведена до реанімаційного відділення.

На 79-ий день хвороби пацієнтка померла.

За даними протоколу патолого-анатомічного дослідження причиною смерті визнана дихальна недостатність, яка сформувалася після перенесеної двобічної COVID-19-асоційованої пневмонії

За даними при макроскопічного огляду легені були збільшені в розмірах, переважно сірого кольору. При розрізі консистенція щільна, гладка, із глянцевим відтінком, зі зниженням повітряності (рис. 5.7).



Рис. 5.7. Макроскопічні зміни легень померлої Ш. в підгострому періоді COVID-19

За даними імуногістохімічного аналізу було виявлено суттєве зниження або повну відсутність експресії СК7 в альвеолоцитах II типу (рис. 5.8). Зазвичай у цих клітинах спостерігається позитивна експресія СК7, що є маркером їхньої фенотипічної зрілості та функціональної активності. Відсутність або зниження експресії СК7 у них можуть бути пов'язані з ушкодженням або альтерацією клітин, що впливає на їхню здатність до регенерації та продукцію сурфактанту. У зв'язку з усім вище зазначеним виявлені зміни у померлої свідчать про значні ураження альвеолоцитів II типу коронавірусом SARS-CoV-2.

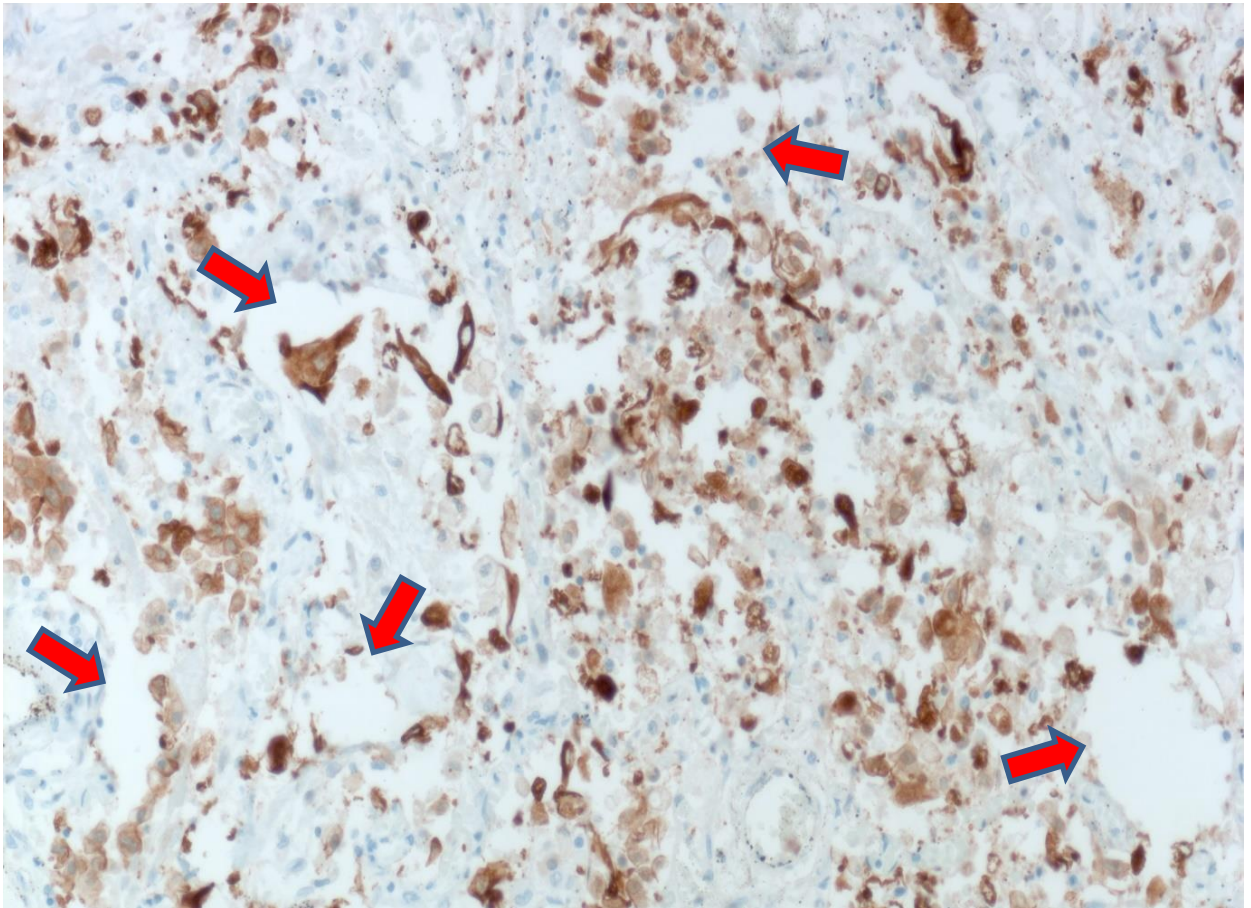


Рис. 5.8. Гістологічний зріз альвеолярного епітелію у горизонтальній проєкції з видимими альвеолоцитами II типу. Імуногістохімічне фарбування на СК7. Збільшення: $\times 300$

П р и м і т к а. Стрілками позначені ділянки відсутності або зниження експресії в альвеолоцитах II типу.

Привернуло увагу те, що в більшості альвеолоцитів II типу зі збереженою експресією СК7 спостерігалися зміни у їхній мікроархітектоніці – відмічалася гіперплазія та метаплазія різного ступеня виразності (рис. 5.9).

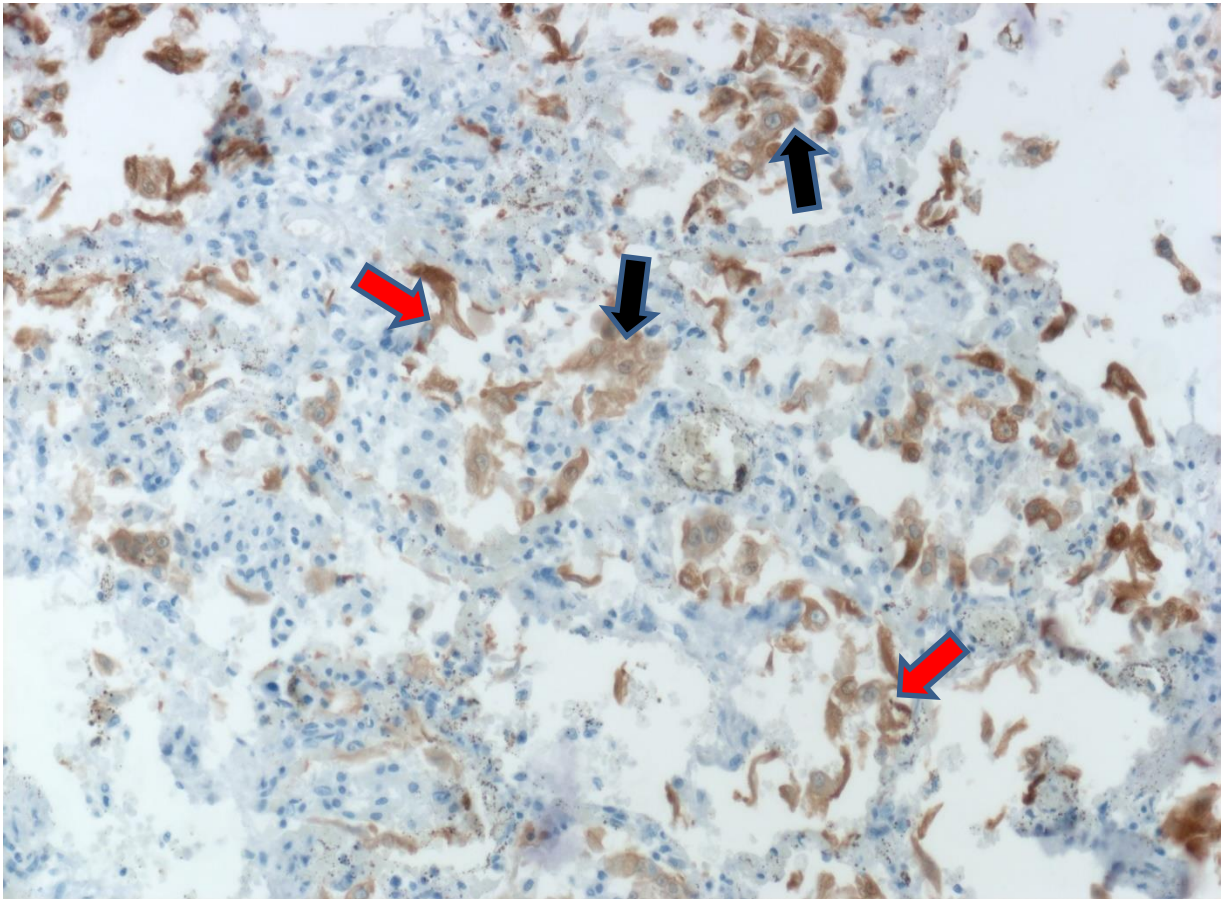


Рис. 5.9. Гістологічний зріз альвеолярного епітелію у горизонтальній проєкції з видимими альвеолоцитами II типу. Імуногістохімічне фарбування на СК7. Збільшення: $\times 300$

П р и м і т к а. Червоними стрілками позначені ділянки з гіперплазією альвеолоцитів II типу, чорними – ділянки з метаплазією альвеолоцитів II типу.

Таким чином, отримані результати підтверджують нашу гіпотезу про те, що порушення дифузійної здатності легень (DL_{CO}) у хворих зі зменшеним альвеолярним об'ємом (V_a) відбувається саме внаслідок руйнування альвеолоцитів II типу та зменшення продукції сурфактанту, який відіграє ключову роль у збереженні поверхневого натягу альвеолярних міхурів та забезпеченні ефективного газообміну. Ці зміни можуть вплинути на функцію легневих альвеол, зменшуючи їхню еластичність та здатність до ефективного газообміну. Крім того, руйнування сурфактантного шару

призводить до потрапляння білка SP-A у кров, де рівень його суттєво підвищується.

5.4. Узагальнення результатів досліджень

Задишка у хворих в підгострому періоді COVID-19 може бути спричинена порушеною дифузійною здатністю легень (DL_{CO}), яка при середньо-тяжкому перебігу гострого періоду хвороби спостерігається у 50,0% осіб (рівень DL_{CO} знижується до 65% належної величини), при тяжкому перебігу – у 69,4% осіб (рівень DL_{CO} сягає 60% належної величини), при критичному перебігу – у 100% осіб (рівень DL_{CO} становить 47% належної величини). У пацієнтів з порушеною дифузійною здатністю легень виразність задишки залежить від тяжкості цих порушень.

У пацієнтів, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, дифузійна здатність легень (DL_{CO}) переважно знижується за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (V_a), а не порушення проникності альвеоло-капілярної мембрани (K_{CO}). Підвищені рівні SP-A (≥ 59 нг/мл) у цієї категорії хворих вказують, найімовірніше, на пошкодження альвеолярних клітин та тривалу дисфункцію сурфактантної системи, що сформувалася в гострий період хвороби і продовжує тривати в підгострому періоді.

Отримані результати свідчать про високу значущість сироваткового рівня SP-A як маркера функціонального стану сурфактантної системи, що може використовуватися в клінічній діагностиці та при моніторингу стану хворих в підгострому періоді COVID-19.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Белослудцева КО, Щудро ОО, Фуголь КВ. Вентиляційні та дифузійні порушення у осіб, що перенесли

негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19). Можливості інгаляційної терапії. *Астма та Алергія*. 2021;4:27-42. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-27-42

2. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Роль дисфункції сурфактантної системи у формуванні задишки у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2023;2:7-12. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30

3. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19. *Астма та алергія*. 2023;4:21-30. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30

4. Shchudro O, Bielosludtseva K, Pertseva T, Konopkina L, Krykhtina M. The role of spirometry and carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in diagnosing pulmonary function in patients post-COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2021;58(65):PA611. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA611

5. Shchudro O, Bielosludtseva K, Pertseva T, Konopkina L, Krykhtina M. Carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in COVID-19 survivors compared to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): pathogenetic features. *Eur Respir J*. 2021 Sep;58(Suppl 65):PA3900. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3900

6. Konopkina L, Bielosludtseva K, Shchudro O. Dyspnea in COVID-19 survivors: carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) test reveals the real truth: abstract. In: *5th Int Conf COVID-19 Stud*. 2021, p. 418.

7. Shchudro O, Konopkina L, Bielosludtseva K. The role of surfactant protein A in patients discharged after COVID-19 pneumonia. In: *32nd ECCMID, Lisbon, Portugal; 2022 Apr 23-26 [Internet]*. 2022 [cited 2024 Feb 20]. L0387. Available from: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bquery%5D=%22Olha+Shchudro%22>

8. Shchudro O, Konopkina L. Surfactant protein-A (SP-A) is a novel marker of lung disorders in patients discharged after COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2022;60:1953. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1953

9. Shchudro O, Konopkina L, Botvinikova L. Surfactant protein A (SP-A) as a predictor of hospital readmission in patients with dyspnea after COVID-19-associated pneumonia. In: 33rd ECCMID; Copenhagen, Denmark; 2023 Apr 15-18 [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 20]. P2533. Available from: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bquery%5D=%22Olha+Shchudro%22>

10. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бондаренко ОО, Щудро ОО, Рибалка КВ, Габшидзе НО. Морфологічні аспекти ураження дихальної системи при COVID-19: аналіз аутопсійного матеріалу. В: Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: матеріали VI науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю; 2023 Листоп 16; Харків. Харків: НФаУ; 2023, с. 509.

РОЗДІЛ 6

СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАДИШКОЮ В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19

Задачею даного фрагменту дослідження було визначити внесок ураження серцево-судинної системи (ССС) у формування задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19, що перенесли пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби.

6.1. Електрокардіографічні зміни у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

Відомо, що коронавірус SARS-CoV-2 може вражати міокард та викликати формування міокардиту [72], для якого характерними є зміни електричної функції міокарда. Тому нами була проведена оцінка серцевого ритму, функції провідності, а також показників, характерних для структурних змін міокарда, у хворих, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.

Серцевий ритм був порушений лише у 5 (5,7%) із 87 хворих основної групи, у яких була зареєстрована синусова тахікардія; у 4 (4,6%) осіб були виявлені поодинокі шлуночкові екстрасистоли. При оцінці серцевої провідності у 3 (3,4%) хворих була виявлена атріовентрикулярна блокада 1 ступеня, у 11 (12,6%) – неповна блокада правої ніжки жмутка Гіса та у 1 (1,1%) хворого – повна блокада правої ніжки жмутка Гіса; усі ці зміни спостерігалися у хворих ще до появи COVID-19. При аналізі по підгрупах і стосовно серцевого ритму, і стосовно серцевої провідності статистично значущих відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Електрокардіографічні зміни у хворих із задишкою
в підгострому періоді COVID-19, абс. (%)**

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n = 35)	2 (n = 37)	3 (n = 15)	
1.	Синусова тахікардія	2 (5,7)	1 (2,7)	2 (13,3)	0,328
2.	Шлуночкові екстрасистоли	2 (5,7)	1 (2,7)	1 (6,7)	0,759
3.	Атріовентрикулярна блокада 1 ступеня	1 (2,9)	2 (5,4)	0	0,595
4.	Повна блокада правої ніжки жмутка Гіса	0	0	1 (6,7)	0,103
5.	Неповна блокада правої ніжки жмутка Гіса	4 (11,4)	5 (13,5)	2 (13,3)	0,961
6.	Індекс Соколова-Лайона: $RV_5 > 26$ мм	10 (28,6)	9 (24,3)	4 (26,7)	0,920
7.	P -pulmonale $> 2,5$ мм у II та III стандартних відведеннях	0	0	1 (6,7)	0,103
8.	$RV_1 > 7$ мм	0	1 (2,7)	4 (26,6)*^	$<0,001$
9.	$RV_1 + SV_5 > 10,5$ мм	0	1 (2,7)	4 (26,6)*^	$<0,001$

П р и м і т к и:

- * – $p_{1-3} < 0,01$ між підгрупами 1 та 3 за Хі-квадратом Пірсона;
- ^ – $p_{2-3} < 0,01$ між підгрупами 2 та 3 за Хі-квадратом Пірсона.

Збільшення індексу Соколова-Лайона понад 26 мм було виявлено у кожного четвертого хворого (23 (26,4%) із 87) із супутньою АГ, що вказувало на можливу гіпертрофію ЛШ. Частка пацієнтів з цими змінами в підгрупах була однаковою ($p > 0,05$) (див. табл. 6.1).

У 5 (5,7%) осіб із підгруп 2 і 3 були виявлені зміни ЕКГ-показників, що можуть свідчити про гіпертрофію правих відділів серця (збільшення P-pulmonale в II та III стандартних відведеннях понад 2,5 мм, RV₁ понад 7 мм, суми RV₁ та SV₅ понад 10,5 мм): у 4 хворих були лише ознаки гіпертрофії ПШ (збільшення RV₁ понад 7 мм та суми RV₁ та SV₅ понад 10,5 мм), а у 1 хворого – ознаки гіпертрофії як ПП (збільшення P-pulmonale понад 2 мм), так і ПШ (див. табл. 6.1).

Ознак ішемії міокарда за даними ЕКГ виявлено не було.

Отже, отримані результати вказали на відсутність клінічно значущих порушень ритму та/або провідності у всіх обстежених нами хворих в підгострому періоді COVID-19 за даними ЕКГ.

6.2. Ехокардіографічні зміни лівого та правого відділів серця у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

Для верифікації структурних змін серця у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 нами було проведене ДЕхо-КГ.

Результати показали, що розміри порожнин лівих відділів серця (ПЗР ЛП, площа ЛП, КСР та КДР ЛШ) не мали відхилень від референтних значень, крім того, достовірної різниці між медіанами показників у підгрупах виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Структурно-функціональні показники серця у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, Me (25%; 75%)

№ з/п	Показники	Референтні значення	Підгрупи обстежених			p
			1 (n = 35)	2 (n = 37)	3 (n = 15)	
1.	ПЗР ЛП, см	2,1–3,9	3,5 (3,2; 3,6)	3,8 (3,3; 4,2)	3,7 (3,5; 4,1)	0,141

Продовж. табл. 6.2

2.	Площа ЛП, см ²	8,8–23,4	15,8 (14,7; 16,0)	16,1 (14,8; 16,5)	16,2 (15,0; 16,8)	0,347
3.	КСР ЛШ, см	3,1–3,7	3,5 (3,1; 3,6)	3,4 (3,2; 3,5)	3,5 (3,1; 3,6)	0,897
4.	КДР ЛШ, см	4,8–5,5	5,2 (4,9; 5,3)	5,1 (5,0; 5,3)	5,4 (4,9; 5,5)	0,759
5.	Площа ПП, см/м ²	≤ 1,8	1,4 (1,2; 1,6)	1,4 (1,3; 1,7)	1,6 (1,5; 1,9)*	0,033
6.	КДР ПШ, см	0,95–2,05	1,5 (1,1; 1,7)	1,5 (1,3; 1,9)	2,0 (1,8; 2,2)*	0,038
7.	КСО ЛШ, мл	20–50	35,9 (25,7; 42,6)	37,2 (32,4; 44,0)	43,1 (35,7; 52,0)*	0,041
8.	КДО ЛШ, мл	80–140	93,2 (84,7; 95,3)	95,5 (85,2; 102,6)	98,7 (90,0; 105,6)*	0,034
9.	ФВ ЛШ, %	50–75	62,6 (60,2; 65,8)	61,4 (59,1; 70,2)	58,5 (56,0; 63,6)*	0,042
10.	Е/А ЛШ	1,0–1,6	1,3 (0,9; 1,5)	1,0 (0,8; 1,1)	0,8 (0,5; 1,1)*	0,035
11.	IVRT ЛШ, мс	60–90	80,9 (79,2; 82,6)	85,8 (81,7; 88,1)□	89,1 (88,7; 92,3)*^	0,011
12.	DecT ЛШ, мс	160–240	189,0 (172,1; 202,6)	196,1 (185,9; 206,5)	206,1 (189,4; 222,5)*	0,033
13.	TAPSE, см	> 1,7	2,2 (2,0; 2,3)	2,0 (1,8; 2,2)	1,8 (1,8; 2,1)	0,098
14.	Е/А ПШ	0,8 – 2,1	1,7 (1,5; 1,8)	1,4 (0,9; 1,6)□	0,8 (0,7; 1,0)*	0,002

П р и м і т к и:

1. □ – $p_{1-2} < 0,05$ між підгрупами 1 і 2 за апостеріорним тестом Дана;
2. * – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами 1 і 3 за апостеріорним тестом Дана;
3. ^ – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами 2 і 3 за апостеріорним тестом Дана.

У всіх пацієнтів основної групи в підгострому періоді COVID-19 була збережена систолічна функція ЛШ (ФВ ЛШ склала 62,7 (59,0; 66,2)%), однак у підгрупі 3 порівняно з підгрупою 1 спостерігалось достовірне зниження рівня ФВ ЛШ за рахунок збільшення як КСО, так і КДО ЛШ ($p < 0,05$) (див. табл. 6.2).

Діастолічна дисфункція ЛШ була зареєстрована у 12 (13,8%) із 87 пацієнтів: у 3 (25,0%) пацієнтів підгрупи 1, у 5 (41,6%) пацієнтів підгрупи 2 та у 4 (33,4%) пацієнтів підгрупи 3 ($p > 0,05$). У всіх випадках діастолічна дисфункція ЛШ мала легкий ступінь виразності, при цьому в підгрупах 1 та 2 основною причиною було зниження співвідношення E/A, у той час як у підгрупі 3 зниження співвідношення E/A поєднувалося з подовженням IVRT ЛШ, що перевищувало референтні значення. Рівень DecT ЛШ не перевищував встановлені норми у жодного із пацієнтів, проте у підгрупі 3, порівняно з підгрупою 1, відмічалось статистично значуще збільшення цього показника ($p < 0,05$) (див. табл. 6.2.).

При аналізі анамнестичних даних, проведеного серед пацієнтів із виявленою діастолічною дисфункцією ЛШ, у 66,7% випадках (8 із 12 хворих) була виявлена АГ 1 або 2 ступеня. Проте, оскільки були відсутні дані ДЕхо-КГ до моменту маніфестації симптоматики COVID-19, не можна стверджувати, що дана дисфункція виникла саме внаслідок ураження ССС коронавірусом SARS-CoV-2.

Медіани розмірів порожнин правих відділів серця (площа ПП та КДР ПШ) не мали відхилень від референтних значень, втім, у підгрупі 3, порівняно з підгрупами 1 та 2, було виявлено достовірне збільшення розмірів цих показників ($p < 0,05$) (див. табл. 6.2). При індивідуальному аналізі лише у підгрупі 3 були виявлено 2 (13,3%) хворих із дилатацією ПШ та 2 (13,3%) хворих із дилатацією як ПП, так і ПШ.

Систолічна функція ПШ (за показником TAPSE) була збережена у всіх обстежених, достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$). Діастолічна дисфункція ПШ спостерігалася лише в підгрупах 2 та 3 (у 4

(10,8%) і 4 (26,7%) хворих відповідно) ($p < 0,05$), причому за рахунок зменшення співвідношення Е/А ПШ (див. табл. 6.2).

При проведенні аналізу анамнестичних даних у пацієнтів із діастолічною дисфункцією ПШ було виявлено, що половина (4 із 8) хворих мала АГ 1 ступеня. Проте, важливо підкреслити, що за даними КТ ОГП ВРЗ у всіх пацієнтів із цією дисфункцією було тяжке ураження легеневої паренхіми ($82,9 \pm 15,1\%$) у гострій фазі патологічного процесу. Таким чином, найімовірніше, діастолічна дисфункція ПШ була вторинною щодо порушень з боку легень і не була безпосередньо пов'язаною з ураженням міокарда вірусом SARS-CoV-2.

6.3. Визначення ознак легеневої гіпертензії у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за даними ДЕхо-КГ

Однією з можливостей ДЕхо-КГ-дослідження є визначення ознак ЛГ, яка може бути причиною задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19.

Нами була проведена оцінка максимальної швидкості ТР у обстежених як основного ехокардіографічного параметра, що свідчить про ЛГ. Не було зареєстровано випадків, коли максимальна швидкість ТР перевищувала 3,4 м/с. Однак, при аналізі по підгрупах виявлено статистично значуще підвищення цього показника у підгрупах 2 та 3 порівняно з підгрупою 1 ($p < 0,05$) (табл. 6.3).

Згідно з міжнародними [161] та національними [159, 160] рекомендаціями щодо діагностики ЛГ, за відсутності прискорення максимальної швидкості ТР у подальшому додатково були оцінені параметри ДЕхо-КГ, що вказують на підвищений тиск у ЛА: індекс ексцентричності МШП, діаметр стовбуру ЛА, розмір НВП та її колапс, наявність перикардіального випоту. Отримані результати показали, що у всіх пацієнтів підгрупи 1 вище зазначені показники були в межах референтних значень (див. табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Ехокардіографічні параметри ознак ЛГ у хворих із задишкою
в підгострому періоді COVID-19**

№ з/п	Показники	Референтні значення	Підгрупи обстежених			р
			1 (n = 35)	2 (n = 37)	3 (n = 15)	
1.	Максимальна швидкість ТР, м/с, Ме (25%;75%)	< 2,8	2,4 (2,2; 2,6)	2,6 (2,5; 3,0) [□]	3,0 (2,8; 3,2)*	0,021
2.	Товщина МШП, см, Ме(25%;75%)	0,6–1,2	0,8 (0,6; 0,9)	0,7 (0,5; 1,1)	0,8 (0,7; 1,1)	0,752
3.	Індекс ексцентричності МШП, Ме (25%;75%)	< 1,1	0,5 (0,4; 0,7)	0,7 (0,5; 1,0)	1,0 (0,8; 1,2)*	0,035
4.	Діаметр стовбура ЛА, см, Ме (25%; 75%)	< 2,5	1,8 (1,6; 2,0)	2,1 (1,8; 2,5)	2,5 (2,3; 2,8)*	0,038
5.	СТЛА, мм рт.ст., Ме (25%; 75%)	< 30	24,0 (22,0;27,0)	29,0 (25,0;36,0) [□]	36,0 (34,0;42,0)* [^]	<0,001
6.	Розмір НПВ, см, Ме (25%; 75%)	< 2,1	1,6 (1,4; 1,8)	1,5 (1,3; 2,0)	1,7 (1,6; 1,9)	0,241
7.	Колапс НПВ, абс. (%)	< 50% при глибокому вдиху	35 (100)	37 (100)	14 (93,3)	0,113
8.	Перикардіальний випіт, абс. (%)	немає	0	7 (18,9)	11 (73,3)	0,005

П р и м і т к и:

1. [□] – $p_{1-2} < 0,05$ між підгрупами 1 і 2 за апостеріорним тестом Дана;
2. * – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами 1 і 3 за апостеріорним тестом Дана;
3. [^] – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами 2 і 3 за апостеріорним тестом Дана.

У підгрупі 2 індекс ексцентричності МШП, розмір НПВ та її колапс знаходилися в межах нормальних величин у всіх пацієнтів, втім у 5 (13,5%) з них спостерігалось збільшення діаметра ЛА, а у 7 (18,9%) – наявність перикардіального випоту (див. табл. 6.3).

У підгрупі 3 були зафіксовані зміни всіх додаткових ДЕхо-КТ показників ЛГ, окрім розміру НПВ. Підвищення індексу ексцентричності МШП понад 1,1 спостерігалось у 3 (20,0%) пацієнтів, збільшення діаметру ЛА – у 10 (66,7%), колапс НПВ – у 1 (6,7%) пацієнта, перикардіальний випіт – у 11 (73,3%) осіб (див. табл. 6.3).

Рівень СТЛА був достовірно вищим у підгрупах 2 та 3, порівняно з підгрупою 1 ($p < 0,05$). Проте слід зауважити, що цей показник у пацієнтів з тяжким або критичним перебігом гострого періоду COVID-19 у підгострому періоді хвороби не перевищував 45 мм рт.ст., що свідчить про легкий ступінь його порушення (див. табл. 6.3).

При аналізі показників ЛГ в цілому по групі була виявлена наявність її ознак у 27 (31,0%) хворих, втім у підгрупі 1 не було зафіксовано жодного випадку, в підгрупі 2 ознаки ЛГ були виявлені у кожного третього хворого (у 13 (35,1%) осіб), а в підгрупі 3 – майже у всіх хворих (у 14 із 15 (93,3%)) ($p < 0,05$ між підгрупами).

Для визначення можливого генезу ЛГ у даної когорти хворих був проведений кореляційний аналіз між рівнем СТЛА та відсотком ураження легеневої паренхіми за даними КТ ОГП. Результати аналізу показали, що існує пряма залежність між відсотковим обсягом ураження легеневої паренхіми та рівнем СТЛА ($r = 0,51$, $p < 0,001$) (рис. 6.1). Останнє свідчить про те, що зі збільшенням ступеня пошкодження легеневої паренхіми спостерігається підвищення СТЛА.

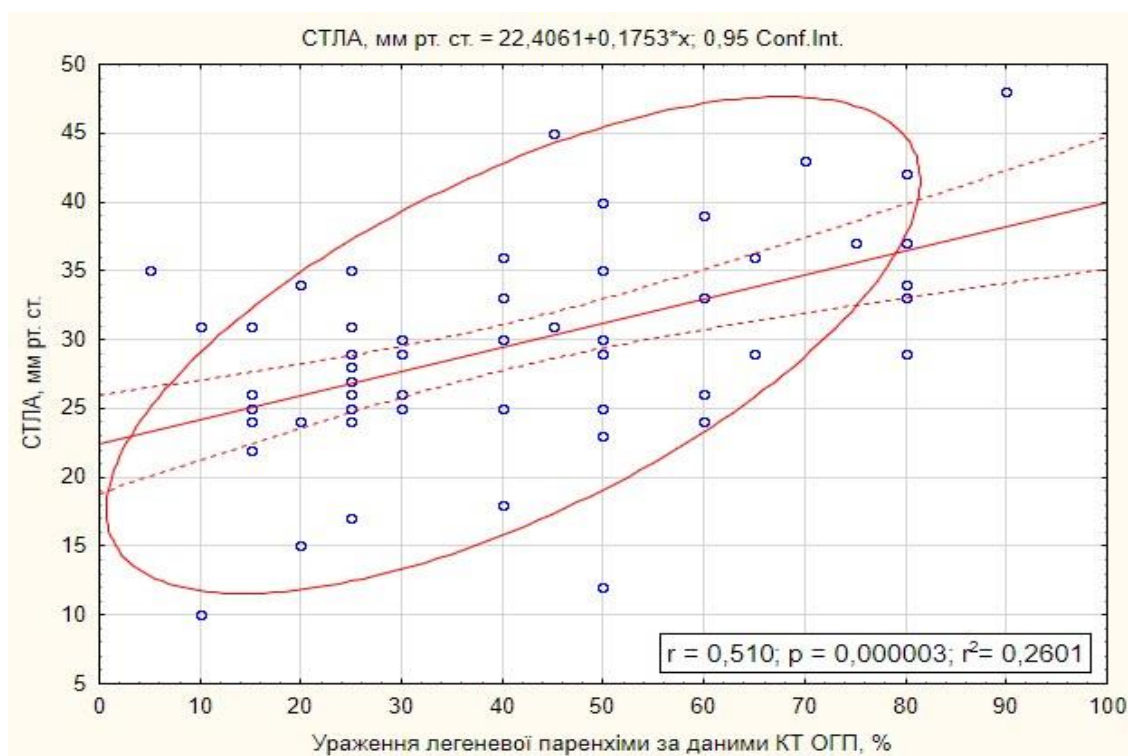


Рис. 6.1. Взаємозв'язок між ступенем ураження легень за даними КТ ОГП та рівнем СТЛА в підгострому періоді COVID-19

Таким чином, формування ЛГ у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, ймовірно, пов'язане з прекапілярними порушеннями, що виникають внаслідок ураження дихальної системи.

6.4. Маркерна діагностика серцевої недостатності у пацієнтів із задишкою в підгострому періоді COVID-19

Згідно з рекомендаціями Асоціації серцевої недостатності та ехокардіографії Європейського кардіологічного товариства [164], діагностика СН повинна включати не лише ехокардіографічне дослідження, але й аналіз змін біохімічних маркерів, зокрема NT-proBNP, оскільки маркерні порушення можуть виникати навіть раніше, ніж формуватися структурні зміни в серці. У зв'язку з вище зазначеним був визначений сироватковий рівень NT-proBNP у хворих в підгострому періоді COVID-19.

Було виявлено, що кожен п'ятий хворий (20 із 87 (22,9%)) мав підвищений рівень NT-proBNP в сироватці крові, при чому у підгрупі 1 було 8 (22,9%) хворих, у підгрупі 2 – 8 (21,6%) хворих та у підгрупі 3 – 4 (26,7%) хворих ($p > 0,05$ між підгрупами).

При подальшому аналізі було зосереджено увагу на пацієнтах із задишкою, що мали підвищені рівні NT-proBNP в сироватці крові, що перевищували порогове значення 120 пг/мл. У цієї когорти осіб ($n = 20$) середній рівень NT-proBNP у сироватці крові склав $246,4 \pm 116,1$ пг/мл. При аналізі по підгрупах статистично значущих відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$) (рис. 6.2).

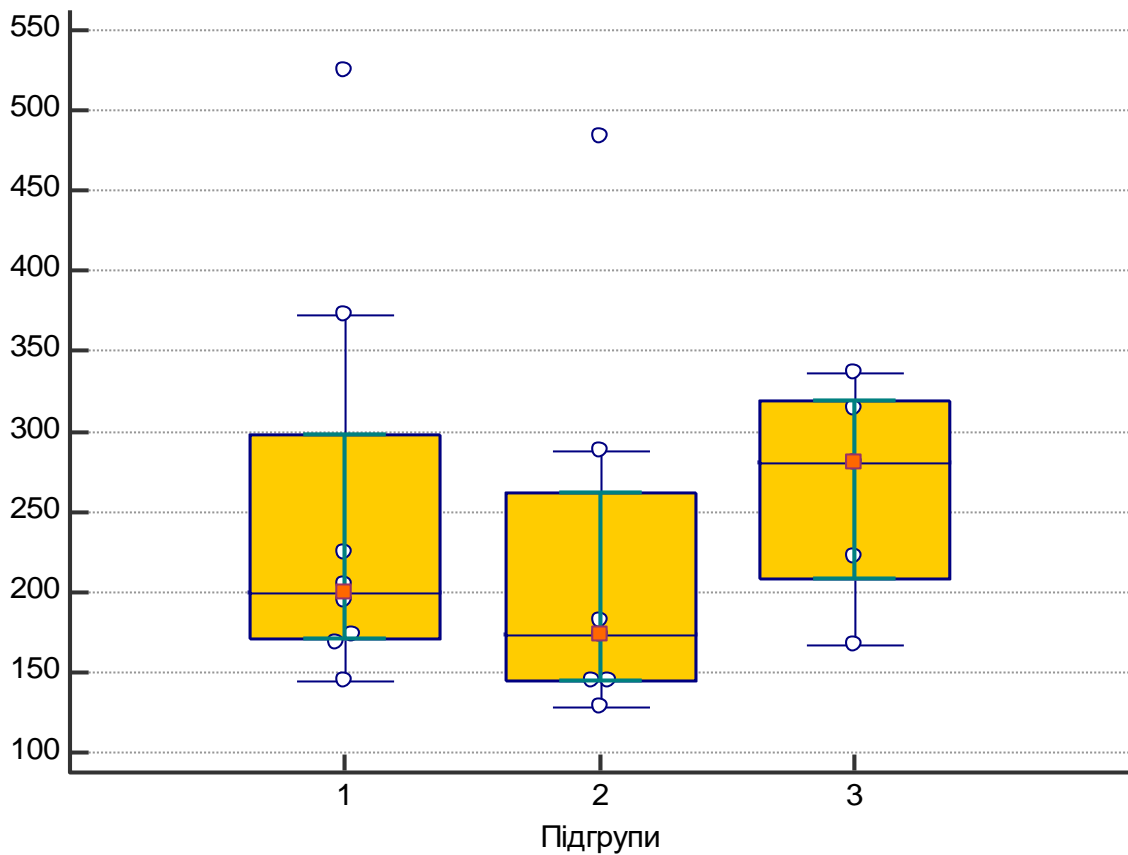


Рис. 6.2. Сироваткові рівні підвищеного NT-proBNP у хворих із підвищеним рівнем показника в підгострому періоді COVID-19

При комплексному аналізі результатів лабораторних та інструментальних методів досліджень було виявлено, що в підгрупах 2 і 3 в

підгострому періоді COVID-19 порушення з боку ССС зустрічалися достовірно частіше, ніж у підгрупі 1 (17 (45,9%) та 14 (93,3%) порівняно з 10 (28,6%) відповідно) ($p < 0,001$). При цьому в підгрупі 1 найчастіше зустрічалися випадки з ізольованим підвищенням рівня NT-proBNP в сироватці крові, тоді як у підгрупі 2 та 3 – ознаки структурних порушень правих відділів серця ($p < 0,05$) (рис. 6.3).

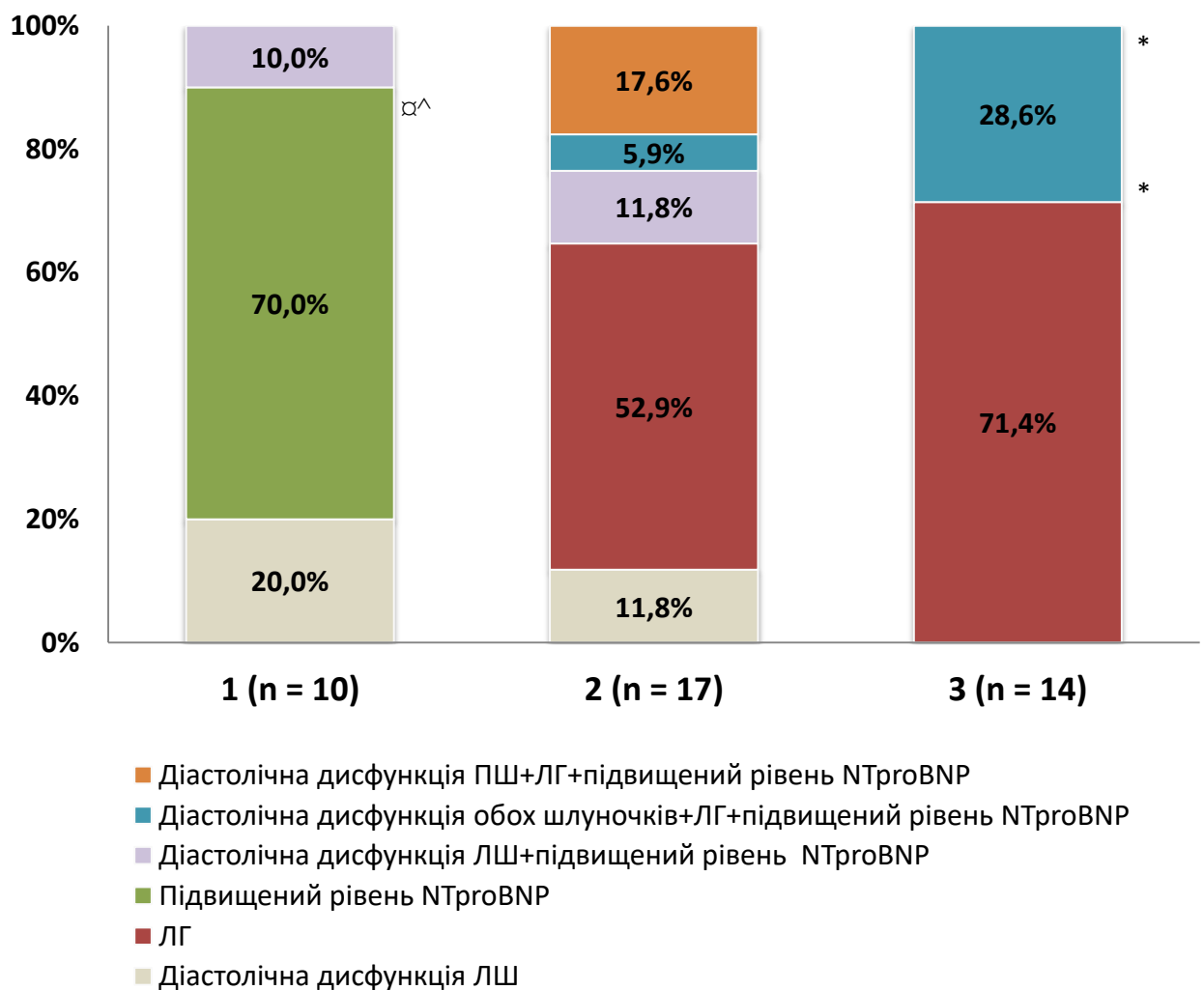


Рис. 6.3. Структура виявлених порушень з боку ССС у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

П р и м і т к и:

1. \square – $p_{1-2} < 0,05$ між підгрупами 1 і 2 за Хі-квадратом Пірсона;
2. * – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами 1 і 3 за Хі-квадратом Пірсона;
3. ^ – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами 2 і 3 за Хі-квадратом Пірсона.

6.5. Узагальнення результатів досліджень

Майже у кожного другого хворого (у 41 із 87 (47,1%)) задишка в підгострому періоді COVID-19 може бути обумовлена порушеннями з боку ССС. Після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду COVID-19 порушення ССС зустрічаються у кожного третього хворого (у 10 (28,6%) осіб), причому у 7 (70,0%) – за рахунок ізольованого підвищення сироваткового рівня NT-proBNP, що може бути маркером дебюту серцевої недостатності у цієї когорти хворих; після тяжкого гострого періоду COVID-19 порушення з боку ССС зустрічаються у кожного другого (у 17 (45,9%) осіб), причому у 13 (76,5%) осіб – за рахунок формування ознак ЛГ; а після критичного гострого періоду COVID-19 – майже у всіх (у 14 (93,3%) осіб), причому за рахунок як структурних, так і функціональних порушень правих відділів серця. Таким чином, усе вище зазначене обґрунтовує необхідність ведення хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 лікарем-кардіологом.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2023;4:14-18. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21

2. Щудро ОО, Белослудцева КО, Губа ЮВ, Коваль ДС, Крихтіна МА. Легенева гіпертензія у пацієнтів, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. В: Актуальні питання клінічної медицини: матеріали ХІ Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Листопад 19; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗМАПО; 2021, с. 343.

3. Shchudro O, Konopkina L, Pertseva T, Botvinikova L, Bielosludtseva K. The role of NT-proBNP in patients discharged after COVID-19 pneumonia. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2022 Jul;21(Suppl 1):zvac060.019. DOI: 10.1093/eurjcn/zvac060.019.

4. Krykhtina M, Bielosludtseva K, Konopkina L, Botvinikova L, Shchudro O. Influence of lung impairment on onset of pulmonary hypertension in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2022;60:2347. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2347

5. Krykhtina M, Bielosludtseva K, Shchudro O, Konopkina L. Comparison of cardiac biomarkers predictive role in COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2022;60:2880. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2880

6. Konopkina LI, Shchudro OO, Bielosludtseva KO, Myronenko OV. The association between diffusing ability of lung and onset of arrhythmias in the early post-COVID-19 period. *Ukr Kardiolog Zh*. 2022;29(Suppl 1):63.

РОЗДІЛ 7

СТРУКТУРА ПРИЧИН ЗАДИШКИ ТА ЇЇ ДИНАМІКА В ПІДГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19

У попередньо представленому матеріалі (див. розділи 3–6) було показано, що причиною задишки в підгострому період COVID-19 можуть бути структурні та функціональні порушення з боку як дихальної, так і ССС. Втім, абсолютно логічно, що у певної когорти осіб може зустрічатися поєднання різних причин та різних механізмів формування задишки після перенесеного гострого періоду хвороби. Саме визначенню структури дихальних та кардіальних порушень у обстежених нами хворих і присвячений цей розділ.

7.1. Внесок дисфункції дихальної та серцево-судинної систем у формування задишки в підгострому періоді COVID-19

Як показали результати дисертаційного дослідження, викладені в розділах 3–6, у осіб, що мали різний ступінь виразності патологічного процесу в гострий період COVID-19, причини задишки в підгострому періоді також були різними.

Для визначення структури дихальних та кардіальних порушень нами були відібрані результати обстежень 68 хворих, у яких була проведена оцінка і вентиляційної функції легень, і дифузійної здатності легень, і стану ССС (за даними ЕКГ, ДЕхо-КГ та рівнем NT-proBNP). До цієї когорти осіб увійшли 26 хворих із підгрупи 1, 27 – із підгрупи 2 та усі (15) – із підгрупи 3.

У хворих, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, причиною задишки в підгострому періоді хвороби найчастіше була ізольована дисфункція дихальної системи (у 18 із 26 осіб (69,2%)), переважно це були вентиляційні порушення за обструктивним типом (у 8 (44,4%) осіб) або поєднання їх із порушеною дифузійною здатністю легень (у

7 (38,9% осіб), рідше зустрічалися ізольовані порушення дифузійної здатності легень (у 3 (16,7%) осіб). В той же час майже у 20,0% осіб (у 5 (19,3%)) зустрічалася ізольована дисфункція ССС (підвищення сироваткового рівня NT-proBNP). Поєднання дихальної та серцево-судинної дисфункцій виявлялося рідко (у 3 (11,5%) осіб були порушення дифузійної здатності легень та підвищення сироваткового рівня NT-proBNP) (рис. 7.1).

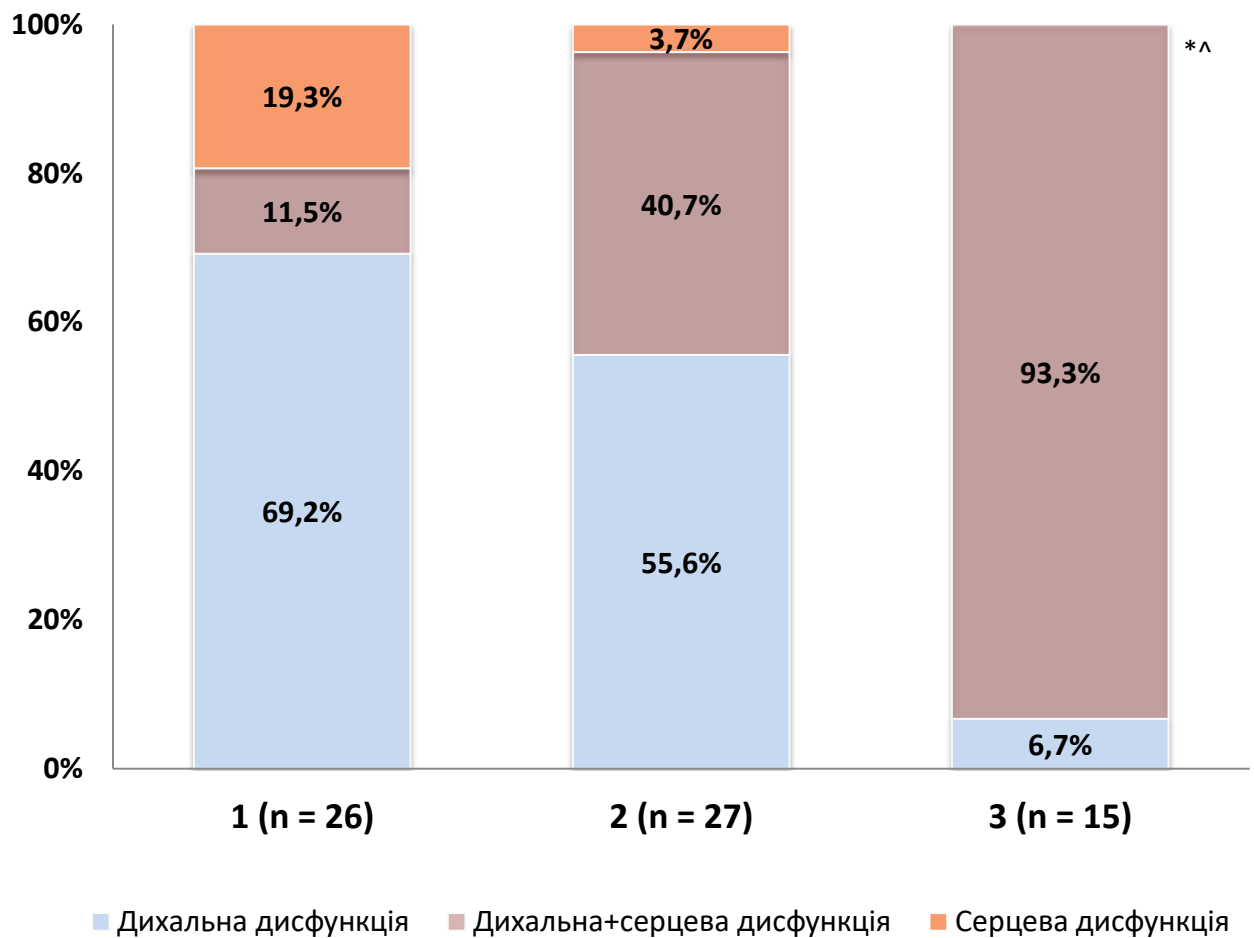


Рис. 7.1. Структура виявлених дихальних та кардіальних порушень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19

П р и м і т к и:

1. * – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами 1 і 3 за Хі-квадратом Пірсона;
2. ^ – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами 2 і 3 за Хі-квадратом Пірсона.

У хворих, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 (підгрупа 2), причиною задишки в підгострому періоді хвороби також найчастіше (у 15 із 27 осіб (55,6%)) була ізольована дисфункція дихальної системи. Переважно це були поєднані зміни: у 5 (38,5%) осіб – зниження дифузійної здатності легень та обструктивні вентиляційні порушення; у 5 (38,5%) осіб – зниження дифузійної здатності легень та рестриктивні вентиляційні порушення; у 1 (6,7%) особи – зниження дифузійної здатності легень та змішані вентиляційні порушення з превалюванням рестриктивних змін. Рідше у цій підгрупі хворих зустрічалися ізольовані порушення дифузійної здатності легень (у 3 (20,0%) осіб) або вентиляційні порушення за обструктивним типом (у 1 (6,7%) особи) (див. рис. 7.1).

Ізольована дисфункція ССС у хворих підгрупи 2 зустрічалася надзвичайно рідко – лише у 1 хворого причиною задишки, найбільш вірогідно, була СН, яка супроводжувалася підвищенням сироваткового рівня NT-proBNP.

Більш як у 40,0% осіб підгрупи 2 (11 (40,7%)) причиною задишки була дисфункція як дихальної, так і ССС: у всіх цих хворих було поєднання ознак ЛГ, вентиляційних порушень за рестриктивним типом та порушень дифузійної здатності легень (див. рис. 7.1).

У хворих, що перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19 (підгрупа 3), причиною задишки в підгострому періоді хвороби в більшості випадків (14 із 15 (93,3%)) була поєднана дисфункція дихальної та ССС: найчастіше – знижена дифузійна здатність легень, рестриктивні вентиляційні порушення та ознаки ЛГ (у 12 (85,7%) осіб); рідше – знижена дифузійна здатність легень, змішані вентиляційні порушення з превалюванням рестриктивних змін та ознаки ЛГ (у 2 (14,3%) осіб) (див. рис. 7.1).

Лише в одному випадку (6,7%) задишка була викликана ізольованим порушенням дифузійної здатності легень, а ізольованих порушень ССС в цій підгрупі хворих виявлено не було (див. рис. 7.1).

Таким чином, причини задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 були різними та обумовлені ступенем тяжкості гострого періоду хвороби ($p < 0,05$ між підгрупами хворих). Останнє обґрунтовує дії лікаря загальної практики – сімейної медицини щодо ведення хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19: хворі після перенесеного середньо-тяжкого перебігу хвороби повинні бути спрямовані на консультацію й подальше спостереження пульмонологом, а лише в окремих випадках – пульмонологом і кардіологом; хворі після перенесеного тяжкого перебігу хвороби повинні бути спрямовані на консультацію й подальше спостереження або пульмонологом, або пульмонологом та кардіологом (залежно від виявлених функціональних та структурних порушень); а хворі після перенесеного критичного перебігу хвороби – як пульмонологом, так і кардіологом.

7.2. Динаміка наявності та виразності задишки у хворих після гострого періоду COVID-19

Динаміка наявності та виразності задишки була оцінена нами у всіх 102 хворих, що увійшли до дисертаційного дослідження, наприкінці 12-ого тижня від початку перших симптомів COVID-19 (тобто наприкінці підгострого періоду хвороби). В цілому по групі порівняно з попереднім етапом обстеження (6–8-ий тиждень хвороби) відмічалось достовірне зменшення (на 7,8% ($p < 0,05$)) кількості хворих із задишкою в спокої (за шкалою Борга). Втім, у підгрупах динаміка симптому була різною.

Так, у підгрупі 1 через 12 тижнів від появи перших симптомів COVID-19 жодний хворий вже не скаржився на задишку в спокої ($p > 0,05$) (рис. 7.2).

У підгрупі 2 відмічалась позитивна динаміка – кількість хворих із задишкою в спокої зменшилася на 8,7% ($p < 0,05$), хоча майже кожен третій хворий (18 (39,1%) із 46) усе ще продовжував мати цей симптом (див. рис. 7.2), щоправда, меншого ступеня виразності (1 (0,5; 1) балів порівняно з 2 (1; 3) балами на 6–8 тижні хвороби).

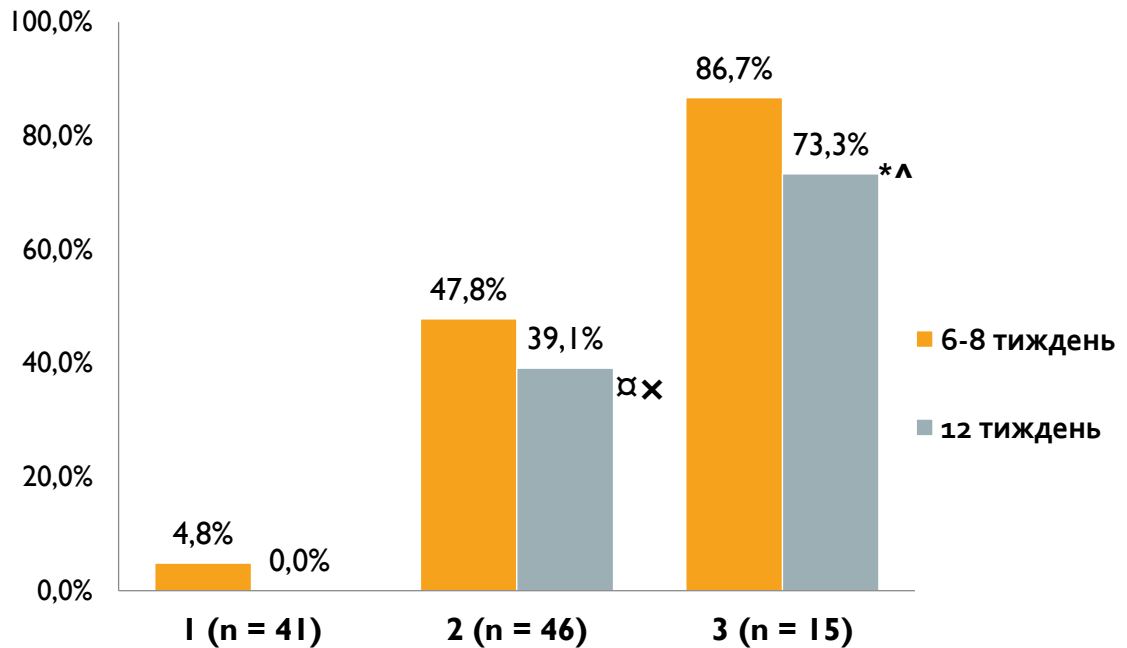


Рис. 7.2. Динаміка наявності задишки в спокої (за модифікованою шкалою Борга) в підгострому періоді COVID-19

П р и м і т к и:

1. \square – $p_{1-2} < 0,05$ між підгрупами 1 і 2 за Хі-квадратом Пірсона;
2. * – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами 1 і 3 за Хі-квадратом Пірсона;
3. ^ – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами 2 і 3 за Хі-квадратом Пірсона;
4. x – $p < 0,05$ у підгрупі за критерієм Мак-Немара.

У підгрупі 3 достовірного зменшення кількості хворих із задишкою в спокої виявлено не було ($p > 0,05$) (див. рис. 7.2), виразність задишки зменшилася (1 (0,5; 2) балів порівняно з 2 (1; 3) балами на 6–8 тижні хвороби).

Кількість хворих, які скаржилися на задишку при фізичному навантаженні (за шкалою mMRC), наприкінці 12 тижня хвороби суттєво зменшилася (з 102 до 51 осіб) ($p < 0,001$): у підгрупі 1 задишка залишилася лише у 2 (4,9%) осіб, у підгрупі 2 – у 34 (73,9%) осіб, у підгрупі 3 – у всіх 15 (100,0%) пацієнтів.

Виразність задишки у підгрупах показана в табл. 7.1.

Таблиця 7.1

Динаміка виразності задишки за шкалою mMRC у підгрупах, $M \pm SD$

№ з/п	Підгрупи	Час опитування		p
		6-8 тиждень	12 тиждень	
1.	1, бали	1,3 ± 0,6	0,1 ± 0,3	< 0,001
2.	2, бали	1,7 ± 0,8	1,1 ± 0,5	0,007
3.	3, бали	2,7 ± 0,6	1,9 ± 0,5	< 0,001

Слід відмітити, що в підгрупі 2 було двоє хворих, у яких задишка наприкінці підгострого періоду (9 та 11 тижні) посилилася, у зв'язку з чим хворі були госпіталізовані до стаціонару. У подальшому їм були проведені додаткові методи дослідження та підтверджена пролонгація патологічного процесу (ТЕЛА та інші гострі патологічні процеси були виключені). Одна хвора померла, про яку йшлося в підрозділі 5.3; другий хворий одужав та був виписаний зі стаціонару для подальшого амбулаторного спостереження.

Таким чином, у зв'язку з тим, що при динамічному спостереженні хворих у двох із них були зафіксовані випадки повторної госпіталізації, нами був проведений аналіз безпідійної виживаності протягом 12 тижнів від первинного обстеження методом Каплана-Мейєра. Результати аналізу показали, що безпідійна (без повторної госпіталізації) виживаність в основній групі склала 98,1% (95%ДІ 97,9–99,4%), а середній час без повторної госпіталізації – 11,9 (95%ДІ 11,8–12,0) тижнів (рис. 7.3). У підгрупах 1 та 3 виживаність без повторної госпіталізації склала 100%, у підгрупі 2 – 95,7% (95%ДІ 94,9–97,3%), при середньому часі без повторної госпіталізації – 11,6 (95%ДІ 11,1–12,1) тижнів. За лог-ранговим критерієм між підгрупами статистично значущої різниці за частотою виживаності без повторної госпіталізації виявлено не було ($p > 0,05$).

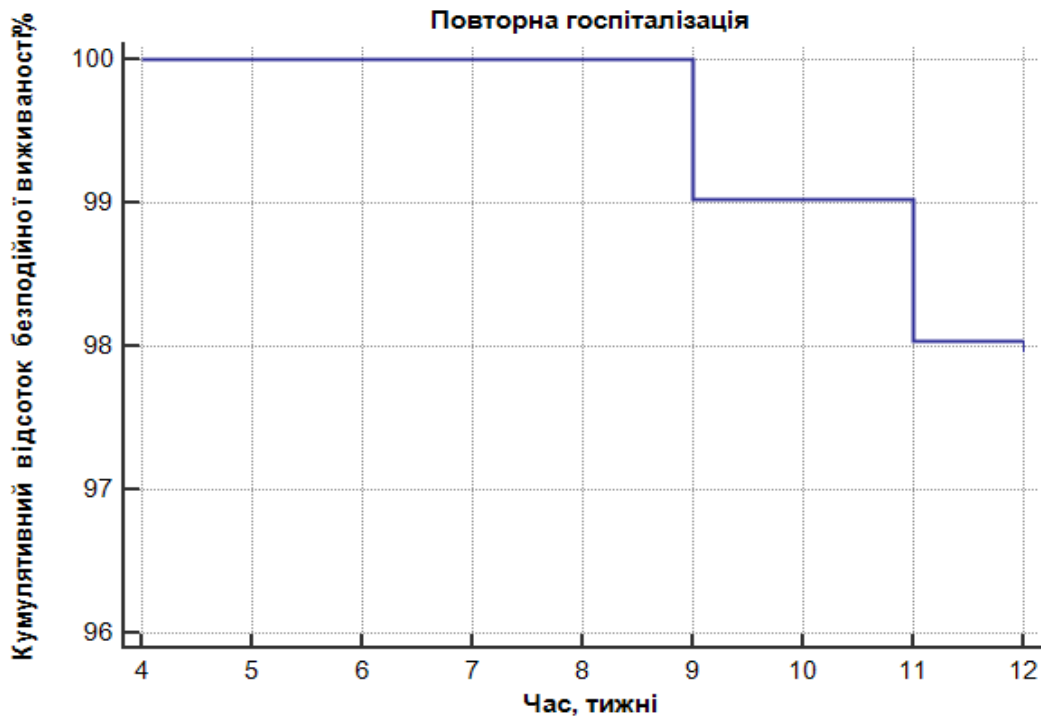


Рис. 7.3. Крива повторної госпіталізації хворих основної групи протягом підгострого періоду COVID-19 (до 12 тижнів) за методом Каплана–Мейєра

7.3. Узагальнення результатів дослідження

Результати проведених досліджень у цьому розділі показали, що задишка в підгострому періоді може бути обумовлена різними патологічними механізми залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду COVID-19.

У осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого COVID-19 хвороби причиною задишки в підгострому періоді хвороби найчастіше є дисфункція дихальної системи (у 69,2% випадків); у осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, – дисфункція дихальної системи (у 55,6% випадків) або поєднання її з дисфункцією ССС (у 40,7% випадків); у осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби, – поєднання дисфункції дихальної та серцево-судинної систем (у 93,3% випадків). Останнє обґрунтовує

обов'язкове ведення цієї категорії хворих у підгострому періоді хвороби як пульмонологом, так і кардіологом.

Наприкінці підгострого періоду COVID-19 задишка у пацієнтів, що мали середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, повністю зникла; у 80,0% пацієнтів, що мали тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, вона усе ще спостерігалася, щоправда легкого ступеня виразності та здебільшого при фізичному навантаженні; а у пацієнтів, що мали критичний перебіг гострого періоду хвороби, вона мала помірний ступінь виразності здебільшого при фізичному навантаженні.

У хворих із задишкою виживаність без повторної госпіталізації протягом 12 тижнів від появи перших симптомів COVID-19 є достатньо високою (96,1% (95%ДІ 95,7–98,6%)) і тривалою (середній час без повторної госпіталізації – 11,6 (95%ДІ 11,3–12,0) тижнів), причому виживаність не залежала від тяжкості перенесеного гострого періоду COVID-19 ($p > 0,05$).

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2023;4:14-18. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21

2. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19. Астма та алергія. 2023;4:21-30. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30

3. Pertseva T, Konopkina L, Myronenko O, Shchudro O. The dynamics of dyspnea in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection. Eur Respir J. 2021;58(65):PA3315. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3315

4. Shchudro O, Konopkina L. Dynamic evaluation of dyspnea in patients recovering from COVID-19 pneumonia: effects of acute illness severity. In:

Innovative scientific research. Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference; Toronto, Canada. 2024, p. 56-57. DOI: 10.5281/zenodo.10850764

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поява нової коронавірусної хвороби (COVID-19) наприкінці 2019 року поставила виклики перед медичною спільнотою не лише зберегти життя під час гострого періоду захворювання, а й лікувати тих, хто не одужав після його закінчення [1–5]. При цій інфекції вражаються різні органи та системи організму, найчастіше – дихальна система, з розвитком пневмонії [10–17].

За даними світових досліджень [2–5] від 30 до 54% пацієнтів, що перенесли гострий період захворювання (зазвичай до 4 тижнів), не відчують повного одужання. У них спостерігаються різні симптоми, що значно впливають на їх якість життя та працездатність. Одним з найчастіших і найбільш обтяжливих проявів у підгострому періоді COVID-19 є задишка [6–9].

Цей симптом може бути наслідком виразних патологічних змін в організмі, що потребують подальшого вивчення та уваги з боку лікаря. Наявність задишки у пацієнтів після гострого перебігу COVID-19 підкреслює потребу у з'ясуванні механізмів відновлення організму на різних етапах хвороби, а також після у розробці ефективних підходів до лікування та реабілітації хворих.

Усе вище зазначене обґрунтовує необхідність проведення додаткових методів дослідження у пацієнтів із задишкою в підгострому періоді COVID-19 з метою визначення механізмів формування цієї задишки.

Нами було обстежено 116 пацієнтів із задишкою в підгострому періоді COVID-19 (на 49 (44; 59) добу від появи перших симптомів хвороби), які у квітні – листопаді 2021 року перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію. 14 хворих було виключено у зв'язку з наявністю супутньої патології, яка могла б бути причиною задишки в постковідному періоді. Таким чином, була сформована група із 102 хворих, яка була розподілена на три підгрупи залежно від тяжкості перенесеного COVID-19 у гострому періоді: до підгрупи 1 увійшов 41 хворий після середньо-тяжкого перебігу,

до підгрупи 2 – 46 хворих після важкого перебігу, а до підгрупи 3 – 15 хворих після критичного перебігу гострого періоду хвороби.

Враховуючи, що опис задишки хворими може викликати певні труднощі, тому для об'єктивізації цього симптому всім обстеженим нами хворим була проведена оцінка виразності задишки за модифікованою шкалою Борга та mMRC.

Нами було виявлено, що у підгострому періоді COVID-19 пацієнти скаржилися на задишку лише при фізичному навантаженні або як при фізичному навантаженні, так і в спокої. Задишка в спокої (за шкалою Борга) спостерігалася у кожного третього (у 36,3% осіб), причому нами було визначено вперше, що вона мала різний ступінь виразності залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби. Так, у 4,8% осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, задишка в спокої мала легкий ступінь виразності; у 47,8% осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, та у 86,7% осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби, – легкого або помірного ступеня виразності. Виразність задишки при фізичному навантаженні (за шкалою mMRC) в підгострому періоді COVID-19 також залежала від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби ($p < 0,05$), що підтверджується літературними даними [2, 4, 41].

Щодо толерантності до фізичного навантаження, у літературі представлені лише поодинокі дослідження [75, 76, 77], які проведені у підгострому періоді COVID-19, втім лише у частини включених хворих була наявна задишка. У нашому дослідженні знижена толерантність до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби (< 300 м) у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 спостерігалася лише після перенесеного важкого або критичного перебігу гострого періоду хвороби (у 69,6 та 86,7% осіб відповідно). У 86,6% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, рівень SpO_2 після фізичного навантаження (тест 6-хвилинної ходьби) знижувався до 94% і менше, причому у 25,6% з них виникала десатурація. Останнє вказувало на те, що у цієї категорії хворих

причиною формування задишки може бути патологія як дихальної, так і ССС, незважаючи на те, що за даними об'єктивного статусу це підтверджувалося лише частково.

Для визначення внеску дисфункції дихальної системи у формування задишки у хворих в підгострому періоді COVID-19 була проведена оцінка вентиляційної функції легень (за допомогою спірометрії/спірографії та бодіплетизмографії) та дифузійної здатності легень.

Серед проаналізованих даних досліджень щодо вентиляційної функції легень в підгострому періоді COVID-19 було виявлено значне коливання результатів: рестриктивні порушення зустрічалися від 9 до 27,7% випадків, обструктивні порушення – від 4 до 25,7% випадків, а про змішані порушення у дослідженнях не повідомлялося [18, 23, 26, 27, 28]. Такі розбіжності могли бути пов'язаними з включенням у дослідження пацієнтів з попереднім анамнезом хронічних захворювань легень (БА, ХОЗЛ тощо), що може впливати на інтерпретацію результатів. Тому нами вперше були визначені типи вентиляційних порушень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за відсутності коморбідної патології дихальної системи.

Було визначено, що майже половина хворих із задишкою (46,1%) мала різні типи вентиляційних порушень: у 44,8% осіб, що перенесли середньотяжкий перебіг гострого періоду хвороби, – бронхообструктивний тип; у 54,4% осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, – у переважної більшості рестриктивний, у кожного третього хворого – обструктивний або в поодиноких випадках – змішаний типи; у 80,0% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби, – переважно рестриктивний, рідше – змішаний тип вентиляційних порушень з превалюванням рестриктивних змін.

Крім того, обструктивні порушення у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 проявлялися як зниженням рівнів спірометричних показників (ОФВ₁ та/або ОФВ₁/ФЖЄЛ), так і візуалізаційними змінами кривої «потік-об'єм» на ділянці, що відображає

маневр форсованого видиху, що підтверджується підвищенням рівнів бодіплетизмографічних показників Raw та sRaw.

Хворим із задишкою в підгострому періоді COVID-19, у яких була виявлена бронхообструкція, був призначений комбінований бронходилатор (іпратропію бромід + фенотерол (20/50 мкг)) у дозуючому аерозольному інгаляторі під тиском по 2 інгаляційні дози тричі на добу. Ефективність лікування була оцінена через один місяць від початку застосування лікарського засобу за динамікою клінічних симптомів (наявністю та виразністю задишки, кашлю й мокротиння) та зміною спірометричних показників (ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ₁ і ОФВ₁/ФЖЄЛ) або бодіплетизмографічних показників (TLC, RV, Raw та sRaw). Через один місяць після початку лікування у хворих із задишкою, внаслідок бронхообструкції, суттєво покращилися клінічні показники (задишка, кашель та виділення мокротиння), а також вентиляційні показники. Протягом 1-го місяця лікування у жодного пацієнта не виникло побічних ефектів β_2 -агоністів та/або холінолітиків короткої дії.

Таким чином, застосування комбінованого препарату, до складу якого входить β_2 -агоніст короткої дії фенотерол та холінолітик короткої дії іпратропію бромід, пацієнтами з ознаками бронхіальної обструкції після перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії, показало його високу клінічну ефективність та безпечність при застосуванні протягом одного місяця.

За даними літератури [19, 23, 27, 28] зниження дифузійної здатності легень зустрічається майже завжди як найбільш часте порушення функції дихання в підгострому періоді COVID-19, проте дані щодо зв'язку з тяжкістю перенесеного гострого періоду хвороби мали суттєві коливання. Вірогідно, це могло бути пов'язано із включенням хворих з різною клінічною симптоматикою (задишка не була наявна у всіх обстежених) та супутньою коморбідною патологією (ТЕЛА, ХОЗЛ, БА тощо).

Включені у наше дослідження хворі усі мали задишку в підгострому періоді COVID-19, яка не була спричинена іншими коморбідними станами, тому однією з ключових патофізіологічних детермінант задишки у хворих в підгострому COVID-19 виявилось порушення дифузійної здатності легень. Зниження дифузійної здатності легень при середньо-тяжкому перебігу гострого періоду хвороби спостерігалися у половини обстежених (рівень DL_{CO} знижувався до 65% належної величини), при тяжкому перебігу – у переважної більшості (рівень DL_{CO} сягав 60% належної величини), при критичному перебігу – у всіх хворих (рівень DL_{CO} становив 47% належної величини). У пацієнтів з порушеною дифузійною здатністю легень виразність задишки залежала від тяжкості цих порушень.

Крім того, нами вперше було встановлено, що у хворих, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, дифузійна здатність легень (DL_{CO}) переважно знижується за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (V_a), а не порушення проникності альвеоло-капілярної мембрани (K_{CO}).

У ході проведення дослідження було висунуто припущення, що зменшення альвеолярного об'єму (V_a) може бути пов'язано з руйнування альвеолоцитів II порядку, а відтак – зі зменшенням сурфактантного шару в альвеолах та потраплянням сурфактантних білків (зокрема і SP-A – як одного з найпоширеніших білків сурфактанту [28, 29, 128]) до периферичного кровотоку. Ця гіпотеза була перевірена за визначенням рівня SP-A у сироватці крові осіб із задишкою в підгострому періоді COVID-19.

Вперше нами були доведено, що показник SP-A у сироватці крові (≥ 59 нг/мл) є високочутливим та високоспецифічним маркером (78,4 та 95,5% відповідно) дисфункції сурфактантної системи легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19. Цей факт доводить його високу значущість як маркера функціонального стану сурфактантної системи, що може використовуватися в клінічній діагностиці та при моніторингу стану хворих в підгострому періоді COVID-19.

Для визначення впливу дисфункції сурфактантної системи (за сироватковим рівнем SP-A) на дифузійну здатність легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 нами був проведений кластерний аналіз. Вперше було визначено, що пацієнти після перенесеного важкого або критичного перебігу гострого періоду COVID-19, у яких дифузійна здатність легень (DL_{CO}) переважно знижується за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (V_a), мають дисфункцію сурфактантної системи (сироватковий рівень SP-A був 59 нг/мл і більше). Остання, найімовірніше, сформувалася в гострий період хвороби внаслідок пошкодження альвеолярних клітин коронавірусом SARS-CoV-2 і продовжує тривати в підгострому періоді.

Багато досліджень присвячено ускладненням з боку ССС під час гострого періоду COVID-19 [37, 38, 130–135], тому оцінка стану ССС є важливою ланкою в патогенезі вивчення механізму задишки в підгострому періоді COVID-19. Втім у літературних джерелах повідомлялося про відсутність важливих серцевих порушень, тоді як в інших – про наявну субклінічну або клінічно значущу серцеву дисфункцію в цей період [39–42].

На відміну від світових досліджень нами були виключені хворі з супутньою тяжкою патологією ССС, а тому вперше було виявлено, що майже у кожного другого хворого (47,1%) задишка в підгострому періоді COVID-19 може бути обумовлена порушеннями з боку ССС. Після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду COVID-19 порушення ССС зустрічаються у кожного третього хворого (28,6%), причому за рахунок ізольованого підвищення сироваткового рівня NT-proBNP, що може бути маркером дебюту серцевої недостатності у цієї когорти хворих; після важкого гострого періоду COVID-19 порушення з боку ССС зустрічаються у кожного другого (45,9%) хворого, причому переважно – за рахунок формування ознак ЛГ; а після критичного гострого періоду COVID-19 – майже у всіх (93,3%) за рахунок як структурних, так і функціональних порушень правих відділів серця.

Таким чином, нами було вперше доведено, що задишка в підгострому періоді може бути обумовлена різними патологічними механізмами залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду COVID-19.

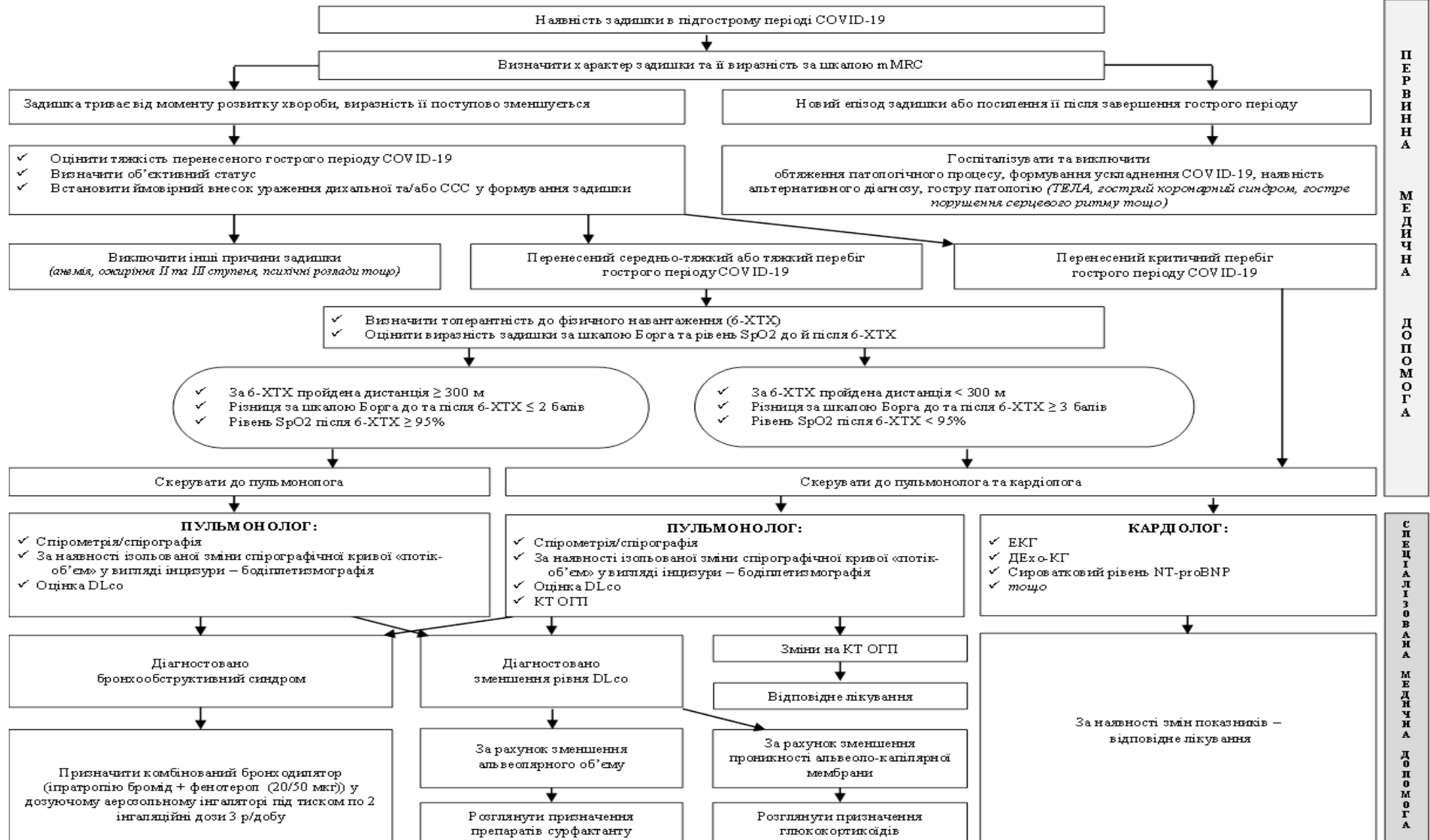
У осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого COVID-19 хвороби причиною задишки в підгострому періоді хвороби найчастіше є дисфункція дихальної системи (у 69,2% випадків); у осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, – дисфункція дихальної системи (у 55,6% випадків) або поєднання її з дисфункцією ССС (у 40,7% випадків); у осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби, – поєднання дисфункції дихальної та серцево-судинної систем (у 93,3% випадків). Останнє обґрунтовує обов'язкове ведення цієї категорії хворих у підгострому періоді хвороби як пульмонологом, так і кардіологом.

Наприкінці підгострого періоду COVID-19 задишка у пацієнтів, що мали середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, повністю зникла; у 80,0% пацієнтів, що мали тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, вона усе ще спостерігалася, щоправда легкого ступеня виразності та здебільшого при фізичному навантаженні; а у пацієнтів, що мали критичний перебіг гострого періоду хвороби, вона мала помірний ступінь виразності здебільшого при фізичному навантаженні.

У хворих із задишкою виживаність без повторної госпіталізації протягом 12 тижнів від появи перших симптомів COVID-19 є достатньо високою (96,1% (95%ДІ 95,7–98,6%)) і тривалою (середній час без повторної госпіталізації – 11,6 (95%ДІ 11,3–12,0) тижнів), причому виживаність не залежала від тяжкості перенесеного гострого періоду COVID-19 ($p > 0,05$).

Враховуючи викладене вище, нами був розроблений алгоритм надання медичної допомоги хворим із задишкою в підгострому періоді COVID-19, який представлений нижче. У алгоритмі прописані рекомендовані дії лікаря, коли хворий із задишкою в підгострому періоді COVID-19 звернувся за медичною допомогою на етапі первинної або спеціалізованої медичної допомоги.

Алгоритм надання медичної допомоги хворим із задишкою в підгострому періоді COVID-19



Таким чином, розроблений нами алгоритм є якісно новим підходом щодо ведення хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, оскільки його застосування дозволяє виділити категорію пацієнтів, яка з найбільшою ймовірністю буде потребувати екстреної медичної допомоги, а також виділити категорію хворих, яка буде потребувати спеціалізованої медичної допомоги чи то лікаря-пульмонолога, чи його сумісної кооперації з лікарем-кардіологом. Крім того, обґрунтовані підходи до лікування хворих із задишкою, внаслідок бронхообструкції, а також зниженою дифузійною здатністю легень внаслідок зменшення чи то альвеолярного об'єму, чи то проникності альвеоло-капілярної мембрани.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі отриманих результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень запропоноване вирішення наукової задачі – розроблений алгоритм ведення хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, що розвинулася внаслідок ураження дихальної та/або серцево-судинної систем, з урахуванням тяжкості перебігу гострого періоду хвороби та запропонований респіраторний менеджмент хворих.

1. У підгострому періоді COVID-19 (на 6–8 тиждень хвороби) пацієнти можуть скаржитися на задишку лише при фізичному навантаженні або як при фізичному навантаженні, так і в спокої. Задишка в спокої (за шкалою Борга) спостерігається у 36,3% осіб, причому вона має різний ступінь виразності залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби. Так, у 4,8% осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, задишка в спокої має легкий ступінь виразності; у 47,8% осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, та у 86,7% осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби, – легкого або помірного ступеня виразності. Виразність задишки при фізичному навантаженні (за шкалою mMRC) в підгострому періоді COVID-19 також залежить від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби ($p < 0,05$).

2. Знижена толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ (< 300 м) у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 спостерігається лише після перенесеного важкого або критичного перебігу гострого періоду хвороби (у 69,6 та 86,7% осіб відповідно). У 73,3% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, рівень SpO₂ після фізичного навантаження (6-ХТХ) знижується до 94% і менше, причому у 36,4% з них виникає десатурація.

3. Вентиляційні порушення є причиною задишки в підгострому періоді COVID-19 у 46,1% хворих: у 44,8% осіб, що перенесли середньо-

тяжкий, у 54,4% осіб, що перенесли тяжкий, та у 80,0% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби. Типи вентиляційних порушень у підгострому періоді COVID-19 різні залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби: після середньо-тяжкого перебігу спостерігається лише обструктивний тип вентиляційних порушень (у 100% випадків); після тяжкого – рестриктивний (у 64,0% випадків), обструктивний (у 32,0% випадків) або змішаний (у 4,0% випадків); після критичного – рестриктивний (у 83,3% випадків) або змішаний тип вентиляційних порушень з превалюванням рестриктивних змін (у 16,7% випадків).

4. Лікування хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, яка є проявом бронхообструктивного синдрому, із застосуванням комбінованого бронхолітика (іпратропію бромід + фенотерол (20/50 мкг/доза)) протягом одного місяця є ефективним та безпечним.

5. Зниження дифузійної здатності легень (за рівнем DLco) є найбільш частим проявом порушення функції зовнішнього дихання у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19: після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду хвороби – у 50,0% випадків, після тяжкого – у 69,4% випадків, після критичного – у 100% випадків, причому з найнижчим рівнем показника (47,0% належної величини). Виразність змін DLco в підгострому періоді пов'язана не стільки з порушенням проникності альвеоло-капілярної мембрани (за показником K_{CO}), скільки зі зменшення альвеолярного об'єму (за показником V_a), особливо у пацієнтів після тяжкого та критичного перебігу гострого періоду хвороби (рівень K_{CO} – 78 (71; 91) та 75 (70; 82)% належної величини, рівень V_a – 67 (57; 79) та 60 (51; 67)% належної величини відповідно).

6. Зменшення альвеолярного об'єму у хворих в підгострому періоді COVID-19 пов'язане з руйнуванням пневмоцитів II типу, що призводить до підвищення сироваткового рівня SP-A (понад 59 нг/мл). Рівень SP-A в підгострому періоді COVID-19 залежить від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби ($p < 0,05$) та відображає ступінь ураження альвеол.

7. У 47,1% хворих задишка в підгострому періоді COVID-19 обумовлена порушеннями з боку серцево-судинної системи: у 28,6% осіб, що перенесли середньо-тяжкий, у 45,8% осіб, що перенесли тяжкий, та у 93,3% осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби. Характер змін з боку серцево-судинної системи в підгострому періоді COVID-19 різний залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби: після середньо-тяжкого перебігу спостерігається переважно ізольоване підвищення сироваткового рівня NT-proBNP (у 70,0% випадків), що може бути маркером дебюту серцевої недостатності; після тяжкого перебігу – переважно за рахунок або ізольованої легеневої гіпертензії (у 52,9% випадків), або поєднання її з дисфункцією шлуночків серця та підвищеними сироватковими рівнями NT-proBNP (у 35,3% випадків); після критичного перебігу – у всіх хворих (у 100,0% випадків), переважно за рахунок структурно-функціональних змін правих відділів серця.

8. Причиною задишки в підгострому періоді COVID-19 найчастіше є: у осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг хвороби, – дисфункція дихальної системи (у 71,4% випадків); у осіб, що перенесли тяжкий перебіг хвороби, – дисфункція дихальної системи (у 54,1% випадків) або поєднання її з дисфункцією серцево-судинної системи (у 43,2% випадків); у осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби, – поєднання дисфункції дихальної та серцево-судинної систем (у 93,3% випадків).

9. По завершенню підгострого періоду COVID-19 (наприкінці 12 тижня хвороби) задишка після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду залишається лише у 4,9% осіб виключно при фізичному навантаженні; після тяжкого перебігу – у 34,8% осіб лише при фізичному навантаженні, а у 39,1% – як при фізичному навантаженні, так і в спокої; після критичного перебігу – у 26,7% осіб лише при фізичному навантаженні, а у 73,3% – як при фізичному навантаженні, так і в спокої. Ступінь виразності задишки у всіх хворих зменшується ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. За наявності у хворих задишки в підгострому періоді COVID-19 слід оцінити тяжкість перебігу гострого періоду хвороби, провести додаткові методи дослідження згідно з представленим алгоритмом та, за необхідності, запропонувати відповідне лікування.

2. Усіх хворих, що мають задишку в підгострому періоді COVID-19, лікар загальної практики – сімейної медицини повинен спрямувати на дообстеження до пульмонолога. Усіх хворих, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби, задля виключення внеску змін серцево-судинної системи у формування задишки, слід направити також до кардіолога.

3. У хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 за наявності додаткової клінічної симптоматики, що може вказувати на бронхообструктивний синдром (кашель з подовженим свистячим видихом, аускультативно над легенями – сухі хрипи), але за відсутності характерних змін ОФВ₁ і ОФВ₁/ФЖЄЛ за даними спірометрії слід виконати бодіплетизмографію для верифікації бронхообструкції (за показниками Raw та sRaw).

4. Хворим із задишкою в підгострому періоді COVID-19 та з доведеною бронхіальною обструкцією (за даними спірометрії або бодіплетизмографії) слід призначити комбінований бронходилататор (іпратропію бромід + фенотерол (20/50 мкг) по 2 інгаляційні дози 3 рази на добу) щонайменше на 1 місяць.

5. Якщо ступінь виразності задишки в підгострому періоді COVID-19 не корелює з тяжкістю гострого періоду хвороби та є суттєво більш виразною, пацієнта необхідно госпіталізувати й провести поглиблене обстеження задля виключення обтяження перебігу хвороби, можливості формування ускладнення COVID-19 або наявності альтернативного діагнозу (включаючи й гостру патологію).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. British Thoracic Society. Post COVID syndrome (Long COVID) [Internet]. [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/>
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
3. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
4. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 May;28(5):657-66. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014
5. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
6. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4-e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
7. Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, Blaum C, Chodosh J, Duan E, et al. Post-Discharge Health Status and Symptoms in Patients with Severe COVID-19. *J Gen Intern Med*. 2021 Mar;36(3):738-45. DOI: 10.1007/s11606-020-06338-4
8. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*. 2021 Jan 7;31:100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683

9. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021 Apr 29;57(4):2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020
10. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
11. Феценко ЮІ, Яшина ЛО, Опімах СГ, Гуменюк ГЛ, та ін. Особливості уражень легень внаслідок COVID-19 у хворих першої хвилі пандемії (огляд літератури). *Медичні перспективи*. 2022;27(4):20-6. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.4.271118
12. Melnyk VP, Panasiuk OV, Sodomova-Andrianova HV, Antoniuk IV, Sliusarchuk IO, Solonynka HY. Pneumonia caused by SARS-COV-2: diagnosis and treatment in outpatient settings. *Zaporozhye medical journal [Internet]*. 2021 [cited 2024 Mar 12];23(3):395-401. Available from: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/224926> DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.224926
13. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis Cai G, Bossé Y, Xiao F, et al. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 1;202(12):1669-71. DOI: 10.1164/rccm.202003-0693LE
14. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020;30(8):4407-16. DOI: 10.1007/s00330-020-06817-6
15. Гаврисюк ВК. КТ-семиотика поражений легких при коронавирусной болезни (COVID-19). *Укр. пульмон. журнал*. 2020;(2):13-8. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-13-18

16. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 2021 Apr;593(7858):266-9. DOI: 10.1038/s41586-021-03470-x
17. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):885-6. DOI: 10.1001/jama.2021.1612
18. You J, Zhang L, Ni-Jia-Ti MY, Zhang J, Hu F, Chen L, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e150-e152. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.003
19. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
20. Zha L, Shen Y, Pan L, Han M, Yang G, Teng X, et al. Follow-up study on pulmonary function and radiological changes in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2021 Jan;82(1):159-98. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.040
21. Park WB, Jun KI, Kim G, et al. Correlation between pneumonia severity and pulmonary complications in Middle East respiratory syndrome. *J Korean Med Sci*. 2018;33(24):e169. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e169
22. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799-806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
23. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020 Jun 29;21(1):163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6
24. Pinto SI, Díaz-Díaz Á, Morán C, et al. Pulmonary sequelae and functional abnormalities in patients post-COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect*. 2021;82(3):e16-e18. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.009

25. Qin W, Chen S, Zhang Y, et al. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at three-month follow-up. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2003677. DOI: 10.1183/13993003.03677-2020
26. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020 Jun 18;55(6):2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020
27. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106272. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106272
28. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020 Aug 6;56(2):2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020
29. Borron P, McIntosh JC, Korfhagen TR, Whitsett JA, Taylor J, Wright JR. Surfactant-associated protein A inhibits LPS-induced cytokine and nitric oxide production in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(5):L840-L847. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.5.L840
30. Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(5):765-74. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR
31. Saito A, Kuronuma K, Moniwa K, et al. Serum surfactant protein A and D may be novel biomarkers of COVID-19 pneumonia severity. In: Research Square. Commons Attribution 4.0; 2020, p. 1-17. DOI: 10.21203/rs.3.rs-29567/v1
32. Gerosa C, Fanni D, Cau F, et al. Immunohistochemical findings in the lungs of COVID-19 subjects: evidence of surfactant dysregulation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(13):4639-43. DOI: 10.26355/eurrev_202107_26257
33. Зайков СВ. COVID-19 і коморбідні хронічні захворювання. *INFUSION & CHEMOTHERAPY*. 2020;3:5-10. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-5-10

34. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
35. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020
36. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
37. Kuryata OV, Frolova YeO, Stadnyk OI, Semenov VV. COVID-19 and arterial hypertension: whether normal blood pressure is a sign of a benign course of COVID-19. *Medicni perspektivi*. 2023;28(4):66-71. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.4.294029
38. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
39. Elffers TW, de Graaf MA, Regeer MV, Omara S, Schaliij MJ, Groeneveld GH, et al. Myocardial function in COVID-19 patients after hospital discharge: a descriptive study comparing the first and second 'wave' patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022 Sep;38(9):1951-60. DOI: 10.1007/s10554-022-02590-3
40. Mohammad KO, Lin A, Rodriguez JBC. Cardiac Manifestations of Post-Acute COVID-19 Infection. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Dec;24(12):1775-83. DOI: 10.1007/s11886-022-01793-3
41. Hamdy RM, Abdelaziz OH, Shamseldain HE, Eltrawy HH. Functional outcomes in post COVID-19 patients with persistent dyspnea: multidisciplinary approach. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023 Jun;39(6):1115-22. DOI: 10.1007/s10554-023-02819-9

42. Özer S, Candan L, Özyıldız AG, Turan OE. Evaluation of left ventricular global functions with speckle tracking echocardiography in patients recovered from COVID-19. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul;37(7):2227-33. DOI: 10.1007/s10554-021-02211-5
43. Tudoran C, Tudoran M, Pop GN, Giurgi-Onucu C, Cut TG, Lazureanu VE, et al. Associations between the severity of the post-acute COVID-19 syndrome and echocardiographic abnormalities in previously healthy outpatients following infection with SARS-CoV-2. *Biology*. 2021;10(6):469-75. DOI: 10.3390/biology10060469
44. Foroshani S, Airo M, Levine A, Frishman WH, Aronow WS, Lanier GM. COVID-19 and Pulmonary Hypertension: An Interesting Dynamic. *Cardiol Rev*. 2024 Feb 24. Online ahead of print. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000679
45. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
46. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437-e445. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
47. Caguana-Vélez OA, Khilzi K, Piccari L, Rodríguez-Sevilla JJ, Badenes-Bonet D, Gonzalez-Garcia J, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism in SARS-CoV-2. *Respiration*. 2024;103(2):79-87. DOI: 10.1159/000536064
48. Saricam E, Dursun AD, Türkmen Sarıyıldız G, et al. Laboratory and Imaging Evaluation of Cardiac Involvement in Patients with Post-Acute COVID-19. *Int J Gen Med*. 2021 Aug 29;14:4977-985. DOI: 10.2147/IJGM.S321156
49. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic

Review. JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5):e2111417. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417

50. International Classification of Diseases 10th Revision [Internet]. World Health Organization. 2010 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/icd10fct.pdf>

51. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, Gkrania-Klotsas E, Landi F, Stahl JP, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. Clin Microbiol Infect. 2022 Jul;28(7):955-72. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.02.018

52. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers [Internet]. CDC. 2024 [cited 2024 Feb 02]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html#management>

53. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. PMID: 33555768.

54. World Health Organization. Disease Outbreak News. COVID-19 – China, 12 January 2020 [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>

55. Baig AM. Chronic COVID syndrome: Need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. J Med Virol. 2021 May;93(5):2555-6. DOI: 10.1002/jmv.26624

56. Nishino T. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment. Br J Anaesth. 2011 Apr;106(4):463-74. DOI: 10.1093/bja/aer040

57. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jan;159(1):321-40. DOI: 10.1164/ajrccm.159.1.ats898

58. Пилипенко МН, Хоменко ОЮ. Патологія гіпоксемії та задишки при тяжких пневмоніях. Укр. пульмонологічний журнал. 2020;2:19-26. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-19-26

59. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. Наказ МОЗ України 27.06.2013 р. № 555. Київ; 2013. 146 с.

60. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*. 2015 Jul;148(1):159-68. DOI: 10.1378/chest.14-2449

61. Crisafulli E, Clini EM. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(3):202-10. DOI: 10.1186/2049-6958-5-3-202

62. Chauvin A, Rupley L, Meyers K, Johnson K, Eason J. Outcomes in Cardiopulmonary Physical Therapy: Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ). *Cardiopulm Phys Ther J*. 2008 Jun;19(2):61-7. DOI: 10.1097/01823246-200819020-00007

63. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest*. 1998 Mar;113(3):619-24. DOI: 10.1378/chest.113.3.619

64. Lareau SC, Meek PM, Roos PJ. Development and testing of the modified version of the pulmonary functional status and dyspnea questionnaire (PFSDQ-M). *Heart Lung*. 1998 May-Jun;27(3):159-68. DOI: 10.1016/s0147-9563(98)90003-6

65. Wong AW, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Vazquez-Lopez S, Milne KM, Ryerson CJ, et al. Predictors of reduced 6-minute walk distance after COVID-19: a cohort study in Mexico. *Pulmonology*. 2021 Nov-Dec;27(6):563-5. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.004

66. Ora J, Zerillo B, De Marco P, Manzetti GM, De Guido I, Calzetta L, et al. Effects of SARS-CoV-2 Infection on Pulmonary Function Tests and Exercise Tolerance. *J Clin Med*. 2022 Aug 23;11(17):4936. DOI: 10.3390/jcm11174936

67. Damanti S, Ramirez GA, Bozzolo EP, Rovere-Querini P, De Lorenzo R, Magnaghi C, et al. Six-month respiratory outcomes and exercise capacity of COVID-19 acute respiratory failure patients treated with continuous positive airway pressure. *Intern Med J*. 2021 Nov;51(11):1810-5. DOI: 10.1111/imj.15345

68. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020 Nov-Dec;174:106197. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106197

69. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six — Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102

70. Гаврисюк ВК, Ячник АИ, Беренда ЕА. Анализ перспектив применения функциональных тестов с ходьбой у больных хроническими заболеваниями легких. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2004;3:46-50.

71. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102

72. Cecchetto A, Torreggiani G, Guarnieri G, Vianello A, Baroni G, Palermo C, et al. Subclinical Myocardial Injury in Patients Recovered from COVID-19 Pneumonia: Predictors and Longitudinal Assessment. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Apr 19;10(4):179. DOI: 10.3390/jcdd10040179

73. Noel-Savina E, Viatgé T, Faviez G, Lepage B, Mhanna LT, Pontier S, et al. Severe SARS-CoV-2 pneumonia: Clinical, functional and imaging outcomes

at 4 months. *Respir Med Res.* 2021 Nov;80:100822. DOI: 10.1016/j.resmer.2021.100822

74. Aranda J, Oriol I, Martín M, Feria L, Vázquez N, Rhyman N, et al. Long-term impact of COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome. *J Infect.* 2021 Nov;83(5):581-8. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.08.018

75. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med.* 2020 Nov-Dec;174:106197. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106197

76. Ferioli M, Prediletto I, Bensai S, Betti S, Daniele F, Di Scioscio V, et al. The role of 6MWT in Covid-19 follow up. *European Respiratory Journal.* 2021;58(Suppl 65):OA4046. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4046

77. Wong AW, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Vazquez-Lopez S, Milne KM, Ryerson CJ, et al. Predictors of reduced 6-minute walk distance after COVID-19: a cohort study in Mexico. *Pulmonology.* 2021 Nov-Dec;27(6):563-5. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.004

78. Wu Z, McGoogan JM. 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):1239-42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648

79. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

80. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

81. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

82. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-60. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
83. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
84. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
85. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):725-33. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062
86. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209. DOI: 10.1111/his.14134
87. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Опімах СГ, Гуменюк ГЛ, та ін. Особливості уражень легень внаслідок COVID-19 у хворих першої хвилі пандемії (огляд літератури). *Медичні перспективи*. 2022;27(4):20-6. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.4.271118
88. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.
89. Li Y, Ren B, Peng X, et al. Saliva is a non-negligible factor in the spread of COVID-19. *Mol Oral Microbiol*. 2020;35(4):141-5. DOI: 10.1111/omi.12279
90. Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: A commentary. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):101. DOI: 10.1186/s12879-019-3707-y

91. Morawska L, Milton DK. It is time to address airborne transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2311-3. DOI: 10.1093/cid/ciaa939
92. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res*. 2020;188:109819. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109819
93. Фещенко ЮІ, Голубовська ОА, Дзюблик ОЯ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ЯО, Ліскіна ІВ. Особливості ураження легень при COVID-19. *Укр. пульмонол. журнал*. 2021;1:5-14. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14
94. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
95. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020;582(7813):557-60. DOI: 10.1038/s41586-020-2271-3
96. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
97. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020 Aug;5(4):562-9. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y
98. Ivanov DD, Kuryata OV, Garmysh IP. Renin angiotensin-aldosterone system blockers: chronic kidney disease and cardiovascular risk. *Počki*. 2018;7(2):81-90. DOI: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393
99. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-92.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
100. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity

with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Mar 27;11(1):1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9

101. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020 May 14;181(4):894-904.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045

102. Курята АВ, Соля ЕВ. Уровень активности β -адренорецепторов, состояние функции эндотелия и мембран эритроцитов у больных старших возрастных групп с сердечной недостаточностью и их изменением под влиянием лечения. *Укр. кардіол. журн.* 2004;3:60-65.

103. Yang J, Petitjean SJL, Koehler M, Zhang Q, Dumitru AC, Chen W, et al. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nat Commun.* 2020 Nov 30;11(1):4541. DOI: 10.1038/s41467-020-18275-6

104. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Sep 14;5(1):283. DOI: 10.1038/s41392-020-00318-5

105. Albano D, Bruno A, Bruno F, Calandri M, Caruso D, Clemente A, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Emergency on Italian Radiologists: A National Survey. *Eur Radiol.* 2020;30(12):6635-44. DOI: 10.1007/s00330-020-07080-5

106. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Imaging Reporting and Data System (COVID-RADS) and Common Lexicon: A Proposal Based on the Imaging Data of 37 Studies. *Eur Radiol.* 2020;30(9):4930-42. DOI: 10.1007/s00330-020-06863-0

107. Akl EA, Blažić I, Yaacoub S, Frija G, Chou R, Appiah JA, et al. Use of chest imaging in the diagnosis and management of COVID-19: a WHO rapid advice guide. *Radiology.* 2021;298(1):E63-E69. DOI: 10.1148/radiol.2020203785

108. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205

109. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805

110. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905

111. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-72. DOI: 10.1164/rccm.201710-1981ST

112. Kaminsky DA, Gauderman WJ. Clinical applications of pulmonary function testing. In: Baum GL, Crapo RO, Celli BR, Karlinksky JB, editors. *Textbook of Pulmonary Diseases*. Vol. 1. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003; p. 505-36.

113. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020 Nov;33(11):2156-68. DOI: 10.1038/s41379-020-00661-1

114. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*. 2020;134(4):1275-84. DOI: 10.1007/s00414-020-02317-w

115. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007-14. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x

116. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

117. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124-6. DOI: 10.1007/s00134-020-06057-8
118. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, Rayes O, Schmidt CJ, Wilson AM, et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology.* 2020 Oct;77(4):570-8. DOI: 10.1111/his.14180
119. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2020 Jul;57:102833. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102833
120. Paternoster M, Pasculli P, Pizzuti S, et al. The clinical impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): A systematic review and meta-analysis. *MedRxiv.* Published online. 2021 Nov 11. DOI: 10.1101/2021.11.10.21266388
121. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
122. Vieira R, Marquart M, Sato M, et al. The role of ventilation/perfusion imaging in COVID-19. *Radiol Med.* 2021;126(4):534-48. DOI: 10.1007/s11547-020-01287-0
123. Lewis JF, Veldhuizen RA. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annu Rev Physiol.* 2003;65:613-42. DOI: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142438
124. Notter RH. Lung surfactants: Basic science and clinical applications. New York, NY: Marcel Dekker; 2000. 464 p.
125. Griese M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: State of the art. *Eur Respir J.* 1999;13(6):1455-76. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.13f32.x

126. Perez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: The role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(7-8):1676-95. DOI: 10.1016/j.bbamem.2008.04.023
127. Adapted from "Cytokine Storm" [Internet]. BioRender.com. 2020 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://app.biorender.com/biorender-templates>
128. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, Shrive AK, Ghai R, Kamran MF, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: Structure, function and receptors. *Mol Immunol*. 2006;43(9):1293-15. DOI: 10.1016/j.molimm.2005.08.004
129. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(1):58-68. DOI: 10.1038/nri1528
130. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
131. Torabizadeh C, Iloonkashkooli R, Haghshenas H, Fararouei M. Prevalence of Cardiovascular Complications in Coronavirus Disease 2019 adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2023 May;48(3):243-67. DOI: 10.30476/IJMS.2022.93701.2504
132. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020 Oct;48(5):773-7. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5
133. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
134. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-71. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001

135. Jafari-Oori M, Moradian ST, Ebadi A, et al. Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: An umbrella meta-analysis study. *Heart Lung*. 2022 Mar-Apr;(52):136-45. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.01.001
136. Taha HA, Elshafey BI, Abdullah TM, Salem HA. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography. *Egypt J Bronchol*. 2023;17(1):27. DOI: 10.1186/s43168-023-00201-w
137. Ozer PK, Govdeli EA, Baykiz D, Karaayvaz EB, Medetalibeyoglu A, Catma Y, et al. Impairment of right ventricular longitudinal strain associated with severity of pneumonia in patients recovered from COVID-19. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Aug;37(8):2387-97. DOI: 10.1007/s10554-021-02214-2
138. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-9. DOI: 10.1111/jth.14859
139. Лехан ВН, Вороненко ЮВ, Максименко ОП, и др. Эпидемиологические методы изучения неинфекционных заболеваний: учеб. пособ. Київ: Сфера; 2005. 204 с.
140. Оперативна інформація про поширення та профілактику COVID-19 [Інтернет]. 2022 [цитовано 2024 Лют 20] Доступно: <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennja-koronavirusnoi-infekcii-2019-cov19>
141. Areekal B, Sukumaran ST, Andrews AM, Nanu SP, Madhavan I, Veepanattu P, et al. Persistence of symptoms after acute COVID-19 infection- An experience from a tertiary care centre in South India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021;15(6):LC05-LC08. DOI: 10.7860/JCDR/2021/49600.14967
142. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post-Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/#:~:text=Dyspnea%2C%20cough>

[h%2C%20oxygen%20dependence%2C,%2Dacute%20COVID%2D19%20syndrome](#)

143. Zheng B, Daines L, Han Q, Hurst JR, Pfeffer P, Shankar-Hari M, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2022 Nov 2;31(166):220071. DOI: 10.1183/16000617.0071-2022

144. Тукало МА. Про участь вчених НАН України в протидії COVID-19. Розроблення діагностичних систем, лікарських засобів і моніторинг небезпечних штамів: за матеріалами доповіді на засіданні Президії НАН України 9 червня 2021 року. *Вісн. Нац. акад. наук України.* 2021;8:56-61. DOI: 10.15407/visn2021.08.056

145. “Симптоми 7-8 днів, а потім сатурація кисню різко падає”. Очільник МОЗ розповів про особливості штаму “Дельта” в Україні [Інтернет]. 2021 [цитовано 2023 Бер 03]. Доступно: <https://moz.gov.ua/article/interview/simptomi-7-8-dniv-a-potim-saturacija-kisnju-rizko-padae-ochilnik-moz-rozpoviv-pro-osoblivosti-shtamu-delta-v-ukraini>

146. Зміни до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722. Наказ МОЗ України від 23.04.2020 р. № 953 [Інтернет]. 2021 [цитовано 2021 Лют 25]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.

147. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al. COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest.* 2015 Jul;148(1):159-68. DOI: 10.1378/chest.14-2449

148. Савченко ВМ. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2001;2:46-50.

149. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med.* 1967 Jul;21(3):122-8. DOI: 10.1136/jech.21.3.122
150. Ожиріння. В: Свінціцький АС, редактор. Внутрішня медицина: порадник лікарю загальної практики. Київ: ВСВ "Медицина"; 2014; с. 1228-31.
151. Середюк НМ. Ожиріння. В: Внутрішня медицина: терапія. Київ: Медицина; 2006; с. 574-5.
152. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
153. Перцева ТА, Конопкіна ЛІ. Основы изучения вентиляционной функции легких: клинико-диагностическое значение: метод. пособие для врачей и студентов мед. вузов. Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС; 2008. 66 с.
154. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):70-88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST
155. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, et al. Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med.* 2011 Jul;105(7):959-71. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.006
156. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017 Jan 3;49(1):1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016. Erratum in: *Eur Respir J.* 2018 Nov 22;52(5):28049168.
157. Мостовой ЮМ, Константинович ТВ, Мороз ЛВ, та ін. Сучасні інструментальні методи дослідження в діагностиці органів дихання: навч. посіб. Львів: Видавець Марченко Т.В.; 2022. 308 с.

158. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003

159. Легенева гіпертензія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. 2016 [цитовано 2024 Лют 16]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf

160. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги легенева гіпертензія у дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2016 № 614 [Інтернет]. 2016 [цитовано 2024 Лют 20]. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_614_LegGipert/2016_614_YK-PMD_LegGipert_dor.pdf

161. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 Jan 6;61(1):2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022

162. Lopez-Jimenez F, Paniagua D, Lamas GA. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos. *Revista de Investigación Clínica*. 1998;50:435-40.

163. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA: навч. посіб. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя; 2018. 114 с.

164. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** застосування бодіплетизмографії в діагностиці бронхообструктивного синдрому як можливої причини задишки у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія. – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету.
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики бронхообструктивного синдрому у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, в підгострому періоді хвороби.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
завідувачка кафедри внутрішньої
медицини з центром
респіраторної медицини
д. мед. н., професор

Людмила ПРИСТУПА

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Сумського державного університету
 Анатолій ЧОРНОУС
 «*Березня*» 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня сурфактантного протеїну А в сироватці крові для діагностики дисфункції сурфактантної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Роль дисфункції сурфактантної системи у формуванні задишки у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Інфузія & Хіміотерапія. – 2023. – № 2. – С. 7–12.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету.
5. **Строки впровадження:** з 1 вересня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики дисфункції сурфактантної системи у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, в підгострому періоді хвороби.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувачка кафедри внутрішньої
 медицини з центром
 респіраторної медицини
 д. мед. н., професор



Людмила ПРИСТУПА

ДОДАТОК АЗ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) у сироватці крові для діагностики субклінічних ознак серцевої недостатності у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Український пульмонологічний журнал. – 2023. – № 4. – С. 14–18.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету.
5. **Строки впровадження:** з 18 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики серцевої недостатності у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, в підгострому періоді хвороби.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувачка кафедри внутрішньої
 медицини з центром
 респіраторної медицини
 д. мед. н., професор

Людмила ПРИСТУПА

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Сумського державного університету
Анатолій ЧОРНОУС

25 березня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення дифузійної здатності легень для діагностики механізму виникнення задишки у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія. – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету.
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики механізмів задишки у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію., в підгострому періоді хвороби.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
завідувачка кафедри внутрішньої
медицини з центром
респіраторної медицини
д. мед. н., професор



Людмила ПРИСТУПА

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП СОР «Сумська обласна
клінічна лікарня»
Володимир ГОРОХ
« 25 » березня 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оцінка функціонального стану дихальної системи у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, за допомогою бодіплетизмографії.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** відділення пульмонології КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 31 особа.
7. **Результати впровадження:** проведення бодіплетизмографії дозволяє верифікувати бронхообструктивні порушення у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
завідувачка відділення пульмонології
КНП СОР «Сумська обласна
клінічна лікарня»

Наталія ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП СОР «Сумська обласна
 клінічна лікарня»
 Володимир ГОРОХ
 «25» березня 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність призначення комбінованого препарату бронхолітичної дії (фенотерол + іпратропія бромід (20/50 мкг)) для лікування бронхообструктивного синдрому у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** відділення пульмонології КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 23 особи.
7. **Результати впровадження:** прийом хворими з бронхообструктивним синдромом у підгострому періоді коронавірусної хвороби (COVID-19) комбінованого препарату бронхолітичної дії (фенотерол + іпратропія бромід – (20/50 мкг)) дозволило зменшити виразність задишки та досягти клінічної стабілізації хворих.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувачка відділення пульмонології
 КНП СОР «Сумська обласна
 клінічна лікарня»

Наталія ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП СОР «Сумська обласна
 клінічна лікарня»
 Володимир ГОРОХ
 «25» березня 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) у сироватці крові для діагностики субклінічних ознак серцевої недостатності у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Український пульмонологічний журнал.. – 2023. – № 4. – С. 14–18.
4. **Місце впровадження:** відділення пульмонології КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»
5. **Строки впровадження:** з 18 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35 осіб
7. **Результати впровадження:** визначення рівня NT-proBNP у сироватці крові у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, дозволило виявити субклінічні ознаки серцевої недостатності.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувачка відділення пульмонології
 КНП СОР «Сумська обласна
 клінічна лікарня»



Наталія ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор



Олександр І. ЧУДР'ЯН

« 21 » березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

- Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) у сироватці крові для діагностики субклінічних ознак серцевої недостатності у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
- Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
- Джерело інформації:** Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Український пульмонологічний журнал. – 2023. – № 4. – С. 14–18.
- Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.
- Строки впровадження:** з 18 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
- Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики серцевої недостатності у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, в підгострому періоді хвороби.
- Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
завуч кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету
к. мед. н., доцент

Олена МИРОНЕНКО

ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного
медичного університету,

д. мед. н., професор

 Олександр ГУДАРЯН«» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня сурфактантного протеїну А в сироватці крові для діагностики дисфункції сурфактантної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Роль дисфункції сурфактантної системи у формуванні задишки у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Інфузія & Хіміотерапія. – 2023. – № 2. – С. 7–12.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.
5. **Строки впровадження:** з 1 вересня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики дисфункції сурфактантної системи у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, в підгострому періоді хвороби.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
завуч кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету
к. мед. н., доцент



Олена МИРОНЕНКО

ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету

д. мед. н., професор

Олександр ВУДАР'ЯН

« 17 » березня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення дифузійної здатності легень для діагностики механізму виникнення задишки у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія. – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики механізмів задишки у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію., в підгострому періоді хвороби.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
завуч кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету
к. мед. н., доцент

Олена МИРОНЕНКО

ДОДАТОК А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного
медичного університету.

д. мед. н., професор

 Олександр Г. ГУР'ЯН

« 1 » березня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** застосування бодіплетизмографії в діагностиці бронхообструктивного синдрому як можливої причини задишки у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія. – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики бронхообструктивного синдрому у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, в підгострому періоді хвороби.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
завуч кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету
к. мед. н., доцент



Олена МИРОНЕНКО

ДОДАТОК А12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
 Комунального некомерційного
 підприємства «Міська клінічна лікарня
 №6» Дніпровської міської ради
 Валерій ЧОРНИЙ



2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оцінка функціонального стану дихальної системи у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, за допомогою бодіплетизмографії.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** консультативно-діагностичне відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №6» Дніпровської міської ради
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 31 особа.
7. **Результати впровадження:** проведення бодіплетизмографії дозволяє верифікувати бронхообструктивні порушення у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувач консультативно-діагностичного
 відділення Комунального некомерційного
 підприємства «Міська клінічна лікарня №6»
 Дніпровської міської ради



Наталія ПОДОЛЯК

ДОДАТОК А13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
 Комунального некомерційного
 підприємства «Міська клінічна лікарня
 №6» Дніпровської міської ради
 Валерій ЧОРНИЙ



20 березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність призначення комбінованого препарату бронхолітичної дії (фенотерол + іпратропія бромід (20/50 мкг)) для лікування бронхообструктивного синдрому у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** консультативно-діагностичне відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №6» Дніпровської міської ради.
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 23 особи.
7. **Результати впровадження:** прийом хворими з бронхообструктивним синдромом у підгострому періоді коронавірусної хвороби (COVID-19) комбінованого препарату бронхолітичної дії (фенотерол + іпратропія бромід – (20/50 мкг)) дозволило зменшити виразність задишки та досягти клінічної стабілізації хворих.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувач консультативно-діагностичного
 відділення Комунального некомерційного
 підприємства «Міська клінічна лікарня №6»
 Дніпровської міської ради



Наталія ПОДОЛЯК

ДОДАТОК А14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
 Комунального некомерційного
 підприємства «Міська клінічна лікарня
 №6» Дніпровської міської ради
 Валерій ЧОРНИЙ

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

- Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) у сироватці крові для діагностики субклінічних ознак серцевої недостатності у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
- Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
- Джерело інформації:** Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Український пульмонологічний журнал. – 2023. – № 4. – С. 14–18.
- Місце впровадження:** консультативно-діагностичне відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №6» Дніпровської міської ради.
- Строки впровадження:** з 18 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
- Загальна кількість спостережень:** 35 осіб
- Результати впровадження:** визначення рівня NT-proBNP у сироватці крові у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, дозволило виявити субклінічні ознаки серцевої недостатності.
- Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувач консультативно-діагностичного
 відділення Комунального некомерційного
 підприємства «Міська клінічна лікарня №6»
 Дніпровської міської ради



Наталія ПОДОЛЯК

ДОДАТОК А15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Державної установи «Український
державний науково-дослідний інститут
медико-соціальних проблем інвалідності
Міністерства охорони здоров'я України»
д. мед. н., професор

Алла КИРИЧЕНКО

«*акт*» березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) у сироватці крові для діагностики субклінічних ознак серцевої недостатності у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
- 3. Джерело інформації:** Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Український пульмонологічний журнал.. – 2023. – № 4. – С. 14–18.
- 4. Місце впровадження:** терапевтичне експертно-реабілітаційне відділення Державної установи «Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України»
- 5. Строки впровадження:** з 18 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 27 осіб
- 7. Результати впровадження:** визначення рівня NT-proBNP у сироватці крові у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, дозволило виявити субклінічні ознаки серцевої недостатності.
- 8. Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
завідувач терапевтичного експертно-реабілітаційного
відділення Державної установи «Українського
державного науково-дослідного інституту
медико-соціальних проблем інвалідності
Міністерства охорони здоров'я України»



Олена ПРИГОРНЄВА

ДОДАТОК А16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
 Державної установи «Український
 державний науково-дослідний інститут
 медико-соціальних проблем інвалідності
 Міністерства охорони здоров'я України»
 д. мед. н., професор
 Алла КИРИЧЕНКО

«17 березня» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність призначення комбінованого препарату бронхолітичної дії (фенотерол + іпратропія бромід (20/50 мкг)) для лікування бронхообструктивного синдрому у хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Щудро О.О.
3. **Джерело інформації:** Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 / Л.І.Конопкіна, О.О.Щудро // Астма та алергія – 2023. – № 4. – С. 21–30.
4. **Місце впровадження:** терапевтичне експертно-реабілітаційне відділення Державної установи «Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України».
5. **Строки впровадження:** з 25 грудня 2023 р. по 20 березня 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 21 особа.
7. **Результати впровадження:** прийом хворими з бронхообструктивним синдромом у підгострому періоді коронавірусної хвороби (COVID-19) комбінованого препарату бронхолітичної дії (фенотерол + іпратропія бромід – (20/50 мкг)) дозволило зменшити виразність задишки та досягти клінічної стабілізації хворих.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувач терапевтичного експертно-реабілітаційного
 відділення Державної установи «Українського
 державного науково-дослідного інституту
 медико-соціальних проблем інвалідності
 Міністерства охорони здоров'я України»



Олена ПРИГОРНЄВА

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Белослудцева КО, Щудро ОО, Фуголь КВ. Вентиляційні та дифузійні порушення у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19). Можливості інгаляційної терапії. Астма та Алергія. 2021;4:27-42. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-4-27-42 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

2. Конопкіна ЛІ, Ботвінікова ЛА, Белослудцева КО, Щудро ОО. Вентиляційна функція легень в осіб, які перенесли пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): діагностична значущість показників. Медичні перспективи. 2022;27(2):51-7. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

3. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Роль дисфункції сурфактантної системи у формуванні задишки у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Інфузія & Хіміотерапія. 2023;2:7-12. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

4. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2023;4:14-18. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

5. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з

COVID-19. Астма та алергія. 2023;4:21-30. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

6. Дудля АГ, Саніна НА, Щудро ОО. Постковідний синдром. В: Теврдохліб ІВ, Бондаренко НС, редактори. Новини і перспективи медичної науки: збірник матеріалів ХХІІ конференції студентів та молодих учених. Дніпро; 2022, с. 69-73. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, підготовка до публікації.*

7. Pertseva T, Konopkina L, Myronenko O, Shchudro O. The dynamics of dyspnea in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection. Eur Respir J. 2021;58(65):PA3315. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3315

8. Shchudro O, Bielosludtseva K, Pertseva T, Konopkina L, Krykhtina M. The role of spirometry and carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in diagnosing pulmonary function in patients post-COVID-19 pneumonia. Eur Respir J. 2021;58(65):PA611. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA611

9. Shchudro O, Bielosludtseva K, Pertseva T, Konopkina L, Krykhtina M, Konopkina L. Carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in COVID-19 survivors compared to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): pathogenetic features. Eur Respir J. 2021 Sep;58(Suppl 65):PA3900. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3900

10. Konopkina L, Bielosludtseva K, Shchudro O. Dyspnea in COVID-19 survivors: carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) test reveals the real truth: abstract. In: 5th Int Conf COVID-19 Stud. 2021, p. 418.

11. Щудро ОО, Белослудцева КО, Губа ЮВ, Коваль ДС, Крихтіна МА. Легенева гіпертензія у пацієнтів, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. В: Актуальні питання клінічної медицини: матеріали ХІ Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2021 Листопад 19; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗМАПО; 2021, с. 343.

12. Shchudro O, Konopkina L, Bielosludtseva K. The role of surfactant protein A in patients discharged after COVID-19 pneumonia. In: 32nd ECCMID, Lisbon, Portugal; 2022 Apr 23-26 [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 20]. L0387. Available from: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bquery%5D=%22Olha+Shchudro%22>

13. Shchudro O, Konopkina L, Pertseva T, Botvinikova L, Bielosludtseva K. The role of NT-proBNP in patients discharged after COVID-19 pneumonia. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2022 Jul;21(Suppl 1):zvac060.019. DOI: 10.1093/eurjcn/zvac060.019.

14. Shchudro O, Konopkina L. Surfactant protein-A (SP-A) is a novel marker of lung disorders in patients discharged after COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2022;60:1953. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1953

15. Krykhtina M, Bielosludtseva K, Konopkina L, Botvinikova L, Shchudro O. Influence of lung impairment on onset of pulmonary hypertension in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2022;60:2347. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2347

16. Krykhtina M, Bielosludtseva K, Shchudro O, Konopkina L. Comparison of cardiac biomarkers predictive role in COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2022;60:2880. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2880

17. Konopkina LI, Shchudro OO, Bielosludtseva KO, Myronenko OV. The association between diffusing ability of lung and onset of arrhythmias in the early post-COVID-19 period. *Ukr Kardiolog Zh.* 2022;29(Suppl 1):63.

18. Shchudro O, Konopkina L, Botvinikova L. Surfactant protein A (SP-A) as a predictor of hospital readmission in patients with dyspnea after COVID-19-associated pneumonia. In: 33rd ECCMID; Copenhagen, Denmark; 2023 Apr 15-18 [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 20]. P2533. Available from: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bquery%5D=%22Olha+Shchudro%22>

19. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бондаренко ОО, Щудро ОО, Рибалка КВ, Габшидзе НО. Морфологічні аспекти ураження дихальної системи при COVID-19: аналіз аутопсійного матеріалу. В: Механізми розвитку

патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: матеріали VI науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю; 2023 Листопад 16; Харків. Харків: НФаУ; 2023, с. 509.

20. Shchudro O, Konopkina L. Dynamic evaluation of dyspnea in patients recovering from COVID-19 pneumonia: effects of acute illness severity. In: Innovative scientific research. Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference; Toronto, Canada. 2024, p. 56-57. DOI: 10.5281/zenodo.10850764

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Щорічний з'їзд Європейського Респіраторного Товариства (онлайн, 2021 р) – публікація тез, стендова доповідь.
2. Всеукраїнській науково-практичній конференції з сімейної медицини «Від науки до практики» (м. Дніпро, 2021 р.) – стендова доповідь.
3. Всеукраїнській науково-практичній конференції із міжнародною участю «DniproAllergoSummit» (м. Дніпро, 2021 р.) – стендова доповідь.
4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2021 р.) – стендова доповідь, усна доповідь
5. V Науково-практична медична конференція «Дніпро профі» (м. Дніпро, 2023) – стендова доповідь.
6. Міжнародна конференція «5th international conference on COVID-19 studies» (м. Анкара, 2021) – публікація тез, усна доповідь.
7. XI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2021 р.) – стендова доповідь.
8. Щорічний з'їзд з мікробіології та інфекційних захворювань ЕССМІД (м. Лісабон, 2022) – публікація тез, стендова доповідь.
9. Щорічний з'їзд Асоціації медсестер із серцево-судинних захворювань та суміжних професій (ACNAP) від Європейського товариства кардіологів (м. Мадрид, 2022) – публікація тез, стендова доповідь.
10. Щорічний з'їзд Європейського Респіраторного Товариства (м. Барселона, 2022 р) – публікація тез, стендова доповідь, усна доповідь. Тези щодо визначення сурфактантного протеїну А визнані кращими з легеневої реабілітації та лікування хронічних захворювань.
11. XXIII Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 2022) – публікація тез, стендова доповідь.

12. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2022) – стендова доповідь, усна доповідь

13. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2022 р.) – стендова доповідь.

14. Науково-практична конференція «COVID-школа 2022» (м. Дніпро, 2022 р.) – стендова доповідь.

15. XXII науково-практична конференція студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпро, 2022 р.) – публікація статті.

16. Щорічний з'їзд з мікробіології та інфекційних захворювань ЕССМІД (м. Копенгаген, 2023) – публікація тез, стендова доповідь.

17. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2023) – стендова доповідь, усна доповідь.

18. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2023) – стендова доповідь.

19. VII Науково-практична медична конференція «Дніпро профі 2023» (м. Дніпро, 2023) – стендова доповідь.

20. VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 2024 р.) – публікація тез.

21. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2024) – усна доповідь.

22. IX міжнародна наукова конференція «Innovative scientific research» (м. Торонто, 2024) – публікація тез.

23. Щорічний з'їзд з мікробіології та інфекційних захворювань ЕССМІД (м. Барселона, 2024) – стендова доповідь.