

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РИБАЛКА КАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.98:578.834COVID-19:616.24-008.4]-039.5-07-037(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»,
спеціальність – 222 «Медицина»

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

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

Дніпро – 2024

АНОТАЦІЯ

Рибалка К.В. Ураження легень та прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2024 р.

Дисертацію присвячено актуальній задачі пульмонології – розширенню знань стосовно уражень легень на тлі COVID-19 у різні періоди (гострий та постгострий (ранній, пізній, довготривалий)) та пошуку нових можливостей для прогнозування тяжкості перебігу хвороби. У дисертаційній роботі на основі особливостей клінічних та об'єктивних даних, а також візуалізаційних (КТ-ОГП, УЗД легень), функціональних (спірометрії, БПГ та методу визначення дифузійної здатності), лабораторних показників (KL-6), було визначено основні критерії для прогнозування тяжкості перебігу у гострому періоді, а також ступінь та характер ураження дихальної системи у залежності від рівнів вищезазначених параметрів, як у гострий, так і у постгострий періоди хвороби.

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету та на базах Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради.

Було проаналізовано дані 132-х «медичних карток стаціонарних хворих» для проведення ретроспективного аналізу та виокремлення проблемних питань у веденні пацієнтів з COVID-19 які потребують вирішення. Таким чином, після постановки мети та задач дисертаційного дослідження, до проспективного етапу було включено 170 осіб із заключним діагнозом COVID-19 з ураженням легень та виділено чотири підгрупи: підгрупа 1 – хворі у гострому періоді хвороби, підгрупа 2 – хворі у ранньому постгострому періоді, підгрупа 3 – хворі у пізньому постгострому періоді, підгрупа 4 – хворі з довготривалим перебігом

COVID-19, яким було проведено лабораторне, візуалізаційне та функціональне обстеження (крім гострого періоду). Залежно від тяжкості перебігу хвороби, всередині підгруп пацієнти були розподілені на тих що перенесли тяжкий перебіг, та тих що перенесли критичний.

За отриманими даними проспективного аналізу можна зробити висновок, що КТ-патерну «матового скла» відповідають УЗ-патерни «інтерстиціальних змін», потовщення плеври, відсутності А-ліній; КТ-патерну консолідації відповідає УЗ-патерн «консолідації». Показник площі ураження легень за КТ-ОГП тісно корелював зі ступенем ураження легень за LUS-шкалою ($r=0,81$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена) у гострому періоді хвороби. Тому, доцільним було продовжити подальший пошук критеріїв для прогнозування тяжкості перебігу COVID-19 не тільки за даними КТ-ОГП, але й за даними УЗД легень.

Критеріями прогнозування тяжкості перебігу COVID-19 визнані наступні: якщо на 2-му тижні хвороби (10-13-й день хвороби) від появи перших симптомів COVID-19 площа ураження легень за даними КТ-ОГП становить $\leq 50\%$ (КТ-1, КТ-2), а ступінь ураження легень за УЗД ≤ 15 балів (LUS-шкала 1 та LUS-шкала 2), то хворий, найбільш імовірно, матиме тяжкий перебіг хвороби; якщо площа ураження легень за даними КТ-ОГП становить $\geq 50\%$ (КТ-3, КТ-4), а ступінь ураження легень за УЗД ≥ 15 балів (LUS-шкала 3), то хворий, найбільш імовірно, матиме критичний перебіг хвороби, дані показники варто доповнювати клінічними даними (задишка за шкалою mMRC, ЧДР, SpO₂).

У ранньому постгострому періоді у всіх пацієнтів залишаються ураження інтерстицію легень запального характеру (за даними КТ-ОГП та УЗД), що супроводжується зниженням дифузійної здатності легень (у 84,2 та 100% осіб відповідно) ($p<0,05$). Вентиляційна функція легень у 71,4% осіб після тяжкого гострого періоду COVID-19 не порушена. На даному етапі між собою корелювали площа ураження за даними КТ та ступінь ураження легень за УЗД легень (LUS-шкала), а також мали зворотню кореляцію показники ЖЄЛ та DLco з УЗД легень ($p<0,05$).

У пізньому постгострому періоді вже не у всіх симптомних пацієнтів, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, зберігаються ознаки морфологічного ураження паренхіми легень: 22,7% осіб за даними УЗД вже не мають морфологічних змін у легенях, дифузійна здатність та вентиляційна функція легень у них вже відновлені; решта 77,3% хворих продовжують мати морфологічні ураження легень (LUS-шкала 1, 2), порушення дифузійної здатності легень (рівень DLco – 69,0 (36,0; 82,0)% належної величини) та у 45,5% випадків – різні вентиляційні порушення. Усі симптомні пацієнти, що перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, у пізньому постгострому періоді хвороби продовжують мати морфологічні ураження легень (переважно LUS-шкала 2), порушену дифузійну здатність легень (рівень DLco – 43,5 (33,0; 66,0)% належної величини) та у 80,0% випадків – вентиляційні порушення (здебільшого рестриктивного характеру). На даному етапі між собою корелювали площа ураження за даними КТ та ступінь ураження легень за УЗД легень (LUS-шкала), а також мали зворотню кореляцію показники ЖЄЛ та DLco з УЗД легень ($p < 0,05$).

При довготривалому перебігу хвороби у осіб, що перенесли тяжкий та критичний перебіг гострого періоду COVID-19, основною скаргою є задишка, яка обумовлена не лише наявністю фібротичних та/або ретикулярних змін у легенях (у 100% випадків), а й інтерстиціальним ураженням легень запального характеру: КТ-ознаки «матового скла» усе ще спостерігаються у 66,7% осіб, що перенесли тяжкий, та у 75,0% осіб, що перенесли критичний гострий період хвороби. Чутливість УЗД стосовно запальних змін у легенях нижча, ніж КТ-ОГП (показники площі ураження за КТ-ОГП та ступеня ураження за даними УЗД легень між собою не корелюють), а отже тестом першої лінії на даному етапі серед візуалізаційних досліджень буде саме КТ-ОГП, як «золотий стандарт» діагностики. Дифузійна здатність легень після тяжкого та критичного перебігу гострого періоду хвороби порушується у 60,0 та 87,5% хворих відповідно; ЖЄЛ зменшується у 35,7 та 71,4% осіб відповідно та статистично достовірно корелює зі ступенем ураження легень за даними УЗД ($r = -0,51$ ($p < 0,05$)).

Також було виявлено, що LUS-шкали може використовуватися для опосередкованої оцінки дифузійної здатності легень у хворих, що перенесли COVID-19 з ураженням легеневих структур, складає 97%, специфічність – 64,8%, AUC – 0,873 ($p=0,001$). При ступені ураження легень за УЗД >5 балів у пацієнта з високою ймовірністю прогнозується наявність зниженої дифузійної здатності легень, що є ознакою тяжкого перебігу хвороби.

Була оцінена діагностична значущість KL-6 у різні періоди хвороби. У ранньому постгострому періоді сироватковий рівень KL-6 був статистично достовірно вищим, аніж у контрольній групі ($p<0,001$); в інші періоди хвороби зустрічалися особи як з високими рівнями показника, так і з такими, що не відрізнялися від норми. Останнє свідчить про те, що формування патологічного процесу в легенях при COVID-19 може мати щонайменше два варіанти (імунне та неімунне). Превалювання того чи іншого варіанту ушкодження легень буде потребувати зміщення акцентів у лікувальній тактиці хворих: або інтенсифікації імуносупресивної терапії, або інтенсифікації іншої (можливо, антикоагулянтної) терапії.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше комплексно (із застосуванням клінічних, функціональних та лабораторних показників) описані ураження легень у хворих на COVID-19 у різні періоди патологічного процесу (ранній, пізній, довготривалий). Встановлено кореляційні зв'язки між площею ураження легень за даним КТ-ОГП та ступенем ураження легень за даними УЗД у хворих на COVID-19.

Вперше визначені оптимальні строки для оцінки клінічних та візуалізаційних показників з метою прогнозування тяжкості перебігу COVID-19. Визначено референтні значення KL-6 у неазійської когорти здорових осіб, а також діагностичну значущість рівня KL-6 у хворих з ураженням легень на тлі COVID-19.

Запропоновані критерії опосередкованого визначення наявності зниженої дифузійної здатності легень за бальною оцінкою УЗД легень, згідно з результатами проведеного ROC-аналізу.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

Запропоновані для використання в закладах надання медичної допомоги прогностичних критеріїв тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19. Доведена висока інформативність УЗД легень як тесту першої лінії, та на етапах динамічного спостереження у хворих з COVID-19. Сформульовані покази до продовження чи припинення застосування імуносупресивної (кортикостероїдної) терапії у хворих з ураженням легень на тлі COVID-19.

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

Нові практичні положення дисертації впроваджено у лікувальному процесі терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, консультативно-діагностичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, терапевтичному експертно-реабілітаційному відділенні Державної установи «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності», Міністерство охорони здоров'я України, відділенні пульмонології КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня».

Публікації. За результатами дисертації було опубліковано 7 наукових праць, серед яких 2 статті у наукових фахових виданнях (рекомендованих МОН України), а також 1 стаття – у міжнародному виданні (журнал індексований у базі даних SCOPUS; 5 тез доповідей було опубліковано у матеріалах конференцій та конгресах.

Ключові слова: *коронавірусна хвороба (COVID-19), COVID-19-асоційована пневмонія, SARS-CoV-2, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (КТ-ОГП), ультразвукове дослідження (УЗД) легень, комп'ютерна спірометрія, бодіплетизмографія (БПГ), дифузійна здатність легень (DLco), легеневий фіброз, лабораторна діагностика, KL-6, прогнозування тяжкості перебігу.*

ANOTATION

Rybalka KV. Lung damage and predicting the severity of coronavirus disease (COVID-19)/ - Qualifying scientific work manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of Medicine (Specialty 222 “Medicine”, field of knowledges 22 “Healthcare”). Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation is devoted to the urgent task of pulmonology - expanding knowledge about lung lesions in COVID-19 in different periods (acute and post-acute (early, late, long-term)) and finding new opportunities to predict the severity of the disease. The main criteria for predicting the severity of the disease in the acute period, the degree and nature of respiratory system damage in both acute and post-acute periods of the disease (based on clinical, objective data, imaging (computed tomography – CT, lung ultrasound – LUS), functional (spirometry, bodyplethysmography – BPG, diffusion capacity) and laboratory parameters (KL-6)) were determined.

The dissertation was performed at the Department of Internal Medicine 1 of the Dnipro State Medical University and at the Municipal Non-Profit Enterprise ‘City Clinical Hospital №6’ of the Dnipro City Council.

The data from 132 “medical records of inpatients” were analysed to conduct a retrospective analysis and identify problematic issues in the management of patients with COVID-19 that need to be addressed. After setting the goal and objectives of the dissertation study, 170 people with a final diagnosis of COVID-19 with lung damage were included in the prospective stage and four subgroups were identified: subgroup 1 - patients in the acute period of the disease, subgroup 2 - patients in the early post-acute period, subgroup 3 - patients in the late post-acute period, subgroup 4 - patients with long-term COVID-19 who underwent laboratory, imaging and functional examination (except for the acute period). Depending on the severity of the disease, within the subgroups, patients were divided into those with severe and those with critical illness.

Based on the data, it can be concluded that the CT pattern “ground glass” corresponds to the US patterns of “interstitial changes”, pleural thickening, and the absence of A-lines; the CT pattern of consolidation corresponds to the US pattern of

“consolidation”. The CT lung lesion area was closely correlated with the LUS score ($r=0.81$ ($p<0.001$) by Spearman's rank correlation) in the acute period of the disease. Therefore, it was advisable to continue further searching for criteria to predict the severity of COVID-19 not only by CT but also by LUS.

The criteria for predicting the severity of COVID-19 are as follows: if on the 2nd week of illness (10-13th day of illness) from the onset of the first symptoms of COVID-19, the area of lung damage according to CT scan is $\leq 50\%$ (CT-1, CT-2), and the degree of lung damage according to ultrasound is ≤ 15 points (LUS score 1 and LUS score 2), the patient is most likely to have a severe course of the disease; if the area of lung involvement on CT scan is $\geq 50\%$ (CT-3, CT-4) and the degree of lung involvement on US is ≥ 15 points (LUS score 3), the patient is most likely to have critical disease. These indicators should be supplemented with clinical data (dyspnoea according to the mMRC scale, respiratory rate, SpO₂).

In the early post-acute period, all patients have inflammatory lung interstitial lesions (according to CT and LUS) accompanied by a decrease in DLco (in 84.2 and 100% of patients, respectively) ($p<0.05$). Lung ventilation function was not impaired in 71.4% of patients after severe acute COVID-19. At this stage, the area of the lesion according to CT scan and the degree of lung damage according to LUS score correlated with each other, and FEV1 and DLco were inversely correlated with LUS ($p<0.05$).

In the late post-acute period, not all (22.7%) symptomatic patients with severe acute COVID-19 have signs of morphological changes in the lungs, their diffusion capacity and ventilation function have been restored. In 77.3% of patients with morphological lung lesions (LUS score 1, 2), impaired lung diffusion capacity (DLco level - 69.0 (36.0; 82.0)%) and in 45.5% of cases - various ventilatory disorders were detected. All symptomatic patients with critical course of acute COVID-19 in the late post-acute period of the disease continue to have morphological lung lesions (primarily LUS score 2), impaired DLco (43.5 (33.0; 66.0)%) and in 80.0% of cases - ventilatory disorders (mostly restrictive). At this stage, the area of the lesion according to CT and the degree of lung damage according to the LUS score correlated with each other, and FVC and DLco were inversely correlated with LUS ($p<0.05$).

In the long-term course of the disease in patients with severe and critical acute COVID-19, the main symptom is dyspnoea, which is caused not only by fibrotic and/or reticular changes in the lungs (in 100% of cases), but also by interstitial inflammatory lung damage: CT signs of “frosted glass” are still observed in 66.7% of patients with severe and 75.0% of patients with critical acute illness. The sensitivity of LUS to inflammatory changes in the lungs is lower than that of CT (the area of lesions on CT and the extent of lesions on LUS do not correlate with each other), and therefore, CT will be the first-line test at this stage among imaging studies as the ‘gold standard’ of diagnosis. The diffusion capacity of the lungs after severe and critical course of the acute period of the disease is impaired in 60.0 and 87.5% of patients, respectively; FVC decreases in 35.7 and 71.4% of patients, respectively, and statistically significantly correlates with the degree of lung damage according to ultrasound ($r=-0.51$ ($p<0.05$)).

It was also found that the LUS score can be used to indirectly assess the diffusing capacity of the lungs in patients after COVID-19 with pulmonary structures, with a 97% accuracy, 64.8% specificity, and 0.873 AUC ($p=0.001$). If the degree of lung damage on LUS is >5 points, the patient is likely to have a reduced lung diffusion capacity, which is a sign of severe disease.

The diagnostic value of KL-6 was evaluated in different periods of the disease. In the early post-acute period, the serum level of KL-6 was statistically significantly higher than in the control group ($p<0.001$); in other periods of the disease, there were patients with both high levels and those that did not differ from the norm. The latter suggests that the formation of a pathological process in the lungs in COVID-19 may have at least two variants (immune and non-immune). The prevalence of one or the other variant of lung damage will require a shift in the treatment tactics of patients: either intensification of immunosuppressive therapy or intensification of other (possibly anticoagulant) therapy.

Scientific novelty of the results obtained.

For the first time, lung lesions in patients with COVID-19 in different periods of the pathological process (early, late, long-term) are described complexly (using clinical, functional and laboratory parameters). The correlations between the area of

lung lesions according to CT scan and the degree of lung damage according to LUS in patients with COVID-19 were established.

The optimal terms for the assessment of clinical and imaging parameters to predict the severity of COVID-19 were determined. The reference values of KL-6 in a non-Asian cohort of healthy individuals, as well as the diagnostic significance of KL-6 in patients with lung lesions in the setting of COVID-19 were determined. Criteria for indirectly determining the presence of decreased lung diffusing capacity by scoring lung ultrasound, according to the results of ROC analysis, are proposed.

Practical significance of the results obtained.

Prognostic criteria for the severity of the acute course of COVID-19 have been proposed for use in healthcare institutions. The high informativeness of lung ultrasound as a first-line test and at the stages of dynamic follow-up in patients with COVID-19 has been proven. Indications for the continuation or discontinuation of immunosuppressive (corticosteroid) therapy in patients with lung disease in the setting of COVID-19 have been formulated.

The new provisions of the thesis were implemented in the scientific and pedagogical process at the Department of Internal Medicine 1 of Dnipro State Medical University and Sumy State University.

The new practical provisions of the thesis have been implemented in the treatment process of the therapeutic department with pulmonary beds of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital №6" of the Dnipro City Council, the consultative and diagnostic department of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital №6" of the Dnipro City Council, the Therapeutic Expert Rehabilitation Department of the State Institution "Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability, Ministry of Health of Ukraine, Pulmonology Department of the Sumy Regional Clinical Hospital.

Publications.

Based on the results of the dissertation, 7 scientific papers were published, including 2 articles in scientific journals recommended by the Ministry of Education and Science of Ukraine, 1 article in an international publication indexed in the

SCOPUS global database, 5 abstracts in the proceedings of congresses and scientific conferences.

Key words: *coronavirus disease (COVID-19), COVID-19-associated pneumonia, SARS-CoV-2, chest computed tomography (chest CT), lung ultrasound (LUS), computed spirometry, body plethysmography (BPG), diffusion capacity of the lungs (DLco), pulmonary fibrosis, laboratory diagnostics, KL-6, predicting the severity of the course.*

Список публікацій здобувача:

1. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39. *Дисертант: ресурси, формальний аналіз, написання – початковий проєкт, редагування, виконання УЗД.*
2. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому та постгострому періодах патологічного процесу. Інфузія & Хіміотерапія. 2023;4:27–39. doi: 10.32902/2663-0338-2023-4-27-39. *Дисертант: відбір даних, виконання УЗД, статистична обробка даних, формальний аналіз, написання робочого варіанту тексту.*
3. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Клініко-функціональні та візуалізаційні паралелі в об'єктивному статусі осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію. Інфузія & Хіміотерапія. 2024;1:31–38. doi: 10.32902/2663-0338-2024-1-31-38. *Дисертант: відбір даних, виконання УЗД, статистична обробка даних, формальний аналіз, написання робочого варіанту тексту.*
4. Белослудцева КО, Фуголь КВ, Крихтіна МА, Попова ОА. The best predictor of COVID-19 pneumonia progression during lung ultrasound (LUS). European respiratory congress. Spain, 2021. PA514. *Дисертант: літературний пошук, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу.*
5. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Габшидзе НО, Фуголь КВ. Reasons for rehospitalization among patients recovered from COVID-associated pneumonia. Lung Science Conference. Portugal, 2023. *Дисертант: відбір хворих, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
6. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бондаренко ОО, Щудро ОО, Рибалка КВ, Габшидзе НО. Морфологічні аспекти ураження дихальної системи при COVID-19: аналіз аутопсійного матеріалу. Механізми розвитку патологічних процесів і

хвороб та їх фармакологічна корекція. Матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю; Харків; 2023, 509 с. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

7. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Clinical, functional and imaging parallels in the objective status of patients with COVID-19-associated pneumonia in the late post-acute period. Current question of modern science. XII international scientific and practical conference; Tallinn, Estonia; 2024, 57–59. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

8. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Long-COVID-19 after pneumonia associated with coronavirus disease (COVID-19): clinical, functional and imaging findings. Challenges and problems of modern science. XIV international scientific and practical conference; London, Great Britain; 2024, 74–76. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. УРАЖЕННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ В ГОСТРИЙ ТА ПОСТГОСТРИЙ ПЕРІОДИ COVID-19 (огляд літератури)	22
1.1. Визначення та термінологія негоспітальної пневмонії	22
1.2. Особливості клінічної картини у хворих на негоспітальну пневмонію	27
1.3. Використання лабораторних методів діагностики у хворих на негоспітальну пневмонію	30
1.4. Використання інструментальних методів діагностики у хворих на негоспітальну пневмонію.....	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	43
2.1. Дизайн дослідження	43
2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження	44
2.3. Методи досліджень	46
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ НА COVID-19 ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ	55
3.1. Клінічні та візуалізаційні особливості уражень легень у хворих на COVID-19 в гострий період патологічного процесу за даними ретроспективного аналізу	55
3.2. Узагальнення результатів досліджень	62
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ТА ВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19	63
4.1. Клініко-демографічні та анамнестичні особливості хворих з ураженням легень на тлі COVID-19	63
4.2. Діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) ураження легень у гострому періоді COVID-19 та порівняльна характеристика КТ- й УЗ-патернів	67
4.3. Узагальнення результатів досліджень	75

РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОСТГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19	77
5.1. Демографічні, клініко-анамнестичні, функціональні та візуалізаційні показники у осіб, що перенесли COVID-19 з ураженням легень, у ранньому постгострому періоді	77
5.2. Демографічні, клініко-анамнестичні, функціональні та візуалізаційні показники у осіб, що перенесли COVID-19 з ураженням легень, у пізньому постгострому періоді	97
5.3. Демографічні, клініко-анамнестичні, функціональні та візуалізаційні показники у осіб, що перенесли COVID-19 з ураженням легень у пацієнтів, при довготривалому перебігу хвороби	113
5.4. Прогностична значущість бальної оцінки УЗД легень для хворих у постковідному періоді	127
5.5. Узагальнення результатів досліджень	128
РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ COVID-19 ЗА РІВНЕМ KL-6 НА РІЗНИХ ЕТАПАХ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	131
6.1 Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих з ураженням легень на тлі COVID-19 в гострому та постгострому періоді патологічного процесу	131
6.2. Узагальнення результатів досліджень	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	140
ВИСНОВКИ	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	154
ДОДАТКИ	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Загальні скорочення

АГ	– артеріальна гіпертензія;
АО	– альвеолярний об'єм;
БПГ	– бодіплетизмографія;
ВАІТ	– відділення інтенсивної терапії;
ГЕ	– гематоксилін-еозин;
ГКС	– глюкокортикоїди;
ГРДС	– гострий респіраторний дистрес-синдром;
ГХ	– гіпертонічна хвороба;
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск;
ЕКГ	– електрокардіографія;
ЗЄЛ	– загальна ємність легень;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
КТ	– комп'ютерна томографія;
ЛН	– легенева недостатність;
мм рт.ст.	– міліметр ртутного стовпчика;
належн.	– належна величина;
ОГП	– органи грудної порожнини;
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція;
САТ	– систолічний артеріальний тиск;
УЗД	– ультразвукове дослідження;
ЧДР	– частота дихальних рухів;
ЧСС	– частота серцевих скорочень;
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів;
ATS	– American Thoracic Society (Американське торакальне товариство);
DL _{co}	– дифузійна здатність легень до оксиду вуглецю;
COVID-19	– коронавірусна хвороба (COVID-19);

- ERS – European Respiratory Society (Європейське респіраторне товариство);
- KL-6 – Кребс фон ден Лунген-6;
- LUS-шкала – lung ultrasound score;
- mMRC – modified Medical Research Council;
- SpO₂ – saturation of O₂ (насиченість крові киснем).

ВСТУП

Актуальність теми. Коронавірусна хвороба (COVID-19) і на сьогодні все ще залишається маловивченою патологією, включаючи прогнозування тяжкості перебігу у гострому періоді хвороби, а також особливості ураження дихальної системи на всіх етапах її перебігу. Не дивлячись на значні успіхи досягнуті людством у такі стислі терміни і щодо діагностики, і щодо лікування пневмонії на тлі COVID-19, це захворювання продовжує потребувати вивчення і розглядатись як стан, що може тривало впливати на якість життя навіть у віддалений період після гострого періоду [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Значна кількість пацієнтів в період пандемії COVID-19 мала тяжкий чи критичний перебіг гострого періоду (до 4-го тижня хвороби). Тим пацієнтам у яких розвинулось ураження дихальної системи напочатку виставлявся діагноз «негоспітальної» пневмонії [1, 2], а зміни у постгострому періоді ще довго виявляли у легеневій паренхімі [3, 4], та часто супроводжувались збереженням респіраторної симптоматики протягом тривалого часу [5, 6].

Для того аби розробити критерії прогнозування тяжкості перебігу гострого періоду хвороби, необхідно дослідити поширеність та характер цих змін на різних етапах патологічного процесу, із застосуванням різних методик. Саме завдяки детальному вивченню механізму ушкодження легень можна не тільки оцінити ризики прогресування, але й передбачити наслідки у більш віддалені періоди хвороби.

Так, за даними Міністерства охорони здоров'я України на 2022 р. захворіло майже 5 млн людей, з них померли більше 105 тис. людей. Але і на зараз продовжують виявлятися підтверджені випадки, в тому числі з пневмонією. Так, на листопад 2023 року в Україні виявлено 9 827 випадків COVID-19 та зареєстровано 51 летальний наслідок [7, 8]. Тобто, прояви цієї хвороби ще довго будуть актуальними для системи охорони здоров'я.

Одним з актуальних питань, для пацієнтів із підозрою на ураження легень, є постановка клінічного діагнозу з урахуванням етіологічного чинника

розвитку COVID-19 за даними ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції)-тесту. Втім, ПЛР-тест не завжди є інформативним, що може бути обумовлено різними технічними особливостями проведення ПЛР-тесту [9, 10]. За цих умов проведення візуалізаційних методів діагностики ураження легень набуває особливого значення, як для верифікації COVID-19 з визначенням характеру морфологічних змін і ступеня ураження легень, так і для оцінки динаміки патологічних проявів на етапах спостереження хворих та їхньої кореляції з клінічними симптомами задля оцінки прогнозу для пацієнта та тактики ведення у майбутньому [11, 12, 13].

І хоча на сьогодні вже опублікована досить велика кількість наукових робіт з візуалізаційних методів при COVID-19, втім, за даними експертної групи Європейського респіраторного товариства (ERS) на 2022 рік усе ще залишалися 8 пріоритетних клінічних питань щодо спостереження пацієнтів, в тому числі при тривалому перебігу хвороби, серед яких - чи існують особливості перебігу гострого захворювання, які передбачають довгострокові наслідки, та які стратегії подальшого спостереження стосуються візуалізації [14].

Крім того, окрема увага приділяється лабораторній діагностиці при COVID-19. Деякими авторами показано, що KL-6 (Krebs von den Lungen-6), який генерується альвеолоцитами II типу [15, 16, 17] також може застосовуватись у хворих на COVID-19, як в гострий період хвороби, так і на різних етапах постгострого періоду, але враховуючи контраверсійність даних, даний маркер усе ще потребує вивчення.

Отже, на основі вище сказаного можна стверджувати, що пошук нових маркерів, з урахуванням сучасних знань про патогенез COVID-19, а також вивчення клінічних, візуалізаційних та функціональних показників у різні періоди хвороби є актуальним, та обґрунтовує доцільність обраної теми дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини 1 ДДМУ «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», № держреєстрації 0120U105652, термін виконання 01.2021 - 12.2024.

Мета дослідження: визначити клінічні, візуалізаційні, функціональні та лабораторні особливості ураження легень у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) у різні періоди патологічного процесу, удосконалити покази до візуалізаційної діагностики та розробити критерії прогнозування тяжкості перебігу хвороби.

Задачі дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду коронавірусної хвороби (COVID-19) з ураженням легень, та визначити проблемні питання у веденні хворих на спеціалізованому рівні надання медичної допомоги.

2. Встановити оптимальний строк для оцінки клінічних та візуалізаційних показників з метою прогнозування тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 та визначити клінічні й візуалізаційні прогностичні критерії тяжкого і критичного перебігу гострого періоду хвороби.

3. Встановити відповідність КТ- й УЗ-патернів ураження легень у хворих на COVID-19 та визначити кореляційний зв'язок між площею ураження легень за КТ-ОГП та ступенем ураження легень за LUS-шкалою.

4. Визначити клінічні, візуалізаційні та функціональні маркери ураження легень у постгострому періоді COVID-19 (ранньому, пізньому, довготривалому) у осіб, що перенесли тяжкий і критичний перебіг гострого періоду хвороби.

5. Встановити референтні значення сироваткового рівня KL-6 для неазійської когорти здорових осіб; визначити частоту випадків з ураженням легень на тлі COVID-19, що супроводжуються підвищенням сироваткового рівня KL-6, у різні періоди перебігу патологічного процесу (гострий, ранній

постгострий, пізній постгострий, довготривалий) та встановити діагностичну значущість KL-6 як маркера імунного механізму ураження легень при COVID-19.

Об'єкт дослідження: ураження легень при коронавірусній хворобі (COVID-19) у різні періоди патологічного процесу.

Предмет дослідження: клінічні, візуалізаційні, функціональні та лабораторні показники у хворих з ураженням легень на тлі COVID-19 у різні періоди патологічного процесу залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше комплексно (із застосуванням клінічних, функціональних та лабораторних показників) описані ураження легень у хворих на COVID-19 у різні періоди патологічного процесу (ранній, пізній, довготривалий).

Встановлено кореляційні зв'язки між площею ураження легень за даним КТ-ОГП та ступенем ураження легень за даними УЗД у хворих на COVID-19.

Вперше визначені оптимальні строки для оцінки клінічних та візуалізаційних показників з метою прогнозування тяжкості перебігу COVID-19.

Визначено референтні значення KL-6 у незайської когорти здорових осіб, а також діагностичну значущість рівня KL-6 у хворих з ураженням легень на тлі COVID-19.

Запропоновані критерії опосередкованого визначення наявності зниженої дифузійної здатності легень за бальною оцінкою УЗД легень, згідно з результатами проведеного ROC-аналізу.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

Запропоновані для використання в закладах надання медичної допомоги прогностичних критеріїв тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19.

Доведена висока інформативність УЗД легень як тесту першої лінії, та на етапах динамічного спостереження у хворих з COVID-19.

Сформульовані покази до продовження чи припинення застосування імуносупресивної (кортикостероїдної) терапії у хворих з ураженням легень на тлі COVID-19.

Нові практичні положення дисертації Нові положення дисертації були впроваджені в науково-педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету та Сумського державного університету.

Нові положення дисертації впроваджено у лікувальному процесі терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, консультативно-діагностичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, терапевтичному експертно-реабілітаційному відділенні Державної установи «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності, Міністерство охорони здоров'я України, відділенні пульмонології КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Мета роботи та основні задачі які досліджувались впродовж виконання дисертаційної роботи були сформульовані разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Л.І.Конопкіною. Самостійно проведений ретроспективний аналіз, а також літературний огляд новітніх вітчизняних та зарубіжних джерел, за результатами якого були обрані основні напрями роботи. Автором особисто було проведено відбір хворих, організовано їх подальше ведення, а також виконані візуалізаційні та функціональні дослідження (для проведення яких було опановано відповідні навички), а також проведено забір клінічного матеріалу. Дослідження крові проводились на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії», м.Дніпро. Самостійно проведений аналіз даних пацієнтів, в тому числі індивідуальний, проводилась статистична обробка дисертаційного матеріалу на

основі чого були апробовані та опубліковані результати. Написано всі розділи дисертаційної роботи, зроблені висновки та практичні рекомендації, які автор впровадила в роботу лікувальних закладів та/або навчально-педагогічний процес.

На початку дослідження був проведений інформаційно-патентний пошук та огляд актуальних наукових джерел, на основі чого було визначено тему роботи, а також сформульовано мету, задачі дослідження, підбрано методики, за допомогою яких це можна було вирішити, а також визначено хворих, які підлягали включенню у дослідження. Особисте спостереження ґрунтувалось на ретельному вивченні, аналізі соціально-демографічних, анамнестичних, клінічних даних хворих, проведенні ультразвукового дослідження та всіх функціональних досліджень. Проведений аналіз, узагальнення отриманих результатів, статистично оброблена база даних, написані розділи дисертаційної роботи, підготовлені до друку наукові праці, забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я і навчальний процес медичного вузу, разом з науковим керівником сформульовані висновки й практичні рекомендації.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, а також на базах терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками та відділення інтенсивної терапії (ВАІТ) Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради».

Апробація результатів дисертації. Основні результати отримані в ході дисертаційної роботи доповідались на щорічних з'їздах Європейського Респіраторного Товариства (Іспанія, 2021 р., Португалія 2023 р.), Міжнародного товариства тромбозів і гемостазів (Сполучене королівство Великої Британії, 2022р.), у рамках VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю (Харків; 2023), 5-й міжнародній конференції присвяченій COVID-19 (Турція, 2021р.), науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2021, 2022 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції із міжнародною участю «DniproAllergoSummit»

(м.Дніпро, 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2021, 2022, 2023, 2024 р.), науково-практичній конференції з сімейної медицини «Від науки до практики» (м. Дніпро, 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Дніпропрофі» (м.Дніпро, 2021 р.), науково-практична конференція «COVID-школа 2022» (м.Дніпро, 2022 р.).

Автором отримано зарубіжний грант від Американсько-Австрійського фонду для міжнародного стажування під керівництвом “Open Medical Institute” за спеціальністю «пульмонологія» (м. Зальцбург, Австрія, 2024).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 190 сторінках та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, шести розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури, що містить 151 посилання. Робота ілюстрована 34 таблицями, 38 рисунками.

Публікації. За результатами дисертації було опубліковано 7 наукових праць, серед яких 2 статті у наукових фахових виданнях (рекомендованих МОН України), а також 1 стаття – у міжнародному виданні (журнал індексований у базі даних SCOPUS); 5 тез доповідей було опубліковано у матеріалах конференцій та конгресах.

РОЗДІЛ 1

УРАЖЕННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ В ГОСТРИЙ ТА ПОСТГОСТРИЙ ПЕРІОДИ COVID-19 (огляд літератури)

1.1. Визначення та термінологія негоспітальної пневмонії

Враховуючи, що основна тема роботи присвячена COVID-19, варто проговорити основні термінологічні аспекти постановки діагнозу.

«Пневмонія – гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації» [23, 24]. Саме термін «негоспітальної пневмонії на тлі коронавірусної хвороби «COVID-19» набув широкого застосування у першу хвилю пандемії, який, втім, надалі трансформувався, і зрештою застосовувались інші формулювання, як то «пневмоніт», «COVID-19, ускладнений двобічною інтерстиціальною пневмонією» або просто «COVID-19 з ураженням легень», оскільки дія нової коронавірусної хвороби була плейотропна та могла зачіпати усі системи організму людини [1, 25, 26, 72, 73].

Перцева Т.О. зі співавторами наголошує, що термін «негоспітальна» застосовується у зв'язку з тим, що перші прояви патології з'являються саме в домашніх умовах, ще до того як хворий потрапляє до стаціонару» [1]. Спроби трактувати зміни у легенях (мова йде саме про нову коронавірусну хворобу) і як «пневмоніт» [19, 20], які можна зустріти в наукових роботах дотепер, дискутабельні, оскільки даний термін більше прийнято застосовувати для неінфекційних агентів [1, 21, 22].

Якщо брати до уваги останню клінічну настанову та протокол присвячені огляду негоспітальної пневмонії, то в класифікації саме ця характеристика захворювання йде найпершою з подальшим уточнення етіології, тяжкості, ускладнень та ін. [23, 24]. У цих документах зазначено, що на віруси, як збудники тяжких пневмоній, припадає близько 4,0–29,7% усіх випадків, а також

відмічається, що можуть бути і нові, раніше невідомі мікроорганізми, як в майбутньому і трапилось з SARS-CoV-2 [23, 24]. Зважаючи, що в протоколах та настановах, присвячених новій коронавірусній інфекції, дана характеристика відсутня або застосовується в аспекті долучення вторинної бактеріальної інфекції на тлі уже існуючого вірусного ураження, тут і надалі термін «негоспітальна» для COVID-19 застосовуватись не буде, а буде використовуватись виключно для пневмоній на тлі інших вірусних агентів, а для нової коронавірусної хвороби буде застосовуватись термін «COVID-19 з ураженням легень» [25, 26, 27].

Також окремої уваги заслуговує обговорення класифікації COVID-19 за періодами. Згідно з літературними джерелами інфекційні хвороби можуть бути як гострими (коли збудник перебуває в організмі людини та впливає на нього нетривало), так і хронічними (з тривалим впливом, можливими рецидивами та загостреннями) за своїм перебігом. [28]

За Nalbandian A. та Shah A. виділяють гострий період COVID-19 (1 – 4 тижні) та післягострий (постгострий) період COVID-19 (після 4 тижнів), який у свою чергу розділяється на підгострий (4 – 12 тижні) та хронічний (понад 12 тижнів). Окремо в хронічному періоді COVID-19 виділяють довготривалий COVID-19 (понад 6 місяців) [5, 6].

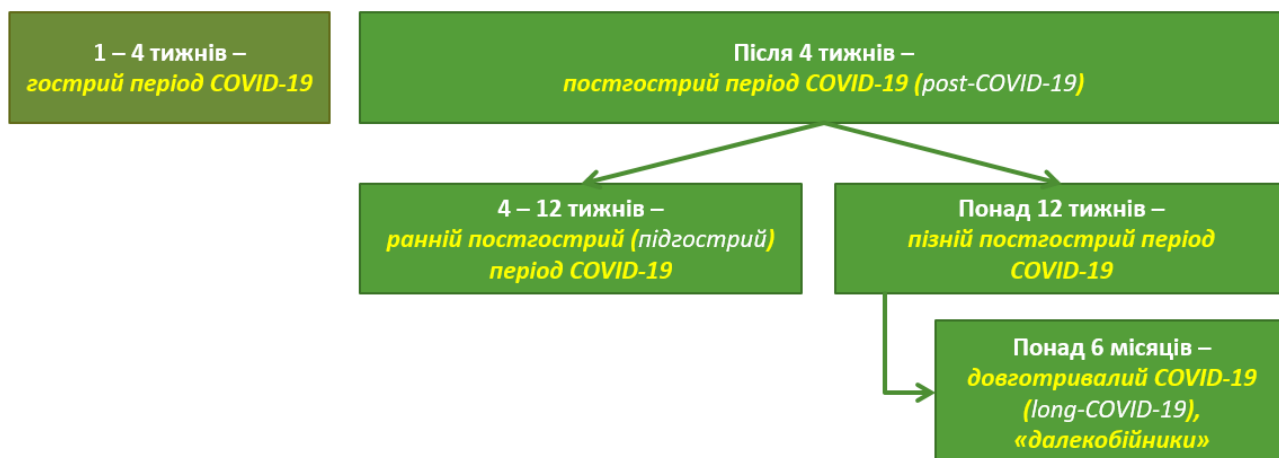


Рис. 2.1. Класифікація COVID-19 за періодами

Наразі цей поділ умовний, і ґрунтується на даних інших вірусних процесів, тому потребує уточнення саме для коронавірусної інфекції.

1.2 Особливості клінічної картини у хворих на негоспітальну пневмонію

Поява нової коронавірусної хвороби (COVID-19) поставила перед людством, а особливо перед медичними працівниками усього світу, величезну кількість запитань, які так чи інакше стосуються діагностики, в тому числі – які основні клінічні прояви хвороби. Було виявлено, що ця симптоматика варіабельна, та коливається як за проявами, так і за їх інтенсивністю [1, 2].

Але з вірусними пневмоніями людство стикається не вперше, і уже був накопичений значний досвід у перебігу пневмоній на тлі інших інфекційних збудників. Так, варто згадати епідемію грипу викликану штамом H1N1 у 2009–2010 рр., яка спостерігалась як у світі, так і в Україні, та виявлялась у близько 90% серед усіх обстежених осіб, у частини з яких також виявляли пневмонію [29]. Або MERS-CoV з сімейства коронавірусів, що вперше був виявлений в 2012 році в Саудівській Аравії та швидко розповсюдився на інші регіони та мав високу летальність (більше 40%), або ж іншого представника цього сімейства SARS-CoV тяжкого гострого респіраторного синдрому. [30, 31].

Повертаючись до питання клінічної симптоматики варто зазначити, що залежно від конкретного вірусного збудника вона може відрізнятися [1]. Так, при вірусних пневмоніях на перший план виходять ознаки інтоксикації: фебрильна лихоманка, головний біль, ломота в тілі, нудота, блювота. Але також можуть бути й відмінності, які дозволяють віддиференціювати один вірус від іншого, що набуває особливого значення під час циркуляції у навколишньому середовищі декількох штамів, або може мати значення щодо припущення мікст-інфекції у хворого.

До прикладу, при підозрі на грипозну пневмонію можна відзначити стрімкий початок з фебрильною лихоманкою яка погано збивається, виражений головний біль (особливо у лобній ділянці), виражена ломота у тілі. Дана симптоматика триває впродовж тривалого часу, або до початку специфічної противірусної пневмонії. В групі ризику окрім хворих з супутніми серцево-судинними захворюваннями та ожирінням також знаходяться вагітні [32, 33].

Аналогічно і з пневмонією асоційованою з риносинцитіальним вірусом – частим збудником пневмоній, особливо у пацієнтів з наявним імунodefіцитом. У таких пацієнтів, навпаки, відмічається затяжний початок [34, 35, 36, 37].

У клінічному перебігу коронавірусної інфекції (як старих штамів, так і нового) дослідниками було виділено три основних етапи [27, 30]. У першому (продромальному) періоді, який триває приблизно 3-7 діб спостерігається гарячка (температура тіла в цілому перевищувала 38° С [1, 27]), міалгія, загальна слабкість та головний біль, приблизно в той самий час може з'являтися сухий кашель (у 78,4% пацієнтів [1, 27], рідко – з мокротинням, у 31% пацієнтів), але помірно виражений. При цьому, у більшості хворих було відмічено відсутність чхання та риніту. У другий період наростає респіраторна симптоматика, за рахунок підсилення кашлю та появи задишки, тоді ж з'являються і рентгенологічні зміни. Серед інших скарг також фіксували дискомфорт у грудній клітці у 13,5% пацієнтів [1, 27, 38].

Було відмічено, що близько 20% осіб мають погіршення за рахунок розвитку ГРДС (третьій етап хвороби), факторами ризику якого було визначено похилий вік (понад 60 років), цукровий діабет, хронічний гепатит В, а також хронічні серцево-судинні або ниркові захворювання, рак і трансплантація органів [1, 27].

Серед ознак, що фіксувались при новій (особливо найпершому штамі) коронавірусній хворобі варто відмітити також втрату нюху та/або смаку, яка відбувалась на першому етапі хвороби (інколи до початку іншої симптоматики гострого інфекційного захворювання) та зберігались впродовж тривалого часу, а у деяких пацієнтів не відновились, або залишились спотвореними дотепер [39].

Наразі особлива увага приділяється постгострому періоду коронавірусної хвороби, оскільки моніторинг клінічної симптоматики у постгострому періоді має надзвичайно важливе значення для медичної практики аби сформувати рекомендації по веденню пацієнтів. Було визначено, що 6,7% пацієнтів після 4 тижня хвороби померли, 15,1% пацієнтів потребували повторної госпіталізації, а 32,6% пацієнтів мали персистуючі симптоми. Серед симптомів відзначали задишку (22,9%), кашель (15,4%) і стійку втрату смаку та/або нюху (13,1%), біль у грудній клітці (21,7%), а комбінація декількох скарг одночасно була у близько 55% пацієнтів, що може призводити до втрати працездатності на тривалий час, чи навіть до інвалідності й впливати на кожну людину окремо, а також на систему охорони здоров'я в цілому в довгостроковій перспективі [5, 6].

За іншими даними, при виокремленні в постгострому періоді раннього його етапу, кількість пацієнтів зі скаргами на респіраторну симптоматику була більшою, причому фіксували скарги на задишку (69% пацієнтів), загальну слабкість (29% пацієнтів), кашель (58% пацієнтів) та дискомфорт у грудній клітці (при цьому тяжкість стану в гострому періоді хвороби згідно з досліджень, як не дивно, не впливала на результат) [14].

У пізньому ж постгострому періоді головною скаргою була загальна слабкість (72% пацієнтів), але також продовжувала турбувати задишка (66% пацієнтів) та дискомфорт у грудній клітці (22% хворих) [2, 5, 6].

Варто зазначити, що як і при інших вірусних захворюваннях у пацієнтів які перехворіли на COVID-19, може спостерігатися поствірусний синдром хронічної втоми [5].

Окрім респіраторної симптоматики, у постгострому періоді COVID-19, також приділяється увага порушенням з боку інших органів та систем – серцево-судинні симптоми (серцебиття, дискомфорт у грудній клітці), неврологічні симптоми (проблеми з концентрацією уваги та пам'яттю, головний біль, нейропатії, запаморочення), шлунково-кишкові симптоми (нудота, діарея, біль/дискомфорт у животі), порушення зі сторони опорно-рухового апарату (біль у суглобах та м'язах). Також пацієнти можуть відзначати симптоми депресії та

тривоги, а також тинітус, біль у вухах та/або горлі, втрата смаку та/або нюху [5, 6, 14].

Після того як було розглянуто основні клінічні прояви негоспітальних пневмоній на тлі різних збудників, варто окремо зупинитися також і на лабораторних методах діагностики. Оскільки часто завдяки цьому методу вдається визначити етіологічний чинник та обрати правильну тактику ведення пацієнта.

1.3. Використання лабораторних методів діагностики у хворих на негоспітальну пневмонію

Постановка діагнозу вірусної пневмонії, окрім клініки та фізикального обстеження, включає в себе також оцінку лабораторних показників, таких як загальний аналіз крові, С-реактивний протеїн (СРП), прокальцитонін; виявленні власне вірусу, або його антигену в зразках з верхніх і нижніх дихальних шляхів (наприклад, індукованому мокротинні або проведення змивів при проведенні бронхоскопії), за допомогою культурального методу або імунофлуоресцентної мікроскопії [40, 41]. Це важливо для проведення диференційної діагностики не лише з бактеріальною пневмонією, а й для визначення конкретного вірусу, що може вплинути на тактику ведення пацієнта, оскільки для певних збудників існує специфічне лікування.

Серед лабораторних методів окремої уваги заслуговують ПЛР-тести, оскільки деякі віруси можливо ідентифікувати лише даним методом і який також займає відносно небагато часу порівняно з культуральними методами, та рекомендовані для проведення у пацієнтів з вірусними пневмоніями для ідентифікації збудника (вірусу грипу, риносинцитіального вірусу, коронавірусу та ін.) [34, 35, 36, 40, 41].

Але, як і з будь яким іншим методом, окрім своїх переваг, таких як висока чутливість та специфічність, він має і свої недоліки. Результат тестування

залежить від якості набраного матеріалу, правильного транспортування та зберігання, крім того, виконання дослідження займає від кількох днів до кількох тижнів, а отже, не може слугувати орієнтиром на початковому етапі лікування пацієнта [40, 41].

Деякі автори рекомендують застосовувати ПЛР в якості саме допоміжного методу діагностики до рентгенологічних методів (рентгенографія, КТ) вже при першому контакті з пацієнтом з імовірною вірусною пневмонією [42, 43], вже після чого діагноз підтверджується позитивним результатом ПЛР до специфічного етіологічного чинника що спровокував ураження легень [9]. Така послідовність у виконанні діагностичних методів рекомендувалася ще у 2020 році. А з настанням пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) при позитивному ПЛР-тесті стало зрозуміло, що за таких умов, навіть при підтверженому діагнозі, залишається неможливим визначити тяжкість ураження дихальної системи та особливості прогресування хвороби (тоді як за даними «золотого стандарту» – КТ-ОГП можна визначити не тільки особливості патологічного процесу та поширеність ураження легень, але й виявити ознаки прогресування пневмонії/пневмоніту, візуалізувати ускладнення, а також провести диференціальну діагностику з іншими, патологічними процесами в легенях [9, 42] тощо);

Саме тому клінічні симптоми, а також дані лабораторних обстежень варто доповнити й іншими методиками, які більш детально буде оглянуто в наступному підрозділі.

Для поглибленого вивчення будь-якої хвороби застосовуються певні лабораторні маркери які дозволяють не лише поставити діагноз, але й зрозуміти тяжкість та ступінь залучення до патологічного процесу, прогресування хвороби тощо. Так само і при COVID-19 з ураженням легень виникла потреба віднайти маркери, які могли спрогнозувати фіброзування легеневої паренхіми, оскільки ушкодження інтерстицію легень [2], а також фіброзування легеневої паренхіми вже почали широко обговорюватись у науковій спільноті [15, 16, 44].

Для розуміння патофізіологічного процесу при даному захворюванні були проведенні численні дослідження [2, 14, 44, 45, 46]. Було вказано роль активації нейтрофілів (та так званих «нейтрофільних пасток»), та продукцією колонієстимулюючого фактору гранулоцитів, нейтрофільної еластази, мієлопероксидази, ліпокаліну-2, інтерлейкіну-8, 6 та 16, ЛДГ. При заміщенні цих позаклітинних нейтрофільних скупчень на колагенові волокна формується сприятливе середовище для фіброзування легень, а дисрегуляція імунної системи, відома як цитокіновий шторм, доповнює цей процес [2, 14, 45, 46, 47]. При гіперпродукції цитокінів в подальшому може збільшуватись трансформуючий фактор росту β , який приймає участь у початку та прогресуванні процесів фіброзування. Окремим чинником, який може впливати на ремоделювання легеневої паренхіми є тривала гіпоксія – за рахунок активації фібробластів і відкладення екстрацелюлярного матриксу [2, 45, 46, 47, 48].

І хоча на сьогодні відома велика кількість маркерів, які могли б вивчатися у розрізі проблематики COVID-19, саме KL-6, як «імунологічний біомаркер ураження інтерстицію легень» і «тяжкості та прогресування інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ)» та «біомаркер прогнозування легеневого фіброзу» [47, 49] став вивчатись особливо ретельно.

KL-6 (від англ. – Krebs von den Lungen-6) – це високомолекулярний глікопротеїн, який кодується геном муцину 1 та експресується на клітинній поверхні альвеолоцитів II типу (АЕК-II) [49, 50, 51]. При запальному цитокінового штормі дисульфідний зв'язок поблизу поверхні мембран АЕК-II може ушкоджуватися, через що KL-6 дифундує в рідину епітеліальної вистилки легень та в кровотік [49, 50, 51, 52, 53, 54, 55]. Таким чином, підвищений сироватковий рівень KL-6 може спостерігатися при дифузному ушкодженні АЕК-II та ушкодженні епітелію легневих судин. У подальшому ці зміни можуть призвести до легеневого фіброзу, який може утворитися внаслідок вираженого запального процесу [56].

У хворих з ІЗЛ (медикаментозними, ідіопатичними, при гіперсенситивному пневмоніті, саркоїдозі та гострому респіраторному дистрес-

синдромі та інших) підвищений рівень KL-6 може виявлятися при тяжких формах захворювань [47]. Тому його визначення у сироватці крові рекомендується не тільки для оцінки активності патологічного процесу, але й для прогнозування [16, 50, 52]. Саме тому вивчення рівня KL-6 стало актуальним як у гострому періоді хвороби, так і в постковідному періоді (у різні його часові проміжки) [15, 17]. На основі проведених досліджень цей маркер показав достовірне збільшення при тяжкому перебігу гострого періоду інфекційного процесу.

Так, при порівнянні концентрації KL-6 у хворих на COVID-19 та здорових людей було виявлено вищий його рівень при COVID-19 ($p < 0,001$), що становив 405 (277; 592) проти 254 (191;308) Од/мл [54]. Ці дані перетинаються з іншим дослідженням, де у пацієнтів з тяжким перебігом рівень KL-6 становив $402,82 \pm 261,16$ Од/мл, тоді як при нетяжкому перебігу він був $297,38 \pm 90,46$ Од/мл [17]. У іншому дослідженні значення сироваткового KL-6 у контрольних осіб також було подібним, та становило 240,5 Од/мл (217,5; 285,5), але значення сироваткового KL-6 у осіб з тяжким перебігом COVID-19 було нижчим, та становило 373,7 Од/мл (269,9; 428,1) [17]. Також є дані, що при критичному перебігу COVID-19 може підвищуватись до 897 Од/мл, що близько до значень, що виявляються при ІЗЛ [50, 52].

Також KL-6 оцінювали як прогностичний фактор розвитку легеневого фіброзу (AUC=0,741) та його незворотності (AUC=0,872). Рівень KL-6 підвищується раніше, ніж розвивається рентгенологічний фіброз легень, таким чином встановлені рівні склали для обох цих параметрів склали 505 Од/мл та 674 Од/мл) для KL-6 [15].

Враховуючи різноманіття даних та малу кількість робіт присвячених патології дихальної системи при COVID-19 та KL-6 [15, 17], а також малу кількість даних представлених на неазіатському населенні вивчення даного маркеру лишається актуальним.

1.4. Використання інструментальних методів діагностики у хворих на негоспітальну пневмонію

Одним із питань які обговорюються серед дослідників, стосовно усіх захворювань, а особливо – інфекційних, стоїть питання діагностики – які методи діагностики є найбільш специфічними та чутливими; які діагностичні методики можуть бути хибно-позитивними або хибно-негативними і чому, на яких етапах і що саме варто застосовувати, та які параметри важливо враховувати, аби спрогнозувати перебіг хвороби у пацієнта. На сьогодні досить велика кількість діагностичних питань вже вирішена [2, 12, 13, 27], проте багато з них усе ще досліджується.

Зважаючи на те, що при COVID-19 одним із основних органів мішеней є легені, одним із важливих питань є визначення ролі саме візуалізаційних методів як для постановки клінічного діагнозу, так і при динамічному спостереженні.

Доведена діагностична значущість такого візуалізаційного методу, як КТ-ОГП в діагностиці як пневмонії, так і пневмоніту вірусної етіології [27]. За наявних (перерахованих у підрозділі вище) недоліків лабораторних методів (ПЛР) китайські вчені рекомендували проведення саме КТ-ОГП як одного з основних методів діагностики ураження легень при COVID-19 [43].

На переваги КТ-ОГП в діагностиці вірусних пневмоній свого часу вказували й інші фахівці [27], причому, як було показано, особливості змін у легенях, виявлені при візуалізації (поширеність, характер), пов'язані з тяжкістю перебігу хвороби.

У той же час, не дивлячись на те, що КТ-ОГП визнана «золотим стандартом» діагностики при різних патологічних станах і хворобах, виконання цього дослідження має цілу низку обмежень:

1) променеве навантаження: при виконанні дослідження пацієнт отримує дозу опромінення, що становить 4–7 мЗв; при цьому якщо одне дослідження пов'язане з онкогенним ризиком, що становить 0,05–0,7%, то проведення

декількох досліджень на етапах динамічного спостереження може підвищити ризик до 2,7% [58];

2) висока вартість, особливо якщо необхідне повторне обстеження;

3) при недотриманні санітарних норм може відбутися передача вірусу іншим особам (час дезінфекції обладнання та приміщення складає не менше 15 хв., що в свою чергу обмежує пропускну здатність діагностичного центру) [42];

4) обмежена доступність (відсутнє необхідне обладнання, обмеження для пацієнтів з ожирінням тощо) [42, 58, 59].

Перед тим, як обговорити наявні дослідження щодо співставності КТ та УЗД варто розпочати з того, що уже відомо про КТ-ОГП при негоспітальних пневмоніях при некоронавірусних збудниках, та її відмінність з коронавірусною хворобою, особливо враховуючи, що клінічна картина часто неспецифічна, але клініка в сукупності з рентгенологічними ознаками може привести до правильного діагнозу.

При описі негоспітальної пневмонії на тлі бактеріальних збудників найбільш часто описують вузлики та перибронхіальні консолідації. Також вперше було описано симптом «гало», який з'являється при наявності крововиливу навколо вузлика (ділянка просвітління). Ці патерни неспецифічні, оскільки були також виявлені і при цитомегаловірусній інфекції, і при гранулематозі, і при мікобактеріальних інфекціях. КТ-патерн ущільнення по типу «матового скла» виявляється, але локалізовано [62, 63], при чому ці зміни на КТ-ОГП виявляються на 5 днів раніше, ніж при обстеженні за допомогою рентгенографії. Патерн «дерево в бруньках» відображає наявність бронхіол заповнених слизом або запальним матеріалом (бронхіоліт), що призводить до специфічної рентгенологічної картини, які також можуть спостерігатися не тільки при бактеріальних, але й зрідка при вірусних інфекціях, як і вогнищева консолідація, але остання за наявності кавітації більш характерна для бактеріальної інфекції, або грибкового ураження [62, 64]. Інші, менш поширені рентгенологічні знахідки, включають в себе медіастинальну лімфаденопатію та плевральний випіт [62].

При аденовірусній пневмонії спостерігається КТ-патерн ущільнення по типу матового скла з плямистими консолидаціями, що може мати лобарний або сегментарний розподіл та нагадувати бактеріальну пневмонію [65, 66, 67].

На знімках пацієнтів з пневмонією спричиненою метапневмовірусом виявляються багатодолькові інфільтрації, а також двосторонні нечіткі центролобулярні вузлики з «матовим склом», останнє – частіше в імуноскомпроментованих осіб [65, 68].

При пневмонії на тлі грипу виявляють ділянки ущільнення по типу «матового скла» з ділянками консолидації або без них, частіше з розташуванням у нижніх відділах, а при пневмонії спричиненої MERS – розповсюджені ділянки по типу «матового скла» з консолидацією [65, 69, 70, 71].

При COVID-19 в подальшому знаходили зміни, подібні для інших вірусних пневмоній [72, 73, 74, 75, 76], але враховувались також і відмінності.

За даними комп'ютерної томографії у гострий період виявляють патерн «матового скла» що має двосторонній та дифузний характер [1, 72, 73]. Також можуть виявляти ретикулярні зміни – симптом «бруківки», ділянки консолидації, перилобулярні ущільнення, а також зрідка повітряну бронхограму [73, 74].

Окремо існує поділ COVID-19 з ураженням легень по стадіям, серед яких є рання, за якої виявляється «матове скло» та локальні ретикулярні зміни на його фоні; стадія прогресування, за якої збільшується залучення легеневої паренхіми до патологічного процесу, а також розвиток консолидування; розпал – за якого домінує консолидування легеневої паренхіми та присутні перилобулярні ущільнення; і стадія розсмоктування, яка може бути частковою чи повною [76]. Даний поділ є умовним, оскільки у частини пацієнтів в розпал хвороби може розвинути ГРДС з наступним летальним наслідком, або різні варіанти ураження на стадії розсмоктування, які ще потребують уточнення.

Що стосується постгострого періоду коронавірусної хвороби, то дослідження активно проводяться дослідниками з усього світу, але й на сьогоднішній день дані накопичуються та потребують уточнення [14, 77, 78].

І хоча визнана важливим візуалізаційним методом у період пандемії COVID-19 є саме КТ-ОГП, ідуть дискусії і стосовно використання ультразвукового дослідження (УЗД) легень [39, 42]. Розуміння того, які саме зміни за своєю характеристикою та поширеністю відбуваються у легенях, може допомогти практикуючому лікарю у визначенні прогнозу для пацієнта з використанням найменшої кількості ресурсів [40, 41].

Цей метод може стати альтернативним для пацієнтів у гострому періоді [60, 61, 80], оскільки має наступні переваги:

- 1) відсутнє променеве навантаження на організм людини;
- 2) вартість дослідження менша ніж КТ-ОГП;
- 3) простота виконання дослідження та можливість оволодіння цією методикою широким колом спеціалістів;
- 4) можливе приліжкове виконання процедури (у зв'язку із цим відсутня додаткова потреба у середньому медичному персоналі для транспортування пацієнта до діагностичного центру);
- 5) швидке виконання дослідження та отримання заключення (останнє може допомогти лікарю з прийняттям рішення стосовно тактики ведення пацієнта в умовах невідкладної ситуації);
- 6) можливість динамічного спостереження так часто, як того вимагає клінічна ситуація);
- 7) оцінка ефективності лікування.

До недоліків УЗД можна віднести утруднену візуалізацію за наявності повітря під датчиком, меншу глибину сканування (обмеження ультразвуку), подібність УЗ-патернів при різних легневих патологіях та наявність ожиріння 3 ступеня у пацієнта [60, 61].

Чутливість УЗД у виявленні пневмонії варіює від 93,4 до 98%, а специфічність – від 97,7 до 95%. У кількох дослідженнях УЗД легень було таким же ефективним як і рентген, а інколи навіть чутливіше, особливо на ранніх етапах [80, 81]. Було продемонстровано, що поєднання результатів УЗД та

аускультативні призначення призводять до точнішої діагностики та виявлення змін на ранній стадії, або виявити такі ускладнення, як емпієма та абсцеси легень [81].

УЗД легень забезпечує візуалізацію не стільки легень, скільки власне артефактів, які виникають при їх візуалізації за наявності в них повітря. По мірі того, як окремі ділянки легень заповнюються рідиною мінняється й ультразвукове зображення. Оскільки сонографія – це динамічний метод візуалізації в реальному часі, УЗД дає миттєве уявлення про стан аерації легень [79, 81].

Найважливішою ультразвуковою ознакою інтерстиціальних захворювань є В-лінії, які ймовірно й залежать від підвищеної щільності легень через зменшення кількості повітря та збільшення кількості рідини. В нормі їх візуалізується не більше 3-х у полі зору [81, 82, 83]. Також оцінюють консолідації, лінію плеври, наявність рідини.

Виявлення численних дифузних двобічних В-ліній свідчить про інтерстиціальний синдром, який може виявлятися при набряку легень або інтерстиціальній пневмонії / пневмоніті. Вогнищеві множинні В-лінії (>3) можуть свідчити про вогнищевий інтерстиціальний синдром (пневмонія, контузія, інфаркт легені, рак легені та захворювання плеври). Також було досліджено роль УЗД при кардіогенному набряку легень [81, 84].

Якщо мова йде про бактеріальну пневмонію, то її можна побачити на УЗД тільки якщо вона досягає плевральної лінії. Найважливішим її критерієм є патерн повітряної бронхограми, який можна виявити приблизно в 70-97% випадків, а також плевральний випіт у 34-61% випадків. Іншою діагностичною ультразвуковою ознакою є так звана "shred-line", яка показує розмитий і «розірваний» край, що відокремлює ділянку консолідації від аерованої паренхіми [81, 84].

Вірусна пневмонія характеризується наявністю невеликих субплевральних ущільнень менше 5 мм, частіше поодиноких, з множинними дифузними В-лініями (аж до утворення специфічної ознаки «білої легені») та аномаліями плевральної лінії (потовщення > 2 мм) [84]. Ці аномалії найчастіше виникають у

задньо-нижніх відділах легень, а також над бічною поверхнею грудної клітки [81, 85, 86].

Також з початку пандемії COVID-19 були проведенні дослідження щодо застосування УЗД легень і при цій патології [80, 87, 88, 89, 96]. З цією метою було розроблено або використано напрацьовані протоколи ультразвукової діагностики як вітчизняні [90], так і зарубіжні [79, 91, 92, 93], а також були спроби запровадити його у місцеві настанови [94, 95].

Типовою ультразвуковою ознакою ранньої інтерстиціальної пневмонії при коронавірусній хворобі (COVID-19) з ураженням легень, як і при інших вірусних пневмоніях, є В-лінії що виходять із нерівної плевральної лінії, пов'язаної з невеликими субплевральними консолидаціями. Найчастіше зустрічалися щонайменше три В-лінії, зливні В-лінії, субплевральна консолидація, плевральний випіт і двостороннє або одностороннє поширення. Збільшення кількості В-ліній в деяких дослідженнях корелює з більш значними патологічними змінами в легенях. Коли патологічний процес призводить до повної втрати повітряного вмісту, відбувається консолидація легеневої паренхіми. Тому субплевральна консолидація виявляється в легневих полях, найбільш сильно пошкоджених інфекційним процесом [84, 96].

Роль УЗД при коронавірусній хворобі COVID-19 наразі уточнюється, при чому не тільки в гострий період, а й у постгострий [98, 99].

Враховуючи, що УЗД легень уже досліджувалось при хронічних легневих захворюваннях, в тому числі при інтерстиціальних захворюваннях легень, науковці стали досліджувати УЗД і у постгострий період COVID-19, оскільки з'явилися дані, що після розвитку ураження легень на тлі останнього можуть розвиватись виражені залишкові зміни, а КТ-ОГП має певний ряд обмежень, що не дозволяє застосовувати його рутинно [97, 98, 99, 100, 101].

Особлива увага приділяється пацієнтам з COVID-19 у ранньому постгострому періоді [102, 103], коли симптоми спостерігаються після закінчення 4 тижнів від появи перших симптомів захворювання (тогочасні стандарти гострого періоду). Саме в цей період деякі пацієнти можуть

потребувати динамічного спостереження та ретельної корекції лікування. Тим не менш, подальше спостереження залишається дискусійним питанням, як і те – як, та в якій мірі між собою корелюють дані УЗД та КТ-ОГП, та чи можна першим замінити обстеження з радіологічним навантаженням, але кращою чутливістю та специфічністю [103, 104, 105, 106, 107].

Окрім необхідності дослідження морфологічних змін за допомогою візуалізаційного обстеження (КТ, УЗД) важливе також розуміння як саме ці зміни в легенях призводять до функціональних порушень (за характеристикою та ступенем порушення) з боку дихальної системи у пацієнтів після перенесеної пневмонії (або інших патологіях), адже це може допомогти практикуючому лікарю у визначенні прогнозу для пацієнта та в розробці індивідуальної схеми лікування чи реабілітації [108, 109, 110, 111, 128, 129].

Так, функціональне обстеження пацієнтів ведеться з метою визначення функції зовнішнього дихання і виявлення обструктивних змін, рестриктивних, або порушення газообміну. Для визначення обструктивних змін використовують співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ). Рестриктивні зміни визначаються на основі зниження загальної ємності легень (ЗЄЛ), або поєднання низької ЗЄЛ та високого співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ [14].

Спірометрія, бодіплетизмографія та визначення дифузійної здатності легень є загальновідомими та такими, що давно знайшли своє застосування у респіраторній медицині, в тому числі – після перенесених гострих інфекційних процесів з подальшим розвитком пневмонії.

Після циркуляції у популяції вірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС) уже проводились дослідження щодо впливу перенесеної пневмонії на його тлі на функціональний стан організму пацієнтів. В одному з них, проспективному когортному дослідженні було виявлено, що у 52% осіб, що мали пневмонію були виявлені стійкі порушення у функціонуванні, а їхня фізична працездатність була значно знижена впродовж року [112]. У іншому

дослідженні порушення функції легень було виявлено вже у 75,4% пацієнтів, причому рестриктивні дефекти виявляли найчастіше [113].

За іншим дослідженням з приводу негоспітальної пневмонії на тлі важкого гострого респіраторного синдрому більшість показників спірометрії була після виписки в межах норми, і лише в одного пацієнта виявлено помірно виражені рестриктивні зміни. А от знижений рівень DLCO відзначався у 79% пацієнтів [114]. Також іншими дослідниками було відмічено, що хоча одразу після виписки фіксуються знижені показники (менше 80%), як вентиляційні, так і дифузійні, але вже через 1–3 місяці вони суттєво покращуються (за окремими даними у 80% пацієнтів), сповільнюючись у динаміці після 6 місяця [115]. Серед пацієнтів з порушенням дифузійної здатності легень у 40 з 51 пацієнта потім були виявлені фібротичні зміни, які, втім, частково зменшились через 1 місяць після обстеження [116].

Покращення показників легеневих функціональних тестів спостерігалось також і після перенесеної пневмонії на тлі грипу А (H1N1), при чому це залежало від тяжкості гострого періоду [117].

За новими літературними даними, які вже встигли накопичитися за час пандемії, та стосуються коронавірусної хвороби (COVID-19), зниження ЗЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ₁ визначається у близько половини пацієнтів які мають скарги у постгострому періоді. Зниження залишкового об'єму легень у пацієнтів розглядають як можливий прояв легеневого фіброзу [14].

Це ще насторожує й тому, що в пацієнтів, що хворіли MERS також розвивалися стійкі ураження легеневої паренхіми (в т.ч. фіброз), вірогідність виникнення яких корелює з тяжкістю та тривалістю гострої періоду хвороби, а ознаки зберігаються у близько 30% пацієнтів через 3 та 6 місяців [122].

Порушення показників функції легень у більше ніж половини пацієнтів змусило науковців думати щодо потенційного прогресування нової коронавірусної хвороби до фіброзу легень, особливо враховуючи тропність збудника саме до клітин альвеолярного епітелію легень. Було показано, що між поширеністю пневмонії за даними КТ-ОГП і результатами функціональних

досліджень існує слабка кореляція, що ускладнює прогнозування постгострого періоду у пацієнта, що дещо відрізняється від вище наведених даних для грипу А (H1N1) та MERS [118, 119].

Відмічено, що зміни на спірометрії зустрічається рідше (ОФВ1 був нормальним у 96% пацієнтів), ніж при визначенні дифузійної здатності легень [3, 5, 14, 120].

Що стосується DLco, то його зниження виявляють майже у половини (45%) пацієнтів через 6 місяців (за іншими даними у 78%) та у 1/3 пацієнтів – через рік від початку захворювання. Цей показник нижчий у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, але дослідниками інколи визначається певна невідповідність між результатами дифузійної здатності легень, та клінічною симптоматикою [2, 5, 120]. Переважно порушення дифузійної здатності легень було легким, але у 1/4 пацієнтів було виявлено ознаки легеневого фіброзу, на що вказувала знижена дифузійна здатність легень; у 6-7% пацієнтів зміни були класифіковані як помірні або тяжкі [120, 125]. На основі цього вчені намагаються з'ясувати, що, та як доцільно застосовувати у постгострому періоді із функціональних методів [121].

Таким чином, різний ступінь залишкових змін у легеневій паренхімі після ураження легень на тлі COVID-19, а також невідома тривалість цих процесів підкреслюють необхідність наступних спостережень, що дасть змогу дослідити природний перебіг хвороби та оцінити можливості застосування наявних антифібротичних чи інших препаратів [123, 124], а також розробити алгоритм довготривалого спостереження за допомогою як лабораторних, так і візуалізаційних (КТ-ОГП, УЗД легень) та функціональних обстежень [118, 119].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження виконували в два етапи. На першому етапі був проведений ретроспективний аналіз 132-х «медичних карток стаціонарних хворих» осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби з ураженням легень, під час якого пацієнти лікувалися в стаціонарі, в період 2020-2021 рр. Умовою відбору карток до аналізу була наявність КТ-ОГП.

До 2-го (проспективного) етапу дисертаційного дослідження увійшло 186 осіб (рис. 2.1), що мали ураження легень на тлі COVID-19 або спостерігалися в постковідному періоді (ранній, пізній, довготривалий) після перенесеного COVID-19 з ураженням легень.

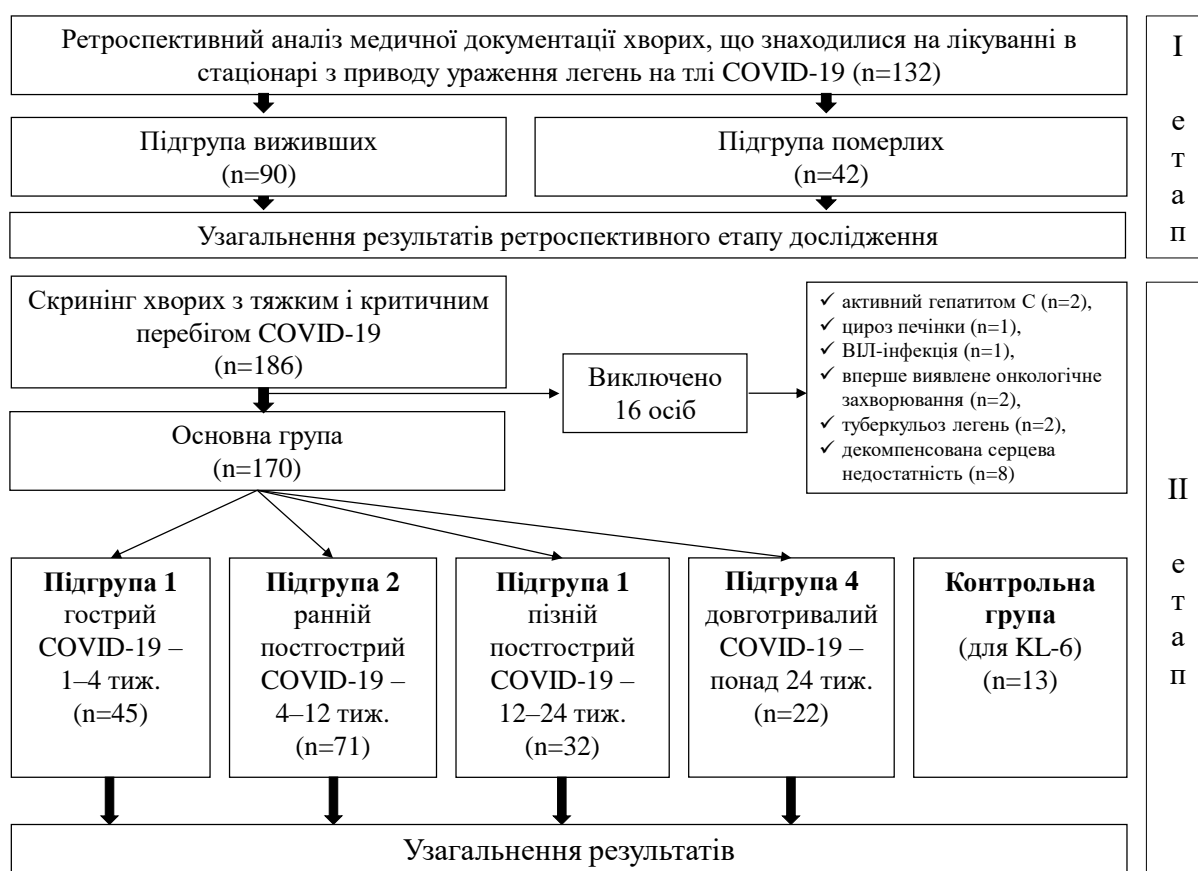


Рис. 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

Критеріями включення хворих до дисертаційного дослідження були:

- вік – 18–80 років;
- клінічні та анамнестичні ознаки COVID-19 з ураженням легень;
- візуалізаційні ознаки COVID-19 з ураженням легень;
- тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19;
- інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення хворих із дослідження були:

- відмова взяти участь у дослідженні;
- декомпенсація супутніх захворювань, які могли б вплинути на отримані результати;
- онкологічне захворювання;
- туберкульоз легень;
- ВІЛ/СНІД;
- ТЕЛА;
- ревматичні хвороби;
- активні гепати, цирози печінки.

Згідно з критеріями виключення 16 осіб були виключені з подальшого дослідження: 2 – з активним гепатитом С, 1 – із цирозом печінки, 1 – з виявленою ВІЛ-інфекцією, 2 – з вперше виявленим онкологічним захворюванням, 2 – із туберкульозом легень та 8 – із декомпенсованою серцевою недостатністю.

2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження

До дисертаційного дослідження, яке виконували впродовж 2021–2023 рр., до ретроспективного аналізу були включені «медичні картки стаціонарних хворих» які в цей період перенесли тяжкий або критичний перебіг пневмонії на тлі (COVID-19 та мали дані КТ-ОГП; до проспективного етапу були включені хворі, що перебували на різних етапах розвитку коронавірусної хвороби (COVID-19): ті, що мали гострий перебіг хвороби та переносили COVID-19 з

ураженням легень та лікувалися на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками та відділення інтенсивної терапії (ВАІТ) м. Дніпра; ті, у яких гострий (4 тижні) період закінчився, але симптоматика продовжувала спостерігатися, були обстежені амбулаторно в умовах кафедри внутрішньої медицини 1 ДДМУ.

Діагноз і тяжкість COVID-19 встановлювали на підставі результатів клінічних даних, візуалізаційних (рентгенографія та КТ-ОГП) з урахуванням рекомендацій викладених у Наказі МОЗ України від 2 квітня 2020 р. №762 [25, 26]. Згідно з рекомендаціями тяжкий перебіг хвороби діагностували за наявності одного або більше з таких критеріїв:

- частота дихальних рухів (ЧДР) – 30 і більше за хвилину;
- насичення крові киснем (SpO_2) – 92% і менше;
- наявність інфільтративних змін у легенях (понад 50% легеневого поля).

Критичний перебіг захворювання діагностували за наявності одного або більше з таких критеріїв:

- гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС),
- сепсис,
- змінена свідомість,
- поліорганна недостатність [25, 26].

Тяжкість перебігу COVID-19 визначали по завершенню гострого періоду залежно від особливостей його перебігу, а також наслідків.

Отже, до проспективного етапу увійшло 170 осіб (середній вік – 58,0 (49,0; 68,0) років, чоловіків – 87 (51,2%), жінок – 83 (48,8%)). Залежно від періоду COVID-19, в якому перебували хворі, було сформовано 4 підгрупи: до підгрупи 1 увійшло 45 осіб, що перебували в гострому періоді хвороби; до підгрупи 2 – 71 хворий у ранньому постгострому періоді; до підгрупи 3 – 32 особи що перебували в пізньому постгострому періоді; до підгрупи 4 – 22 особи з довготривалим перебігом хвороби (понад 6 місяців – так звані «далекобійники») (рис. 2.1).

Розподіл хворих у підгрупах за віком і статтю наведений у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Гендерно-вікові особливості хворих у підгрупах

№ з/п	Показники	Підгрупи				p
		1 (n=45)	2 (n=71)	3 (n=32)	4 (n=22)	
1.	Вік, роки, Me (25; 75)	60,0 (54,0; 70,0)	59,0 (51,0; 68,0)	57,0 (47,5; 64,5)	56,0 (44,0; 65,0)	>0,05
2.	Розподіл хворих за статтю, абс. %					
	- чоловіки	25 (55,5)	31 (43,7)	19 (59,4)	12 (54,5)	>0,05
	- жінки	20 (44,5)	40 (56,3)	13 (40,6)	10 (45,5)	

Контрольну групу для визначення локальних референтних значень KL-6 у сироватці крові склали 13 практично здорових осіб (вік – 44,0 (37,0; 61,0) років, чоловіків – 5 (38,5%), жінок – 8 (61,5%)) [80].

Усі обстежені дали письмову згоду на проведення досліджень.

2.3. Методи досліджень

У всіх пацієнтів, які були включені до ретроспективного етапу дослідження, за даними аналізу медичної документації («Медична карта стаціонарного хворого») були проаналізовані наступні дані: стать, вік, дата захворювання, дата звернення за медичною допомогою, дата надходження до стаціонару, профіль відділення при надходженні до стаціонару (терапевтичний, ВАІТ), діагнози (основний при виписці зі стаціонару, супутній, або посмертний для померлих), дані патологоанатомічного дослідження.

Також були проаналізовані:

- 1) скарги щодо наявності кашлю та мокротиння; задишки (наявність, ступінь виразності, умови виникнення) (табл. 2.2); болю в грудній клітці (наявність);
- 2) анамнестичні дані: особливості розвитку та подальшого перебігу хвороби, відношення до тютюнопаління, наявність супутньої патології;
- 3) результати фізикального обстеження дихальної, серцево-судинної системи та ін., включаючи результати вимірювання рівня SpO₂;
- 4) результати загальноклінічних методів дослідження (загальних та біохімічних аналізів крові);
- 5) результати візуалізаційних методів дослідження (КТ-ОГП).

Таблиця 2.2

Оцінка задишки

Бали	Умови виникнення задишки
1	При вираженому фізичному навантаженні
2	При помірному фізичному навантаженні
3	При легкому фізичному навантаженні
4	В спокої

У всіх пацієнтів проспективного етапу дослідження реєстрували наступні дані: стать, вік, дата захворювання, дата звернення за медичною допомогою, дата надходження до стаціонару, профіль відділення при надходженні до стаціонару (терапевтичний, ВАІТ), діагнози (при госпіталізації, основний при виписці зі стаціонару, супутній).

Обстеження і дослідження хворих включало:

- 1) збір скарг щодо кашлю (наявність, ступінь виразності, характер за В.М.Савченком) (табл. 2.3); мокротиння (наявність, кількість за

В.М.Савченком) (табл. 2.4); задишки (наявність, ступінь виразності, умови виникнення за шкалою mMRC) (табл. 2.5); болю в грудній клітці (наявність) [130];

- 2) збір анамнестичних даних: особливості розвитку та подальшого перебігу хвороби, відношення до тютюнопаління, наявність супутньої патології;
- 3) оцінку результатів фізикального обстеження дихальної, серцево-судинної системи та ін., включаючи вимірювання рівня SpO₂;
- 4) оцінку результатів загальноклінічних методів дослідження (загального та біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі, загального аналізу мокротиння, ЕКГ);
- 5) оцінку результатів рентгенологічних методів дослідження (рентгенографія ОГП, КТ-ОГП);
- 6) проведення ультразвукового дослідження (УЗД легень) та оцінка отриманих результатів;
- 7) виконання функціональних методів дослідження (спірометрія, БПГ, DLco);
- 8) визначення сироваткового рівня KL-6.

Таблиця 2.3

Шкала оцінки кашлю за В. М. Савченком (2001) [130]

Бали	Опис
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

Шкала оцінки кількості мокротиння за В. М. Савченком (2001) [130]

Бали	Опис
0	Мокротиння відсутнє
1	Незначна кількість мокротиння
2	Помірна кількість мокротиння
3	Значна кількість мокротиння
4	Дуже велика кількість мокротиння

Шкала задишки mMRC (цит. за [131])

Бали	Умови виникнення задишки
0	Дуже інтенсивне фізичне навантаження
1	Швидкий підйом на поверх або ходьба вгору
2	Необхідність зупинки при ходьбі в звичайному темпі по рівній місцевості
3	Зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	При одяганні і роздяганні, робить неможливим вихід за межі будинку

Пульсоксиметрія з визначенням SpO₂,% є неінвазивним методом виміру вмісту оксигемоглобіну в артеріальній крові. Дослідження проводили всім хворим пульсоксиметром «Little Doctor» (MD300C23, Республіка Сінгапур) у спокої в сидячому положенні пацієнта (у вкрай тяжких хворих – у лежачому положенні); після проведення декількох вимірів, реєструвався найкращий показник.

Для **УЗД легень** використовували портативний ультразвуковий апарат «C10RL Dual-Probes Multipurpose Ultrasound Convex + Linear + Cardiac Probe»

(«Beijing Konted medical technology Co, Ltd», Китай) з конвексним датчиком (3,5 МГц). Дослідження проводили за CLUE-протоколом [91], що ґрунтується на описі змін у 12-ти стандартизованих зонах (рис.2.2).

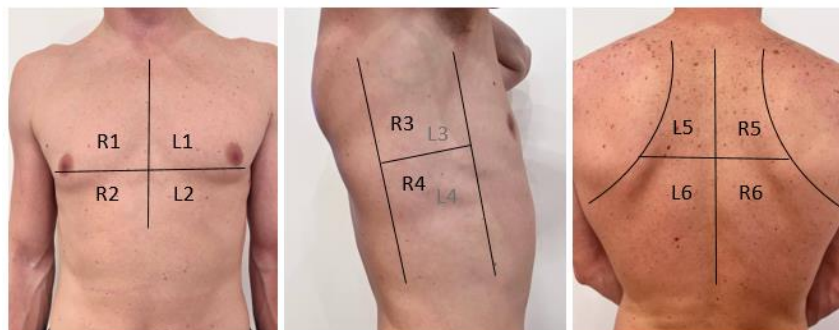


Рис. 2.2. Анатомічні орієнтири зі схематично розташованими стандартизованими зонами для виконання УЗД легень (цит. за G.Via [79])

П р и м і т к и :

1. L – зліва;
2. R – справа.

Сканування проводили білатерально: у 2-х точках – в передньому акустичному доступі (точки R1, R2 та L1, L2 відповідно), у 2-х точках – в бічному акустичному доступі (точки R3, R4 та L3, L4 відповідно) та у 2 точках – у задньому акустичному доступі (точки R5, R6 та L5, L6 відповідно). Пацієнтів обстежували в положенні сидячи або лежачи.

Оцінка УЗ-змін ґрунтувалася на пошуку УЗ-артефактів, які вказують на наявність або відсутність інтерстиціальних змін, характерних, зокрема, для COVID-19: 1) А-ліній, що є реверберацією на межі м'яких тканин грудної стінки та повітря, що знаходиться субплеврального (це ехосеміотика норми); 2) В-ліній, що утворюються при кардіогенному або некардіогенному набряку інтерстиція легень; їх стає більше при накопиченні рідини в альвеолах та / або інтерстиції легень; В-лінії можуть зливатися одна з одною, формуючи так званий симптом «білої легені». Крім того, оцінювався характер змін плеври, а також наявність і локалізація ділянок консолідації, їх площа (мала, невелика, велика) й глибина (неглибока – до 1 см, глибока – понад 1 см).

Ступінь виразності інтерстиціальних змін за даними УЗД легень визначали за бальною LUS-шкалою (*від англ. «Lung ultrasound score» – шкала УЗД легень*), згідно з якою виявленим у кожній з 12-ти зон змінам присвоювали від 0 до 3 балів [60, 91]:

- 0 балів (LUS-шкала 0) – плевральна лінія безперервна й рівна; горизонтальні артефакти (А-лінії) або 2 або менше вертикальних артефактів (В-ліній); ехосеміотика вказує на нормальну вентиляцію в досліджуваній зоні;

- 1 бал (LUS-шкала 1) – плевральна лінія нерівна або потовщена; під нерівністю – 3 або більше вертикальних артефактів (В-ліній), що не зливаються між собою; ехосеміотика вказує на помірне порушення вентиляції у вікні огляду та відповідає легким інтерстиціальним змінам у досліджуваній зоні;

- 2 бали (LUS-шкала 2) – плевральна лінія порушена; нижче точки розриву – ділянки консолідації глибиною до 1 см, а також мультифокальні вертикальні артефакти (В-лінії); ехосеміотика вказує на виражені порушення вентиляції у вікні огляду та відповідає помірним інтерстиціальним змінам у досліджуваній зоні;

- 3 бали (LUS-шкала 3) – зливні В-лінії (симптом «білої легені»), субплевральна консолідація глибиною понад 1 см, симптом «повітряної бронхограми» з/без васкуляризації; ехосеміотика вказує на повну втрату вентиляції у вікні огляду та відповідає вираженим інтерстиціальним змінам у досліджуваній зоні.

Також враховували локалізацію патологічних змін (у нижніх, середніх або верхніх частках легень; одностороннє чи двостороннє ураження). Після оцінки 12-ти зон, згідно з представленими вище анатомічними зонами, визначали залучення легень до патологічного процесу шляхом отримання загальної кількості балів.

Виразність змін у легенях в цілому описувалася з використанням загальної LUS-шкали (*LUSS – від англ. «Total LUS scoring system»*) за наступною градацією: 1–5 балів – легкий ступінь ураження, 6–15 балів – помірний ступінь ураження, 16–36 балів – тяжкий ступінь ураження [60, 91].

При проведенні УЗД легень враховували й іншу ехосеміотику, зокрема таку, що вказує на наявність плеврального випоту (з урахуванням приблизної кількості рідини: мало, помірно, багато), випоту в перикарді тощо.

КТ-ОГП виконували в спеціалізованому КТ-центрі м. Дніпра на апараті PHILIPS, модель BRILLIANCE CT 16 SLICE, серія 3235, дата випуску – 29.05.2003. Аналіз комп'ютерних томограм проводився досвідченими рентгенологами. При додатковому перегляді знімків використовували програмне забезпечення «RadiAnt DICOM Viewer» у пробній версії.

Спочатку оцінювали ступінь залучення до патологічного процесу легеневих часток. Для цього оцінювали кожен з 5-ти легеневих часток окремо, а поширеність ураження виражали в балах (від 0 до 5), де «0 балів» означало відсутність ураження легеневої частки, «1» – ураження від 1 до 5% легеневої частки, «2» – від 6 до 25%, «3» – від 26 до 50%, «4» – від 51 до 75%, «5» – ураження понад 75% легеневої частки. Таким чином, максимальна кількість набраних балів могла становити 25 [27].

У подальшому визначали поширеність ураження легень в цілому, що виражали у відсотках. Результат отримували шляхом множення максимальної кількості попередньо набраних балів (згідно з відсотком ураження кожної легеневої частки) на 4. Надалі формулювали заключення від КТ-1 до КТ-4, залежно від ступеня ураження легеневої паренхіми у відсотках:

КТ-1 – менше ≤ 25 ; КТ-2 – 26–50%; КТ-3 – 51–75%; КТ-4 – >76 .

Визначення наявності й виразності вентиляційних порушень проводили за допомогою **комп'ютерної спірометрії** з вимірюванням петлі «потік-об'єм» з використанням апарату «MasterBody/Diff» («Erich Jaeger», Німеччина). Вивчали наступні показники: життєва ємність легень (ЖЄЛ), як показник рестрикції, об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁), а також співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Показники були вказані у абсолютних числах, у роботі представлені у відсотках належних величин, на які впливають вік, стать, етнічна приналежність та індекс маси тіла (ІМТ) хворого. Дослідження проводили вранці натще та після півгодинного відпочинку. Аналіз отриманих результатів

проводили згідно з національними та міжнародними стандартами, градації показників представлені за Р.Ф.Клементом. [132, 133, 134, 135, 136].

Визначення рівня KL-6 для встановлення наявності ушкодження інтерстицію легень проводили за допомогою імуноферментного аналізу на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м.Дніпро) з використанням набору «Human Krebs Von den Lungen-6» («Elisa Kit» (США) Cat №MBS2601395) за протоколом виробника (забір плазми, центрифугування та зберігання зразка при температурі -70°C). Одиниці вимірювання – Од/мл.

Перелік методів дослідження, які виконували у підгрупах хворих представлений у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Перелік методів дослідження, які виконували у підгрупах хворих

№ з/п	Метод дослідження	Підгрупа			
		1	2	3	4
1.	Пульсоксиметрія	+	+	+	+
2.	УЗД легень	+	+	+	+
3.	КТ-ОГП	+	+	+	+
4.	Комп'ютерна спірометрія	-	+	+	+
5.	Бодіплетизмографія	-	+	+	+
6.	Метод визначення дифузійної здатності легень	-	+	+	+
7.	Визначення сироваткового рівня KL-6	+	+	+	+

П р и м і т к и :

1. «+» – дослідження проводили;
2. «-» – дослідження не проводили.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері, та з використанням програмного продукту

«STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA). Перевірку нормального розподілу кількісних показників виконували за критерієм Шапіро-Уїлка, а за тестом Левене перевіряли гіпотезу про рівність дисперсій. Основні статистичні параметри включали: кількість спостережень (n), медіану, верхні та нижні квартилі з позначенням Me (25%;75%), середню арифметичну та стандартне відхилення – M (SD). Для порівняння кількісних параметрів у непов'язаних вибірках використовували критерій Манна-Уїтні (U), для пов'язаних вибірок було застосовано критерій Вілкоксона (W). Хі-квадрат Пірсона (χ^2) використовувався для непов'язаних вибірок з якісними ознаками, при показниках 0 або 100 вираховувався разом з поправкою Йейтса.

Також у роботі було застосовано кореляційний аналіз (з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s)) для аналізу взаємозв'язків між параметрами та обчислення міри зв'язку між ними.

Для визначення прогностичного значення бальної оцінки за LUS-шкали у хворих на COVID-19 використовувався ROC-аналіз. Було розраховано такі його характеристики як чутливість, специфічність, чисельний показник площі під ROC-кривою (Area Under Curve (AUC)). Якщо площа над кривою була від 0,9 до 1,0, то якість моделі вважали відмінною, від 0,8 до 0,9 – дуже хорошою, від 0,7 до 0,8 – хорошою, від 0,6 до 0,7 – середньою, а від 0,5 до 0,6 – незадовільною. ROC-аналіз та побудову графіку здійснювали за допомогою програмного забезпечення «MedCalc Version 16.4.3», пробна версія якого є у відкритому доступі на офіційному сайті розробника у пробній версії (<https://www.medcalc.org/download.php>). Контрольна група для визначення референтних значень рівня KL-6 у сироватці крові мала нормальний розподіл, тому методом двох сигм були отримані межі сироваткового рівня KL-6 (M (SD)).

При $p < 0,05$ різниця між порівнюваними величинами вважалася достовірною, а значення « r » в діапазоні від 0,05 до 0,1 вказували як тенденцію [137].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ НА COVID-19 ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ

Для визначення проблемних питань у веденні хворих на спеціалізованому рівні надання медичної допомоги було вирішено провести ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих, що перенесли тяжкий або критичний перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) з ураженням легень.

3.1. Клінічні та візуалізаційні особливості уражень легень у хворих на COVID-19 в гострий період патологічного процесу за даними ретроспективного аналізу

Для оцінки основних змін у гострому періоді COVID-19 були проаналізовані показники 132 пацієнтів, що увійшли до ретроспективного аналізу (середній вік – 66,0 (56,0; 72,5) років, чоловіків – 60 (45,5%), жінок – 72 (54,5%)), що проходили стаціонарне лікування з COVID-19 з ураженням легень. 90 (68,2%) хворих, що були виписані зі стаціонару після перенесеного COVID-19 з ураженням легень, склали підгрупу «виживші», серед них чоловіків – 37 (41,1%), жінок – 53 (58,9%) віком 63,0 (55,0; 70,0) років. 42 (31,8%), хворих що померли склали підгрупу «померлі», серед них чоловіків – 23 (54,8%) особи, жінок – 19 (45,2%) осіб, віком 71,0 (60,0; 78,0) років. Пацієнти не відрізнялися за статтю, але у підгрупі померлих пацієнти були достовірно старші ($p>0,05$). Також виживші пацієнти відрізнялися за тяжкістю перебігу. Серед виживших пацієнтів з тяжким перебігом було виявлено 80 (88,9%) хворих, з критичним – 10 (11,1%) хворих. Серед померлих пацієнтів з тяжким перебігом було виявлено 8 (19,0) хворих, з критичним – 34 (81,0%) хворих.

Аналіз даних показав, що до моменту госпіталізації у підгрупі виживших пройшло 8,0 (6,0;10,0) днів з першого дня захворювання, серед померлих – 7,5 (6,0; 11,0) днів. Середній термін перебування у стаціонарі у підгрупі виживших

склав 14,0 (11,0; 22,0) днів, серед померлих – 11,0 (6,0; 19,0) днів. Серед виживших лише 1 (1,1%) пацієнт з критичним перебігом був госпіталізований одразу у ВАІТ. Інші пацієнти були госпіталізовані у терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками. Серед померлих пацієнтів таких було двоє (4,8% осіб), також серед пацієнтів з критичним перебігом.

Загалом у ВАІТ перебувало 10 пацієнтів (11,1%) із підгрупи виживших та 41 пацієнт (97,6%) із підгрупи померлих.

Серед виживших пацієнтів 35 (38,9%) осіб не мали супутньої патології, серед решти пацієнтів превалювала серцево-судинна патологія (45 (50,0%) осіб), 16 осіб мали цукровий діабет 2 типу (17,8%), інші патології зустрічались рідко. При цьому майже усі померлі пацієнти, окрім 3 (7,1%) осіб, мали супутню патологію, превалювала також серцево-судинна патологія (37 (88,1%) осіб), а 9 осіб мали цукровий діабет 2 типу (9 (21,4%) осіб).

Переважними скаргами в день госпіталізації до стаціонару були підвищена температура тіла, загальна слабкість, задишка й кашель в обох підгрупах (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Клінічні показники хворих з ураженням легень в гострому періоді COVID- 19 за даними ретроспективного аналізу

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		виживших (n=90)	померлих (n=42)	
1.	Температура тіла при госпіталізації, градуси за Цельсієм, Ме (25;75)	38,0 (37,6; 38,7)	38,0 (37,3; 38,9)	>0,05
2.	Наявність задишки, бали за mMRC, абс. (%)	90 (100)	42 (100)	>0,05
3.	Виразність задишка, бали за mMRC, Ме (25;75)	2 (2; 3)	3 (3; 3)	<0,01

4.	Розподіл хворих за ступенем виразності задишки, абс. (%):			
	– 1 бал	6 (6,7)	1 (2,4)	<0,01
	– 2 бали	42 (46,6)	9 (21,4)	
	– 3 бали	36 (40,0)	23 (54,8)	
	– 4 бали	6 (6,7)	9 (21,4)	
5.	Наявність кашлю, абс. (%)	53 (58,9)	27 (64,3)	>0,05
6.	Кашель, абс. (%):			
	– сухий	33 (62,3)	22 (81,5)	>0,05
	– вологий	20 (37,7)	5 (18,5)	
7.	Наявність болю в грудній клітці, абс. (%)	11 (12,2)	2 (4,8)	>0,05
8.	Наявність загальної слабкості, абс. (%)	90 (100)	42 (100)	>0,05
9.	Розподіл хворих за виразністю загальної слабкості, абс. (%):			
	– незначна	1 (1,1)	3 (7,1)	<0,01
	– помірна	7 (7,8)	15 (35,7)	
	– виражена	24 (26,7)	20 (47,6)	
	– неуточнена	58 (64,4)	4 (9,6)	

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

У померлих пацієнтів була достовірно виразніша задишка. Серед інших скарг достовірної різниці виявлено не було, але можна відмітити, що у померлих осіб була більш виразна загальна слабкість.

При аналізі ІМТ (28,6 (24,8; 31,6) проти 29,4 (25,4; 33,2) кг/м²) у пацієнтів по підгрупах не було виявлено достовірної відмінності між показниками (p>0,05).

Клінічні прояви ураження легень на тлі COVID-19 в день госпіталізації супроводжувалися достовірно нижчим рівнем сатурації у підгрупі осіб що в подальшому померли (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Об'єктивні показники пацієнтів у гострому періоді

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		виживших (n=90)	померлих (n=42)	
1.	Рівень артеріального тиску, мм рт. ст.:			>0,05
	– САТ, мм рт.ст.	133 (130; 140)	130 (128; 140)	
	– ДАТ, мм рт.ст.	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (70,0; 95,0)	
2.	ЧСС, ударів за хвилину	86,0 (80,0; 92,0)	90,0 (80,0; 98,0)	>0,05
3.	Рівень SpO ₂ , %, Me (25; 75)			<0,01
	– при госпіталізації	92,0 (90,0; 96,0)	89,0 (87,0; 92,0)	
	– мінімальний	92,0 (89,0; 92,0)	68,0 (60,0; 79,0)	
4.	Розподіл хворих за характером дихання (дані аускультатії), абс. (%):			>0,05
	– ослаблене дихання	82 (91,1)	35 (83,3)	
	– жорстке дихання	8 (8,9)	7 (16,7)	
5.	Наявність хрипів (дані аускультатії), абс. (%)	33 (36,7%)	17 (40,5%)	>0,05

6.	Розподіл хворих за характером хрипів (дані аускультатії), абс. (%):			
	– сухі хрипи	12 (36,3)	5 (29,4)	>0,05
	– вологі хрипи	19 (57,8)	11 (64,7)	
	– комбіновані хрипи	2 (6,1)	1 (5,9)	

П р и м і т к и :

1. абс. – абсолютна кількість хворих;
2. САТ – систолічний артеріальний тиск;
3. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
4. ЧСС – частота серцевих скорочень.

В обох підгрупах КТ-ОГП виконувалася в різні строки гострого періоду хвороби, хоча дещо частіше – на першому тижні перебігу патологічного процесу (рис. 3.1). В середньому термін виконання дослідження у підгрупі виживших склав 8,5 (5,0; 17,0) день хвороби, у підгрупі померлих – 9,0 (7,0; 14,0) день хвороби. Також, незважаючи на те, що частина пацієнтів могла потребувати повторного виконання КТ-ОГП, втім, усім пацієнтам воно виконувалось одноразово. Це пов'язано з недоліками самого методу (вартість, необхідність транспортування пацієнта, навантаження на діагностичні центри).

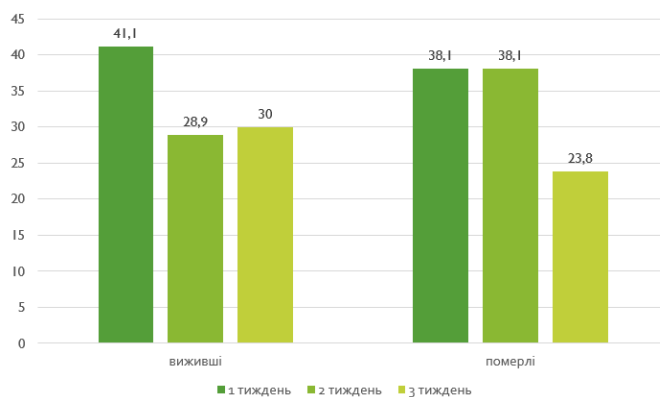


Рис. 3.1. Строки виконання КТ-ОГП у підгрупах

Втім, якщо у підгрупі виживших залучення легеневої паренхіми до патологічного процесу відповідало КТ-1 або КТ-2, то у підгрупі померлих – переважно КТ-2 й КТ-3 ($p < 0,01$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**КТ-патерни ураження легень у хворих на COVID-19
у гострому періоді хвороби, абс. (%)**

№ з/п	Патерни	Підгрупи		p
		виживших (n=90)	померлих (n=42)	
1.	Розподіл хворих за площею ураження («матове скло»): – КТ-1 – КТ-2 – КТ-3 – КТ-4	34 (37,8) 37 (41,1) 16 (17,8) 3 (3,3)	9 (21,5) 14 (33,3) 14 (33,3) 5 (11,9)	<0,01
2.	Розподіл хворих за локалізацією змін: – субплевральна – дифузна	21 (23,3) 69 (76,7)	5 (11,9) 37 (88,1)	>0,05
3.	Наявність консолідації	12 (13,3)	7 (16,7)	>0,05
4.	Наявність ретикулярності	32 (35,6)	23 (54,8)	<0,05
5.	Наявність фіброзу	13 (14,4)	9 (21,4)	>0,05
6.	Розподіл хворих за характером фіброзу: – лінійний – масивний	10 (76,9) 3 (23,1)	7 (77,8) 2 (22,2)	>0,05
7.	Наявність «стільникової легені»	0	1 (2,4)	>0,05

Продовж. табл. 3.3

8.	Наявність лімфаденопатії	8 (8,8)	11 (26,2)	<0,01
9.	Наявність бронхоектазів	4 (4,4)	3 (7,1)	>0,05
10.	Наявність гідротораксу	5 (5,5)	3 (7,1)	<0,05
11.	Розподіл хворих за локалізацією гідроторакса:			
	– однобічний	4 (80,0)	2 (66,7)	<0,05
	– двобічний	1 (20,0)	1 (33,3)	
12.	Наявність гідроперикарду	1 (1,1)	2 (4,8)	>0,05
13.	Наявність легеневої гіпертензії	4 (4,4)	5 (11,9)	>0,05

Стосовно КТ-патернів, у 100% хворих виявляли ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла», переважно – з дифузним розташуванням. КТ-патерни консолідації, фіброзу та легеневої гіпертензії зустрічали однаково часто в підгрупах ($p > 0,05$) (див. табл. 3.3). Варто зауважити, що хоча ці зміни і описували як ущільнення по типу «матового скла», втім механізм виникнення цих змін за даними КТ-ОГП визначити неможливо. Привернуло увагу те, що вже у 2021-2022 роках рентгенологи описували такий КТ-патерн, як «матове скло», хоча генез формування цих змін був незрозумілим. Динаміка цих змін потребувала спостереження, але повторна КТ пацієнтам не проводилася.

Також були проаналізовані причини смерті серед померлих пацієнтів. Основною причиною смерті була двобічна геморагічна пневмонія (91% померлих). Рідше виявляли фіброзно-геморагічну пневмонію (у (2%) померлих) та бактеріальні ускладнення (у (2%) померлих). Майже у всіх (24 (96,0%) осіб) виявляли генералізований атеросклероз, а також інші додаткові знахідки – мускатний фіброз печінки – у 6 (24,0%) осіб, пневмофіброз – у 1 (4,2%) особи.

Тобто, в гострому періоді бактеріальні ускладнення та пневмофіброз виявляли рідко, а найчастішою причиною смерті була двобічна геморагічна пневмонія, хоча на КТ-ОГП виявляли зміни не тільки у вигляді ущільнення по типу «матового скла», і фіброз описувався частіше.

3.2. Узагальнення результатів досліджень

Таким чином, за даними ретроспективного аналізу були визначені проблемні питання, які потребували вирішення їх на проспективному етапі виконання дисертаційного дослідження.

Не дивлячись на те, що за даними КТ-ОГП у хворих на COVID-19 можна визначити площу ураження легень, локалізацію патологічних змін (субплеврально, дифузно), ступінь залучення до патологічного процесу плеври чи лімфатичних вузлів, а також встановити деякі КТ-патерни, характерні для гострого періоду хвороби (осередки по типу «матового скла», ретикулярні зміни, ділянки консолідації та ін.), втім, неможливо визначити механізми формування цих змін та їх характер (імунний / неімунний тощо). Останнє, найбільш вірогідно, потребуватиме маркерної діагностики.

У 2020–2021 рр. КТ-ОГП в гострому періоді COVID-19 виконували в різні строки (1-ий, 2-ий, 3-ій тижні), оскільки ще не була визначена діагностична значущість цього методу та не були запропоновані рекомендації щодо КТ. Останнє потребує визначення оптимальних строків КТ-діагностики.

Оскільки сам метод КТ-ОГП має певні обмеження й протипоказання, його не використовували для моніторингу стану пацієнтів у процесі лікування, хоча при такій ще маловивченій хворобі, як COVID-19, визначення динаміки змін у легенях хворого може бути критично необхідним, особливо якщо стан хворих погіршується. Останнє обґрунтовує пошук інших можливостей візуалізації змін при COVID-19. Також була певна невідповідність опису КТ-ОГП та патоморфологічних знахідок, що потребують уточнення не тільки за рахунок візуалізаційних та класичних патогістологічних досліджень (макроскопія, гематоксилін+еозин), а й за допомогою специфічних лабораторних методів, в тому числі імуногістохімії (направлених в першу чергу на підтвердження фіброзування легеневої паренхіми, оскільки саме тут нами була виявлена невідповідність). Для вирішення цих питань було вирішено провести 2-ий (проспективний) етап дисертаційного дослідження.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ТА ВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19

На сьогодні загальновідомим є той факт, що при коронавірусній хворобі (COVID-19) доволі часто вражається дихальна система [2, 57, 58]. Втім, характер змін у легенях, до того ж на різних етапах формування патологічного процесу, ще й досі потребує уточнення задля розуміння тактики подальшого ведення хворих.

Крім того, актуальним є визначення того методу діагностики патологічних змін у легенях, який був би не лише інформативним на етапі постановки клінічного діагнозу, а й безпечним у застосуванні на етапах спостереження хворих у динаміці.

Важливим також є розуміння клінічних особливостей перебігу хвороби залежно від тих патоморфологічних змін, які можуть відбуватися в дихальній системі у хворих на COVID-19.

Усім вище зазначеним питанням і був присвячений дисертаційний пошук, результати якого викладені в даному розділі.

4.1. Клініко-демографічні та анамнестичні особливості хворих з ураженням легень на тлі COVID-19

Для оцінки основних змін у гострому періоді COVID-19 були проаналізовані показники 45 пацієнтів, що увійшли до підгрупи 1 (середній вік – 60,0 (54,0; 70,0) років, чоловіків – 25 (55,5%), жінок – 20 (44,5%)) та проходили стаціонарне лікування з приводу COVID-19 з ураженням легень. 36 (80,0%) хворих, що мали тяжкий перебіг COVID-19, склали підгрупу 1_т; 9 хворих (20,0%), що мали критичним перебіг хвороби склали підгрупу 1_к.

Хворі з тяжким перебігом хвороби лікувалися лише в терапевтичному відділенні лікувального закладу, а хворі з критичним перебігом – у терапевтичному відділенні та (на певному етапі перебігу хвороби) у ВАІТ.

На амбулаторному етапі спостереження 31 (86,1%) хворий підгрупи 1_Т та 7 (77,8%) хворих підгрупи 1_К отримували медикаментозне лікування, втім воно було малоефективним. 5 (13,9%) хворих підгрупи 1_Т та 2 (22,2%) хворих підгрупи 1_К, на амбулаторному етапі медикаментозного лікування не отримували.

Пацієнти були госпіталізовані переважно наприкінці 1-го або протягом 2-го тижня від появи перших симптомів хвороби (на 7,0 (5,0; 10,0) день хвороби у підгрупі 1_Т та на 6,0 (5,0; 7,0) день хвороби у підгрупі 1_К).

На момент госпіталізації усі пацієнти (45 (100%)) скаржилися на задишку, 43 (95,6%) хворих – на загальну слабкість та підвищення температури тіла, 39 (86,7%) – на сухий кашель, решта – на кашель з відходженням невеликої кількості слизового мокротиння.

На момент огляду в рамках виконання дисертаційного дослідження скарги у хворих здебільшого зберігалися (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Характеристика клінічних показників на момент обстеження хворих у гострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		1 _Т (n=36)	1 _К (n=9)	
1.	Температура тіла, °С, Me (25;75)	37,4 (36,6; 37,5)	37,5 (37,2; 38,0)	=0,08
2.	Виразність задишка, бали за mMRC, Me (25;75)	2 (2; 3)	3 (3; 4)	<0,05

3.	Розподіл хворих за ступенем виразності задишки, абс. (%):			
	– 1 бал	8 (22,2)	0	<0,05
	– 2 бали	14 (38,9)	2 (22,2)	
	– 3 бали	12 (33,3)	4 (44,5)	
	– 4 бали	2 (5,6)	3 (33,3)	
4.	Наявність кашлю, абс. (%)	27 (75,0)	8 (88,9)	>0,05
5.	Розподіл хворих за характером кашлю, абс. (%):			
	– сухий	19 (70,4)	4 (50,0)	>0,05
	– вологий	8 (29,6)	4 (50,0)	
6.	Наявність болю в грудній клітці, абс. (%)	8 (22,2)	3 (33,3)	>0,05
7.	Наявність загальної слабкості, абс. (%)	30 (83,3)	9 (100)	>0,05
8.	Розподіл хворих за виразністю загальної слабкості, абс. (%):			
	– незначна	10 (33,3)	2 (22,2)	>0,05
	– помірна	9 (30,0)	3 (33,3)	
	– виражена	11 (36,7)	4 (44,5)	

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Привернуло увагу те, що у підгрупі 1_к не було осіб із слабо вираженою задишкою, що відповідає 1 балу за mMRC; у підгрупі 1_т дещо частіше спостерігалися хворі із сухим кашлем, хоча й статистично не достовірно.

Клінічна симптоматика в підгрупах була подібною, втім, групи відрізнялися між собою за ІМТ та мінімальним показником SpO₂ (табл. 4.2).

**Характеристика показників об'єктивного статусу на момент обстеження
хворих у гострому періоді COVID-19**

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		1 _Г (n=36)	1 _К (n=9)	
1.	ІМТ, кг/м ² , Me (25; 75)	30,0 (26,9; 33,7)	25,8 (25,5; 26,8)	<0,05
2.	Розподіл хворих за ІМТ, кг/м ² , абс. (%):			
	– нормальна вага	2 (5,6%)	1 (11,1%)	<0,05
	– надлишкова вага	16 (44,4%)	7 (77,8%)	
	– I ступінь ожиріння	11 (30,6%)	1 (11,1%)	
	– II ступінь ожиріння	7 (19,4%)	0	
3.	ЧДР, за хвилину, Me (25; 75)	23,0 (22,0; 26,0)	30,0 (26,0; 32,0)	<0,05
4.	Рівень артеріального тиску, мм рт. ст., Me (25; 75):			
	– САТ, мм рт.ст.	135 (120; 147,5)	135 (130; 145)	>0,05
	– ДАТ, мм рт.ст.	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (70,0; 95,0)	>0,05
5.	ЧСС, ударів за хвилину, Me (25; 75)	80,0 (70,0; 90,0)	89,0 (87,0; 90,0)	>0,05
6.	Рівень SpO ₂ , %, Me (25; 75):			
	– на візиті	92,0 (90,0; 96,0)	89,0 (87,0; 92,0)	=0,06
	– мінімальна	89,0 (84,5; 91,5)	50,0 (45,0; 56,0)	<0,05

7.	Розподіл хворих за характером дихання (дані аускультації), абс. (%):			
	– везикулярне дихання	9 (25,0)	0	>0,05
	– ослаблене дихання	24 (66,7)	8 (88,9)	
	– жорстке дихання	3 (8,3)	1 (11,1)	
8.	Наявність хрипів (дані аускультації), абс. (%)	12 (33,3)	6 (66,6)	=0,06
9.	Розподіл хворих за характером хрипів (дані аускультації), абс. (%):			
	– сухі хрипи	1 (2,8)	1 (11,1)	>0,05
	– вологі хрипи	11 (30,6)	4 (44,4)	
	– комбіновані хрипи	0	1 (11,1)	

П р и м і т к и :

1. абс. – абсолютна кількість хворих;
2. САТ – систолічний артеріальний тиск;
3. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
4. ЧСС – частота серцевих скорочень;
5. ЧДР – частота дихальних рухів.

Також було відмічено, що пацієнти підгрупи 1_к мали значно нижчі мінімальні показники сатурації, що пов'язано з розвитком ГРДС у них. У цих же пацієнтів на момент частіше фіксувалось ослаблене дихання та вологі хрипи.

4.2. Діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) ураження легень у гострому періоді COVID-19 та порівняльна характеристика КТ- й УЗ-патернів

Аналіз отриманих даних показав що КТ-ОГП хворим у підгрупах була виконана в одній й ті ж часові проміжки: пацієнтам підгрупи 1_т – на 11,0 (6,5; 15,0) день хвороби, пацієнтам підгрупи 1_к – на 11,0 (9,0; 15,0) день хвороби ($p>0,05$). Втім, якщо у підгрупі 1_т залучення легеневої паренхіми до патологічного процесу відповідало КТ-1 або КТ-2, то у підгрупі 1_к – переважно КТ-4, меншою мірою – КТ-2 й КТ-3 ($p<0,01$ між підгрупами) (див. табл. 4.3).

Стосовно КТ-патернів, у 100% хворих виявляли ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла», переважно – з дифузним розташуванням. КТ- патерни консолідації, ретикулярності, фіброзу зустрічали однаково часто в підгрупах ($p>0,05$). Лімфаденопатія та бронхоектази в обох підгрупах спостерігалися однаково рідко, пневмомедіастинум був лише у 1-го пацієнта з підгрупи 1_к (див. табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**КТ-патерни ураження легень у хворих на COVID-19
у гострому періоді хвороби, абс. (%)**

№ з/п	Патерни	Підгрупи		p
		1 _т (n=36)	1 _к (n=9)	
1.	Розподіл хворих за площею ураження легень: – КТ-1 – КТ-2 – КТ-3 – КТ-4	18 (50,0) 18 (50,0) 0 0	1 (11,1) 2 (22,2) 2 (22,2) 4 (44,4)	<0,01
2.	Розподіл хворих за локалізацією змін: – субплевральна – дифузна	7 (19,4) 29 (80,6)	3 (33,3) 6 (66,7)	>0,05

3.	Наявність консолидації	8 (22,2)	3 (33,3)	>0,05
4.	Наявність ретикулярності	10 (27,8)	4 (44,4)	>0,05
5.	Наявність лінійного фіброзу	4 (11,1)	2 (22,2)	>0,05
6.	Наявність невмомедіастинуму	0	1 (11,1)	>0,05
7.	Наявність лімфаденопатії	3 (8,3)	3 (33,3)	>0,05
8.	Наявність бронхоектазів	1 (2,8)	1 (11,1)	>0,05

Оскільки КТ-ОГП в гострому періоді хвороби виконували одноразово (беручи до уваги особливості самого методу дослідження), то оцінити динаміку візуалізаційних змін було неможливо, не дивлячись на те, що потреба в оцінці динаміки змін в легеневій тканині була у багатьох пацієнтів. Тому усім пацієнтам, що увійшли до підгрупи 1, нами було проведено УЗД легень, визначено його діагностичну значущість, а також проведений порівняльний аналіз між КТ- й УЗ-патернами.

УЗД легень у хворих підгрупи 1_т проводили на 14,0 (10,0; 24,0) день хвороби, підгрупи 1_к – на 14,0 (12,0; 16,0) день.

Сумарна бальна оцінка ураження легень за LUS-шкалою у хворих підгрупи 1_т складала 8,0 (5,0; 12,0) балів, що відповідало легкому або помірному ступеню ураження: LUS-шкалу 1 було визначено у 10 (27,8%) осіб, LUS-шкалу 2 – у 22 (61,1%) осіб, а LUS-шкалу 3 – у 4 (11,1%) осіб (табл. 4.4).

У підгрупі 1_к бальна оцінка ураження легень була більшою і в середньому складала 18,0 (16,0; 20,0) балів, що відповідало більш тяжкому ступеню ураження: LUS-шкалу 2 було визначено у 2 (22,2%) осіб та LUS-шкалу 3 – у 7 (77,8%) осіб.

УЗ-зміни візуалізувалися білатерально у всіх пацієнтів, але найбільше були ушкодженими задньо-нижні відділи справа. Варто зазначити, що сумарна оцінка за LUS- шкалою формувалася переважно за рахунок В-ліній (від поодиноких до зливних). Плевральний випіт малого об'єму було виявлено у 2-х пацієнтів.

**Ступінь ураження легень за даними УЗД
у гострому періоді COVID-19 у підгрупах хворих**

Показники	Підгрупи		P
	1 _T (n=36)	1 _K (n=9)	
Розподіл хворих за бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою, абс. (%):			
– LUS-шкала 1	10 (27,8)	0	<0,01
– LUS-шкала 2	22 (61,1)	2 (22,2)	
– LUS-шкала 3	4 (11,1)	7 (77,8)	

При порівнянні бальної оцінки LUS-шкали у підгрупах 1_T та 1_K виявлено достовірну відмінність (p=0,001).

До подальшого аналізу увійшло 22 хворих, яким КТ-ОГП та УЗД проводили з різницею не більше 3 днів (чоловіків – 11 (50,0%), жінок – 11 (50,0%), середній вік – 67,0 (54,0; 74,0) років), серед яких 17 (77,3%) осіб було із підгрупи 1_T, та 5 (22,7%) осіб – із підгрупи 1_K.

При аналізі індивідуальних даних пацієнтів з пневмонією на тлі COVID-19 (підгрупа 1_T) було показано, що КТ-ОГП та УЗД легень було проведено у гострий період хвороби в різний часовий проміжок: 4 хворих (23,5%) обстежені на перший тиждень хвороби (на 4–7 день), 7 хворих (41,2%) – другий тиждень (на 9–13 день), 6 хворих (35,3%) – на третьому тижні хвороби (на 14–19 день).

Аналіз отриманих клініко-візуалізаційних даних хворих, що наприкінці 1-го тижня хвороби пацієнти вже потребували кисневої терапії (рівень SpO₂ у них був нижчим за 92%). За даними КТ-ОГП площа ураження легень у них у цей час склала 10–15% (10, 15, 15, 15%), що відповідало КТ-1 – найнижчому рівню ураження. Основний КТ-патерн, який було виявлено у всіх пацієнтів, – ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла»; зміни

візуалізувалися дифузно білатерально, переважно субплеврально. Крім того, у одного пацієнта були виявлені розширені корені легень, а ще в одного – тяжі лінійного пневмофіброзу та ознаки легеневої гіпертензії [82].

При виконанні цим пацієнтам УЗД легень наприкінці 1-го тижня було підраховано сумарну бальну оцінку уражень за LUS-шкалою, вона склала 2–4 бали (2, 3, 4, 4 бали), що відповідає легкому ступеню ураження. УЗ-зміни були білатеральні, що співпадало з даними КТ-ОГП.

КТ-патерну «матового скла» відповідали УЗ-патерни «легких інтерстиціальних змін» (1 бал) та «помірних інтерстиціальних змін» (2 бали).

Нижче (рис. 4.1) наведено приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у хворого наприкінці першого тижня хвороби (тяжкий перебіг).

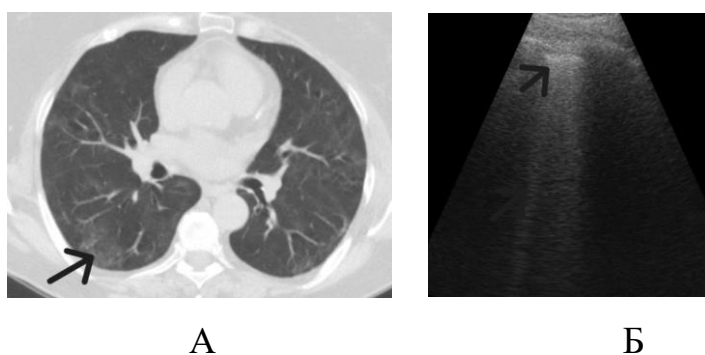


Рис. 4.1. Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у хворого з COVID-19 з ураженням легень з тяжким перебігом на 1-му тижні хвороби [145]:

А – КТ-патерн «матового скла», що візуалізується субплеврально білатерально (КТ-1);

Б – УЗ-патерн «легких інтерстиціальних змін» (1 бал: візуалізуються поодинокі В-лінії в R5, L5, L6 і потовщення плеври в R5, L5, L6); сумарна кількість балів – 3

На 2-му тижні хвороби площа ураження легень у хворих підгрупи 1_т за даними КТ-ОГП склала 15–50% (15, 15, 20, 25, 40, 45, 50%), що відповідало КТ-1 або КТ-2. КТ-патерн ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла» також візуалізувався у всіх пацієнтів, причому з дифузним білатеральним розташуванням. Крім того, у цих 7-ми хворих були виявлені й інші КТ-патерни:

ділянки консолідації (у 3 пацієнтів), лімфаденопатія (у 2 пацієнтів), по 1 пацієнту мали ретикулярні зміни, лінійний пневмофіброз, розширені корені легень за рахунок судинного компоненту.

УЗ-зміни в підгрупі 1_T наприкінці 2-го тижня візуалізувалися також білатерально; сумарна бальна оцінка ураження легень за LUS-шкалою склала 4–18 (4, 8, 10, 13, 14, 18, 18) балів, що відповідало різним ступеням ураження (легкому, помірному, тяжкому).

КТ-патерну «матового скла» відповідали УЗ-патерни «легких інтерстиціальних змін» (1 бал) та «помірних інтерстиціальних змін» (2 бали), УЗ-патерн потовщення плеври, УЗ-патерн відсутності А-ліній. КТ-патерну консолідації відповідав аналогічний УЗ-патерн.

Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у хворих з тяжким перебігом на 2-му тижні хвороби представлений на рис.4.2.

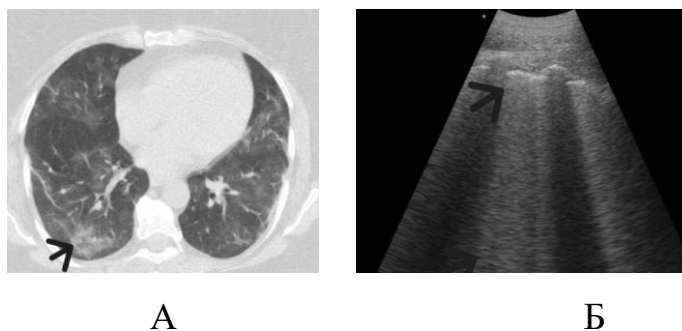


Рис. 4.2. Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у хворого з тяжким перебігом COVID-19 на 2-му тижні хвороби [145]:

А – КТ-патерн «матового скла», розташованого дифузно з обох боків (відповідає КТ-1);

Б – УЗ-патерни «легких інтерстиціальних змін» (1 бал: візуалізуються поодинокі незливні В-лінії, переривчаста плевра в R4, R5, L2, L4, L5, L6) та «помірних інтерстиціальних змін» (2 бали: візуалізуються численні В-лінії, розташовані мультифокально в R6); сумарна кількість балів – 8.

На 3-му тижні гострого періоду хвороби площа ураження легень у хворих з тяжким перебігом COVID-19 за даними КТ-ОГП склала 10–50% (10, 25, 40, 40,

45, 50%), що відповідало КТ-1 або КТ-2. Які в перші два тижні візуалізувалися дифузне білатеральне ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла». Також у кожного пацієнта були виявлені й інші КТ-патерни: у 4-х хворих – ділянки консолидації, у 2-х – ретикулярні зміни, ще у 2-х – розширені корені легень, по 1-му хворому мали ділянки лінійного пневмофіброзу, лімфаденопатію.

УЗ-зміни у вище зазначених пацієнтів візуалізувалися також білатерально; сумарна бальна оцінка ураження легень за LUS-шкалою склала від 6 до 18 (6, 6, 12, 15, 12, 18) балів, що відповідало різним ступеням ураження (легкому, помірному, тяжкому).

Відповідність КТ-патернів УЗ-патернам була аналогічною тій, що спостерігалася на 2-му тижні хвороби.

Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у хворого з тяжким перебігом COVID-19 на 3-му тижні хвороби представлений на рис. 4.3.

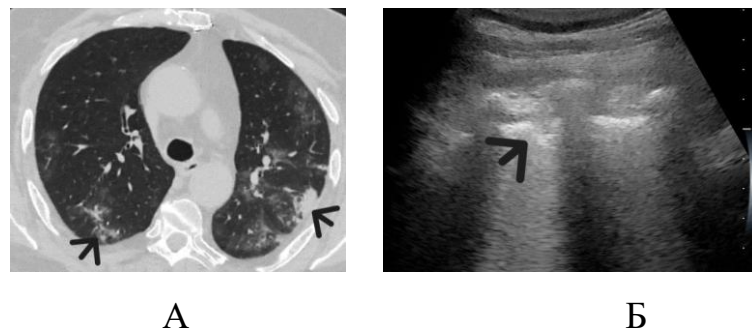


Рис. 4.3. Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у хворого з COVID-19 з ураженням легень з тяжким перебігом на 3-му тижні захворювання [145]:

А – КТ-патерн «консолидації», що візуалізується субплеврально зліва; ділянки «матового скла» субплеврально білатерально (КТ-2);

Б – УЗ-патерн «легких інтерстиціальних змін» (1 бал: візуалізуються ділянки нерегулярної та потовщеної плеври в L4, L5 і поодиноких В-ліній) та «помірних інтерстиціальних змін» (2 бали: візуалізуються ділянки консолидації в R6, потовщена лінія плеври).

Візуалізаційні методи діагностики пацієнтам підгрупа 1_к були виконані на 2-3му тижнях хвороби (на 9–18-ий день). Площа ураження легень за даними КТ-ОГП у них становила 60–90% (60, 70, 75, 80, 90%). Основним КТ-патерном було білатеральне ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла», переважно субтотальне. Крім того, по 1-му пацієнту мали наступні зміни: ділянки одиничних розширених дрібних бронхів з циліндричними бронхоектазами; ділянки консолідації й ретикулярності; ділянки консолідації з просвітами бронхів та медіастинальна лімфаденопатія; підшкірна емфізема й пневмомедіастинум; розширені корені легень.

УЗ-зміни у хворих з критичним перебігом COVID-19 також були білатеральними, а бальна оцінка за LUS-шкалою склала від 16 до 22 (16, 16, 21, 22, 20) балів, що відповідало виключно тяжкому ступеню ураження легень.

Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у хворого з критичним перебігом COVID-19 на 2-му тижні хвороби представлений на рис. 4.4.

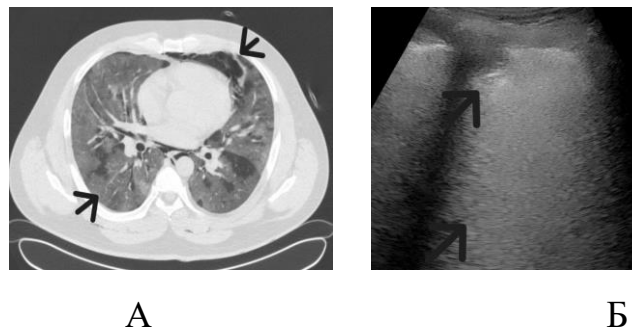


Рис. 4.4. Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у хворого з критичним перебігом хвороби COVID-19 на 2-му тижні хвороби:

А – КТ-патерн «матового скла», розташованого дифузно у всіх відділах, ділянки консолідації з просвітами бронхів, медіастинальна лімфаденопатія (КТ-4);

Б – УЗ-патерн «тяжких інтерстиціальних змін» (1 бал: потовщена лінія плеври в R1, R3; 2 бали: мультифокальні В-лінії в R4, R5, L5; 3 бали –зливні В-лінії («біла легеня») в R2, R6, L6, консолідація понад 1см та зливні В-лінії («біла легеня») в L2); сумарна кількість балів – 20.

Площа ураження легень за КТ-ОГП у обстежених нами хворих тісно корелювала зі ступенем ураження легень за LUS-шкалою (за ранговою кореляцією Спірмена – $r=0,81$ ($p<0,001$)) (рис. 4.5).

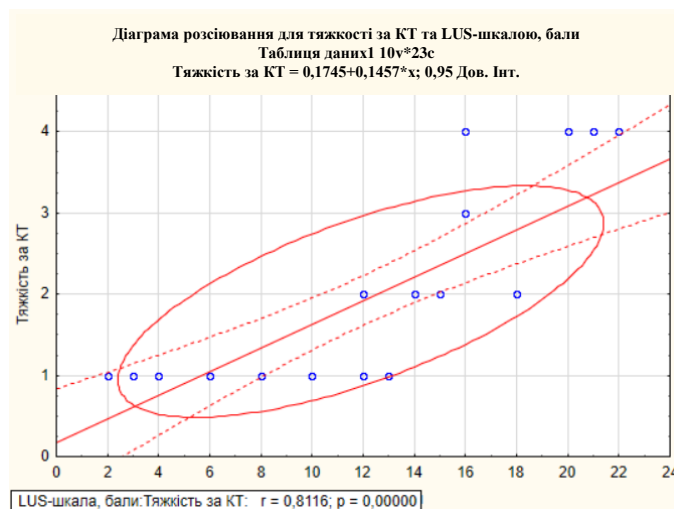


Рис. 4.5. Результати кореляційного аналізу між показниками площі ураження легень за даними КТ-ОГП представлених у відсотках, та за даними УЗД представлених у балах за LUS-шкалою.

4.3. Узагальнення результатів досліджень

Нами було показано, що при тяжкому перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) на 1-му тижні хвороби практично не виявляється велика площа ураження легень (понад 50% за даними КТ-ОГП та/або понад 15 балів за LUS-шкалою), тому в цей час верифікація тяжкого перебігу COVID-19 з ураженням легень повинна ґрунтуватися, в першу чергу, на наявності та ступені виразності задишки (найчастіше це становить 3-4 бали за шкалою mMRC) та на зниженні рівня SpO₂, а не на протяжності ураження легень за даними КТ-ОГП чи УЗД. У зв'язку з цим і покази до госпіталізації хворих на 1-му тижні від появи симптомів COVID-19 не повинні ґрунтуватися на результатах візуалізаційних методів діагностики.

На 2-му (9–13 день) тижні хвороби верифікація тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) може ґрунтуватися як на задишці 3–4 бали за шкалою mMRC, ЧДР > 26 за хвилину та рівні SpO₂ – 70–92%, так і на ступені

ураження легень за даними КТ-ОГП та/або УЗД. При цьому площа ураження легень зазвичай не перевищує 50% за даними КТ-ОГП та/або 15 балів за LUS-шкалою. Якщо ж на 2-му тижні (10–13-й день) COVID-19 SpO₂ <70%, задишка 3–4 бали за шкалою mMRC, ЧДР<26 за хвилину, площа ураження легень становить більше 50% за даними КТ-ОГП та/або понад 15 балів за LUS-шкалою, то у хворого, найбільш вірогідно, тяжкість перебігу хвороби буде критичною (тобто показник площі ураження легень за даними КТ-ОГП або УЗД на 2-му тижні хвороби може використовуватися як прогностичний маркер). Стосовно відповідності КТ-й УЗ-патернів, було показано, що КТ-патерну «матового скла» відповідають УЗ-патерни «інтерстиціальних змін», потовщення плеври, відсутності А-ліній; КТ-патерну консолідації відповідає УЗ-патерн «консолідації».

Таким чином, УЗД легень не замінює КТ-ОГП, але показники обох методів мають тісну кореляцію між собою, тому УЗД легень може розглядатися як допоміжний візуалізаційний метод діагностики уражень дихальної системи на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), особливо динамічному спостереженні хворих, оскільки КТ-ОГП має велику кількість обмежень.

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

1. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39. *Дисертант: ресурси, виконання УЗД, формальний аналіз, написання – початковий проєкт.*
2. Белослудцева КО, Фуголь КВ, Крихтіна МА, Попова ОА. The best predictor of COVID-19 pneumonia progression during lung ultrasound (LUS). European respiratory congress. Spain, 2021. PA514. *Дисертант: літературний пошук, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу.*

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОСТГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19

На сьогодні відомо, що більшість хворих, які перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19 з ураженням легень та лікувалися в стаціонарі, у постгострому періоді ще потребують подальшого клінічного спостереження задля визначення у них темпів відновлення систем організму та, за необхідності, розробки персоніфікованої програми лікування. Для вирішення цих задач потребується вивчення динаміки змін клінічних та функціональних показників, а також візуалізаційних маркерів відновлення легеневих структур.

Особи, що лікувалися в стаціонарі з приводу COVID-19 з ураженням легень та мали тяжкий або критичний гострий період хвороби, були запрошені після виписки зі стаціонару відвідати кафедру внутрішньої медицини 1 ДДМУ (з 4 по 12 тиждень, з 12 тижня по 6 місяць, а також після 6 місяців від початку перших симптомів, незалежно від самопочуття, але, тим не менш, усі мали ті чи інші симптоми) та в рамках виконання дисертаційної роботи пройти клінічне обстеження з виконанням функціональних, лабораторних та візуалізаційних методів дослідження. Результати обстеження хворих, що прийшли в різні періоди перебігу хвороби, були проаналізовані нами та представлені в наступних підрозділах.

5.1. Демографічні, клініко-анамнестичні, функціональні та візуалізаційні показники у осіб, що перенесли COVID-19 з ураженням легень, у ранньому постгострому періоді

Для оцінки стану пацієнтів у ранньому постгострому періоді COVID-19 (протягом 4–12 тижнів від появи перших симптомів хвороби) нами в амбулаторних умовах були обстежені хворі, що в гострому періоді лікувалися в стаціонарі з приводу COVID-19 з ураженням легень (усього 71 пацієнт). Ці хворі

склали підгрупу 2 (середній вік – 59,0 (51,0; 68,0) років, чоловіків – 31 (43,7%), жінок – 40 (56,3%)). Додатково хворі підгрупи 2 були ще розподілені на дві підгрупи залежно від ступеня тяжкості гострого періоду хвороби: 56 (78,9%) осіб, що мали тяжкий перебіг гострого періоду хвороби (мінімальний рівень SpO₂ у них становив 90 (82; 92) %), склали підгрупу 2_т; 15 (21,1%) осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби (мінімальний рівень SpO₂ – 74 (51; 84) %; p між підгрупами – менше 0,01), склали підгрупу 2_к. Хворі підгрупи 2_т в гострому періоді хвороби лікувалися лише в терапевтичному відділенні лікувального закладу, а хворі підгрупи 2_к – у терапевтичному відділенні та, на певному етапі перебігу хвороби, – у ВАІТ. Підгрупи 2_т й 2_к були співставні за віком і статтю (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Демографічні показники хворих підгрупи 2

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		2 _т (n=56)	2 _к (n=15)	
1.	Вік, роки, Me (25;75%)	60,0 (53,5; 68,0)	53,0 (44,0; 64,0)	>0,05
2.	Розподіл хворих за статтю, абс. (%):			
	– чоловіки	23 (41,1)	8 (53,3)	>0,05
	– жінки	33 (58,9)	7 (46,7)	

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Усі хворі в ранньому постгострому періоді були обстежені на 51,0 (41,0; 63,0) день хвороби.

У подальшому нами були проаналізовані скарги пацієнтів у ранньому підгострому періоді залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби: температура тіла, наявність і ступінь виразності задишки, наявність та характер кашлю (табл. 5.2).

Характеристика скарг хворих у ранньому постгострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		2 _т (n=56)	2 _к (n=15)	
1.	Температура тіла, °С, Me (25; 75)	36,5 (36,4; 36,6)	36,6 (36,4; 36,8)	>0,05
2.	Наявність задишки, абс. (%)	46 (82,1)	15 (100)	<0,01
3.	Виразність задишки, бали, Me (25; 75)	1,5 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	<0,05
4.	Розподіл хворих за ступенем виразності задишки, бали за mMRC, абс. (%): – 1 бал – 2 бали – 3 бали	18 (39,1) 19 (41,3) 9 (19,6)	2 (13,3) 8 (53,3) 5 (33,4)	>0,05
5.	Наявність кашлю, абс. (%)	23 (41,1)	10 (66,7)	>0,05
6.	Розподіл хворих за характером кашлю, абс. (%): – сухий – вологий	18 (78,3) 5 (21,7)	9 (90,0) 1 (10,0)	>0,05
7.	Наявність загальної слабкості, абс. (%)	36 (64,3)	14 (93,3)	=0,08
8.	Розподіл хворих за виразністю загальної слабкості, абс. (%): – незначна – помірна – виражена	16 (44,4) 9 (25,0) 11 (30,6)	6 (42,9) 3 (21,4) 5 (35,7)	>0,05

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Як показали отримані результати, у всіх пацієнтів температура тіла була нормальною, що вказувало на відсутність системної запальної реакції внаслідок пролонгації COVID-19 або появи нової гострої патології.

Задишка турбувала практично всіх хворих підгрупи 2. Утім, якщо в підгрупі 2_к на задишку усе ще скаржилися всі пацієнти, то у підгрупі 2_т близько 20% осіб, не дивлячись на перенесену тяжку хворобу, у ранньому постгострому періоді вже не мали задишки. Виразність задишки в підгрупах була різною ($p < 0,05$) (див. табл. 5.2): у переважній більшості осіб у підгрупі 2_т ступінь виразності задишки відповідав 1 або 2 балам, тоді як у підгрупі 2_к – 2 або 3 балам. Останнє обґрунтовувало необхідність динамічного спостереження хворих з візуалізаційною та функціональною оцінкою змін у легенях.

Привернуло увагу те, що, не дивлячись на завершення гострого періоду COVID-19, близько 2/3 хворих у ранній постгострий період усе ще мали кашель, причому у переважній більшості осіб він був сухим (див. табл. 5.2). Найбільш імовірно, останнє свідчить про те, що ті зміни, які відбулися в дихальній системі в гострому періоді хвороби та призвели до ураження рецепторного апарату з появою сухого кашлю, у більшості пацієнтів з тяжким та критичним перебігом хвороби усе ще не відновлюються і в підгострому періоді.

Загальна слабкість також продовжувала спостерігатися у пацієнтів, особливо у тих, хто переніс критичний перебіг гострого періоду хвороби, причому виражена слабкість спостерігалася у третини пацієнтів як із підгрупи 2_т, так і з підгрупи 2_к (див. табл. 5.2).

Для визначення особливостей ураження дихальної системи в підгострому періоді COVID-19 нами також були оцінені фізикальні дані: характер дихання за даними аускультативної, наявність і характер хрипів. Крім того, був оцінений ІМТ, необхідний для визначення показів/протипоказів для проведення візуалізаційних методів діагностики в подальшому (табл. 5.3).

Як показали результати аналізу, були лише поодинокі випадки, коли вислуховувалося жорстке дихання й хрипи, що вказувало на мінімальне ураження бронхів у ранньому постгострому періоді COVID-19. Натомість ослаблене дихання як аускультативний феномен ураження паренхіми легень зустрічався більш як у 70% пацієнтів підгрупи 2_к та лише у близько 20% осіб підгрупи 2_т.

**Характеристика показників об'єктивного статусу хворих
у ранньому постгострому періоді COVID-19**

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		2 _т (n=56)	2 _к (n=15)	
1.	Рівень SpO ₂ на візиті, %, Me (25; 75)	99 (96; 98)	96 (93; 98)	<0,05
2.	Розподіл хворих за характером дихання (дані аускультації), абс. %:			
	– везикулярне дихання	43 (76,8)	3 (20,0)	<0,05
	– ослаблене дихання	11 (19,6)	11 (73,3)	
	– жорстке дихання	2 (3,6)	1 (6,7)	
3.	Наявність хрипів (дані аускультації), абс. (%)	2 (3,6)	2 (13,3)	>0,05
4.	Характер хрипів (дані аускультації), абс. (%):			
	– сухі хрипи	1 (50,0)	1 (50,0)	>0,05
	– вологі хрипи	1 (50,0)	1 (50,0)	
5.	ІМТ, кг/м ² , Me (25; 75)	28,8 (26,0; 32,0)	25,8 (24,8; 27,4)	<0,05
6.	Розподіл хворих за ІМТ, кг/м ² , абс. (%):			
	– нормальна вага	7 (12,5)	4 (26,6)	<0,05
	– надлишкова вага	28 (50,0)	9 (60,0)	
	– ожиріння I ступеня	17 (30,4)	1 (6,7)	
	– ожиріння II ступеня	4 (7,1)	1 (6,7)	
7.	ЧСС, ударів за хвилину, Me (25; 75)	80 (74; 88)	83 (75; 90)	>0,05

8.	Рівень артеріального тиску, мм рт. ст., Me (25; 75):			
	– САТ, мм рт.ст.	130 (125; 139)	135 (130; 145)	>0,05
	– ДАТ, мм рт.ст.	80 (75; 80)	80 (80; 100)	>0,05

Привернуло увагу те, що у переважної більшості осіб підгрупи 2_т вислуховувалося везикулярне дихання (див. табл. 5.3), не дивлячись на те, що хворі усе ще скаржилися на задишку; останнє свідчило про необхідність верифікації змін у легенях у цієї когорти хворих.

Зважаючи на те, що задишка як у гострому, так і в ранньому постгострому періоді може бути пов'язана не лише з патологією дихальної системи, а й із серцево-судинною системою, нами були оцінені такі показники, як пульс та артеріальний тиск (систоличний і діастолічний). Результати продемонстрували нормальні рівні вище зазначених показників у обстежених нами пацієнтів (див. табл. 5.3).

ІМТ та рівень SpO₂ у підгрупі 2_т були вищими, аніж у підгрупі 2_к (див. табл. 5.3).

КТ-ОГП в ранньому постгострому періоді була виконана хворим за рекомендацією сімейного лікаря. Усього дослідження було виконано у 20 (35,7%) осіб підгрупи 2_т (на 40,0 (31,0; 47,5) день хвороби) та у 9 (60,0%) осіб підгрупи 2_к (на 42,0 (41,0; 44,0) день хвороби).

Щодо поширеності ураження легень, у підгострому періоді хвороби у підгрупі 2_т 75% осіб мали площу ураження, що відповідала КТ-1 і КТ-2, тоді як у підгрупі 2_к жоден пацієнт не мав площі ураження, що відповідала КТ-1, а понад 65% осіб усе ще мали велику площу легень, що відповідала КТ-3 й КТ-4 (табл. 5.4).

**Дані КТ-ОГП та КТ-патерни в ранньому постгострому періоді
COVID-19 у підгрупах хворих**

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		2 _т (n=20)	2 _к (n=9)	
1.	Розподіл хворих за площею ураження легень, абс. (%):			
	– КТ-1	5 (25,0)	0	<0,05
	– КТ-2	10 (50,0)	3 (33,3)	
	– КТ-3	4 (20,0)	5 (55,6)	
	– КТ-4	1 (5,0)	1 (11,1)	
2.	Розподіл хворих за локалізацією змін, абс. (%):			
	– субплевральні зміни	4 (20,0)	0	<0,05
	– дифузні зміни	16 (80,0)	9 (100)	
3.	Наявність консолидації, абс. (%)	5 (25,0)	3 (33,3)	>0,05
4.	Наявність ретикулярних змін, абс. (%)	12 (60,0)	6 (66,7)	>0,05
5.	Наявність ознак фіброзу, абс. (%)	8 (40,0)	2 (22,2)	>0,05
6.	Наявність «стільникової легені», абс. (%)	1 (5,0)	0	>0,05
7.	Наявність гідротораксу, абс. (%)	2 (10,0)	1 (11,1)	>0,05
8.	Наявність лімфаденопатії, абс. (%)	2 (10,0)	1 (11,1)	>0,05
9.	Наявність бронхоектазів, абс. (%)	3 (15,0)	2 (22,2)	>0,05

Усі хворі підгрупи 2_к мали дифузне ураження легень, тоді як у підгрупі 2_т були хворі (4 (20%) особи), у яких візуалізувалися лише субплевральні зміни.

Консолидація, ретикулярність та ознаки фіброзу у підгрупах 2_т і 2_к зустрічалися однаково часто – в середньому у 25–60% осіб; лімфаденопатія,

гідроторакс та бронхоектази зустрічалися в підгрупах однаково рідко (див. табл. 5.4).

Привернуло увагу те, що у однієї пацієнтки з підгрупи 2_т уже в ранньому підгострому періоді за даними КТ-ОГП була візуалізована «стільникова легеня», що відповідає так званій «звичайній інтерстиціальній пневмонії» (остання є класичною ознакою істинного легеневого фіброзу). Наведений нижче клінічний випадок пацієнтки, яка померла в ранньому постгострому періоді COVID-19, демонструє той факт, що, дійсно, у певної категорії осіб фіброз легені може формуватися доволі швидко і вже у ранньому постгострому періоді може візуалізуватися за даними КТ-ОГП.

Клінічний випадок.

Пацієнтка 3., 76 років, звернулася за медичною допомогою до лікарні зі скаргами на задишку при помірному фізичному навантаженні, виражену загальну слабкість, сухий кашель. SpO₂ в спокої – 92%.

Пацієнтка була госпіталізована.

Із анамнезу хвороби стало відомо, що пацієнтка 41 день тому захворіла на COVID-19. На 7-ий день хвороби була госпіталізована до терапевтичного відділення з діагнозом: підтверджена коронавірусна хвороба (COVID-19), тяжкий перебіг, ускладнений двобічною полісегментарною пневмонією, ЛН 1 ст. Пацієнтка в анамнезі не мала захворювань дихальної системи.

На 9-ий день хвороби за даними біохімічного аналізу крові – рівень СРП – 380 мг/л (референтне значення – до 5 мг/л), рівень Д-димеру – 1,0 мкг/мл (референтне значення – до 0,5 мкг/мл);

За КТ-ОГП (рис. 5.1): з обох боків – ділянки ущільнення за типом «матового скла» різної інтенсивності, із залученням до патологічного процесу близько 60% паренхіми, в S7 правої легені – одиничні розширені дрібні бронхи з циліндричними бронхоектазами; *заключення*: КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії (КТ-3).



Рис. 5.1. Дані КТ-ОГП пацієнтки З. на 9-ий день хвороби.

Лікувалася під час госпіталізації згідно з протоколом (ГКС, антикоагулянти, антибактеріальні засоби, симптоматична терапія). Виписана з незначним покращенням під нагляд сімейного лікаря на 25-ий день хвороби з рекомендацією продовжити прийом ГКС та антикоагулянтів. Пацієнтка ліки приймала, проте стан її суттєво не покращувався.

З метою дообстеження повторно в амбулаторних умовах на 41-й день хвороби була виконана КТ-ОГП (рис. 5.2): білатерально ділянки ущільнення за типом «матового скла», залучення легеневої паренхіми до патологічного процесу близько 60% паренхіми, в S7 правої легені – одиничні розширені дрібні бронхи з циліндричними бронхоектазами, правий паракардіальний лімфовузол 14*12 мм, у правій плевральній порожнині – рідина (товщиною 7 мм); заключення: КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії (КТ-3).

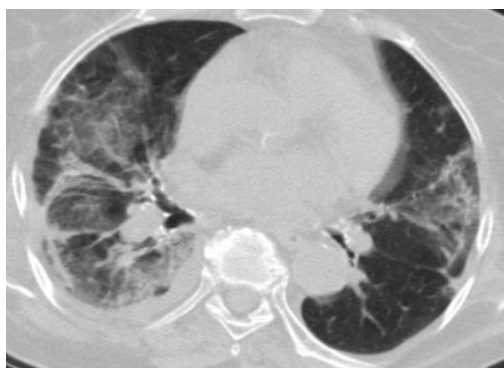


Рис. 5.2. Дані КТ-ОГП хворої З. на 41-ий день хвороби.

Таким чином, оскільки ані клінічний стан пацієнтки, ані візуалізаційні показники на тлі призначеного медикаментозного лікування не покращувалися, пацієнтка була направлена до стаціонару для повторної госпіталізації з приводу пролонгації змін у легенях на тлі COVID-19.

Об'єктивно під час огляду в стаціонарі: шкіра та видимі слизові оболонки фізіологічного кольору, шкіра помірно волога, периферичні набряки відсутні. Над усіма легеневими полями – ослаблене везикулярне дихання, ЧДР – 20 за хв. Тони серця глухі, ритм правильний, артеріальний тиск – 135/80 мм рт. ст., ЧСС – 80 уд/хв. Живіт звичайної конфігурації, м'який, безболісний при пальпації.

За даними біохімічного аналізу крові на 42-ий день хвороби: рівень СРП – 198,4 мг/л (референтне значення – до 5 мг/л), рівень Д-димеру – 0,75 мкг/мл; референтне значення – до 0,5 мкг/мл);

Пацієнтка отримувала медикаментозну терапію згідно із чинними рекомендаціями (ГКС, антибіотики, антикоагулянти, лікарські засоби симптоматичної дії), а також кисневу терапію (потік кисню – 5 л/хв). Втім, стан хворої неухильно погіршувався – з'явилася задишка в спокої; потік кисневої терапії був збільшений до 10 л/хв. При рівні $SpO_2 = 80\%$ пацієнтка була переведена до ВАІТ.

На 48-ий день хвороби жінка померла. Діагноз: підтверджений COVID-19 (ПЛР від 09.11.2021 р.), ускладнений двобічною полісегментарною пневмонією, ДН III ст.

При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів легень із забарвленням гематоксиліном та еозином були виявлені виражені зміни (рис. 5.3): інтерстиціальний фіброз, неоваскуляризація, регенерація альвеолоцитів, спостерігалися ознаки інтерстиціального запалення, крововиливи; велика кількість альвеолярних макрофагів; в окремих альвеолах – гіалінові мембрани; проліферація призматичного епітелію з утворенням псевдополіпів в окремих ділянках; осередок фібринозно-гнійного запалення.

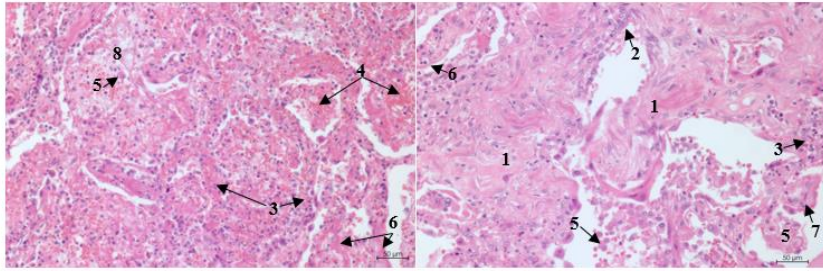


Рис. 5.3. Мікропрепарат легень померлої З. 76 років, 48-ий день хвороби. Забарвлення гематоксилином та еозином.

П р и м і т к и :

1. інтерстиціальний фіброз;
2. регенерація альвеолоцитів;
3. інтерстиціальне запалення;
4. крововиливи;
5. скупчення альвеолярних макрофагів;
6. гіалінові мембрани;
7. псевдополіпи;
8. осередок фібринозно-гнійного запалення.

При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів легень із забарвленням трихромом виявлений фіброз, окремі ділянки проліферації бронхіального епітелію з утворенням криброзних структур (рис. 5.4).

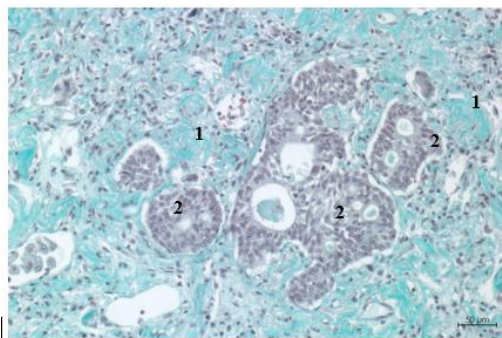


Рис. 5.4. Мікропрепарат легень померлої З. 76 років, 48 день хвороби. Забарвлення трихромом.

П р и м і т к и :

1. фіброз легеневої тканини;
2. проліферація бронхіального епітелію.

При дослідженні було виявлено експресію фібронектину (+++) (рис. 5.5) у гіалінових мембранах, новоутвореній стромі, а також наявність у ядрах альвеолоцитів.

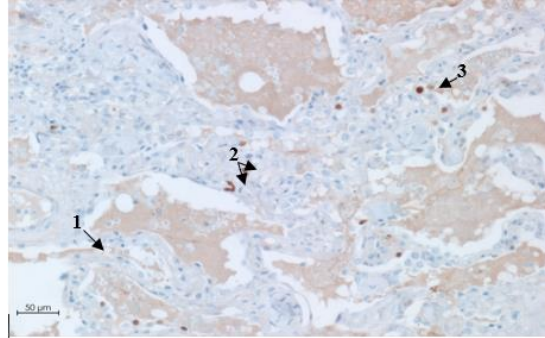


Рис.5.5. Мікропрепарат легень померлої 3. 76 років, 48 день хвороби. Імуногістохімічне дослідження із застосуванням фібронектину.

П р и м і т к и :

1. експресія фібронектину (+++) в гіалінових мембранах;
2. експресія фібронектину (+++) в новоутвореній стромі;
3. експресія фібронектину (+++) в ядрах альвеолоцитів.

Таким чином, хоча в ранньому постгострому періоді виконання КТ-ОГП рутинно не рекомендується, але в окремих випадках (при погіршенні загального стану хворого, наростанні задишки, що пов'язана з ураженням легень на тлі COVID-19), проводити його необхідно – як для верифікації діагнозу, так і для визначення подальшої тактики лікування, причому незалежно від того, як давно виконували попереднє радіологічне дослідження. Крім того, даний випадок підтверджує, що зміни, описані на КТ-ОГП як «матове скло», при патогістологічному дослідженні можуть відповідати ознакам легеневого фіброзу.

УЗД легень було проведене нами усім хворим, що увійшли до підгруп 2_т і 2_к. Результати дослідження показали, що у 6 (10,7%) осіб із підгрупи 2_т, патологічних змін у легенях виявлено не було; у решти пацієнтів цієї підгрупи (50 (89,3%)) зміни в легенях за бальною оцінкою відповідали 3–11 балам (у

середньому – 5,5 (3,0; 10,0)): у 22 із них (44,0%) це були легкі інтерстиціальні ураження легень (LUS-шкала 1), а у 28 (56,0%) – помірні інтерстиціальні ураження легень (LUS-шкала 2) (табл. 5.5). Кількість балів за LUS-шкалою у кожного хворого підгрупи 2_т формувалася, в основному, за рахунок УЗ-патерну консолідації (9 (60,0%) осіб) або потовщеної чи нерівномірної плеври (11 (73,3%) осіб).

Таблиця 5.5

**Ступінь ураження легень за даними УЗД
у ранньому постгострому періоді COVID-19 у підгрупах хворих**

Показники	Підгрупи		р
	2 _т (n=56)	2 _к (n=15)	
Розподіл хворих за бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою, абс. (%):			
– LUS-шкала 0	6 (10,7)	0	<0,01
– LUS-шкала 1	22 (39,3%)	1 (6,7)	
– LUS-шкала 2	28 (50,0%)	10 (66,7)	
– LUS-шкала 3	0	4 (26,6)	

У підгрупі 2_к за даними УЗД легень усі пацієнти мали патологічні зміни. Вони були різного ступеня поширеності й виразності, що за бальною оцінкою відповідало 8–15 балам (у середньому – 11,0 (8,0; 16,0)). При цьому лише 1 (6,7%) пацієнт мав легкі інтерстиціальні ураження легень (LUS-шкала 1), 10 (66,7%) осіб – помірні (LUS-шкала 2), 4 (26,6%) – тяжкі (див. табл. 5.5).

Не дивлячись на те, що за даними УЗД в підгострому періоді спостерігалось зменшення інтенсивності ураження легень порівняно з гострим періодом хвороби (див. розділ 4), втім, двобічність ураження зберігалася.

Стосовно УЗ-патернів, було встановлено, що практично у половини осіб підгрупі 2_т (24 (48,0%) особи) навіть через 6 тижнів від початку хвороби

виявлялися ознаки запалення інтерстицію: у 14 з них (58,3%) – поодинокі В-лінії, що не зливаються; у 8 (33,3%) – мультифокальні В-лінії, у 2 (8,3%) – зливні В-лінії, але із залученням до патологічного процесу не більше трьох сегментів. Основною відмінністю УЗ-картини в ранньому постгострому періоді COVID-19 від гострого була вже наявність поодиноких А-ліній (у 49 (98,0%) осіб), що є ультразвуковим еквівалентом відновлення аерації легеневої паренхіми.

У всіх пацієнтів із підгрупи 2_к в ранньому постгострому періоді усе ще виявлялися ознаки запалення інтерстицію легень: у 2 (13,3%) осіб про це свідчили поодинокі В-лінії, що не зливаються; у 8 (53,3%) осіб – мультифокальні В-лінії; у 5 (33,3%) осіб – зливні В-лінії, причому у трьох із них ці зміни були більш ніж у трьох сегментах, що відповідало LUS-шкалі 3. На відміну від гострого періоду в ранньому постгострому періоді у 10 (66,7%) осіб підгрупи 2_к також визначалися поодинокі А-лінії.

За даними кореляційного аналізу (з використанням рангової кореляції Спірмена) був виявлений тісний кореляційний зв'язок між площею ураження легень за КТ-ОГП та ступенем ураження легень за даними УЗД ($r=0,6$ ($p<0,001$)) (рис.5.6). Останнє підтверджує можливість використання методу УЗД легень для динамічного спостереження хворих у ранньому постгострому періоді COVID-19, коли використання КТ-ОГП обмежене та/або є недоцільним.

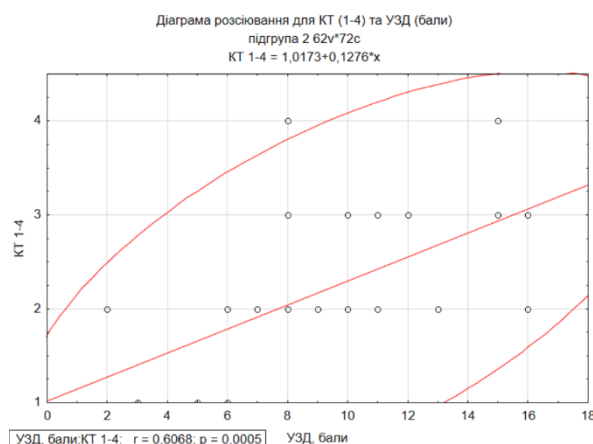


Рис. 5.6. Результати кореляційного аналізу між показниками площі ураження легень за даними КТ-ОГП, представлених у відсотках, та за даними УЗД, представлених у балах за LUS-шкалою.

Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів ураження легень в ранньому постгострому періоді COVID-19 (на 40-ий день хвороби) у хворого, що переніс тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, представлений на рис. 5.7.

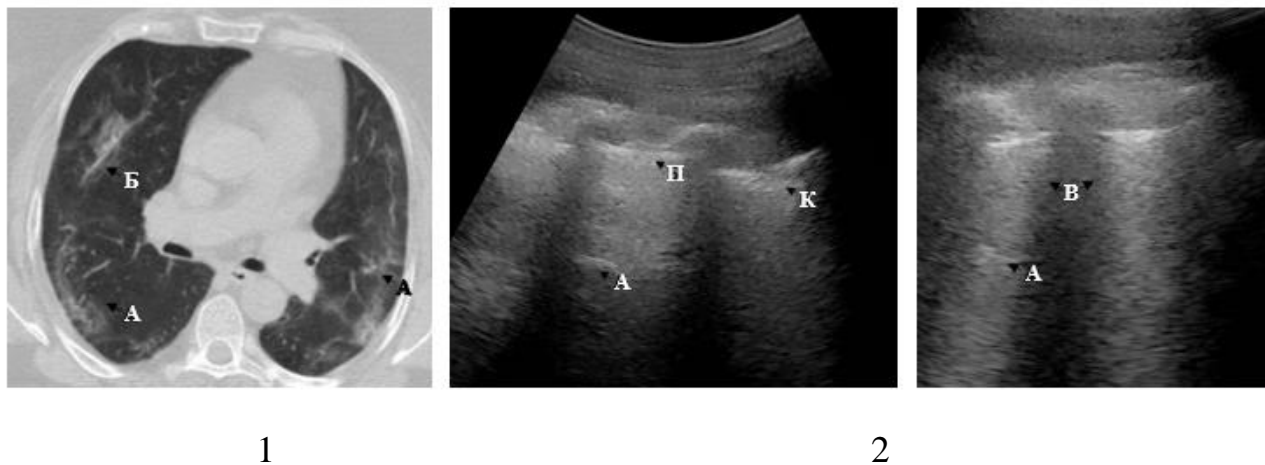


Рис. 5.7. Відповідність КТ- й УЗ-патернів ураження легень у ранньому постгострому періоді COVID-19 у хворого, що переніс тяжкий перебіг гострого періоду хвороби:

1 – КТ-патерн «матового скла», ураження дифузне (А); ділянки ретикулярності (Б);

2 – УЗ-патерн потовщеної та нерівномірної лінії плеври (П), консолідація глибиною до 1 см (К); одиночна А-лінія (А); поодинокі В-лінії (В).

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що у осіб, котрі мали як тяжкий, так і критичний перебіг гострого періоду COVID-19 з ураженням легень, на 40–60-ий день хвороби морфологічного відновлення паренхіми легень усе ще не відбувається, а запальні процеси в інтерстиції продовжують тривати. На основі цього можна вважати доцільним зазначення в діагнозі таких хворих «підгострий період COVID-19» з подальшою оптимізацією ведення хворих: подовженням медичного висновку про тимчасову непрацездатність, продовженням фармакологічного втручання після виписки зі стаціонару із застосуванням як препаратів відновної терапії, так і заходів легеневої реабілітації.

Для поглибленого вивчення функціонального статусу пацієнтів, які перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19 з ураженням легень, нами було проведено субдослідження визначенням дифузійної здатності легень та загальної ємності легень за даними БПГ, до якого увійшло 38 (67,9%) осіб із підгрупи 2_т та 15 (100%) осіб із підгрупи 2_к.

Результати дослідження показали, що у хворих підгрупи 2_т рівень DL_{со} здебільшого відповідав легкому та середньому ступеням порушення, тоді як у підгрупі 2_к – середньому й тяжкому ступеням (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Результати оцінки дифузійної здатності легень та загальної ємності легень у ранньому постгострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		2 _т (n=38)	2 _к (n=15)	
1.	Рівень DL _{со} , % належної величини, Me (25; 75)	84,0 (73,0; 94,0)	45,0 (31,0; 59,0)	<0,05
2.	Розподіл хворих за рівнем DL _{со} , % належної величини, абс. (%):			<0,05
	– >80% (норма)	6 (15,8)	1 (6,7)	
	– 61–80% (легкий ступінь)	19 (50,0)	1 (6,7)	
	– 40–60% (середній ступінь)	11 (28,9)	8 (53,3)	
	– <40% (тяжкий ступінь)	2 (5,3)	5 (33,3)	
3.	Рівень АО, % належної величини, Me (25; 75)	81,0 (69,0; 89,0)	61,5 (47,0; 75,0)	<0,05
4.	Розподіл хворих за рівнем АО, % належної величини, абс. (%):			>0,05
	– > 85 (норма)	14 (36,9)	5 (33,3)	
	– 85–75 (легкий ступінь)	11 (28,9)	1 (6,7)	
	– 74–55 (середній ступінь)	11 (28,9)	7 (46,7)	
	– <54 (тяжкий ступінь)	2 (5,3)	2 (13,3)	

Продовж. табл. 5.6

5.	Рівень ЗЄЛ, % належної величини, Me (25; 75)	84,0 (73,0; 94,0)	64,0 (60,0; 76,0)	<0,05
6.	Розподіл хворих за рівнем ЗЄЛ, % належної величини, абс. (%):			
	– >80% (норма)	22 (57,9)	1 (6,7)	<0,05
	– 75–80% (легкий ступінь)	5 (13,2)	3 (20,0)	
	– 60–74% (середній ступінь)	7 (18,4)	8 (53,3)	
	– <60% (тяжкий ступінь)	4 (10,5)	3 (20,0)	

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Рівень АО у третини обстежених із підгрупи 2_т відповідав нормі, у решти були легкі або помірні зміни показника, значні зміни АО реєструвалися в поодиноких випадках (5,3%). У підгрупі 2_к також у третини обстежених рівень АО відповідав нормі, тоді як у 2/3 осіб АО був суттєво зменшеним – або до середнього, або до важкого ступеня виразності (див. табл. 5.6).

Рівень ЗЄЛ більше ніж у половини пацієнтів із підгрупи 2_т відповідав нормі, тоді як у підгрупі 2_к нормальний показник був лише у одного хворого (див. табл. 5.6).

Для визначення впливу морфологічних змін у легенях хворих в ранньому постгострому періоді COVID-19 на дифузійну здатність легень нами був проведений кореляційний аналіз між бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою та рівнем DL_{со} в цілому по підгрупі 2. Результати показали, що рівень DL_{со} мав достовірну зворотню кореляцію з бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою ($r=-0,69$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена) (рис. 5.8).

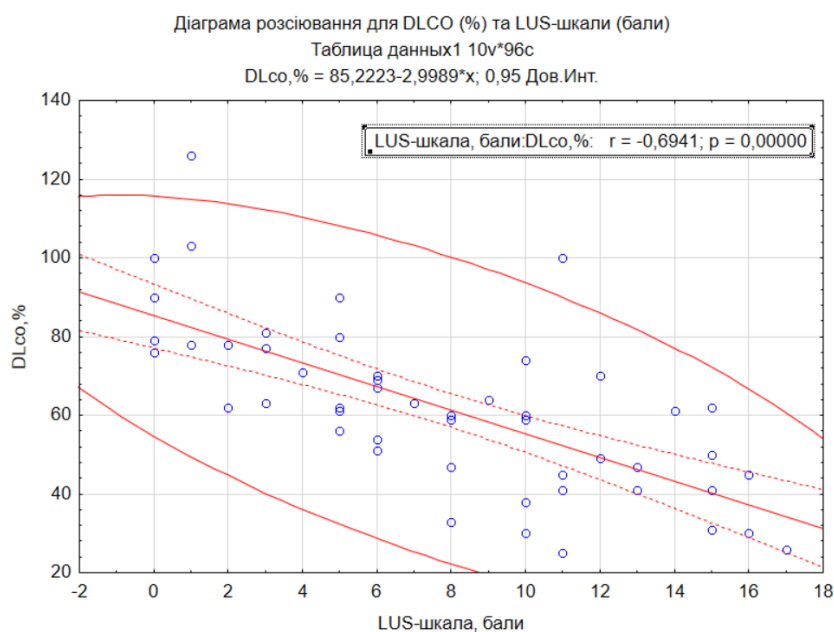


Рис. 5.8. Результати кореляційного аналізу між рівнем DLCO (% належної величини) та показником площі ураження легень за даними УЗД легень (бали за LUS-шкалою) у ранньому постгострому періоді

Для визначення впливу морфологічних змін у легенях в ранньому постгострому періоді COVID-19 на вентиляційну функцію легень усім хворим була проведена комп'ютерна спірометрія. Результати дослідження показали, що у підгрупі 2_т більше як у 70% хворих рівень ЖЄЛ відповідав або нормі, або умовній нормі; приблизно кожен четвертий мав помірне зниження показника, і лише в поодиноких випадках відбулося значне або різке зниження рівня ЖЄЛ. У підгрупі 2_к лише 20% пацієнтів мали нормальний або умовно нормальний рівень ЖЄЛ, ще 20% осіб мали помірні порушення показника, а 60% хворих мали або значні (частіше), або різкі зміни ЖЄЛ (табл. 5.7).

Рівень ОФВ₁ більш як у 85% пацієнтів підгрупи 2_т відповідав нормі або умовній нормі; помірні зниження показника, що свідчили про наявність бронхообструктивних змін, були виявлені приблизно у кожного десятого обстеженого; значні зміни – лише у 1 пацієнта; осіб із різкими змінами ОФВ₁ виявлено не було. У підгрупі 2_к рівень спірометричного показника ОФВ₁ відповідав нормі або умовній нормі у 40% осіб, а був помірно чи значно зниженим у 60% осіб (див. табл. 5.7).

**Оцінка вентиляційної функції легень у хворих у ранньому постгострому
періоді COVID-19**

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		2 _т (n=56)	2 _к (n=15)	
1.	Рівень ЖЄЛ, % належної величини, Me (25; 75)	97,0 (83,0; 112,5)	66,5 (58,0; 83,0)	<0,01
2.	Розподіл хворих за рівнем ЖЄЛ, % належної величини, абс. (%):			<0,01
	– > 90 (норма)	33 (58,9)	2 (13,3)	
	– 90–85 (умовна норма)	7 (12,5)	1 (6,7)	
	– 84–70 (помірні зміни)	13 (23,2)	3 (20,0)	
	– 69–50 (значні зміни)	1 (1,8)	8 (53,3)	
	– <50 (різкі зміни)	2 (3,6)	1 (6,7)	
3.	Рівень ОФВ ₁ , % належної величини, Me (25; 75)	96,0 (82,0; 108,0)	71,0 (58,0; 91,0)	<0,05
4.	Розподіл хворих за рівнем ОФВ ₁ , % належної величини, абс. (%):			<0,05
	– > 85 (норма)	40 (71,4)	5 (33,3)	
	– 85–75 (умовна норма)	8 (14,3)	1 (6,7)	
	– 74–55 (помірні зміни)	7 (12,5)	7 (46,7)	
	– 54–35 (значні зміни)	1 (1,8)	2 (13,3)	
5.	Розподіл хворих за співвідношенням ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, абс. (%):			>0,05
	– < 0,7 (обструктивні зміни)	4 (7,1)	1 (6,7)	
	– 0,7–0,9 (норма/змішані зміни)	44 (78,6)	9 (60,0)	
	– > 0,9 (рестриктивні зміни)	8 (14,3)	5 (33,3)	

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Зниження співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ підтвердило наявність ізольованого бронхообструктивного синдрому у 4 осіб підгрупи 2_T і у 1 особи підгрупи 2_K ; у решти хворих нами були діагностовані або ізольовані рестриктивні вентиляційні порушення, або змішані вентиляційні порушення (див. табл. 5.7), що відповідало характеру ураження легень у хворих, які перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19. Індивідуальний аналіз показав, що якщо у хворих підгрупи 2_T нормальний рівень співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ (0,7–0,9) відображав відсутність вентиляційних порушень, то у хворих підгрупи 2_K такий рівень показника відображав наявність змішаних вентиляційних порушень, для яких характерне зниження як рівня $ОФВ_1$, так і рівня $ФЖЄЛ$.

Для визначення впливу морфологічних змін у легенях хворих в підгострому періоді COVID-19 на рестриктивну функцію легень нами був проведений кореляційний аналіз між бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою та рівнем ЖЄЛ в цілому по підгрупі 2. Результати показали, що рівень показника ЖЄЛ мав достовірну зворотню кореляцію з бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою ($r=-0,57$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена) (рис. 5.9).

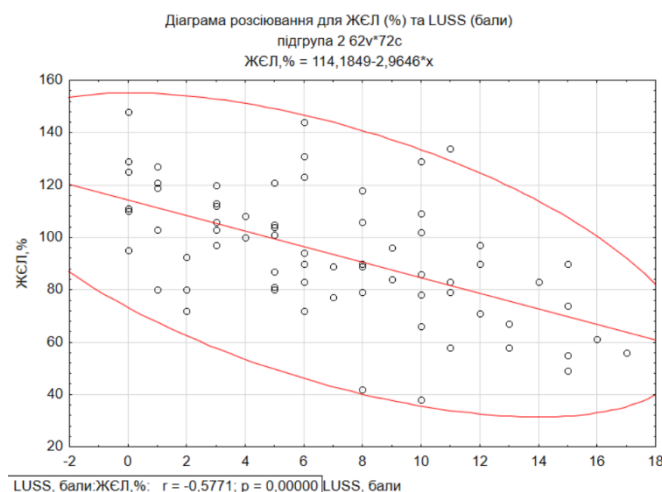


Рис. 5.9. Результати кореляційного аналізу між рівнем ЖЄЛ (% належної величини) та бальною оцінкою ураження легень за даними УЗД (бали за LUS-шкалою)

5.2. Демографічні, клініко-анамнестичні, функціональні та візуалізаційні показники у осіб, що перенесли COVID-19 з ураженням легень, у пізньому постгострому періоді

Для оцінки основних змін у пізньому постгострому періоді COVID-19 після перенесеного важкого або критичного перебігу гострого періоду хвороби з ураженням легень нами були проаналізовані дані 32 симптомних пацієнтів (середній вік – 57,0 (47,5; 64,5) років, чоловіків – 19 (59,4%), жінок – 13 (40,6%)), що склали підгрупу 3. Залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби підгрупи 3 додатково були розподілені на дві підгрупи: до підгрупи 3_т увійшло 22 (68,8%) хворих, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду хвороби (мінімальний рівень SpO₂ у них становив 91 (85; 92)%), а до підгрупи 3_к – 10 (31,2%) хворих, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби (мінімальний рівень SpO₂ у них становив 71 (63; 80)%; *p* між підгрупами <0,05). Хворі з тяжким перебігом хвороби лікувалися лише в терапевтичному відділенні лікувального закладу, а хворі з критичним перебігом – у терапевтичному та, на певному етапі перебігу хвороби, – у ВАІТ. Підгрупи 3_т й 3_к були співставні за віком і статтю (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Демографічні показники хворих підгрупи 3

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		3 _т (n=22)	3 _к (n=10)	
1.	Вік, роки, Me (25;75%)	57,0 (50,0; 61,0)	54,5 (44,0; 65,0)	>0,05
2.	Розподіл хворих за статтю, абс. (%):			
	– чоловіки	12 (54,5)	7 (70,0)	>0,05
	– жінки	10 (45,5)	3 (30,0)	

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Пацієнти були госпіталізовані переважно наприкінці 1-го або протягом 2-го тижня від появи перших симптомів хвороби (в середньому на 8,5 (5,0; 11,0) день хвороби у підгрупі 3_т та на 8,0 (5,0; 11,0) день хвороби у підгрупі 3_к). Майже всі (крім 5 (22,7%) осіб із підгрупи 3_т та 2 (20,0%) осіб із підгрупи 3_к) на амбулаторному етапі спостереження отримували медикаментозне лікування.

Встановлено, що майже у кожного пацієнта під час візиту спостерігалися клінічні симптоми (табл. 5.9). У підгрупі 3_т більше половини осіб скаржилися на задишку, переважною ж скаргою була загальна слабкість (здебільшого легкого ступеня виразності), тоді як у підгрупі 3_к майже всі пацієнти мали задишку і лише половина хворих – загальну слабкість.

Серед інших скарг достовірної різниці виявлено не було, кашель зустрічався однаково часто в обох підгрупах, але хворі підгрупи 3_к частіше скаржилися на дискомфорт у грудній клітці.

Таблиця 5.9

Характеристика скарг хворих у пізньому постгострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		3 _т (n=22)	3 _к (n=10)	
1.	Температура тіла, °C, Me (25; 75)	36,5 (36,4; 36,6)	36,6 (36,5; 36,7)	>0,05
2.	Наявність задишки, абс. (%)	13 (59,1)	9 (90,0)	<0,05
3.	Виразність задишки, бали, Me (25; 75)	1,0 (0,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	>0,05
4.	Розподіл хворих за ступенем виразності задишки, бали за mMRC, абс. (%):			
	– 1 бал	3 (23,1)	3 (33,3)	>0,05
	– 2 бали	8 (61,5)	5 (55,6)	
	– 3 бали	2 (15,4)	1 (11,1)	

Продовж. табл. 5.9

5.	Наявність кашлю, абс. (%)	12 (54,5)	5 (50,0)	>0,05
6.	Розподіл хворих за характером кашлю, абс. (%):			
	– сухий	9 (75,0)	5 (100)	<0,05
	– вологий	3 (25,0)	0	
7.	Наявність загальної слабкості, абс. (%)	17 (77,3)	5 (50,0)	>0,05
8.	Розподіл хворих за виразністю загальної слабкості, абс. (%):			
	– незначна	11 (64,7)	2 (40,0)	<0,05
	– помірна	5 (29,4)	0	
	– виражена	1 (5,9)	3 (60,0)	

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Попри наявність скарг у обстежених пацієнтів, їхній об'єктивний статус загалом був задовільним (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Характеристика показників об'єктивного статусу хворих
у пізньому постгострому періоді COVID-19**

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		З _т (n=22)	З _к (n=10)	
1.	Рівень SpO ₂ ,%, Me (25; 75)	98 (97; 99)	97 (95; 98)	>0,05
2.	Розподіл хворих за характером дихання (дані аускультативні), абс. (%):			
	– везикулярне дихання	16 (72,7)	5 (50,0)	>0,05
	– ослаблене дихання	6 (27,3)	5 (50,0)	

Продовж. табл. 5.10

3.	Наявність сухих хрипів за даними аускультації, абс. (%)	3 (13,6)	0	>0,05
4.	ІМТ, кг/м ² , Ме (25; 75)	29,6 (27,8; 31,6)	25,8 (24,6; 26,8)	<0,05
5.	Розподіл хворих за ІМТ, кг/м ² , абс. (%): – нормальна вага – надлишкова вага – І ступінь ожиріння	1 (4,5) 11 (50,0) 10 (25,5)	4 (40,0) 6 (60,0) 0	<0,05
6.	Рівень артеріального тиску, мм рт. ст.: – САТ, мм рт.ст. – ДАТ, мм рт.ст.	130 (125; 138) 80 (75; 85)	128 (125; 135) 80 (75; 85)	>0,05
7.	ЧСС, ударів за хвилину, Ме (25; 75)	81 (78; 88)	89 (80; 90)	>0,05

КТ-ОГП в пізньому постгострому періоді була виконана 12 (54,5%) особам із підгрупи З_т (на 125,0 (111,0; 140,0) день хвороби) та 7 (70,0%) особам із підгрупи З_к (на 123,0 (90,0; 160,0) день хвороби) за рекомендацією сімейного лікаря, який спостерігав хворих.

Аналіз результатів КТ-ОГП показав, що у 7 (58,4%) осіб із підгрупи З_т усе ще продовжував візуалізуватися КТ-патерн ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла», причому білатерально, у 4 (20%) осіб візуалізувалися як ділянки «матового скла», так і ділянки консолідації, у 1 (8,3%) пацієнта було виявлено консолідацію легеневої паренхіми без ознак «матового скла», КТ-патерн ретикулярності виявлявся більш як у 65% осіб (табл. 5.11).

КТ-патерни в пізньому постгострому періоді COVID-19, абс (%)

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		З _т (n=12)	З _к (n=7)	
1.	Розподіл хворих за площею ураження легень, абс. (%):			
	– КТ-0	1 (8,3)	0	>0,05
	– КТ-1	7 (58,4)	2 (28,6)	
	– КТ-2	1 (8,3)	3 (42,8)	
	– КТ-3	2 (16,7)	2 (28,6)	
	– КТ-4	1 (8,3)	0	
2.	Розподіл хворих за локалізацією змін:			
	– субплевральна	1 (8,3)	1 (14,3)	>0,05
	– дифузна	11 (91,7)	6 (85,7)	
3.	Наявність консолидації	1 (8,3)	2 (28,6)	>0,05
4.	Наявність ретикулярності	8 (66,7)	4 (57,1)	>0,05
5.	Наявність фіброзу	7 (58,3)	4 (57,1)	>0,05
6.	Розподіл хворих за характером фіброзу:			
	– лінійний	3 (25,0)	2 (28,6)	>0,05
	– масивний	4 (33,3)	2 (28,6)	
7.	Наявність «стільникової легені»	2 (16,7)	0	>0,05
8.	Наявність гідротораксу	1 (8,3)	0	>0,05
9.	Наявність лімфаденопатії	4 (33,3)	1 (14,3)	>0,05
10.	Наявність бронхоектазів	1 (8,3)	2 (28,6)	>0,05

На КТ-ОГП в підгрупі З_т також візуалізувалися ділянки пневмофіброзу (у 7 (58,4%) осіб), причому у 4-х з них – масивний; у 4 (33,3%) випадках була виявлена лімфаденопатія; ще у 2 (16,7%) – ділянки стільникової легені.

При аналізі КТ-досліджень хворих із підгрупи З_к було виявлено, що у 4 (57,1%) осіб продовжував візуалізуватися КТ-патерн «матового скла»

(білатерально), у 2 (28,6%) осіб були виявлені як ділянки «матового скла», так і ділянки консолідації. На відміну від підгрупи З_т, площа залучення легеневої паренхіми в основному відповідала КТ-2 та КТ-3 (див. табл. 5.11).

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що у симптомних осіб, котрі мали як тяжкий, так і критичний перебіг гострого періоду COVID-19 з проявами пневмонії, відновлення паренхіми легень не відбувається й після 90-го дня хвороби, а запальні процеси в інтерстиції продовжують тривати.

За даними УЗД легень, виконаного в пізньому постгострому періоді, у 5 (22,7%) осіб підгрупи З_т вже не було патологічних змін; у 17 (77,3%) осіб були виявлені патологічні зміни, що за бальною оцінкою коливалися від 2 до 12 балів (4,0 (2,0; 8,0)), при цьому одна половина хворих мала легкі інтерстиціальні ураження легень (LUS-шкала 1), а інша – помірні (LUS-шкала 2) (табл. 5.12). Кількість балів за LUS-шкалою у кожного хворого з підгрупи З_т формувалася за рахунок УЗ-патерну консолідації або УЗ-патерну потовщеної чи нерівномірної плеври.

Таблиця 5.12

**Ступінь ураження легень за даними УЗД
у пізньому постгострому періоді COVID-19 у підгрупах хворих**

Показники	Підгрупи		p
	З _т (n=22)	З _к (n=10)	
Розподіл хворих за бальною оцінкою ураження легень згідно з LUS-шкалою, абс. (%):			
– LUS-шкала 0	5 (22,7%)	0	p<0,01
– LUS-шкала 1	8 (36,4%)	2 (20,0)	
– LUS-шкала 2	9 (40,9%)	7 (70,0)	
– LUS-шкала 3	0	1 (10,0)	

У підгрупі 3_k усі обстежені хворі мали патологічні зміни, що за ступенем поширеності відповідали 5–14 балам (9,5 (7,0; 12,0)) (див. табл. 5.12).

Щодо характеру патологічних змін, виявлених за даними УЗД легень, то у більшості осіб підгрупи 3_T продовжували виявляти ознаки запалення інтерстицію: у 10 (17,6%) осіб про це свідчили поодинокі В-лінії; у 6 (11,8%) осіб – мультифокальні, схильні до злиття В-лінії, у 1 (5,9%) особи – зливні В-лінії. Майже у всіх хворих цієї підгрупи (16 (94,1%)) були виявлені поодинокі А-лінії, що свідчили про поступове відновлення аерації.

Ознаки запалення інтерстицію продовжували виявляти у всіх хворих підгрупи 3_k (у 3 (30,0%) осіб на це вказували поодинокі В-лінії, що не зливаються; у 2 (20,0%) осіб – мультифокальні В-лінії, у 1 (10,0%) особи – зливні В-лінії), натомість у всіх пацієнтів вже виявляли й А-лінії, що свідчило про відновлення у всіх них аерації.

Нами було показано, що площа ураження легень за КТ-ОГП тісно корелювала зі ступенем ураження легень за даними УЗД ($r=0,76$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена) (рис.5.10).

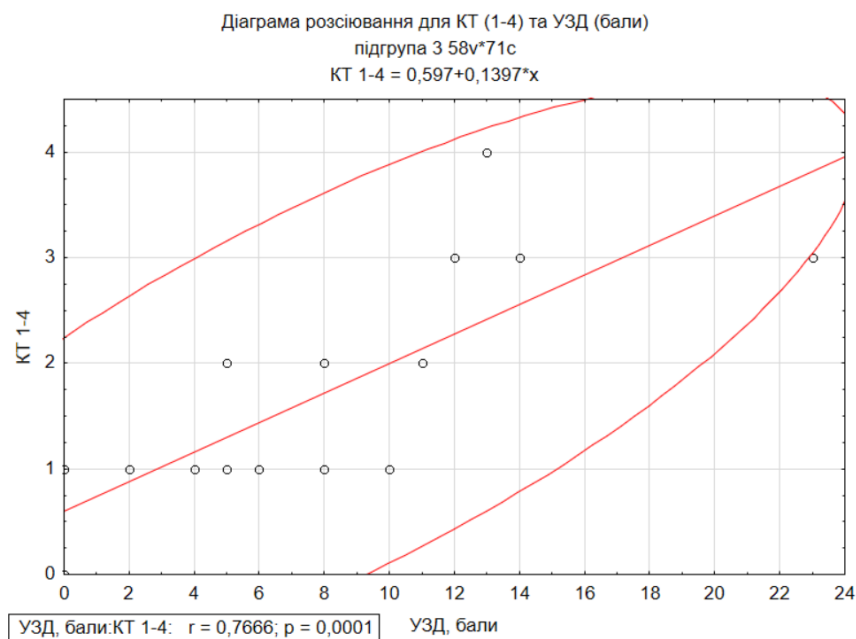


Рис. 5.10. Результати кореляційного аналізу між показниками площі ураження легень за даними КТ-ОГП, представлених у відсотках, та за даними УЗД, представлених у балах за LUS-шкалою

Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у пацієнта з тяжким перебігом COVID-19 з ураженням легень представлений на рис. 5.11.

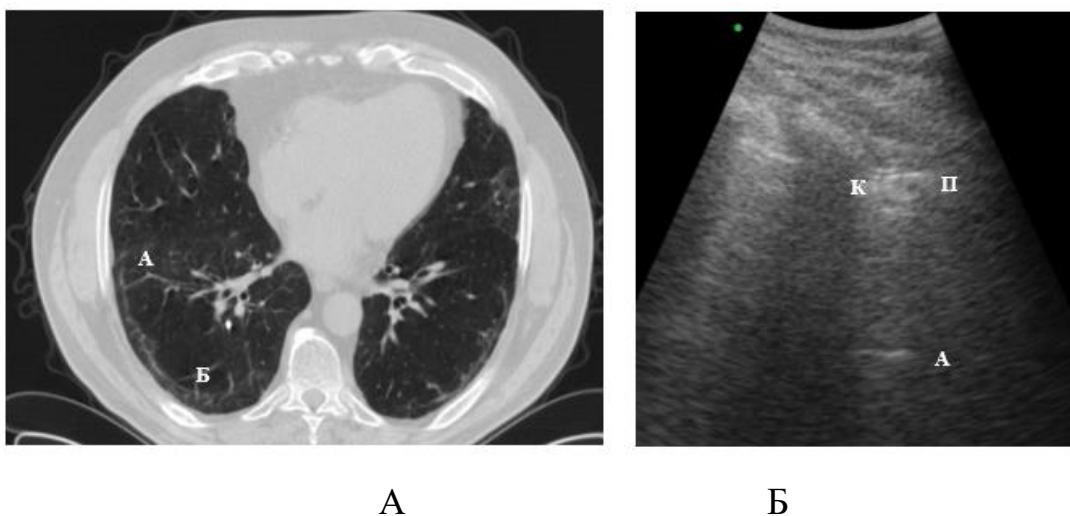


Рис.5.11. Приклад відповідності КТ- й УЗ-патернів у пацієнта на 95-й день хвороби після тяжкого перебігу COVID-19 з ураженням легень:

А – білатерально КТ-патерн м'якого «матового скла» (А); ділянки ретикулярності (Б);

Б – УЗ-патерн нерівномірної лінії плеври (П), консолідація менше 1 см (К); поодинокі А-лінії (А).

Варто зауважити, що в пізньому постгострому періоді можуть наставати й тяжкі ускладнення COVID-19 з ураженням паренхіми легень, які крім візуалізації за допомогою УЗД легень потребують також КТ-контролю. Наступний клінічний випадок демонструє приклад формування у пацієнтки мультикістозної дегенерації легень, яка була діагностована в пізньому постгострому періоді COVID-19.

Клінічний випадок.

Пацієнтка Д., 47 років, звернулася до лікарні зі скаргами на задишку при помірному фізичному навантаженні, кашель з невеликою кількістю в'язкого мокротиння слизового характеру, утруднення при глибокому вдиху. Рівень SpO₂ без кисневої підтримки – 93%. Пацієнтка була госпіталізована.

Із анамнезу хвороби: захворіла на COVID-19 з ураженням легень (ПЛР позитивний) 4,5 місяці тому. Хронічні захворювання, професійні шкідливості, куріння заперечує.

На 16-ий день хвороби була виконана КТ-ОГП (рис. 5.12), на якій з обох боків були виявлені ділянки ущільнення за типом «матового скла» різної інтенсивності із залученням до патологічного процесу близько 80% паренхіми легені. *Заключення:* КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії, вірогідно вірусної етіології, КТ-4, субтотальний об'єм ураження.



Рис. 5.12. КТ-ОГП хворої Д. на 16-ий день хвороби.

Протягом 21 дня приймала протівірусну, антикоагулянтну, антибактеріальну терапію, ГКС, низькопотоківу оксигенотерапію (5–10 л/хв).

Після виписки зі стаціонару знаходилася під наглядом сімейного лікаря. Планово завершила прийом ГКС та антикоагулянту терапію, втім, стан поступово погіршувався – наростала задишка.

Об'єктивно стан середнього ступеня тяжкості, свідомість ясна, шкіра фізіологічного забарвлення. Підшкірна клітковина розвинена слабо. Над легеньми перкуторно – легеневий звук, аускультативно – ослаблене везикулярне дихання, крепітація над нижніми відділами. Рівень SpO₂ без кисневої підтримки – 93–95%. Тони серця приглушені, ритм правильний. АТ – 110/70 мм рт. ст., ЧСС

– 100 уд./хв. Язик чистий, вологий. Живіт звичайної конфігурації, м'який, безболісний. Печінка не збільшена.

Рівень СРП – 87,3 мг/л. Рівень прокальцитоніну – менше 0,1 нг/мл. ВІЛ-інфекція та туберкульоз не підтвержені. Експрес тест на COVID-19 – негативний.

При УЗД легень – ознаки помірних інтерстиціальних змін у нижніх відділах правої легені (поодинокі В-лінії з тенденцією до злиття), лінія плеври переривчаста, одиничні А-лінії, дрібні та великі консолідації; формування повітряної ехобронхограми (рис. 5.13).

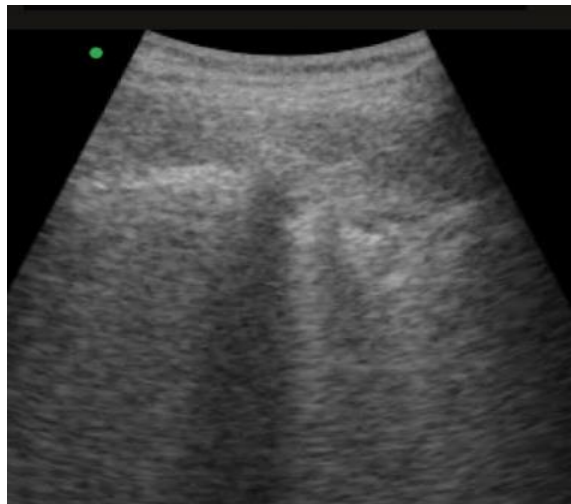


Рис. 5.13. УЗД легень хворої Д. на 149-ий день хвороби.

Виставлений клінічний діагноз: пізній постгострий період COVID-19, постковідний фідроз (?). Призначено лікування: ГКС, антикоагулянти, киснева підтримка за потребою (5 л/хв).

На КТ-ОГП: у паренхімі легень з двох боків – дифузні ділянки ущільнення легеневої паренхіми, дрібні осередки 2–3 мм, численні повітряні порожнини різних розмірів (до 49*38 мм); у верхньому середостінні – поодинокі лімфовузли (до 15*9 мм), нижні паратрахеальні лімфовузли (до 11*9 мм); у порожнині перикарду – смужка рідини (до 9–10 мм) (рис. 5.14).

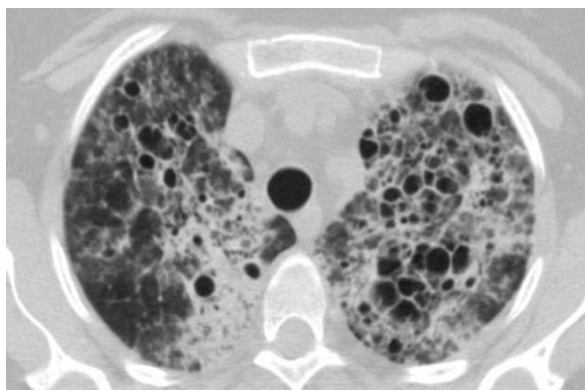


Рис. 5.14. КТ-ОГП хворої Д. на 156-ий день хвороби.

Стан пацієнтки прогресивно погіршувався – посилювалася задишка, відчуття нестачі повітря, з'явився біль у грудній клітині зліва. Пальпаторно в ділянці шиї, у над- та підключичних ділянках – підшкірна емфізема. Рівень SpO_2 на кисневій підтримці – 85%. Над легенями дихання ослаблене, поодинокі вологі хрипи справа. На рентгенограмі ОГП – тотальний пневмоторакс зліва (рис. 5.15). Було виконано дренування лівої плевральної порожнини, після чого задишка зменшилася.



Рис. 5.15. Рентгенографія ОГК хворої Д. на 160-ий день хвороби.

На 167-ий день хвороби пацієнтка померла.

При патологоанатомічному дослідженні легені щільні, з численними порожнинами різного розміру, численні ділянки фіброзу (рис. 5.16). Було зроблено заключення про мультикістозну дегенерацію на тлі COVID-19.



Рис. 5.16. Патоморфологічний матеріал хворої Д.

При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів легень із забарвленням гематоксиліном та еозином – інтраальвеолярний набряк, інтрестиціальний лімфоплазмогістіоцитарний інфільтрат, крововиливи, незначний інтерстиціальний фіброз, повнокрів'я судин, вторинна інфекція – колонії мікроорганізмів та лімфогістіоцитарні інфільтрати з наявністю великої кількості нейтрофілів в альвеолах (рис. 5.17). При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів легень із забарвленням трихромом – ознаки інтерстиційний фіброз.

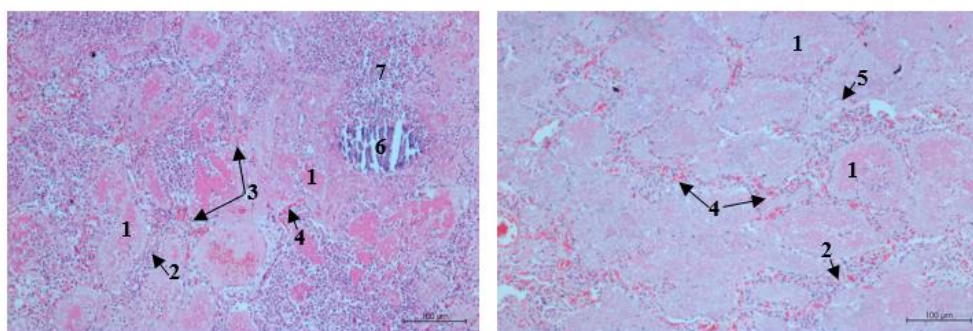


Рис. 5.17. Мікропрепарат легень померлої Д. 47 років. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Примітки:

1. інтраальвеолярний набряк;
2. інтрестиціальний лімфоплазмогістіоцитарний інфільтрат;
3. крововиливи;
4. повнокрів'я судин;
5. незначний інтерстиційний фіброз;
6. колонії мікроорганізмів;
7. лімфогістіоцитарні інфільтрати.

Таким чином, в пізньому постгострому періоді може розвинутися мультикiстозна дегенерація на що вказується і в літературі [140, 141].

З метою поглибленого вивчення функціонального статусу пацієнтів, які перенесли COVID-19 з ураженням легень, нами було проведено субдослідження, до якого увійшло 14 (63,6%) осіб з підгрупи З_т та 10 (100%) осіб з підгрупи З_к, вивчали показники DLco, АО, ЖЄЛ.

Результати дослідження показали, що у 35% хворих з підгрупи З_т рівень DLco відповідав нормі, інші хворі однаково часто мали різні ступені зниження показника. Натомість у підгрупі З_к не було виявлено пацієнтів з нормальним рівнем DLco (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Результати оцінки дифузійної здатності легень та загальної ємності легень у хворих у пізньому постгострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		р
		З _т (n=14)	З _к (n=10)	
1.	DLco, % належної величини, Me (25; 75)	69,0 (36,0; 82,0)	43,5 (33,0; 66,0)	>0,05
2.	Розподіл хворих за рівнем DLco, % належної величини, абс. (%):			>0,05
	– >80% (норма)	5 (35,7)	0	
	– 61–80% (легкий ступінь)	3 (21,4)	4 (40,0)	
	– 40–60% (середній ступінь)	2 (14,3)	2 (20,0)	
	– <40% (тяжкий ступінь)	4 (28,6)	4 (40,0)	
3.	АО, % належної величини, Me (25; 75)	80,5 (70,0; 93,0)	58,5 (53,0; 76,0)	>0,05

4.	Розподіл хворих за рівнем АО, % належної величини, абс. (%): – > 85 (норма) – 85–75 (легкий ступінь) – 74–55 (середній ступінь) – <54 (тяжкий ступінь)	6 (42,9) 2 (14,3) 3 (21,4) 3 (21,4)	1 (10,0) 2 (20,0) 4 (40,0) 3 (30,0)	>0,05
5.	ЗЄЛ, % належної величини, Ме (25; 75)	87,0 (73,0; 95,0)	60,5 (54,0; 82,0)	<0,05
6.	Розподіл хворих за рівнем ЗЄЛ, % належної величини: – >80% (норма) – 75–80% (легкий ступінь) – 60–74% (середній ступінь) – <60% (тяжкий ступінь)	9 (64,4) 1 (7,1) 3 (21,4) 1 (7,1)	3 (30,0) 0 3 (30,0) 4 (40,0)	<0,05

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих;

Практично такі ж зміни відбувалися й стосовно рівня АО (див. табл. 5.13).

Рівень ЗЄЛ у 64,4% хворих підгрупи З_т відповідав нормі, натомість лише у 30% хворих підгрупи З_к він був нормальним (див. табл. 5.13).

Для визначення впливу морфологічних змін у легенях хворих в пізньому постгострому періоді COVID-19 на дифузійну здатність легень нами був проведений кореляційний аналіз між бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою та рівнем DL_{со} в цілому по підгрупі З. Результати показали, що рівень DL_{со} мав достовірну зворотню кореляцію з бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою ($r=-0,83$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена) (рис. 5.18).

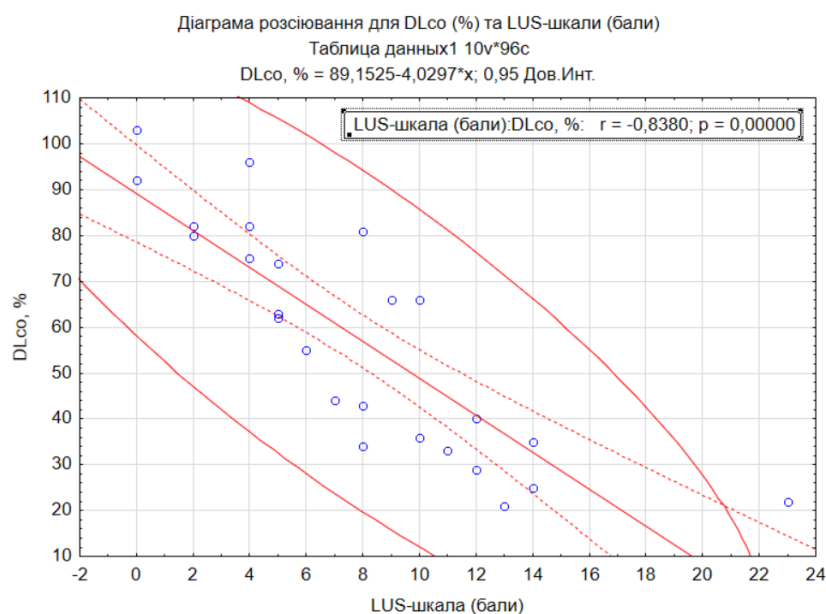


Рис. 5.18. Результати кореляційного аналізу між рівнем DLco (% належної величини) та показником площі ураження легень за даними УЗД легень (бали за LUS-шкалою) у пізньому постгострому періоді

Для визначення впливу морфологічних змін у легенях в пізньому постгострому періоді COVID-19 на вентиляційну функцію легень усім хворим була проведена комп'ютерна спірометрія.

Результати дослідження показали, що в підгрупі З_т більш як у 72% хворих рівень ЖЄЛ відповідав або нормі, або умовній нормі, і лише в поодиноких випадках відбулося зниження рівня показника (табл. 5.14). У підгрупі З_к лише 20% пацієнтів мали нормальний або умовно нормальний рівень ЖЄЛ, ще 40% осіб мали помірні порушення показника, а 40% хворих мали або значні (частіше), або різкі зміни ЖЄЛ (див. табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Результати спірометрії у хворих у пізньому постгострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		З _т (n=22)	З _к (n=10)	
1.	ЖЄЛ, % належної величини: Me (25; 75)	97,0 (80,0; 125,0)	73,5 (62,0; 81,0)	p<0,05

2.	Розподіл хворих за рівнем ЖЄЛ, % належної величини, абс. (%):			
	– > 90 (норма)	14 (63,7)	2 (20,0)	p<0,05
	– 90–85 (умовна норма)	2 (9,1)	0	
	– 84–70 (помірні зміни)	3 (13,6)	4 (40,0)	
	– 69–50 (значні зміни)	3 (13,6)	3 (30,0)	
	– <50 (різкі зміни)	0	1 (10,0)	
3.	ОФВ ₁ , % належної величини: Me (25; 75)	92,0 (74,0; 107,0)	67,0 (62,0; 91,0)	p<0,05
4.	Розподіл хворих за рівнем ОФВ ₁ , % належної величини, абс. (%):			
	– > 85 (норма)	12 (54,5)	4 (40,0)	p<0,05
	– 85–75 (умовна норма)	4 (18,2)	0	
	– 74–55 (помірні зміни)	6 (27,3)	5 (50,0)	
	– 54–35 (значні зміни)	0	0	
	– <35 (різкі зміни)	0	1 (10,0)	
5.	Розподіл хворих за співвідношенням ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, абс. (%):			
	– < 0,7 (обструктивні зміни)	2 (9,1)	2 (20,0)	>0,05
	– 0,7–0,9 (норма)	18 (81,8)	5 (50,0)	
	– > 0,9 (рестриктивні зміни)	2 (9,1)	3 (30,0)	

П р и м і т к а : абс. – абсолютна кількість хворих.

Рівень ОФВ₁ більш як у 70% пацієнтів підгрупи З_т відповідав нормі або умовній нормі; помірні зниження показника, що свідчили про наявність бронхообструктивних змін, були виявлені приблизно у третини пацієнтів; осіб із значними та різкими змінами ОФВ₁ виявлено не було. У підгрупі З_к рівень спірометричного показника ОФВ₁ відповідав нормі у 40% осіб, а був помірно чи різко зниженим у 60% осіб (див. табл. 5.14).

Зниження співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ підтвердило наявність ізольованого бронхообструктивного синдрому у 2 осіб підгрупи З_т і у 2 осіб підгрупи З_к; у решти хворих були діагностовані або ізольовані рестриктивні вентиляційні порушення, або змішані вентиляційні порушення (див. табл. 5.14), що відповідало характеру ураження в гострий період COVID-19. Індивідуальний аналіз показав, що якщо у хворих підгрупи З_т нормальний рівень співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ (0,7–0,9), як і у ранньому постгострому періоді, відображав відсутність вентиляційних порушень, то у хворих підгрупи З_к такий рівень показника відображав наявність змішаних вентиляційних порушень.

Також було показано, що рівень ЖЄЛ, як один з показників рестриктивних змін, статистично достовірно корелював зі ступенем ураження легень за даними УЗД ($r=-0,69$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена) (рис. 5.19).

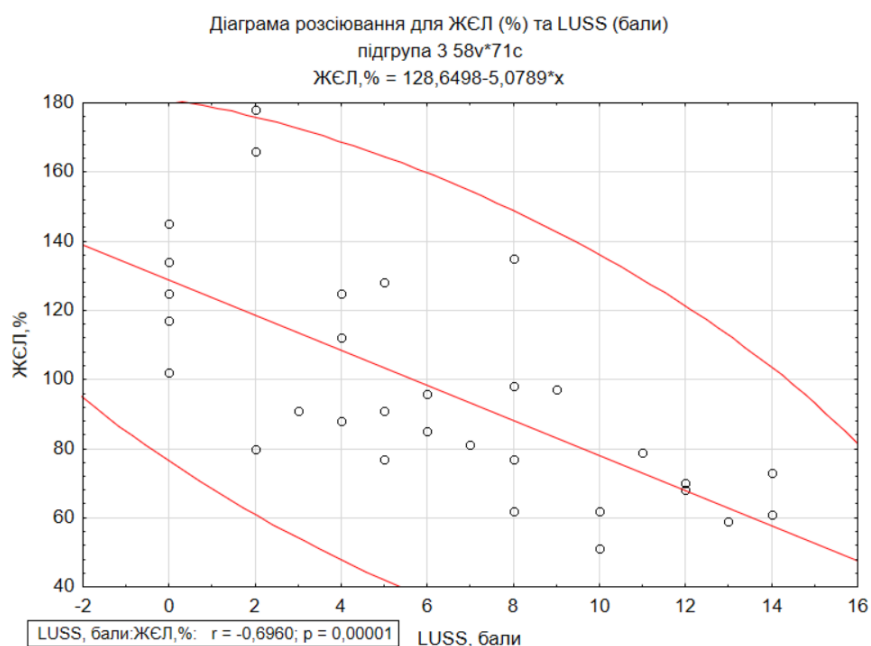


Рис. 5.19. Результати кореляційного аналізу між рівнем ЖЄЛ (% належн. величини) та бальною оцінкою за LUS-шкалою

5.3. Демографічні, клініко-анамнестичні, функціональні та візуалізаційні показники у осіб, що перенесли COVID-19 з ураженням легень, у пацієнтів при довготривалому перебігу хвороби

Для оцінки основних змін у постгострому періоді COVID-19 були проаналізовані показники 22 симптомних пацієнтів, так званих «далекобійників», які, не дивлячись на тривалий період часу, що пройшов від появи перших симптомів захворювання, усе ще почували себе незадовільно. Ці пацієнти склали підгрупу 4 (середній вік – 56,0 (44,0; 65,0) років, чоловіків – 12 (54,5%)): до підгрупи 4_т увійшло 14 (63,6%) хворих, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду хвороби (мали мінімальний рівень SpO₂ – 82 (74; 90)%; лікувалися лише в терапевтичному відділенні лікувального закладу); до підгрупи 4_к – 8 (36,4%) хворих, що перенесли критичний перебіг гострого періоду хвороби (мали мінімальний рівень SpO₂ – 72 (55; 81)% (р між підгрупами <0,05), лікувалися в терапевтичному та, на певному етапі перебігу хвороби, – у ВАІТ) (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Демографічні показники хворих підгрупи 4

№ з/п	Показник	Підгрупи		р
		4 _т (n=14)	4 _к (n=8)	
1.	Вік, роки Me (25;75%)	57,5 (50,0; 65,0)	44,0 (35,5; 64,5)	=0,05
2.	Розподіл хворих за статтю, абс. (%):			
	– чоловіки	5 (35,7)	7 (87,5)	<0,05
	– жінки	9 (64,3)	1 (12,5)	

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Результати аналізу показали, що майже всі пацієнти мали клінічні симптоми – задишку різного ступеня виразності, сухий кашель, загальну слабкість (табл. 5.16).

Характеристика скарг хворих з довготривалим перебігом COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		4 _т (n=14)	4 _к (n=8)	
1.	Температура тіла, °С, Me (25; 75)	36,5 (36,3; 36,6)	36,5 (36,4; 36,6)	>0,05
2.	Наявність задишки, абс. (%)	14 (100)	8 (100,0)	>0,05
3.	Виразність задишки, бали, Me (25; 75)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	>0,05
4.	Розподіл хворих за ступенем виразності задишки, бали за mMRC, абс. (%): – 1 бал – 2 бали – 3 бали	8 (57,1) 4 (28,6) 2 (14,3) 0	5 (62,5) 2 (25,0) 0 1 (12,5)	>0,05
5.	Наявність сухого кашлю, абс. (%)	4 (28,6)	3 (37,5)	>0,05
6.	Наявність загальної слабкості, абс. (%)	10 (71,4)	5 (62,5)	>0,05
7.	Розподіл хворих за виразністю загальної слабкості, абс. (%): – незначна – помірна – виражена	8 (80,0) 2 (20,0) 0	2 (40,0) 2 (40,0) 1 (20,0)	>0,05

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Дані об'єктивного статусу в цілому по групі були без суттєвих особливостей (табл. 5.17).

**Характеристика показників об'єктивного статусу хворих
з довготривалим перебігом COVID-19**

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		4 _т (n=14)	4 _к (n=8)	
1.	Рівень SpO ₂ ,%, Me (25; 75)	98 (97; 99)	96 (93; 99)	>0,05
2.	Розподіл хворих за характером дихання (дані аускультації), абс. (%):			
	– везикулярне дихання	13 (92,9)	5 (62,5)	>0,05
	– ослаблене дихання	1 (7,1)	3 (37,5)	
3.	Наявність аускультативних феноменів, абс. (%):			
	– сухі хрипи	1 (7,1)	0	>0,05
	– «тріскіт целофану»	0	1 (12,5)	
4.	ІМТ, кг/м ² , Me (25; 75)	29,7 (25,9; 32,0)	27,7 (25,2; 32,0)	>0,05
5.	Розподіл хворих за ІМТ, кг/м ² , абс. (%):			
	– нормальна вага	2 (14,3)	2 (25,0)	>0,05
	– надлишкова вага	6 (42,8)	3 (37,5)	
	– I ступінь ожиріння	4 (28,6)	2 (25,0)	
	– II ступінь ожиріння	2 (14,3)	0	
	– III ступінь ожиріння	0	1 (12,5)	

Продовж. табл. 5.17

6.	Рівень артеріального тиску, мм рт.ст.:			
	– САТ, мм рт.ст.	132 (120; 145)	125 (118; 143)	>0,05
	– ДАТ, мм рт.ст.	80 (80; 80)	78 (70; 90)	
7.	ЧСС, ударів за хвилину	79 (72; 85)	92 (86; 100)	<0,05

12 (85,7%) особам із підгрупи 4_т та 8 (100%) особам із підгрупи 4_к за рекомендацією сімейного лікаря, що спостерігав хворих, була виконана КТ-ОГП.

Аналіз результатів КТ-ОГП показав, що у 8 (66,7%) осіб підгрупи 4_т усе ще білатерально виявлявся КТ-патерн ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла», втім переважали фібротичні та ретикулярні ураження легень (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

**КТ-патерни у пацієнтів з довготривалим
COVID-19, абс. (%)**

№ з/п	Патерни	Підгрупи		p
		4 _т (n=12)	4 _к (n=8)	
1.	Розподіл хворих за площею ураження легень (лише за ознакою «матове скло»:			
	– КТ-0	4 (33,4)	1 (12,5)	=0,08
	– КТ-1	6 (50,0)	2 (25,0)	
	– КТ-2	1 (8,3)	3 (37,5)	
	– КТ-3	1 (8,3)	2 (25,0)	

2.	Розподіл хворих за локалізацією змін у легенях: – субплевральна – дифузна	3 (37,5) 5 (62,5)	0 7 (100)	>0,05
3.	Наявність консолидації	0	1 (12,5)	>0,05
4.	Наявність ретикулярності	7 (58,3)	4 (50,0)	>0,05
5.	Наявність фіброзу	11 (91,7)	6 (75,0)	>0,05
6.	Розподіл хворих за характером фіброзу: – лінійний – масивний	9 (81,8) 2 (18,2)	3 (50,0) 3 (50,0)	>0,05
7.	Наявність «стільникової легені»	1 (8,3)	1 (12,5)	>0,05
8.	Наявність лімфаденопатії	2 (16,7)	1 (12,5)	>0,05
9.	Наявність бронхоектазів	1 (8,3)	2 (25,0)	>0,05

У 6 (75,0%) осіб підгрупи 4_к також білатерально продовжував візуалізуватися КТ-патерн ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла», у 1 (12,5%) особи візуалізувалися лише ділянки консолидації. На відміну від осіб з тяжким перебігом, площа залучення легеневої паренхіми в основному відповідала КТ-2 (див. табл. 5.18).

Нижче наводимо клінічний випадок розвитку легеневого фіброзу у хворого з довготривалим перебігом COVID-19 із особливостями прижиттєвої візуалізації цих змін та посмертним морфологічним підтвердженням.

Клінічний випадок.

Пацієнт О., 71 року, звернувся до лікарні зі скаргами на виражену задишку при незначному фізичному навантаженні, виражену загальну слабкість, малопродуктивний кашель, підвищення температури тіла до 37,2°C, дискомфорт у грудній клітці. Був госпіталізований.

Із анамнезу хвороби: близько 8 місяців тому захворів на коронавірусну хворобу (COVID-19) (діагноз підтверджений ПЛР-тестом), мав тяжкий перебіг гострого періоду з ураженням легень. Діагноз був підтверджений КТ-ОГП. Лікувався стаціонарно. Після виписки зі стаціонару спостерігався сімейним лікарем, тривало приймав медикаментозну терапію (ГКС, антикоагулянти), втім стан поступово погіршувався.

Близько місяця тому задишка й кашель посилювалися, підвищилася температура тіла, рівень SpO₂ знизився до 88%.

Із анамнезу життя: тривало хворіє на ІХС, гіпертонічну хворобу, регулярно приймає медикаментозне лікування. Не курить, 20 років тому працював на будівництві, регулярно проходив медичні огляди.

Об'єктивно: стан тяжкий, шкіра фізіологічного кольору. Над легенями – жорстке дихання. Тони серця приглушені, ритм правильний. ЧДР – 26 за хвилину, ЧСС=105 уд./хв, АТ – 145/95 мм рт. ст., SpO₂ без кисневої підтримки – 88%.

У загальному аналізі крові: рівень лейкоцитів – 8,0 Г/л, ШОЕ – 40 мм/год.

Рівень СРП – 85 мг/л (референтне значення – до 5 мг/л).

ПЛР – COVID-19-негативний.

На КТ-ОГП: з обох боків – ділянки «матового скла» із залученням до патологічного процесу близько 50% паренхіми; заключення: КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії (КТ-2), ділянки лінійного фіброзу, «сотова легеня» (рис. 5.20).



Рис. 5.20. КТ-ОГП хворого О. на 238-ий день хвороби.

Призначена медикаментозна терапія згідно з чинним на той момент протоколом (ГКС, антикоагулянти, лікарські засоби симптоматичної дії), а також киснева терапія (потік кисню – 5–10 л/хв). Втім, стан хворого погіршувався.

Через 5 діб пацієнт О. помер.

При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів легень із забарвленням гематоксиліном та еозином були виявлені зміни, як показано на рис. 5.21.

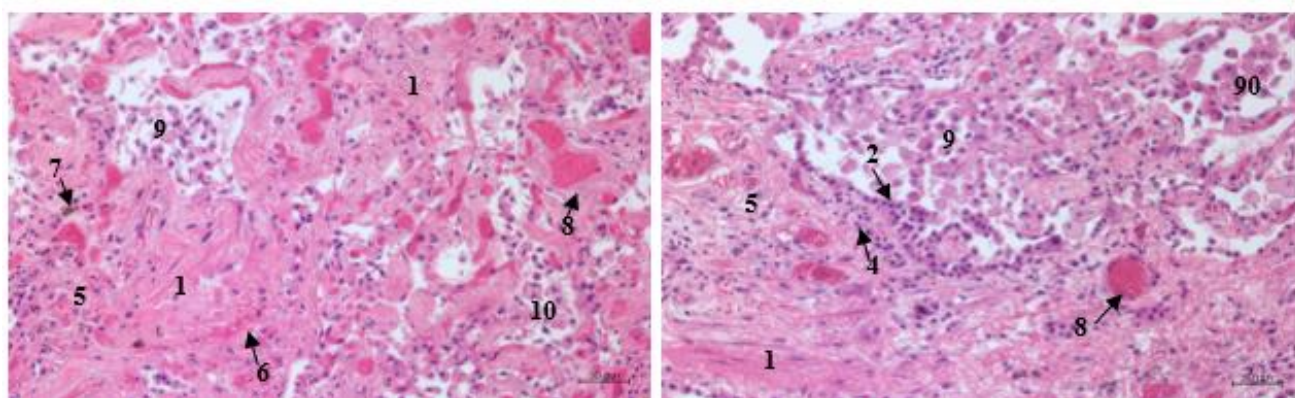


Рис. 5.21. Мікропрепарат легень померлого О., 71 року, на 282-ий день хвороби. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

П р и м і т к и :

1. інтерстиціальний фіброз;
2. пошкодження альвеолярного епітелію;
3. регенерація альвеолярного епітелію;
4. інтерстиціальне хронічне запалення;
5. неоваскуляризація;
6. петехіальні крововиливи;
7. гемосидероз;
8. повнокрів'я судин;
9. скупчення альвеолярних макрофагів.

Були виявлені наступні гістопатологічні зміни: інтерстиціальний фіброз, пошкодження альвеолярного епітелію, ділянки регенерації, інтерстиціальне хронічне запалення (лімфоцитарний інфільтрат), неоваскуляризація, петехіальні

крововиливи, ділянки регенерації епітелію респіраторного типу. У неушкодженій ділянці легені та в ділянках фіброзу – гемосидероз, виражене повнокрів'я. В ушкоджених альвеолярних просторах – скупчення альвеолярних макрофагів (див рис. 5.27).

При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів легень із забарвленням трихромом виявлений фіброз, неоваскуляризація (рис. 5.22).

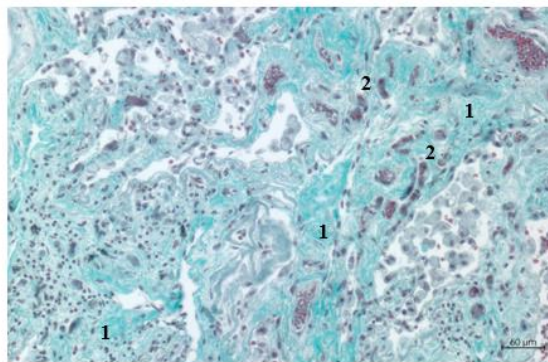


Рис. 5.22. Мікропрепарат легень померлого О., 71 року, на 282-ий день хвороби. Забарвлення трихромом.

П р и м і т к и :

1. фіброз;
2. неоваскуляризація.

При імуногістохімічному дослідженні виявлено яскраву експресію фібронектину (+++) в гіалінових мембранах, помірну (++) – у молодій сполучній тканині та навколо судин; внутрішньоцитоплазматична реакція (++) в інтраальвеолярних макрофагах; експресія (+++) в ядрах альвеолоцитів (рис. 5.23).

Таким чином, у постгострому періоді COVID-19 у деяких пацієнтів може відбуватися формування легеневого фіброзу, що обґрунтовує необхідність динамічного спостереження хворих, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби, але тривало не відновлюються.

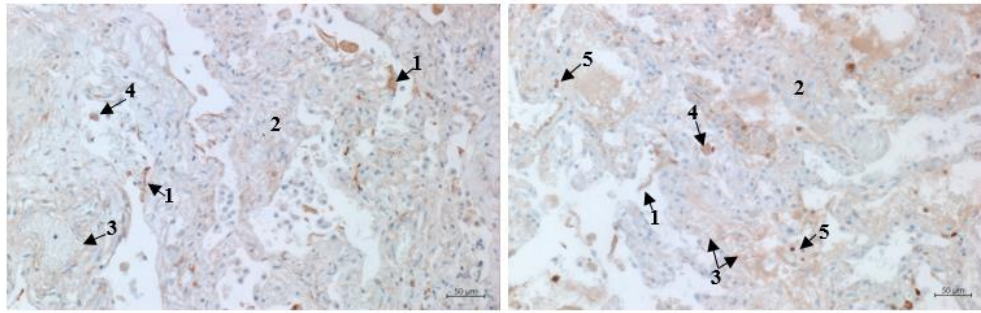


Рис. 5.23. Мікропрепарат легень померлого О., 71 року, 282-ий день хвороби. Імуногістохімічне дослідження із застосуванням фібронектину.

П р и м і т к и :

1. експресія фібронектину (+++) у гіалінових мембранах;
2. експресія фібронектину (++) у молодій сполучній тканині;
3. експресія фібронектину (++) навколо судин;
4. експресія фібронектину (++) в інтраальвеолярних макрофагах;
5. експресія фібронектину (+++) в ядрах альвеолоцитів.

За даними УЗД легень, у пацієнтів-«далекобійників» підгрупи 4_т були виявлені зміни, що за бальною оцінкою відповідали 4–8 балам (LUS-шкала 1,2); у пацієнтів-«далекобійників» підгрупи 4_к вони відповідали 6–17 балам (LUS-шкала 1–3) (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

**Ступінь ураження легень за даними УЗД
при довготривалому перебігу COVID-19 у підгрупах хворих**

Показники	Підгрупи		p
	4 _т (n=14)	4 _к (n=8)	
Розподіл хворих за бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою, абс. (%):			
– LUS-шкала 1	9 (64,3%)	1 (12,5)	p<0,05
– LUS-шкала 2	5 (35,7%)	5 (62,5)	
– LUS-шкала 3	0	2 (25,0)	

Щодо характеру патологічних змін за даними УЗД легень, у всіх хворих підгруп 4_т і 4_к спостерігалися залишкові зміни ураження легень (ділянки консолідації, нерівномірної та потовщеної плеври), втім у 4 (28,6%) осіб підгрупи 4_т та у 4 (50,0%) осіб підгрупи 4_к були виявлені ще й ознаки запалення інтерстицію (В-лінії).

Слід зазначити, що площа ураження легень за даними КТ-ОГП та ступінь ураження легень за даними УЗД у осіб з довготривалим перебігом COVID-19 не корелювали.

Рівень DL_{со} майже у 40% хворих підгрупи 4_т відповідав нормі, інші мали переважно легкий або середній ступінь зниження показника; у підгрупі 4_к був лише один пацієнт з нормальним рівнем показника, інші ж мали переважно або легкі, або помірні порушення (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Результати оцінки дифузійної здатності легень та загальної ємності легень у хворих з довготривалим перебігом COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		4 _т (n=14)	4 _к (n=8)	
1.	DL _{со} , % належної величини, Me (25; 75)	85,0 (49,0; 86,0)	55,0 (44,0; 74,0)	<0,05
2.	Розподіл хворих за рівнем DL _{со} , % належної величини, абс. (%):			<0,05
	– >80% (норма)	5 (35,7)	1 (12,5)	
	– 61–80% (легкий ступінь)	5 (35,7)	2 (25,0)	
	– 40–60% (середній ступінь)	3 (21,5)	4 (50,0)	
	– <40% (тяжкий ступінь)	1 (7,1)	1 (12,5)	
3.	АО, % належної величини: Me (25; 75)	76,0 (64,0; 90,0)	63,0 (49,0; 83,0)	>0,05

4.	Розподіл хворих за рівнем АО, % належної величини, абс. (%): – > 85 (норма) – 85–75 (легкий ступінь) – 74–55 (середній ступінь) – <54 (тяжкий ступінь)	5 (35,7) 3 (21,5) 5 (35,7) 1 (7,1)	1 (12,5) 2 (25,0) 3 (37,5) 2 (25,0)	>0,05
5.	ЗЄЛ, % належної величини, Ме (25; 75)	90,0 (80,0; 103,0)	68,0 (65,0; 84,0)	<0,05
6.	Розподіл хворих за рівнем ЗЄЛ, % належної величини, абс. (%): – >80% (норма) – 75–80% (легкий ступінь) – 60–74% (середній ступінь) – <60% (тяжкий ступінь)	9 (64,3) 3 (21,5) 1 (7,1) 1 (7,1)	2 (25,0) 2 (25,0) 3 (37,5) 1 (12,5)	<0,05

П р и м і т к а . абс. – абсолютна кількість хворих.

Подібний розподіл хворих був і стосовно рівня АО (див. табл. 5.19).

Рівень ЗЄЛ відповідав нормі більш як у половини хворих підгрупи 4_т і лише у чверті пацієнтів підгрупи 4_к (див. табл. 5.19).

Рівень DL_{со} (% належної величини) у хворих з довготривалим перебігом COVID-19 мав достовірну зворотній кореляційним зв'язок з бальною оцінкою ураження легень за LUS-шкалою (бали за LUS-шкалою) ($r=-0,77$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена) (рис. 5.24).

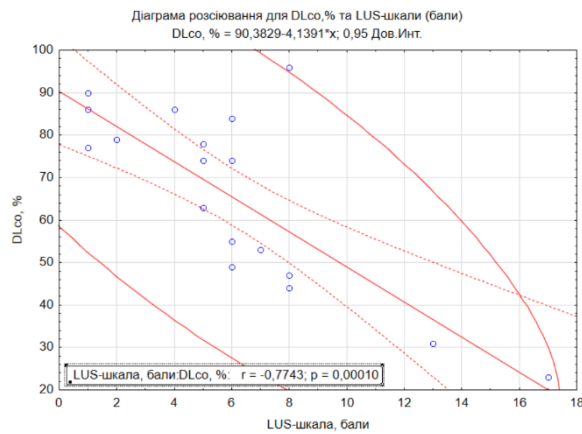


Рис. 5.24. Результати кореляційного аналізу між рівнем DLco (% належної величини) та показником площі ураження легень за даними УЗД легень (бали за LUS-шкалою) у пацієнтів з довготривалим перебігом COVID-19

Комп'ютерна спірометрія була виконана всім хворим із підгрупи 4_т (14 (100%)) та 7 (87,5%) хворим підгрупи 4_к.

Результати дослідження показали, що понад 60% хворих підгрупи 4_т мали рівень ЖЄЛ, що відповідав або нормі, або умовній нормі; переважна більшість осіб підгрупи 4_к мали знижені рівні показника (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

Результати спірометрії у хворих з довготривалим перебігом COVID-19

№ з/п	Показники	Підгрупи		p
		4 _т (n=14)	4 _к (n=7)	
1.	ЖЄЛ, % належної величини: Me (25; 75)	97,0 (80,0; 125,0)	71,0 (57,0; 106,0)	<0,05
2.	Розподіл хворих за рівнем ЖЄЛ, % належної величини, абс. (%):			
	– > 90 (норма)	7 (50,0)	2 (28,6)	<0,05
	– 90–85 (умовна норма)	2 (14,3)	0	
	– 84–70 (помірні зміни)	4 (28,6)	2 (28,6)	
	– 69–50 (значні зміни)	1 (7,1)	2 (28,6)	
	– <50 (різкі зміни)	0	1 (14,2)	

3.	ОФВ ₁ , % належної величини, Me (25; 75)	98,0 (88,0; 116,0)	72,0 (64,0; 111,0)	<0,05
4.	Розподіл хворих за рівнем ОФВ ₁ , % належної величини, абс. (%): – > 85 (норма) – 85–75 (умовна норма) – 74–55 (помірні зміни) – 54–35 (значні зміни)	11 (78,6) 2 (14,3) 1 (7,1) 0	2 (28,6) 1 (14,2) 3 (43,0) 1 (14,2)	<0,05
5.	Розподіл хворих за співвідношенням ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, абс. (%): – 0,7–0,9 (норма) – > 0,9 (рестриктивні зміни)	12 (85,7) 2 (14,3)	5 (71,4) 2 (28,6)	>0,05

П р и м і т к а : абс. – абсолютна кількість хворих.

Майже всі хворі підгрупи 4_т мали нормальний рівень ОФВ₁, тоді як 2/3 осіб підгрупи 4_к мали знижені рівні показника (див. табл. 5.20).

У більшості осіб як підгрупи 4_т, так і підгрупи 4_к рівень співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ коливався в межах 0,7–0,9, втім якщо у осіб підгрупи 4_т це відображало нормальну вентиляційну функцію легень, то у осіб підгрупи 4_к – рівномірне зниження як обструктивних, так і рестриктивних показників (див. табл. 5.20).

Рівень ЖЄЛ статистично достовірно корелював зі ступенем ураження легень за даними УЗД ($r=-0,51$ ($p<0,05$) за ранговою кореляцією Спірмена) (рис. 5.25).

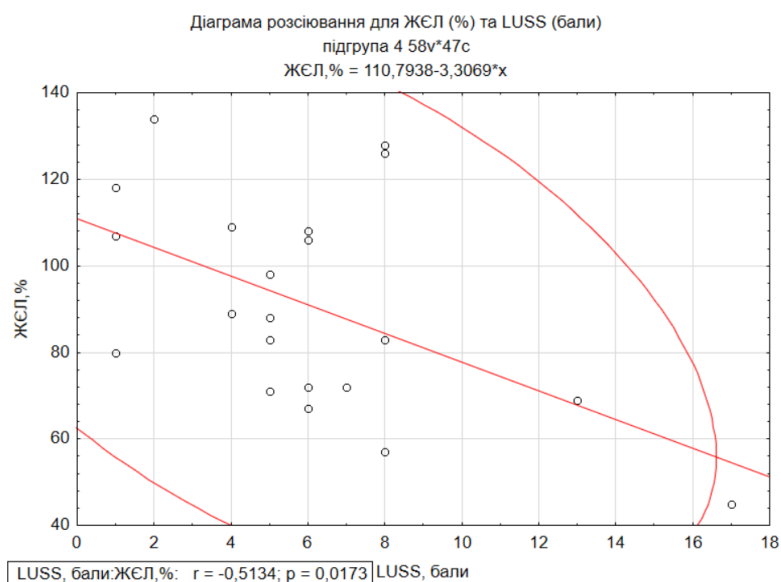


Рис. 5.25. Результати кореляційного аналізу між рівнем ЖЄЛ (% належн. величини) та бальною оцінкою за LUS-шкалою

5.4. Прогностична значущість бальної оцінки УЗД легень для хворих у постковідному періоді

Враховуючи те, що визначення дифузійної здатності легень є тяжкодоступним та дорогавартісним методом діагностики для практичної охорони здоров'я, було прийнято рішення визначити, за якого рівня показника LUS-шкали буде доцільним направлення хворого, що знаходиться в постковідному періоді, на дане обстеження. Для цього був проведений ROC-аналіз, результати якого представлені на рис. 5.26.

Було визначено, що чутливість LUS-шкали складає 97%, специфічність – 64,8%, AUC – 0,873 ($p=0,001$). Таким чином, за загальноприйнятою класифікацією якість моделі відноситься до «дуже хорошої».

Крім того було встановлено точку відсікання, що становила >5 . Останнє означає, що при ступені ураження легень за УЗД >5 балів (LUS-шкала 2 та 3) у пацієнта з високим ступенем вірогідності буде знижена дифузійна здатність легень.

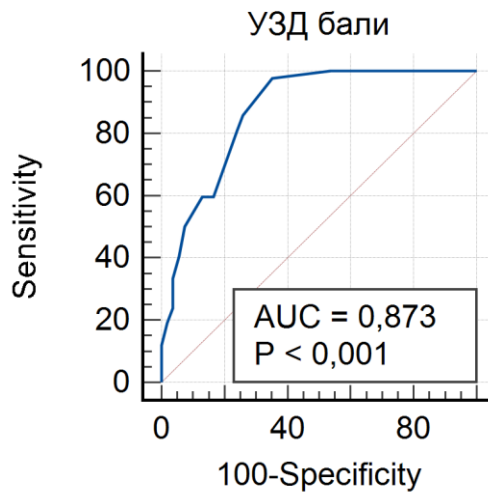


Рис. 5.26. Результати ROC-аналізу для бальної оцінки за LUS-шкалою.

5.5. Узагальнення результатів досліджень

У ранньому постгострому періоді у осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, патологічний процес у легенях усе ще не завершений, хоча розповсюдженість змін порівняно з гострим періодом хвороби зменшується (за винятком поодиноких випадків). У цей період усе ще спостерігаються зміни інтерстицію легень запального характеру, що більш як у 80% осіб супроводжується зниженням дифузійної здатності легень. У більшості осіб, що перенесли тяжкий гострий період хвороби, вентиляційна функція легень у ранньому постгострому періоді не порушена й не потребує медикаментозного втручання, тоді як практично у всіх осіб, що перенесли критичний гострий період COVID-19, у ранньому постгострому періоді хвороби вентиляційна функція легень порушена – спостерігаються або рестриктивні порушення, або змішані порушення з превалюванням рестриктивних змін (це потребує пролонгації медикаментозної терапії та обґрунтовує необхідність раннього застосування реабілітаційних заходів).

У пізньому постгострому періоді не у всіх симптомних пацієнтів, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, ще зберігалися ознаки морфологічного ураження паренхіми легень: у 20% відсотків осіб, що

скаржилися лише на кашель та вже не мали задишки, морфологічних змін легень виявлено не було, дифузійна здатність та вентиляційна функція легень у них були відновлені. Решта 80% хворих, які в цей період здебільшого скаржилися на задишку, продовжували мати морфологічні зміни в легенях (хоча й не надто розповсюджені – 25–50% поверхні легені), усі вони ще продовжували мати порушення дифузійної здатності легень, а вентиляційна функція була порушена лише у кожного 4-го.

Усі пацієнти, що перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, в пізньому постгострому періоді хвороби усе ще мали морфологічні ураження легень (до 50–75% поверхні), порушену дифузійну здатність легень, а у 80% випадків – ще й вентиляційні порушення.

Основною скаргою осіб з довготривалим перебігом COVID-19 є задишка, яка обумовлена не лише наявністю фібротичних та/або ретикулярних змін у легенях (у 100% випадків), а й інтерстиціальним ураженням легень запального характеру. Чутливість УЗД стосовно запальних змін у легенях нижча, ніж КТ-ОГП (ознаки запалення інтерстицію (В-лінії) верифікуються лише у 28,6 та 50,0% осіб відповідно), кореляції між площею ураження за КТ та ступенем ураження УЗД не було. Дифузійна здатність легень після тяжкого та критичного перебігу гострого періоду хвороби порушується у 60,0 та 87,5% хворих відповідно; ЖЄЛ зменшується у 35,7 та 71,4% осіб відповідно та статистично достовірно корелює зі ступенем ураження легень за даними УЗД, отже на цьому етапі першою діагностичною лінією буде саме КТ-ОГП.

LUS-шкалу можна застосовувати для опосередкованої оцінки дифузійної здатності легень у хворих, що перенесли COVID-19 з ураженням легневих структур.

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

1. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Клініко-функціональні та візуалізаційні паралелі в об'єктивному статусі осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-

- асоційовану пневмонію. Інфузія & Хіміотерапія. 2024;1:31–38. doi: 10.32902/2663-0338-2024-1-31-38. *Дисертант: відбір даних, виконання УЗД, статистична обробка даних, формальний аналіз, написання робочого варіанту тексту.*
2. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Габшидзе НО, Фуголь КВ. Reasons for rehospitalization among patients recovered from COVID-associated pneumonia. Lung Science Conference. Portugal, 2023. *Дисертант: відбір хворих, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
 3. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бондаренко ОО, Щудро ОО, Рибалка КВ, Габшидзе НО. Морфологічні аспекти ураження дихальної системи при COVID-19: аналіз аутопсійного матеріалу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція. Матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю; Харків; 2023, 509 с. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
 4. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Clinical, functional and imaging parallels in the objective status of patients with COVID-19-associated pneumonia in the late post-acute period. Current question of modern science. XII international scientific and practical conference; Tallinn, Estonia; 2024, 57–59. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
 5. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Long-COVID-19 after pneumonia associated with coronavirus disease (COVID-19): clinical, functional and imaging findings. Challenges and problems of modern science. XIV international scientific and practical conference; London, Great Britain; 2024, 74–76. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ COVID-19 ЗА РІВНЕМ KL-6 НА РІЗНИХ ЕТАПАХ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

6.1. Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих з ураженням легень на тлі COVID-19 в гострому та постгострому періоді патологічного процесу

З метою оцінки ушкодження інтерстицію легень у хворих на COVID-19 з ураженням легень було визначено рівень KL-6 у сироватці крові.

Було обстежено 58 хворих (чоловіків – 33 (56,9%), жінок – 25 (43,1%), середній вік – 60,5 (50,0; 69,0) років), що хворіли на COVID-19, та перебували у різні його періоди. Із них:

- до підгрупи 1 увійшло 20 хворих (чоловіків – 11 (55,0%), жінок – 9 (45,0%); 62,0 (56,0; 67,0) роки) у гострому періоді;
- до підгрупи 2 – 18 осіб (чоловіків – 10 (55,6%), жінок – 8 (44,4%); 58,5 (48,0; 65,0) років) у ранньому постгострому періоді;
- до підгрупи 3 – 8 осіб (чоловіків – 5 (62,5%), жінок – 3 (37,5%); 59,5 (49,0; 64,5) років) у пізньому постгострому періоді хвороби;
- до підгрупи 4 – 12 осіб (чоловіків – 7 (58,3%), жінок – 5 (41,7%); 61,0 (44,0; 67,5) року), із довготривалим перебігом COVID-19.

Розподіл хворих по підгрупах представлений на рис. 6.1.

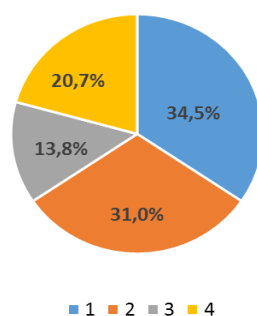


Рис. 6.1. Розподіл обстежених хворих по підгрупах.

П р и м і т к а. 1, 2, 3, 4 – номери підгруп.

Кожен хворий був обстежений в один із періодів COVID-19. Для визначення референтних значень KL-6 у сироватці крові було обстежено 13 практично здорових осіб (чоловіків – 5 (38,5%), жінок – 8 (61,5%), середній вік – 44,0 (37,0; 61,0) року), які стали групою контролю.

У підгрупі 1 переважна більшість хворих (17 із 20) була обстежена після 10-го дня від початку перших симптомів COVID-19 (в середньому – на 15,5 (11,0; 27,0) день), у підгрупі 2 – на 59,0 (51,0; 77,0) день, у підгрупі 3 – на 120,5 (102,0; 148,0) день, підгрупи 4 – на 428,0 (274,5; 480,5) день хвороби.

Рівень KL-6 у сироватці крові в підгрупах був різним: за середнім значенням, у підгрупі 1 та 3 він був вищим ніж у контрольній групі, проте недостовірно ($p > 0,05$); у підгрупі 2 – статистично достовірно вищим ($p < 0,001$); у підгрупі 4 – маркер не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$) (рис. 6.2).

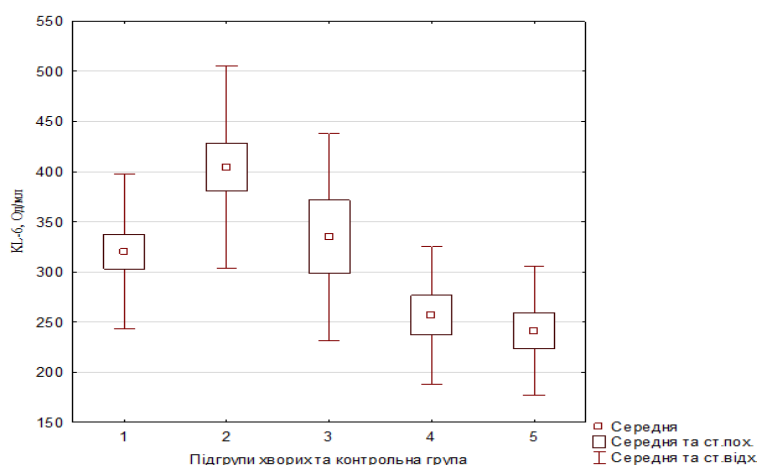


Рис. 6.2. Сироватковий рівень KL-6 у підгрупах хворих та в контрольній групі (Од/мл).

Примітка. 5 – контрольна група.

Варто відмітити, що були помічені суттєві коливання стандартних відхилень (SD) KL-6 у підгрупах, що могло свідчити про те, що до підгруп увійшли хворі як із «нормальним» рівнем показника, так і з його змінами в сторону збільшення або зменшення. Для визначення, скільки таких хворих було у підгрупах (а також які рівні маркеру вони мали), необхідно було встановити референтні значення KL-6 у сироватці крові.

Враховуючи той факт, що контрольна група мала нормальний розподіл, а рівень KL-6 у сироватці крові складав $241,1 \pm 64,0$ Од/мл, методом двох сигм нами були отримані межі KL-6, в яких він з 95,5% ймовірністю був визнаний «нормальним», з нижньою границею – 113,1 Од/мл, та нижньою – 369,1 Од/мл.

В результаті аналізу даних у кожній з підгруп було визначено, що у підгрупі 1 було 4 (20,0%) хворих із підвищеними рівнем KL-6 у сироватці крові, причому цей показник був більше 400 Од/мл, проте менше 480 Од/мл. Забір крові було виконано не раніше ніж 10-й день від початку COVID-19 (рис. 6.3). Ці хворі мали тяжкий перебіг COVID-19 з ураженням легень. Основною скаргою на момент госпіталізації хворих була задишка, що дорівнювала 2 бали за mMRC, а SpO_2 min протягом гострого періоду був $<93\%$. Площа ураження (за КТ-ОГП) становила 15% (що відповідає КТ-1) у 2 осіб, а ступінь ураження (за УЗД) – 4 бали (LUS-шкала 1); у інших 2 осіб площа ураження легень за КТ-ОГП відповідала КТ-2 (40%), а ступінь ураження легень за УЗД відповідав LUS-шкалі 2 (12 і 14 балів).

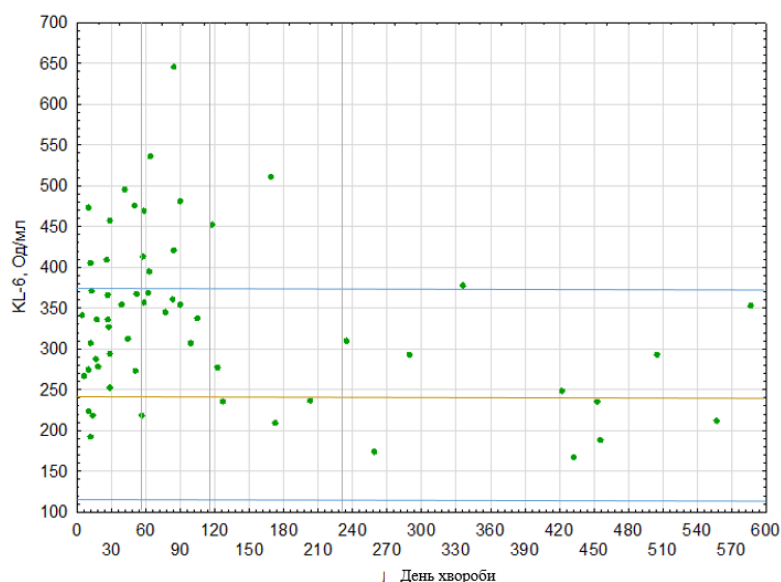


Рис. 6.3. KL-6 у підгрупах обстежених хворих та в групі контролю(у сироватці, Од/мл) по періодах

П р и м і т к и:

- жовта лінія – значення KL-6 у контрольній групі (SD);
- блакитні лінії – верхня та нижня межі референтних значень KL-6.

У інших 16 (80,0%) хворих підгрупи 1 рівні KL-6 у не відрізнялися від встановленої норми (див. рис. 6.3). Перебіг хвороби у 13 (81,3%) з них був тяжким, у 3 (18,8%) – критичним. Задишка, в середньому 2 (2; 2,5 бали за mMRC, була основною скаргою на момент госпіталізації; SpO₂min протягом гострого періоду у всіх був 92% і нижче (у пацієнтів з критичним перебігом він був суттєво нижчим – 45, 56, 63%). У 8 (61,5%) хворих з тяжким перебігом COVID-19 площа ураження легень за КТ-ОГП становила 10–25% (КТ-1), а ступінь ураження легень за УЗД – від 4 до 10 балів (LUS-шкала 1 та 2); у 5 (38,5) хворих з тяжким перебігом площа ураження легень за КТ-ОГП становила 40–50% (КТ-2), а ступінь ураження легень за УЗД – від 6 до 18 балів (LUS-шкала 2 та 3). У 3 (61,5%) хворих з критичним перебігом площа ураження легень за КТ-ОГП становила 25, 40, 90% (КТ 1, 2, 4); а ступінь ураження легень за УЗД – 13, 18 та 20 балів (LUS-шкала 2 та 3) відповідно.

Таким чином, підвищений рівень KL-6 у сироватці крові відзначався у кожного п'ятого хворого на COVID-19 з ураженням легень, причому його рівень був меншим за 500 Од/мл. Можна припустити, що збільшення рівню KL-6 у сироватці крові в гострому періоді COVID-19 з ураженням легень відображає більше альвеолярне пошкодження легеневої паренхіми, та є маркером вираженої запальної реакції, що зачіпає інтерстицій, та потребує медикаментозного (імуносупресивного) лікування для запобігання у цих осіб подальшого прогресування патологічного процесу. Нормальні рівні KL-6 у сироватці крові у хворих (із тяжким, та навіть критичним перебігом COVID-19), ймовірно, вказує на те, що у цих осіб зміни в легенях мають інакшу природу, і не за рахунок імунного ушкодження, а можливого мікротромбоутворення в судинах легень, через що в першу чергу варто розглядати саме антикоагулянти [126].

У підгрупі 2 половина хворих (9 із 18 осіб) мала підвищений рівень KL-6 (рис. 6.3); середнє значення показника було 481,0±76,1 Од/мл (у 3-х х яких більше 500 Од/мл). При аналізі даних анамнезу було встановлено, що перебіг гострого періоду COVID-19 у 3 (33,3%) осіб був тяжким, а у 6 (66,7%) осіб – критичний; найменший SpO₂ (40%) був зареєстрований у пацієнта з критичним

перебігом, а найбільший (91%) – у хворого з тяжким перебігом COVID-19. Площа ураження легеневої паренхіми за даними КТ-ОГП становила 40–70% (дані за гострий період хвороби). І хоча хворі були виписані зі стаціонару в середньому на 27,0 (26,0; 30,0) день, проте продовжували скаржитися на задишку, що складала 2,0 (1,0; 2,0) бали за mMRC, рівень SpO₂ був нормальним, а ступінь ураження легень за даними УЗД відповідав LUS-шкала 2 (13,0 (11,0; 15,0) балів). За даними комп'ютерної спірометрії рівень ОФВ₁ у 5 осіб був нормальним (або «умовно нормальним») величин, у 4 пацієнтів цей показник був зниженим; при оцінці рівня ЖЄЛ норму (або «умовну норму») було визначено у 4 пацієнтів, а у 5 осіб мали значно знижені показники (55–66% належн. величини). Рівень ЗЄЛ у 2 хворих був нормальним, у 1 хворого відповідав легкому ступеню (76% належн. величини), у 5 хворих – середньому ступеню (61–69% належн. величини), у 1 хворого – тяжкому ступеню порушення (48% належн. величини); рівень АО був високим лише у 1 хворого; у 4 хворих був у межах 61–80% належн. величини; у 3 хворих – у межах 40–60% належн. величини, а 1 пацієнт мав АО нижче за 40% належн. величини. Рівень DL_{co} становив 100% належн. величини у 1 хворого; у 2 хворих знаходився у межах 61–80% належн. величини; у 4 хворих в межах 40–60% належн. величини, у 2 хворих – нижче 40% належн. величини.

У другій половини пацієнтів (9 осіб), що увійшли до підгрупи 2, рівень KL-6 був нормальним (рис. 6.3). З них з тяжким перебігом в гострому періоді було 6 (66,7%) осіб, з критичним – 3 (33,3%) особи; найменший SpO₂ (63%) зафіксовано у хворого з критичним перебігом, а найвищий рівень (88%) – у хворого з тяжким перебігом хвороби. За даними КТ-ОГП (у гострий період) площа ураження легень склала від 45 до 75%. Хворі, хоча були виписані зі стаціонару на 27,0 (26,0; 29,5) день хвороби, продовжували скаржитися на задишку при фізичному навантаженні, що складала 2,0 (2,0; 3,0) бали за mMRC, рівень SpO₂ був 97,0 (95,0; 97,0)%, а ступінь ураження легеневої паренхіми за УЗД легень відповідав LUS-шкалі 1 та 2 (10,0 (8,0; 11,0) балів).

За даними спірометрії рівень $ОФВ_1$ у 6 пацієнтів був нормальним (або «умовно нормальним»), у 3 осіб – зниженим (44–59%); рівень ЖЄЛ у 4 пацієнтів був нормальним (або «умовно нормальним»), а у 5 пацієнтів – відповідав 38, 58, 71, 79, 79% належн. величини.

Рівень ЗЄЛ був нормальним у 4-х хворих, у 3-х хворих був помірно порушеним (60–71%), у 2 хворих відповідав тяжкому ступеню порушення (42 та 57%); рівень АО у 3-х хворих був у нормі, у 3-х осіб – 61–80% належн. величини, у 3-х осіб – в межах 40–60% належн. величини. Дифузійна здатність легень у 2 осіб була нормальною, у 2 осіб була в межах 61–80% належн. величини, у 3 осіб – 40–60% належн. величини, у 2 осіб – нижче 40% належн. величини.

Таким чином, у ранньому постгострому періоді COVID-19 підвищений рівень KL-6 у сироватці спостерігався у кожного другого хворого який мав симптоми з боку дихальної системи. Серед хворих з підвищеним рівнем маркера більшість мала критичний перебіг, тоді як серед осіб з нормальним KL-6 було більше тих, хто мав тяжкий перебіг гострого періоду коронавірусної хвороби.

Підвищення рівню KL-6 мали хворі зі ступенем ураження легень (13,0 (11,0; 15,0) балів проти 10,0 (8,0; 11,0) балів (у осіб з нормальним сироватковим рівнем KL-6) у ранньому постгострому періоді згідно з даними УЗД. Значне зниження показника ЖЄЛ частіше виявляли у хворих з підвищеним рівнем KL-6. Майже всі особи зі збільшеним рівнем KL-6 у ранньому постгострому періоді мали рівні ЗЄЛ та АО менше норми, на противагу яким, особи з нормальним KL-6 частіше мали нормальні ЗЄЛ та АО. Серед осіб з підвищеним сироватковим рівнем KL-6 частіше спостерігалися хворі зі зниженою дифузійною здатністю легень (<50%).

У підгрупі 3 у двох (25,0%) пацієнтів (з критичним перебігом) визначався KL-6 вищим за норму (451,9 Од/мл та 510,3 Од/мл) (рис. 6.3). Ці пацієнти скаржились в першу чергу на задишку (mMRC 2 бали); $\min SpO_2$ – 48 та 65%; за даними КТ-ОГП площа ураження легень відповідала КТ-2 (45%). Пацієнти протягом усього постгострого періоду скаржилися на задишку, що відповідала 2-м балам за mMRC; рівень SpO_2 на момент огляду був вище 95%; за даними

УЗД ступінь ураження легень відповідав LUS-шкалі 2 (11 та 9 балів); ОФВ₁ та ЖЄЛ були у нормі або у межах «умовної норми», ЗЄЛ становив 60 та 82%, а рівень АО – 59 та 81% належн. величини; дифузійна здатність легень складала 33 та 66% належн. величини.

У решти 6 (75,0%) пацієнтів підгрупи 3 рівень KL-6 був нормальним (див. рис. 6.3). У гострому періоді 3 (50,0%) з них мали тяжкий перебіг, та 3 (50,0%) осіб – критичний, та скаржились на задишку від 1 до 3 балів за mMRC. За даними КТ-ОГП (гострий період) площа ураження легень була від 30 до 70%. Протягом 3–6 місяців пацієнти продовжували скаржитися на задишку, що переважно складала 1–2 бали за mMRC, а 1 хворий (в подальшому було з'ясовано що він мав критичний перебіг) мав задишку що відповідала 3 балам.

Сатурація у 5 хворих була нормальною, а у 1 хворого – нижче норми, що відповідало 93%. За даними УЗД у 5 пацієнтів ступінь ураження легень був від 5 до 14 балів (LUS-шкала 1 та 2), у одного хворого відповідала LUS-шкалі 3 (23 бали). ОФВ₁ у 1 пацієнта був нормальним, у решти – зниженим (33-74%); ЖЄЛ був нормальним у 1 хворого, у решти – зниженим (42-77%). ЗЄЛ у 3 хворих був у нормі, у 1 хворого – у межах 60–74% належн. величини, а 2 особи мали ЗЄЛ на рівні 50 та 51% належн. величини; стосовно АО, то у 1 особи він був нормальним, у 3 хворих – 61–80% належн. величини, у 2 осіб в межах 40–60% належн. величини; DL_{co} у 2 осіб був у межах 61–80% належн. величини, 40% - у 1 пацієнта, та нижчим за 40% належної величини у 3 пацієнтів.

Отже, у пізньому постгострому періоді COVID-19 підвищений рівень KL-6 спостерігався у кожній четвертій обстеженої особи, з наявними симптомами з боку дихальної системи після COVID-19 з ураженням легень. Підвищений рівень KL-6 мали як особи з критичним перебігом (клініко-функціональний стан яких був порушеним), так особи з тяжким перебігом (із майже відновленим клініко-функціональним станом). Варто зазначити, що серед пацієнтів з нормальним рівнем KL-6 переважна більшість мала майже нормальні клініко-функціональні показники, окрім окремих осіб з критичним перебігом, що мали незадовільний клініко-функціональний стан.

У підгрупі 4 (пацієнти з довготривалим перебігом) рівень KL-6 не відрізнявся від локальних референтних значень, окрім 1 (8,3%) особи, чий рівень маркера був трохи вище верхньої межі норми (див. рис. 6.3).

Із них 6 (50,0%) осіб мали тяжким перебіг (з найвищим показником сатурації 91%), і стільки ж критичний (з найнижчим показником сатурації 40%). За даними КТ-ОГП (гострий період) площа ураження була в межах від 10 до 75%. Навіть після 6-ти місяців від початку хвороби пацієнти усе ще мали задишку легкого ступеня виразності, при нормальному SpO₂; за даними УЗД у 1 особи патологічних змін не виявлено, у 10 хворих ступінь зміни відповідали LUS-шкалі 1 та 2 (2–8 балів), а у 1 хворого зміни відповідали LUS-шкалі 3 (17 балів).

ОФВ₁ та ЖЄЛ у 6 осіб був нормальним, у 6 – зниженим, різного ступеня виразності. ЗЄЛ у 5 осіб був нормальним, у 2 осіб – 75 та 80% належн. величин, у 4 осіб – 62–68% належн. велич., а у 1 хворого – 54%; АО у 3 хворих був нормальним, у 5 хворих – в межах 61–80% належн. величини, у 3 хворих – в 40–60% належн. величини, у 1 хворого – 32% належн. величини. Дифузійна здатність легень у 2 осіб була нормальною, у 4 хворих – 61–80% належн. величини (що відповідало 74–79%), у 4 хворих – в межах 40–60% належн. величини (44–53%), у 1 хворого – 23%. Отже, у пацієнтів з довготривалим перебігом COVID-19 рівень KL-6 переважно нормальний (тяжкий чи критичний перебіг не вплинув на отриманий результат). Клініко-функціональний статус у обстежених осіб відрізнявся, але найбільш часто спостерігалися зміни помірною ступеня виразності.

6.2. Узагальнення результатів досліджень

Підвищений рівень KL-6 (у сироватці крові) в ранньому постгострому періоді COVID-19 зустрічається у половини пацієнтів. Ймовірно, вони мали виразніші імунні ушкодження інтерстицію у легенях, що підтвердилося за допомогою функціональних обстежень (ЖЄЛ, ЗЄЛ і АО були зниженими), що призвело до подовженої імунної відповіді. Такі пацієнти потребують

продовження медикаментозної терапії із застосуванням препаратів імуносупресивної дії, такі як ГКС [80].

Підвищення KL-6 у пізньому постгострому періоді зустрічається рідше, ніж у ранньому постгострому періоді, проте, ймовірно, підвищений рівень KL-6 в цьому періоді може вказувати на гіперактивність фібробластів та ініціацію розвитку фібротичних змін у легенях [80].

Нормальний рівень KL-6 у сироватці крові в осіб «далекобійників» свідчить про те, що через 6–12 місяців від початку захворювання, навіть за наявності змін деяких клініко-функціональних показників, інтерстиціальні порушення в легенях здебільшого не посилюються.

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

1. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому та постгострому періодах патологічного процесу. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2023;4:27–39. doi: 10.32902/2663-0338-2023-4-27-39. *Дисертант: відбір даних, виконання УЗД, статистична обробка даних, формальний аналіз, написання робочого варіанту тексту.*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми ведення пацієнтів з COVID-19 не викликає сумніву і обумовлена складністю діагностики та ведення хворих. При цьому захворюванні розвивається надмірна запальна відповідь [45, 46, 47, 48], яка спричиняє ряд проблем, пов'язаних як із дихальною, так і з іншими системами. Крім того, поява цієї хвороби поставила перед людством велику кількість запитань які стосуються діагностики, тактики лікування, прогнозування перебігу гострого періоду [148, 150], а також віддалених наслідків [148], частина з яких залишаються дискусійними [14, 42].

Ретроспективний аналіз являється важливою частиною будь якої наукової роботи, адже збір, систематизація та аналіз локальних даних дозволяє не тільки зрозуміти особливості захворювання у конкретному регіоні, але й виявити проблемні питання які потребують вирішення. Саме тому нами був проведений ретроспективний аналіз «медичних карток стаціонарних хворих», після якого було виділено ряд запитань, включених надалі у проспективне дослідження з метою ретельного вивчення, структуризації та подальшого впровадження як у науковий, так і в лікувально-діагностичний процес.

Було виявлено, що не дивлячись на те, що за даними КТ-ОГП у хворих на COVID-19 можна визначити площу ураження легень, локалізацію патологічних змін, ступінь залучення до патологічного процесу плеври чи лімфатичних вузлів, а також встановити деякі КТ-патерни, характерні для гострого періоду хвороби (осередки по типу «матового скла», ретикулярні зміни, ділянки консолідації та ін.), втім, неможливо визначити механізми формування цих змін та їх характер (імунний / неімунний тощо), що потребує маркерної діагностики, а також додаткових патогістологічних даних, які могли б дати відповідь на це питання.

Також було виявлено проблему, пов'язану з відсутністю чітких рекомендацій щодо строків виконання КТ-ОГП в гострому періоді COVID-19, внаслідок чого останнє виконували в різні строки (1-ий, 2-ий, 3-ій тижні), хоча певні розробки закордоном на той момент уже почали з'являтися [144, 145, 146, 147].

Крім того, оскільки сам метод КТ-ОГП має певні обмеження й протипоказання [42, 58, 59], його не використовували для моніторингу стану пацієнтів у процесі лікування, хоча при такій маловивченій хворобі, як COVID-19, визначення динаміки змін у легенях хворого може бути критично необхідним, особливо якщо стан хворих погіршується. Останнє обґрунтовує пошук інших можливостей візуалізації змін при COVID-19. Також була певна невідповідність опису КТ-ОГП та патоморфологічних знахідок, що потребують уточнення не тільки за рахунок візуалізаційних та класичних патогістологічних досліджень (макроскопія, гематоксилін+еозин), а й за допомогою специфічних лабораторних методів, в тому числі імуногістохімії (направлених в першу чергу на підтвердження фіброзування легеневої паренхіми, оскільки саме тут нами була виявлена невідповідність).

Саме тому за мету було обрано визначити клінічні, візуалізаційні, функціональні та лабораторні особливості ураження легень у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) у різні періоди патологічного процесу, удосконалити покази до візуалізаційної діагностики та розробити критерії прогнозування тяжкості перебігу хвороби.

Враховуючи складність такого захворювання як COVID-19, проведене нами дослідження проходило у різних напрямках та стосувалось як діагностики, так і прогнозування тяжкості перебігу хвороби у даної категорії хворих та охоплювало усі періоди COVID-19, що відрізняє наше дослідження від інших, проведених раніше, які стосувались як візуалізації, так і визначення наслідків, включно з функціональними змінами [2, 3, 4, 11, 12, 60, 64, 75, 77, 149].

На початку проспективного дослідження було обстежено 42 хворих у гострому періоді хвороби. Переважала старша вікова група (60 років і більше), що мала супутні захворювання, такі як ІХС та ГХ, що підтверджується й дослідженням інших вітчизняних дослідників [150, 151], але наше дослідження, на відміну від них, не включало пацієнтів із захворюваннями респіраторної системи, для більш точної візуалізаційної оцінки легеневої паренхіми саме на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). Крім того, Білоконь О.О. [150] показав, що

лабораторні показники можуть допомогти спрогнозувати подальшу тяжкість перебігу хвороби, що підтверджено також й іншим дослідженням [151]. Групою науковців на чолі з Фещенко Ю.І. та ін. проводились дослідження візуалізаційних (КТ-ОГП) характеристик пацієнтів на різних етапах гострого періоду (включно з безсимптомними пацієнтами), але у зв'язці з лабораторними дослідженнями. Нами ж, в першу чергу, було поставлено за ціль визначити прогностично значущі інструментальні методи (як КТ, так і УЗД) з клінічними даними, таким чином доповнивши наукові дані стосовно факторів, важливих для визначення перебігу гострого періоду хвороби.

Було показано, що при тяжкому перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) на 1-му тижні хвороби практично не виявляється велика площа ураження легень (понад 50% за даними КТ-ОГП та/або понад 15 балів за LUS-шкалою), тому в цей час верифікація тяжкого перебігу COVID-19 з ураженням легень повинна ґрунтуватися, в першу чергу, на наявності та ступені виразності задишки (найчастіше це становить 3-4 бали за шкалою mMRC) та на зниженні рівня SpO₂, а не на протяжності ураження легень за даними КТ-ОГП чи УЗД. У зв'язку з цим і покази до госпіталізації хворих на 1-му тижні від появи симптомів COVID-19 не повинні ґрунтуватися на результатах візуалізаційних методів діагностики.

На 2-му тижні хвороби (10–13 день хвороби) прогностичними критеріями тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) можуть бути знижений рівень SpO₂ в межах 70–92% та ЧДР 22–26 за хвилину, а також площі та/або ступені ураження легень за даними КТ-ОГП та/або УЗД відповідно. При цьому площа ураження легень зазвичай не перевищує 50% за даними КТ-ОГП та/або 15 балів за LUS-шкалою. Якщо ж у цей період площа ураження легень становить більше 50% за даними КТ-ОГП та/або понад 15 балів за LUS-шкалою, то у хворого, найбільш вірогідно, тяжкість перебігу хвороби буде критичною. Стосовно відповідності КТ-й УЗ-патернів, було показано, що КТ-патерну «матового скла» відповідають УЗ-патерни «інтерстиціальних змін», потовщення плеври, відсутності А-ліній; КТ-патерну консолідації відповідає УЗ-патерн «консолідації», що частково співпадає з іншими джерелами [103, 104, 105, 107].

Таким чином, у гострому періоді хвороби було показано, що хоча УЗД легень не замінює КТ-ОГП, але показники обох методів мають тісну кореляцію між собою, тому УЗД легень може розглядатися як допоміжний візуалізаційний метод діагностики уражень дихальної системи на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), або як діагностичний тест 1-ї лінії. Особливу роль УЗД легень відіграє при динамічному спостереженні хворих, оскільки КТ-ОГП має велику кількість обмежень, які обговорювались вище, і не може застосовуватись без жорстких показів. У інших роботах теж підтверджувалась позитивна роль УЗД для постановки діагнозу і ведення хворих з COVID-19 [11], але, наприклад Rizzetto F. Та співавт. оцінювали добре аерований об'єм легень (%WALV) за даними КТ-ОГП та 12-зонний протокол, у не залученність легеневої паренхіми для патологічного процесу, а також не досліджували важливість саме серійних УЗД досліджень (так часто, як того вимагає клінічна ситуація), що відрізняє наше дослідження. Крім того, ступінь ураження легень, оцінений за допомогою низькодозової КТ-ОГП, Finance J. [12] оцінюють як точний з точки зору прогнозування несприятливих у пацієнтів з COVID-19, що також було доведено нами, але роль УЗД, яка ставилась у цьому дослідженні під сумнів, була оцінена нами як позитивна.

Gil-Rodríguez J., іспанський дослідник, провів систематичний аналіз, та дійшов висновку, що у гострому періоді найчастіше зустрічались В-лінії, субплевральні консолідації, плевральний випіт і двостороннє або одностороннє поширення [96]. У нашому дослідженні односторонніх уражень не було виявлено у жодного пацієнта, більш того, саме задньо-нижні відділи у пацієнтів були залучені у патологічних процес найбільше, а консолідації виявлялись також і більше 1 см, а не лише субплевральні. Що стосується плеврального випоту, то він спостерігався рідко у гострому періоді (лише у 2-х пацієнтів, та лише малого об'єму) та не включається у бальну оцінку за LUSS-шкалою, що потребує подальшого вивчення, як і те, як оцінити не лише глибину консолідації, а й її ширину чи кількість (якщо їх декілька) та включити ці характеристики до бальної оцінки. Попри ці обмеження LUSS-шкала все одно лишається прогностично

важливим методом, що у нашому дослідженні показав свою кореляцію з КТ-ОГП, як більш чутливим та специфічним методом.

Одним із важливих візуалізаційних методів у наступний, постгострий період COVID-19, як і для будь яких легневих захворювань, визнана КТ-ОГП, але віднедавна також вивчається роль ультразвукового дослідження (УЗД) [11, 12, 13, 14, 144, 147]. Розуміння того які саме зміни в легенях за своєю характеристикою та поширеністю відбуваються у легенях може допомогти практикуючому лікарю у визначенні прогнозу та тактики ведення пацієнта у різні етапи постгострого періоду [61, 64, 67, 79, 88, 98], а визначення відповідності КТ та УЗД може допомогти оптимізувати цей процес не тільки з безпекової, але й економічної сторони. Саме тому до проспективного етапу дослідження було включено пацієнтів у ранньому, пізньому періоді, а також при довготривалому перебігу, аби визначити основні параметри, що потребують ретельної оцінки, а також доцільність тих чи інших інструментальних досліджень.

За даними КТ-ОГП у пацієнтів через 4 тижні після інфікування зберігаються ознаки «матового скла» майже у всіх пацієнтів. Ретикулярність змін спостерігається у близько 60% хворих в ранньому постгострому періоді хвороби, і більш як у половини хворих зберігається навіть через 6 місяців після інфікування. Крім того, після 6 місяців спостерігаються залишкові зміни у вигляді фіброзу, і разом з патерном ретикулярності на цьому етапі вони переважають над запальними змінами у вигляді ущільнень по типу «матового скла». Ознаки стільниковості, наявність гідротораксу, лімфаденопатії, бул, бронхоектазів та мультикістозної дегенерації спостерігаються у 5–15% випадків.

Практично у всіх пацієнтів (за даними УЗД легень) з тяжким та критичним перебігом гострого періоду COVID-19 з ураженням легень, в ранньому, пізньому постгострому періоді та довготривалому перебігу виявляються А-лінії, як еквівалент аерації паренхіми, хоча морфологічного відновлення паренхіми легень не відбувається.

Що стосується вентиляційної функції легень, то у пацієнтів у ранньому постгострому періоді з тяжким перебігом більшою мірою вона відновлюється, в

той час як у пацієнтів з критичним перебігом відновлення вентиляційної функції легень спостерігалось лише у 20% пацієнтів. В цей же час дифузійна здатність легень порушується у значно більшій кількості осіб.

У пізньому постгострому періоді частина пацієнтів (22,7%) вже мала нормальні вентиляційні та дифузійні показники, інша ж частина мала переважно дифузійні порушення. Останнє підтверджується також дослідженням Frija-Masson J. та ін. [14, 118].

Після вивчення вентиляційної функції легень у пацієнтів «далекобійників», з тяжким перебігом гострого періоду COVID-19, відновлення функції відбувається у близько 64%, в той час як у пацієнтів з критичним перебігом – у 28,6% випадків. Останнє підтверджується також іншими дослідженнями [14].

Також у нашому дослідженні було виявлено зв'язок між функціональними показниками (в першу чергу DLco, але також ЖЄЛ) та змінами, в тому числі фіброзоподібними, за даними візуалізаційних методів, при чому як у ранньому та пізньому, так і при довготривалому перебігу COVID-19. Це говорить про те, що після виписки пацієнта зі стаціонару можливе спостереження за допомогою УЗД легень, та LUS-шкали включно, не вдаючись до КТ-ОГП. Проте, при бальній оцінці УЗД, що відповідає LUSS-шкалі 2 та 3 варто провести оцінку дифузійної здатності легень, скільки за таких умов очікується побачити її зниження. В такому разі респіраторний характер симптомів пацієнтів можна буде підтвердити.

Після проведеного аналізу можна стверджувати, що висока точність діагностики уражень легень за допомогою УЗД дозволяє використовувати його як тест першої лінії та полегшити діагностику COVID-19 з ураженням легень в умовах високої поширеності у симптоматичних пацієнтів. За допомогою УЗД можна виявити ультразвукові аномалії та простежити динаміку цих змін як на різних етапах гострого періоду, та і на різних етапах постгострого періоду (ранній та пізній). Проте, щоб визначити причину наявності змін у постгострому, необхідно враховувати дані анамнезу (перенесене ураження легень на тлі

COVID-19) та клінічного обстеження, а при довготривалому перебігу періоді (більше 6 місяців від початку перших симптомів) – уточнити характер змін за допомогою КТ-ОГП.

Також було наведено три клінічні випадки пацієнтів у пацієнтів в постгострому періоді. Так, було виявлено, що у померлого пацієнта в ранньому постгострому періоді ще продовжувалися виражені запальні зміни на фоні яких патогістологічно було підтверджено фіброз, що підтверджує, що у ранньому постгострому періоді пацієнти з тяжким і критичним перебігом продовжують хворіти, більш того, навіть на такому ранньому етапі, у пацієнтів які не були попередньо госпіталізовані до ВРІТ [148], можуть виникати тяжкі ускладнення у вигляді фіброзу легень, які можуть потребувати позачергового виконання КТ-ОГП.

У пізньому постгострому періоді можуть виявлятися такі ускладнення як мультикістозна дегенерація, грізне ускладнення описане при інших нозологіях, і рідкісне для COVID-19 (описане лише у 10% пацієнтів згідно з дослідженням Shi H. на 81 пацієнтів, крім того, ці кістозні зміни були не такі поширені) [140, 141]. При довготривалому перебігу уже може формуватися фіброз легень, що також було патогістологічно підтверджено у померлого пацієнта, хоча за іншим дослідженням достовірного виникнення легеневого фіброзу у постгострому періоді не було [142].

На основі отриманих результатів пропонується перелік методів дослідження, які рекомендовано виконувати у різні періоди хвороби.

Так, у гострому періоді хвороби (на 10-13-й день хвороби) усім хворим, окрім оцінки клінічного статусу та пульсоксиметрії (які необхідні для комплексної оцінки за будь-яких умов), рекомендовано проводити УЗД легень як тест першої лінії, а також КТ-ОГП – переважно за наявності показів (таких як зміна клінічної симптоматики чи її погіршення, чи за підозри на ускладнення).

У ранньому та пізньому постгострому періоді хвороби, крім оцінки клінічного статусу та пульсоксиметрії, також рекомендовано використовувати УЗД легень, а КТ-ОГП – переважно за наявності показів перерахованих вище. У

пацієнтів з довготривалим перебігом варто обов'язково верифікувати характер та площу ураження за допомогою КТ-ОГП.

Що стосується функціональних обстежень на різних етапах постгострого періоду, то визначення вентиляційних показників необхідно оцінювати на ранньому, пізньому та довготривалому перебігу, як і рівень DLco. Бодіплетизмографію є необхідність виконувати лише при довготривалому перебігу захворювання для комплексної оцінки стану організму.

Стосовно лабораторної діагностики, то було показано, що визначення сироваткового рівня KL-6 має проводитися в ранньому постгострому періоді для визначення необхідності використання ГКС, з подальшим його моніторингом до моменту його зниження до референтних норм, після чого протизапальна терапія може завершуватись.

Нами вперше були визначені норми сироваткового рівня KL-6 у неазіатської когорти осіб. Враховуючи значну варіабельність рівнів маркера можна заключити, що при збільшенні спостережень визначені тенденції можуть мати достовірний результат.

Нами було визначено, що «формування патологічного процесу в легенях може мати щонайменше два варіанти: 1) з превалюванням імунного пошкодження легень в гостру фазу патологічного процесу; 2) переважання інших механізмів ушкодження легень. Той чи інший механізм буде потребувати зміщення акцентів у лікувальній тактиці пацієнтів» [126].

Рівень KL-6 можна застосовувати як показник для моніторингу тяжкості та тривалості імунологічних змін у легенях, особливо після критичного перебігу гострого періоду хвороби.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі клінічних, лабораторних, функціональних і візуалізаційних методів досліджень наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання сучасної медицини – поглиблення знань щодо характеру й розповсюдженості ураження легень у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) на різних етапах перебігу патологічного процесу та впливу морфологічних змін у легенях на функціональний статус пацієнта; визначення ефективності й обґрунтування доцільності застосування різних методів візуалізаційного контролю (КТ-ОГП, УЗД) ураження легень при COVID-19 в різні періоди патологічного процесу (гострий, ранній постгострий, пізній постгострий, довготривалий); розкриття деяких нових механізмів ураження легень при COVID-19; прогнозування перебігу COVID-19.

1. Проблемними питаннями у веденні хворих на спеціалізованому рівні надання медичної допомоги (за даними ретроспективного аналізу медичних карт стаціонарних хворих, що у 2020–2021 рр. перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19 з ураженням легень) є: 1) брак знань щодо характеру, поширеності й динаміки змін у легенях при COVID-19 на різних етапах ведення хворих; 2) слабка доказова база щодо інформативності інших (крім КТ-ОГП) методів візуалізації легеневих структур (зокрема, УЗД) для визначення характеру й ступеня ураження легень при COVID-19 та моніторингу стану пацієнтів у процесі лікування; 3) відсутність критеріїв прогнозування тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 з ураженням легень та невизначеність строків, коли ці критерії могли б застосовуватися в практичній охороні здоров'я; 4) невизначеність ролі імунного механізму ураження легень при COVID-19 на різних етапах розвитку патологічного процесу та відсутність обґрунтованих рекомендацій щодо пролонгації чи припинення імуносупресивної (кортикостероїдної) терапії.

2. Оптимальним строком для оцінки клінічних та візуалізаційних показників з метою прогнозування тяжкості перебігу гострого періоду COVID-

19 є 10–13 дні від появи перших симптомів хвороби. Прогностичними критеріями тяжкого перебігу гострого періоду COVID-19 є виразність задишки, що відповідає 1–2 балам за шкалою mMRC, ЧДР – 22–26 за хвилину, рівень SpO₂ – 70–92%, площа ураження легень за даними КТ-ОГП ≤50% (КТ-1, КТ-2), ступінь ураження легень за УЗД ≤15 балів (LUS-шкала 1, LUS-шкала 2); прогностичними критеріями критичного перебігу гострого періоду COVID-19 є виразність задишки, що відповідає 3–4 балам за шкалою mMRC, ЧДР > 26 за хвилину, рівень SpO₂ <70%, площа ураження легень за даними КТ-ОГП >50% (КТ-3, КТ-4), ступінь ураження легень за УЗД >15 балів (LUS-шкала 3).

3. У хворих з ураженням легень на тлі COVID-19 КТ-патерну «матового скла» відповідають УЗ-патерни інтерстиціальних змін, потовщення плеври, відсутності А-ліній; КТ-патерну консолідації відповідає УЗ-патерн консолідації. Площа ураження легень за КТ-ОГП тісно корелює із ступенем ураження легень за LUS-шкалою ($r=0,81$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена), що обґрунтовує можливість використання УЗД в якості тесту першої лінії при верифікації патологічних змін у легенях в гострому періоді COVID-19, а також застосування його на етапах динамічного спостереження хворих.

4. У ранньому постгострому періоді у осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, патологічний процес у легенях усе ще не завершений. Не дивлячись на те, що сатурація переважно нормалізується (рівень SpO₂ у підгрупах – 97 (96; 98) та 95 (93; 96)% відповідно), практично у всіх хворих спостерігається задишка (у 82,1 та 100% осіб відповідно), загальна слабкість (у 64,3 та 93,3% осіб відповідно), у половини – кашель (у 41,1 та 66,7% осіб відповідно). У всіх пацієнтів залишаються ураження інтерстицію легень запального характеру (за даними КТ-ОГП та УЗД), що супроводжується зниженням дифузійної здатності легень (у 84,2 та 100% осіб відповідно; рівень DL_{CO} – 84,0 (73,0; 94,0) та 45,0 (31,0; 59,0)% належної величини відповідно) ($p<0,05$). Вентиляційна функція легень у 71,4% осіб після тяжкого гострого періоду COVID-19 не порушена (рівень ЖЄЛ – 97,0 (83,0; 112,5)% належної величини, рівень ОФВ₁ – 96,0 (82,0; 108,0)% належної

величини) і не потребує медикаментозного втручання, тоді як у 80,0% осіб після критичного гострого періоду хвороби усе ще спостерігаються або рестриктивні, або змішані порушення з превалюванням рестриктивних змін (рівень ЖЄЛ – 66,5 (58,0; 83,0)% належної величини, рівень ОФВ₁ – 71,0 (58,0; 91,0)% належної величини ($p < 0,05$ між підгрупами)), що потребує пролонгації медикаментозної терапії та обґрунтовує необхідність раннього застосування реабілітаційних заходів.

5. У пізньому постгострому періоді вже не у всіх симптомних пацієнтів, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, зберігаються ознаки морфологічного ураження паренхіми легень: 22,7% осіб за даними УЗД вже не мають морфологічних змін у легенях (хоча ще продовжують скаржитися на кашель), дифузійна здатність та вентиляційна функція легень у них вже відновлені; решта 77,3% хворих продовжують мати морфологічні ураження легень (LUS-шкала 1, 2), порушення дифузійної здатності легень (рівень DL_{CO} – 69,0 (36,0; 82,0)% належної величини) та у 45,5% випадків – різні вентиляційні порушення. Усі симптомні пацієнти, що перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, у пізньому постгострому періоді хвороби продовжують мати морфологічні ураження легень (переважно LUS-шкала 2), порушену дифузійну здатність легень (рівень DL_{CO} – 43,5 (33,0; 66,0)% належної величини) та у 80,0% випадків – вентиляційні порушення (здебільшого рестриктивного характеру).

6. Основною скаргою осіб з довготривалим перебігом COVID-19 є задишка, яка обумовлена не лише наявністю фібротичних та/або ретикулярних змін у легенях (у 100% випадків), а й інтерстиціальним ураженням легень запального характеру: КТ-ознаки «матового скла» усе ще спостерігаються у 66,7% осіб, що перенесли тяжкий, та у 75,0% осіб, що перенесли критичний гострий період хвороби. Чутливість УЗД стосовно запальних змін у легенях нижча, ніж КТ-ОГП: ознаки запалення інтерстицію (В-лінії) верифікуються лише у 28,6 та 50,0% осіб відповідно. Дифузійна здатність легень після тяжкого та критичного перебігу гострого періоду хвороби порушується у 60,0 та 87,5%

хворих відповідно; ЖЄЛ зменшується у 35,7 та 71,4% осіб відповідно та статистично достовірно корелює зі ступенем ураження легень за даними УЗД ($r=-0,51$ ($p<0,05$)).

7. Чутливість LUS-шкали для опосередкованої оцінки дифузійної здатності легень у хворих, що перенесли COVID-19 з ураженням легеневих структур, складає 97%, специфічність – 64,8%, AUC – 0,873 ($p=0,001$). При ступені ураження легень за УЗД >5 балів (LUS-шкала 2, 3) у пацієнта з високою ймовірністю прогнозується наявність зниженої дифузійної здатності легень, що є ознакою тяжкого перебігу хвороби.

8. Сироватковий рівень KL-6 для неазійської когорти здорових осіб становить $241,1 \pm 64,0$ Од/мл; референтні значення показника, у яких він із 95,5% ймовірністю є «нормальним», становлять 113,1–369,1 Од/мл. Пацієнти з підвищеним сироватковим рівнем KL-6 зустрічаються у всіх періодах перебігу COVID-19. У гострому періоді хвороби частка осіб з ураженням легень та підвищеним сироватковим рівнем KL-6 складає 20,0%, у ранньому постгострому періоді – 50,0%, у пізньому постгострому періоді – 25,0%, при довготривалому перебігу – 8,3%. Підвищений рівень KL-6 у сироватці крові хворого з ураженням легень на тлі COVID-19 свідчить про превалювання імунного характеру патологічних змін та обґрунтовує необхідність продовження прийому імуносупресивної (кортикостероїдної) терапії незалежно від періоду хвороби, в якому перебуває пацієнт.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Сукупність клінічних та візуалізаційних ознак ураження легень у хворих на COVID-19 слід використовувати в якості прогностичних критеріїв тяжкості перебігу гострого періоду хвороби. Так, якщо на 10–13 день від появи перших симптомів COVID-19 виразність задишки відповідає 1–2 балам за шкалою mMRC, ЧДД становить 22–26 за хвилину, рівень SpO_2 – 70–92%, площа ураження легень за даними КТ-ОГП $\leq 50\%$ (КТ-1,2), а ступінь ураження легень за УЗД ≤ 15 балів (LUS-шкала 1 чи 2), то хворий, найбільш імовірно, матиме тяжкий перебіг гострого періоду хвороби; якщо виразність задишки відповідає 3–4 балам за шкалою mMRC, ЧДД > 26 за хвилину, рівень $SpO_2 < 70\%$, площа ураження легень за даними КТ-ОГП $> 50\%$ (КТ-3,4), а ступінь ураження легень за УЗД > 15 балів (LUS-шкала 3), то хворий, найбільш імовірно, матиме критичний перебіг гострого періоду хвороби. Прогнозування ступеня тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 обґрунтовує частоту огляду пацієнта з оцінкою його клінічного статусу задля вчасного надання медичної допомоги та обрання відповідного режиму оксигенотерапії.

2. Оскільки у хворих на COVID-19 площа ураження легень за КТ-ОГП тісно корелює із ступенем ураження легень за LUS-шкалою ($r=0,81$ ($p<0,001$) за ранговою кореляцією Спірмена), для визначення наявності патологічних змін у легенях, характерних для гострого періоду COVID-19, у якості тесту першої лінії слід використовувати метод УЗД. Для оцінки ступеня ураження легень як при первинному обстеженні хворого, так і при динамічному його спостереженні слід застосовувати LUS-шкалу.

3. Для динамічного спостереження за змінами в легенях осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, в ранньому та пізньому постгострому періодах за умов відсутності клінічних ознак обтяження патологічного процесу в якості візуалізаційного методу слід використовувати УЗД легень. У разі довготривалого перебігу COVID-19 з ураженням легень для верифікації патологічних змін в легеневих структурах та визначення причини такого перебігу хвороби слід виконувати КТ-ОГП.

4. Визначення рівня KL-6 у сироватці крові осіб з ураженням легень на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19) може використовуватися для:

- 1) визначення характеру патологічних змін у легенях (імунного/неімунного);
- 2) моніторингу тяжкості й тривалості імунопатологічних змін у легенях;
- 3) вибору тактики подальшого лікування хворого стосовно кортикостероїдів: при сироватковому рівні KL-6 >370 Од/мл – продовжити прийом кортикостероїдів; при сироватковому рівні KL-6 ≤ 370 Од/мл – завершити прийом кортикостероїдів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Перцева ТО, Белослудцева КО, Кіреєва ТВ, та ін. Негоспітальна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): принципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу. Медичні перспективи. 2020; 25.3: 50-61. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214807>.
2. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Опімах СГ, та ін. Особливості уражень легень внаслідок COVID-19 у хворих першої хвилі пандемії (огляд літератури). Медичні перспективи. 2022; 27.4: 20-26. doi: [10.26641/2307-0404.2022.4.271118](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271118).
3. Kanne JP, Little BP, Schulte JJ, Haramati A, Haramati LB. Long-term Lung Abnormalities Associated with COVID-19 Pneumonia. Radiology. 2023 Feb;306(2):e221806. doi: [10.1148/radiol.221806](https://doi.org/10.1148/radiol.221806). Epub 2022 Aug 30. PMID: 36040336; PMCID: PMC9462591.
4. Atchison CJ, Davies B, Cooper E, Lound A, Whitaker M, Hampshire A, Azor A, Donnelly CA, Chadeau-Hyam M, Cooke GS, Ward H, Elliott P. Long-term health impacts of COVID-19 among 242,712 adults in England. Nat Commun. 2023 Oct 24;14(1):6588. doi: [10.1038/s41467-023-41879-2](https://doi.org/10.1038/s41467-023-41879-2). PMID: 37875536; PMCID: PMC10598213.
5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601-615. doi: [10.1038/s41591-021-01283-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z). Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937; PMCID: PMC8893149.
6. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. BMJ. 2021 Jan 22;372:n136. doi: [10.1136/bmj.n136](https://doi.org/10.1136/bmj.n136). Erratum in: BMJ. 2022 Jan 19;376:o126. PMID: 33483331.

7. Міністерство охорони здоров'я України. Оперативна інформація про поширення та профілактику COVID-19. <https://moz.gov.ua/>. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennja-koronavirusnoi-infekcii-2019-cov19> (дата звернення: 08.12.2023).

8. Міністерство охорони здоров'я України. Епідсезон 2023/24: понад 600 тисяч українців захворіли на ГРВІ, грип та COVID-19 у жовтні. <https://moz.gov.ua/>. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/epidsezon-202324-ponad-600-tisjach-ukrainciv-zahvorili-na-grvi-grip-ta-covid-19-u-zhovtni> (дата звернення: 08.12.2023).

9. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045. Erratum in: *Euro Surveill.* 2020 Apr;25(14): Erratum in: *Euro Surveill.* 2020 Jul;25(30): Erratum in: *Euro Surveill.* 2021 Feb;26(5): PMID: 31992387; PMCID: PMC6988269.

10. Xu M, Wang D, Wang H, Zhang X, Liang T, Dai J, Li M, Zhang J, Zhang K, Xu D, Yu X. COVID-19 diagnostic testing: Technology perspective. *Clin Transl Med.* 2020 Aug;10(4):e158. doi: 10.1002/ctm2.158. PMID: 32898340; PMCID: PMC7443140.

11. Rizzetto F, Perillo N, Artioli D, Travaglini F, Cuccia A, Zannoni S, Tombini V, Di Domenico SL, Albertini V, Bergamaschi M, Cazzaniga M, De Mattia C, Torresin A, Vanzulli A; Niguarda COVID-19 Working Group. Correlation between lung ultrasound and chest CT patterns with estimation of pulmonary burden in COVID-19 patients. *Eur J Radiol.* 2021 May;138:109650. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109650. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33743491; PMCID: PMC7948674.

12. Finance J, Zieleskewicz L, Habert P, Jacquier A, Parola P, Boussuges A, Bregeon F, Eldin C. Low Dose Chest CT and Lung Ultrasound for the Diagnosis and

Management of COVID-19. *J Clin Med*. 2021 May 19;10(10):2196. doi: 10.3390/jcm10102196. PMID: 34069557; PMCID: PMC8160936.

13. Portale G, Ciolina F, Arcari L, Giraldi GDL, Danti M, Pietropaolo L, Camastra G, Cordischi C, Urbani L, Proietti L, Cacciotti L, Santini C, Melandri S, Ansalone G, Sbarbati S, Sighieri C. Lung Ultrasound in COVID-19: Clinical Correlates and Comparison with Chest Computed Tomography. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(10):2075-2081. doi: 10.1007/s42399-021-00986-1. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34179691; PMCID: PMC8211720.

14. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, Dinh-Xuan AT, Poletti V, Sverzellati N, Vitacca M, Witzentrath M, Tonia T, Spanevello A. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J*. 2022 Aug 4;60(2):2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021. PMID: 35144991; PMCID: PMC9349784.

15. Xue M, Zhang T, Chen H, Zeng Y, Lin R, Zhen Y, Li N, Huang Z, Hu H, Zhou L, Wang H, Zhang XD, Sun B. Krebs Von den Lungen-6 as a predictive indicator for the risk of secondary pulmonary fibrosis and its reversibility in COVID-19 patients. *Int J Biol Sci*. 2021 Apr 10;17(6):1565-1573. doi: 10.7150/ijbs.58825. PMID: 33907520; PMCID: PMC8071769.

16. Azekawa S, Chubachi S, Asakura T, Namkoong H, Sato Y, Edahiro R, Lee H, Tanaka H, Otake S, Nakagawara K, Fukushima T, Watase M, Sakurai K, Kusumoto T, Masaki K, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force. Serum KL-6 levels predict clinical outcomes and are associated with MUC1 polymorphism in Japanese patients with COVID-19. *BMJ Open Respir Res*. 2023 May;10(1):e001625. doi: 10.1136/bmjresp-2023-001625. PMID: 37230764; PMCID: PMC10230347.

17. Matuszewski M, Szarpak L, Rafique Z, Peacock FW, Pruc M, Szwed P, Chirico F, Navolokina A, Ladny JR, Denegri A. Prediction Value of KREBS Von Den Lungen-6 (KL-6) Biomarker in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.

J Clin Med. 2022 Nov 7;11(21):6600. doi: 10.3390/jcm11216600. PMID: 36362828; PMCID: PMC9658915.

18. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 2012 Mar;50(1):3-13. doi: 10.1016/j.resinv.2012.02.001. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22554854.

19. Dumoulin DW, Gietema HA, Paats MS, Hendriks LEL, Cornelissen R. Differentiation of COVID-19 Pneumonitis and ICI Induced Pneumonitis. *Front Oncol*. 2020 Oct 29;10:577696. doi: 10.3389/fonc.2020.577696. PMID: 33194697; PMCID: PMC7658907.

20. Naidoo J, Reuss JE, Suresh K, Feller-Kopman D, Forde PM, Mehta Steinke S, Rock C, Johnson DB, Nishino M, Brahmer JR. Immune-related (IR)-pneumonitis during the COVID-19 pandemic: multidisciplinary recommendations for diagnosis and management. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000984. doi: 10.1136/jitc-2020-000984. PMID: 32554619; PMCID: PMC7316105.

21. Puxty KA, Blayney M, Kaye C, McPeake J, Stewart N, Paton M, Hall R, Donaldson L, Lone N. Use of protracted CPAP as supportive treatment for COVID-19 pneumonitis and associated outcomes: a national cohort study. *Br J Anaesth*. 2023 Sep;131(3):617-625. doi: 10.1016/j.bja.2023.05.012. Epub 2023 May 25. PMID: 37349238; PMCID: PMC10209449.

22. Ong, J.; Jia, W.; Teoh, A.; Jones, L.; Barton, C.; Spencer, L.; Reeves, J.; Bolton, D.; Munoz, P.; Gray, E.; Caterson, H.; Webster, S.; Corte, T.; Troy, L. Predictors of outcomes in patients hospitalised with COVID-19 pneumonitis..*Respirology*; 28(Supplement 2):234, 2023.

23. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. 108 ст. Київ, Національна академія медичних наук України. 2016 р.

24. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика,

антимікробна терапія та профілактика. Київ, Національна академія медичних наук України. 94 ст. 2019 р.

25. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений Наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480> (дата звернення 02.11.2023).

26. Наказ МОЗ України "Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 17.05.2023 № 913" Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17052023--913-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19> (дата звернення 20.01.2024).

27. Гуменюк МІ, Ігнатєва ВІ, Линник МІ, та ін. [Методи візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19)]. *Infusion & chemotherapy*. 2020;(2):11-20. doi: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20.

28. Рябоконт ОВ, Оніщенко ТЄ, Ушеніна НС, Фурик ОО, Задирака ДА. Інфекційні хвороби : навчальний посібник для студентів 4 курсу медичного факультету спеціальність 221«Стоматологія». Запоріжжя: ЗДМУ; 2019. 182 с.

29. Хім`як ММ. Вірусні пневмонії: епідеміологія, особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування (за даними Сумської області) : master's thesis. 2011. URL: <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/14742> (дата звернення: 15.02.2024).

30. Дзюблик ІВ, Кукало ОВ. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання. *Укр. пульмонол. журн*. 2015; 4: 53-59.

31. Дзюблик ІВ, Обертинська ОВ. Коронавіруси людини та захворювання органів дихання. *Здоров'я суспільства*. 2015; 1-2: 39-47.

32. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013 Oct;29(4):1069-86. doi: 10.1016/j.ccc.2013.06.003. PMID: 24094391; PMCID: PMC7125597.

33. Abelleira R, Ruano-Ravina A, Lama A, Barbeito G, Toubes ME, Domínguez-Antelo C, González-Barcala FJ, Rodríguez-Núñez N, Marcos PJ, Pérez Del Molino ML, Valdés L. Influenza A H1N1 Community-Acquired Pneumonia: Characteristics and Risk Factors-A Case-Control Study. *Can Respir J*. 2019 Mar 17;2019:4301039. doi: 10.1155/2019/4301039. PMID: 31007805; PMCID: PMC6441515.

34. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018 Aug;66(6):957-965. doi: 10.1136/jim-2018-000712. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29680828.

35. Freeman AM, Leigh, Jr TR. Viral Pneumonia. 2023 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30020658.

36. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011 Apr 9;377(9773):1264-75. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21435708; PMCID: PMC7138033.

37. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax*. 2019 Oct;74(10):986-993. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212212. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31383776.

38. Перцева ТО, Кіреєва ТВ, Белослудцева КО. Етіологічні, клінічні та патологоанатомічні особливості негоспітальної пневмонії в епідемічний період. *Український пульмонологічний журнал*. 2016;(3):15-20. ISSN 2306-4927.

39. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, Barbosa DAM, Gomes ALDV, Galindo LCM, da Silva Aragão R, Ferraz-Pereira KN. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2021 Mar-Apr;42(2):102889. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102889. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33445036; PMCID: PMC7833280.

40. van de Pol AC, Wolfs TF, Jansen NJ, van Loon AM, Rossen JW. Diagnostic value of real-time polymerase chain reaction to detect viruses in young children admitted to the paediatric intensive care unit with lower respiratory tract infection. *Crit Care*. 2006;10(2):R61. doi: 10.1186/cc4895. PMID: 16611370; PMCID: PMC1550925.

41. Beck ET, Henrickson KJ. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Future Microbiol.* 2010 Jun;5(6):901-16. doi: 10.2217/fmb.10.48. PMID: 20521935.

42. López-Cabrera JD, Orozco-Morales R, Portal-Díaz JA, Lovelle-Enríquez O, Pérez-Díaz M. Current limitations to identify covid-19 using artificial intelligence with chest x-ray imaging (part ii). The shortcut learning problem. *Health Technol (Berl)*. 2021;11(6):1331-1345. doi: 10.1007/s12553-021-00609-8. Epub 2021 Oct 10. PMID: 34660166; PMCID: PMC8502237.

43. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2018 May-Jun;38(3):719-739. doi: 10.1148/rg.2018170048. PMID: 29757717.

44. Ambardar SR, Hightower SL, Huprikar NA, Chung KK, Singhal A, Collen JF. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *J Clin Med*. 2021 Jun 1;10(11):2452. doi: 10.3390/jcm10112452. PMID: 34205928; PMCID: PMC8199255.

45. Pandolfi L, Bozzini S, Frangipane V, Percivalle E, De Luigi A, Violatto MB, Lopez G, Gabanti E, Carsana L, D'Amato M, Morosini M, De Amici M, Nebuloni M, Fossali T, Colombo R, Saracino L, Codullo V, Gnechi M, Bigini P, Baldanti F, Lilleri D, Meloni F. Neutrophil Extracellular Traps Induce the Epithelial-Mesenchymal Transition: Implications in Post-COVID-19 Fibrosis. *Front Immunol*. 2021 Jun 14;12:663303. doi: 10.3389/fimmu.2021.663303. PMID: 34194429; PMCID: PMC8236949.

46. Shafqat A, Omer MH, Albalkhi I, Alabdul Razzak G, Abdulkader H, Abdul Rab S, Sabbah BN, Alkattan K, Yaqinuddin A. Neutrophil extracellular traps and long COVID. *Front Immunol*. 2023 Sep 27;14:1254310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1254310. PMID: 37828990; PMCID: PMC10565006.

47. Liao B, Liu Z, Tang L, Li L, Gan Q, Shi H, Jiao Q, Guan Y, Xie M, He X, Zhao H, Chen W, Liu Y, Li L, Wang Y, Cao Y, Shi Y, Li Y, Lei C. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 1;18(1):29-41. doi: 10.7150/ijms.49728. PMID: 33390771; PMCID: PMC7738960.

48. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* 2020 Sep;10(9):200160. doi: 10.1098/rsob.200160. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32961074; PMCID: PMC7536084.

49. Stainer A, Faverio P, Busnelli S, Catalano M, Della Zoppa M, Marruchella A, Pesci A, Luppi F. Molecular Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: State of the Art and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 10;22(12):6255. doi: 10.3390/ijms22126255. PMID: 34200784; PMCID: PMC8230407.

50. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne).* 2017 Oct 23;4:176. doi: 10.3389/fmed.2017.00176. PMID: 29109947; PMCID: PMC5660065.

51. Hanidziar D, Robson SC. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021 Jan 1;320(1):L12-L16. doi: 10.1152/ajplung.00304.2020. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33050737; PMCID: PMC7816427.

52. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, Silver RM; Scleroderma Lung Study Research Group. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):773-80. doi: 10.3899/jrheum.080633. Epub 2009 Mar 13. PMID: 19286849.

53. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Jul-Aug;21(4):429-36. PMID: 12942693.

54. Kinoshita F, Hamano H, Harada H, Kinoshita T, Igishi T, Hagino H, Ogawa T. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir Med.* 2004 Nov;98(11):1131-7. doi: 10.1016/j.rmed.2004.04.003. PMID: 15526815.

55. d'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, Curatola G, Remediani L, Bennett D, Bianchi F, Perillo F, Volterrani L, Mazzei MA, Bargagli E; Siena COVID. Serial KL-6 measurements in COVID-19 patients. *Intern Emerg Med.* 2021 Sep;16(6):1541-

1545. doi: 10.1007/s11739-020-02614-7. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33453011; PMCID: PMC7811154.

56. Frix AN, Schoneveld L, Ladang A, Henket M, Duysinx B, Vaillant F, Misset B, Moutschen M, Louis R, Cavalier E, Guiot J. Could KL-6 levels in COVID-19 help to predict lung disease? *Respir Res.* 2020 Nov 24;21(1):309. doi: 10.1186/s12931-020-01560-4. PMID: 33234132; PMCID: PMC7683867.

57. Deng K, Fan Q, Yang Y, Deng X, He R, Tan Y, Lan Y, Deng X, Pan Y, Wang Y, Guan Y, Liu H, Chen F, Mo X, Tan X, Luo C, Wen X, Liu Y, Liu J, Zhang L, Tang X, Hu F, Li F. Prognostic roles of KL-6 in disease severity and lung injury in COVID-19 patients: A longitudinal retrospective analysis. *J Med Virol.* 2021 Apr;93(4):2505-2512. doi: 10.1002/jmv.26793. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33433006; PMCID: PMC8013517.

58. Kalra MK, Maher MM, Rizzo S, Kanarek D, Shepard JA. Radiation exposure from chest CT: issues and strategies. *J Korean Med Sci.* 2004 Apr;19(2):159-66. doi: 10.3346/jkms.2004.19.2.159. Erratum in: *J Korean Med Sci.* 2004 Jun;19(3):487. Shepard JA [corrected to Shepard JA]. PMID: 15082885; PMCID: PMC2822293.

59. Uppot RN. Technical challenges of imaging & image-guided interventions in obese patients. *Br J Radiol.* 2018 Sep;91(1089):20170931. doi: 10.1259/bjr.20170931. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29869898; PMCID: PMC6223172.

60. Blazic I, Cogliati C, Flor N, Frija G, Kawooya M, Umbrello M, Ali S, Baranne ML, Cho YJ, Pitcher R, Vollmer I, van Deventer E, Del Rosario Perez M. The use of lung ultrasound in COVID-19. *ERJ Open Res.* 2023 Jan 9;9(1):00196-2022. doi: 10.1183/23120541.00196-2022. PMID: 36628270; PMCID: PMC9548241.

61. Reali F, Sferrazza Papa GF, Carlucci P, Fracasso P, Di Marco F, Mandelli M, Soldi S, Riva E, Centanni S. Can lung ultrasound replace chest radiography for the diagnosis of pneumonia in hospitalized children? *Respiration.* 2014;88(2):112-5. doi: 10.1159/000362692. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24992951.

62. Franquet T. Imaging of Community-acquired Pneumonia. *J Thorac Imaging.* 2018 Sep;33(5):282-294. doi: 10.1097/RTI.0000000000000347. PMID: 30036297.

63. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Yujiri T, Kubo M, Ueda K, Gondo T, Kobayashi T, Matsumoto T. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2019 Nov;29(11):6089-6099. doi: 10.1007/s00330-019-06235-3. Epub 2019 May 6. PMID: 31062135.

64. Seo H, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Yoo SS, Lee SY, Lee J, Kim CH, Park JY. Relationship Between Clinical Features and Computed Tomographic Findings in Hospitalized Adult Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Am J Med Sci*. 2018 Jul;356(1):30-38. doi: 10.1016/j.amjms.2018.03.024. Epub 2018 Apr 3. PMID: 30049328; PMCID: PMC7093861.

65. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2018 May-Jun;38(3):719-739. doi: 10.1148/rg.2018170048. PMID: 29757717.

66. Chong S, Lee KS, Kim TS, Chung MJ, Chung MP, Han J. Adenovirus pneumonia in adults: radiographic and high-resolution CT findings in five patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 May;186(5):1288-93. doi: 10.2214/AJR.05.0128. PMID: 16632720.

67. Cha MJ, Chung MJ, Lee KS, Kim TJ, Kim TS, Chong S, Han J. Clinical Features and Radiological Findings of Adenovirus Pneumonia Associated with Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single Center Study in 19 Adult Patients. *Korean J Radiol*. 2016 Nov-Dec;17(6):940-949. doi: 10.3348/kjr.2016.17.6.940. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27833410; PMCID: PMC5102922.

68. Koo HJ, Lee HN, Choi SH, Sung H, Kim HJ, Do KH. Clinical and Radiologic Characteristics of Human Metapneumovirus Infections in Adults, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2019 Jan;25(1):15-24. doi: 10.3201/eid2501.181131. PMID: 30560776; PMCID: PMC6302610.

69. Amorim VB, Rodrigues RS, Barreto MM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E. Influenza A (H1N1) pneumonia: HRCT findings. *J Bras Pneumol*. 2013 May-Jun;39(3):323-9. doi: 10.1590/S1806-37132013000300009. PMID: 23857688; PMCID: PMC4075839.

70. Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, Alharthy A, Madani TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Oct;203(4):782-7. doi: 10.2214/AJR.14.13021. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24918624.

71. Garg M, Prabhakar N, Gulati A, Agarwal R, Dhooria S. Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 1: Bacterial and viral. *Pol J Radiol.* 2019 Apr 18;84:e205-e213. doi: 10.5114/pjr.2019.85812. PMID: 31481992; PMCID: PMC6717952.

72. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.

73. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

74. Guarnera A, Podda P, Santini E, Paolantonio P, Laghi A. Differential diagnoses of COVID-19 pneumonia: the current challenge for the radiologist-a pictorial essay. *Insights Imaging.* 2021 Mar 11;12(1):34. doi: 10.1186/s13244-021-00967-x. PMID: 33704615; PMCID: PMC7948690.

75. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, Hu Q, Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020 Jun;30(6):3306-3309. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055945; PMCID: PMC7087663.

76. Dai WC, Zhang HW, Yu J, Xu HJ, Chen H, Luo SP, Zhang H, Liang LH, Wu XL, Lei Y, Lin F. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc*

Radiol J. 2020 May;71(2):195-200. doi: 10.1177/0846537120913033. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129670; PMCID: PMC7140975.

77. Alharthy A, Abuhamdah M, Balhamar A, Faqihi F, Nasim N, Ahmad S, Noor A, Tamim H, Alqahtani SA, Abdulaziz Al Saud AAASB, Kutsogiannis DJ, Brindley PG, Memish ZA, Karakitsos D, Blaiwas M. Residual Lung Injury in Patients Recovering From COVID-19 Critical Illness: A Prospective Longitudinal Point-of-Care Lung Ultrasound Study. *J Ultrasound Med.* 2021 Sep;40(9):1823-1838. doi: 10.1002/jum.15563. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185316.

78. Kanne JP, Little BP, Schulte JJ, Haramati A, Haramati LB. Long-term Lung Abnormalities Associated with COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2023 Feb;306(2):e221806. doi: 10.1148/radiol.221806. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36040336; PMCID: PMC9462591.

79. Via G, Storti E, Gulati G, et al. Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Nov;78(11):1282-96. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22858877.

80. Marini TJ, Rubens DJ, Zhao YT, Weis J, O'Connor TP, Novak WH, Kaproth-Joslin KA. Lung Ultrasound: The Essentials. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2021 Apr 29;3(2):e200564. doi: 10.1148/ryct.2021200564. PMID: 33969313; PMCID: PMC8098095.

81. Reissig A, Copetti R. Lung ultrasound in community-acquired pneumonia and in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2014;87(3):179-89. doi: 10.1159/000357449. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24481027.

82. Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water. *J Ultrasound Med.* 2009 Feb;28(2):163-74. doi: 10.7863/jum.2009.28.2.163. PMID: 19168766.

83. Wojtczak JA, Wood RW: High-frequency ultrasound in ex vivo animal lungs in pulmonary edema. *J Anesthesiol Clin Sci* 2013;2:21.

84. Boccatonda A, Cocco G, D'Ardes D, Delli Pizzi A, Vidili G, De Molo C, Vicari S, Serra C, Cipollone F, Schiavone C, Guagnano MT. Infectious Pneumonia and Lung

Ultrasound: A Review. *J Clin Med.* 2023 Feb 10;12(4):1402. doi: 10.3390/jcm12041402. PMID: 36835938; PMCID: PMC9964129.

85. Tsung JW, Kessler DO, Shah VP. Prospective application of clinician-performed lung ultrasonography during the 2009 H1N1 influenza A pandemic: distinguishing viral from bacterial pneumonia. *Crit Ultrasound J.* 2012 Jul 10;4(1):16. doi: 10.1186/2036-7902-4-16. PMID: 22862998; PMCID: PMC3439382.

86. Testa A, Soldati G, Copetti R, Giannuzzi R, Portale G, Gentiloni-Silveri N. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Crit Care.* 2012 Feb 17;16(1):R30. doi: 10.1186/cc11201. PMID: 22340202; PMCID: PMC3396276.

87. Cianci V, Zanatta M. Lung Ultrasound in the COVID-19 Pandemic. *J Cardiovasc Echogr.* 2020 Oct;30(Suppl 2):S6-S10. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_50_20. PMID: 33489730; PMCID: PMC7811698.

88. Yasukawa K, Minami T. Point-of-Care Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Jun;102(6):1198-1202. doi: 10.4269/ajtmh.20-0280. PMID: 32333544; PMCID: PMC7253090.

89. Schultz MJ, Sivakorn C, Dondorp AM. Challenges and Opportunities for Lung Ultrasound in Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Jun;102(6):1162-1163. doi: 10.4269/ajtmh.20-0323. PMID: 32333546; PMCID: PMC7253115.

90. Сафонова ОМ, Динник ОБ, Гуменюк ГЛ, Лукіяничук ВА, Лінська ГВ, Бровченко МС, Панасюк ВВ, Солярник СО. Стандартизований протокол ультразвукової діагностики легень при COVID-19. *Інфузія & Хіміотерапія.* 2021; 2: 19-30. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-2-19-30>.

91. Manivel V, Lesnewski A, Shamim S, Carbonatto G, Govindan T. CLUE: COVID-19 lung ultrasound in emergency department. *Emerg Med Australas.* 2020 Aug;32(4):694-696. doi: 10.1111/1742-6723.13546. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32386264; PMCID: PMC7273052.

92. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, Perlini S, Torri E, Mariani A, Mossolani EE, Tursi F, Mento F, Demi L. Proposal for

International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med.* 2020 Jul;39(7):1413-1419. doi: 10.1002/jum.15285. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32227492; PMCID: PMC7228287.

93. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care.* 2014 Jan 9;4(1):1. doi: 10.1186/2110-5820-4-1. PMID: 24401163; PMCID: PMC3895677.

94. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19 «Жива» клінічна настанова. 2021. Міністерство охорони здоров'я України державна наукова установа «науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» державного управління справами.

95. Мостовой ЮМ, Константинович ТВ, Мороз ЛВ, Демчук АВ, Слепченко НС, Вільцанюк ОО, Попович ОО, Довгань АО, Чічирельо-Константинович КД, Дмитрієв КД, Побережець ВЛ. Сучасні інструментальні методи дослідження в діагностиці захворювань органів дихання : навчальний посібник. Львів : Видавець Марченко Т.В. 2022. 308 с.

96. Gil-Rodríguez J, Pérez de Rojas J, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernández A, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, Guirao-Arrabal E. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2022 Mar;148:110156. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110156. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35078136; PMCID: PMC8783639.

97. Volpicelli G, Frascisco MF. Sonographic detection of radio-occult interstitial lung involvement in measles pneumonitis. *Am J Emerg Med.* 2009 Jan;27(1):128.e1-128.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2008.03.052. PMID: 19041553.

98. Clofent D, Polverino E, Felipe A, Granados G, Arjona-Peris M, Andreu J, Sánchez-Martínez AL, Varona D, Cabanzo L, Escudero JM, Álvarez A, Loor K, Muñoz X, Culebras M. Lung Ultrasound as a First-Line Test in the Evaluation of Post-COVID-19 Pulmonary Sequelae. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 13;8:815732. doi: 10.3389/fmed.2021.815732. PMID: 35096906; PMCID: PMC8794580.

99. Demi L, Mento F, Di Sabatino A, Fiengo A, Sabatini U, Macioce VN, Robol M, Tursi F, Sofia C, Di Cienzo C, Smargiassi A, Inchingolo R, Perrone T. Lung

Ultrasound in COVID-19 and Post-COVID-19 Patients, an Evidence-Based Approach. *J Ultrasound Med.* 2022 Sep;41(9):2203-2215. doi: 10.1002/jum.15902. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34859905; PMCID: PMC9015439.

100. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, Preston R, Thillai M, Dewar A, Molyneaux PL, West AG. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 May;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC. PMID: 33433263; PMCID: PMC8086530.

101. Bieksiene K, Zaveckiene J, Malakauskas K, Vaguliene N, Zemaitis M, Miliauskas S. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere. *Medicina (Kaunas).* 2021 Mar 18;57(3):283. doi: 10.3390/medicina57030283. PMID: 33803690; PMCID: PMC8003092.

102. Mafort TT, Rufino R, da Costa CH, da Cal MS, Monnerat LB, Litrento PF, Parra LLZ, Marinho ASES, Lopes AJ. One-month outcomes of patients with SARS-CoV-2 infection and their relationships with lung ultrasound signs. *Ultrasound J.* 2021 Apr 9;13(1):19. doi: 10.1186/s13089-021-00223-9. PMID: 33835273; PMCID: PMC8033556.

103. Tung-Chen Y, Martí de Gracia M, Díez-Tascón A, et al. Correlation between Chest Computed Tomography and Lung Ultrasonography in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol.* 2020 Nov;46(11):2918-2926. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.003. PMID:3277122; PMCID:PMC7357528.

104. Nouvenne A, Zani MD, Milanese G, Parise A, Baciarello M, Bignami EG, Odone A, Sverzellati N, Meschi T, Ticinesi A. Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia: Correlations with Chest CT on Hospital admission. *Respiration.* 2020;99(7):617-624. doi: 10.1159/000509223. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32570265; PMCID: PMC7360505.

105. Lopes AJ, Mafort TT, da Costa CH, Rufino R, de Cássia Firmida M, Kirk KM, Cobo CG, da Costa HDSB, da Cruz CMBQ, Mogami R. Comparison Between Lung Ultrasound and Computed Tomographic Findings in Patients With COVID-19

Pneumonia. *J Ultrasound Med.* 2021 Jul;40(7):1391-1399. doi: 10.1002/jum.15521. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32996607; PMCID: PMC7537266.

106. Gaspardone C, Meloni C, Preda A, Romagnolo D, Brugliera L, Castellazzi P, Tettamanti A, Conte C, Secchi A, Maranta F, Iannaccone S, Cianflone D. Lung Ultrasound in COVID-19 A Role Beyond the Acute Phase? *J Ultrasound Med.* 2021 Mar;40(3):503-511. doi: 10.1002/jum.15425. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32770687.

107. Russo G, Flor N, Casella F, Ippolito S, Leidi F, Casazza G, Radovanovic D, Vezzulli F, Santus P, Cogliati C. Lung ultrasound in the follow-up of severe COVID-19 pneumonia: six months evaluation and comparison with CT. *Intern Emerg Med.* 2022 Nov;17(8):2261-2268. doi: 10.1007/s11739-022-03084-9. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36103083; PMCID: PMC9472735.

108. Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, Blaum C, Chodosh J, Duan E, Garry K, Kahan T, Karmen-Tuohy SL, Karpel HC, Mendoza F, Prete AM, Quintana L, Rutishauser J, Santos Martinez L, Shah K, Sharma S, Simon E, Stirniman AZ, Horwitz LI. Post-Discharge Health Status and Symptoms in Patients with Severe COVID-19. *J Gen Intern Med.* 2021 Mar;36(3):738-745. doi: 10.1007/s11606-020-06338-4. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33443703; PMCID: PMC7808113.

109. Noel-Savina E, Viatgé T, Faviez G, Lepage B, Mhanna LT, Pontier S, Dupuis M, Collot S, Thomas P, Idoate Lacasia J, Crognier L, Bouharaoua S, Silva Sifontes S, Mazieres J, Prévot G, Didier A. 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. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34242974; PMCID: PMC8080504.

110. 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.

111. Губа ЮВ. Принципи ведення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням наявності соматопсихічних порушень : дис. канд. мед. наук: 14.01.27: захист 25.09.17. Київ. 2017. 222 с.

112. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010 Apr;15(3):543-50. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20337995; PMCID: PMC7192220.
113. Ng CK, Chan JW, Kwan TL, To TS, Chan YH, Ng FY, Mok TY. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. *Thorax*. 2004 Oct;59(10):889-91. doi: 10.1136/thx.2004.023762. PMID: 15454656; PMCID: PMC1746851.
114. Su MC, Hsieh YT, Wang YH, Lin AS, Chung YH, Lin MC. Exercise capacity and pulmonary function in hospital workers recovered from severe acute respiratory syndrome. *Respiration*. 2007;74(5):511-6. doi: 10.1159/000095673. Epub 2006 Sep 5. PMID: 16960439.
115. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, Sung JJ. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2247-61. doi: 10.1378/chest.128.4.2247. PMID: 16236881; PMCID: PMC7094276.
116. Xie L, Liu Y, Xiao Y, Tian Q, Fan B, Zhao H, Chen W. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2119-24. doi: 10.1378/chest.127.6.2119. PMID: 15947329; PMCID: PMC7094359.
117. Zarogoulidis P, Kouliatsis G, Papanas N, Spyrtos D, Constantinidis TC, Kouroumichakis I, Steiropoulos P, Mabroudi M, Matthaios D, Kerenidi T, Courcoutsakis N, Zarogoulidis K, Maltezos E. Long-term respiratory follow-up of H1N1 infection. *Virology*. 2011 Jun 25;8:319. doi: 10.1186/1743-422X-8-319. PMID: 21702977; PMCID: PMC3138433.
118. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, Khalil A, Crestani B, d'Ortho MP, Bancal C. 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. PMID: 32554533; PMCID: PMC7301832.

119. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, Cao Y, Yousif AS, Bals J, Hauser BM, Feldman J, Muus C, Wadsworth MH 2nd, Kazer SW, Hughes TK, Doran B, Gatter GJ, Vukovic M, Taliaferro F, Mead BE, Guo Z, Wang JP, Gras D, Plaisant M, Ansari M, Angelidis I, Adler H, Sucre JMS, Taylor CJ, Lin B, Waghray A, Mitsialis V, Dwyer DF, Buchheit KM, Boyce JA, Barrett NA, Laidlaw TM, Carroll SL, Colonna L, Tkachev V, Peterson CW, Yu A, Zheng HB, Gideon HP, Winchell CG, Lin PL, Bingle CD, Snapper SB, Kropinski JA, Theis FJ, Schiller HB, Zaragosi LE, Barbry P, Leslie A, Kiem HP, Flynn JL, Fortune SM, Berger B, Finberg RW, Kean LS, Garber M, Schmidt AG, Lingwood D, Shalek AK, Ordovas-Montanes J; HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1016-1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32413319; PMCID: PMC7252096.

120. Boari GEM, Bonetti S, Braglia-Orlandini F, Chiarini G, Faustini C, Bianco G, Santagiuliana M, Guarinoni V, Saottini M, Viola S, Ferrari-Toninelli G, Pasini G, Bonzi B, Desenzani P, Tusi C, Malerba P, Zanotti E, Turini D, Rizzoni D. Short-Term Consequences of SARS-CoV-2-Related Pneumonia: A Follow Up Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Jul;28(4):373-381. doi: 10.1007/s40292-021-00454-w. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33909284; PMCID: PMC8080190.

121. Tabertero Huguet E, Urrutia Gajarte A, Ruiz Iturriaga LA, Serrano Fernandez L, Marina Malanda N, Iriberry Pascual M, Zalacain Jorge R. [Pulmonary Function in Early Follow-up of patients with COVID-19 Pneumonia]. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan;57 75-76. doi:10.1016/j.arbres.2020.07.017. PMID: 34629672; PMCID: PMC7395651.

122. Lawrence R, Singh RB, Prakash AK. Pulmonary function abnormality in patients recovered from Covid 19 pneumonia, in a tertiary care hospital in India. *Lung India*. 2023 May-Jun;40(3):248-252. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_15_23. PMID: 37148023; PMCID: PMC10298824.

123. Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):839-842. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32758440; PMCID: PMC7398671.

124. Fuschillo S, Ambrosino P, Motta A, Maniscalco M. COVID-19 and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide: a clinical biomarker in postacute care settings. *Biomark Med*. 2021 Jun;15(8):537-539. doi: 10.2217/bmm-2021-0134. Epub 2021 May 14. PMID: 33988464; PMCID: PMC8120998.

125. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppego P, Avanzi GC, Baldon G, Bartolomei G, Battaglia M, Battistini S, Binda V, Borg M, Cantaluppi V, Castello LM, Clivati E, Cisari C, Costanzo M, Croce A, Cuneo D, De Benedittis C, De Vecchi S, Feggi A, Gai M, Gambaro E, Gattoni E, Gramaglia C, Grisafi L, Guerriero C, Hayden E, Jona A, Invernizzi M, Lorenzini L, Loreti L, Martelli M, Marzullo P, Matino E, Panero A, Parachini E, Patrucco F, Patti G, Pirovano A, Prosperini P, Quaglino R, Rigamonti C, Sainaghi PP, Vecchi C, Zecca E, Pirisi M. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2036142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142. PMID: 33502487; PMCID: PMC7841464.

126. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому та постгострому періодах патологічного процесу. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2023 (4):27–39. doi: 10.32902/2663-0338-2023-4-27-39.

127. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Клініко-функціональні та візуалізаційні паралелі в об'єктивному статусі осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2024 (1):31–38. doi: 10.32902/2663-0338-2024-1-31-38.

128. 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, Т. 27 (№ 2). С. 51-57. ISSN 2307-0404 (print), 2786-4804 (online).

129. 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.

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

131. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999 Jul;54(7):581-6. doi: 10.1136/thx.54.7.581. PMID: 10377201; PMCID: PMC1745516.

132. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST. PMID: 31613151; PMCID: PMC6794117.

133. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805. PMID: 16055882.

134. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the

lung. *Eur Respir J.* 2005 Oct;26(4):720-35. doi: 10.1183/09031936.05.00034905. PMID: 16204605.

135. 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 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1185. PMID: 12091180.

136. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, Thompson BR, Wanger J. 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): PMID: 28049168.

137. Фетісов В.С. Пакет статистичного аналізу STATISTICA. Ніжин: НДУ ім.М. Гоголя; 2018. – 114 с.

138. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10):1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526193; PMCID: PMC7279758.

139. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020 Jun;33(6):1007-1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291399; PMCID: PMC7156231.

140. Гаврисюк ВК, Страфун ОВ, Мусієнко НМ, Пендальчук НВ, Морська НД. Синдром мультикістозної легені: рідкісні випадки регресії. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-35-40. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2023;31(4):35–40.

141. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China:

a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105637; PMCID: PMC7159053.

142. Яковенко ОК, Грифф СЛ, Гоффманн С, Ханін ОГ, Ходош ЕМ, Дзюблик ЯО. Патоморфологічні зміни в легенях при тяжкому COVID-19. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2023;19(4):261-268. doi: 10.22141/2224-0586.19.4.2023.1594.

143. Myall KJ, Martinovic JL, West A. How COVID-19 interacts with interstitial lung disease. *Breathe (Sheff)*. 2022 Mar;18(1):210158. doi: 10.1183/20734735.0158-2021. Epub 2021 Mar 8. PMID: 35284020; PMCID: PMC8908865.

144. Krynytska I, Marushchak M, Birchenko I, Dovgalyuk A, Tokarskyu O. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome versus classical acute respiratory distress syndrome (a narrative review). *Iran J Microbiol.* 2021 Dec;13(6):737-747. doi: 10.18502/ijm.v13i6.8072. PMID: 35222850; PMCID: PMC8816697.

145. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;4:39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39.

146. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Аналіз клініко-лабораторних характеристик COVID-19 у пацієнтів похилого віку. *Інфекційні хвороби* 2023;(3):12-7.

147. Перцева ТО, Гашинова КЮ, Рудакова ВВ, Родіонова ВВ, Дмитриченко ВВ, Коваленко ОЮ, Кравець ОВ, Бут НО, Лакша НВ, Глиняна ЛА, Михайленко ОФ, Новіков СП. Клініко-лабораторні особливості коронавірусної хвороби та фактори ризику смерті у пацієнтів, що потребували госпіталізації у третю хвилю COVID-19 в Україні: одноцентрове ретроспективне дослідження. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2022;30(4):6–18. doi: 10.31215/2306-4927-2022-30-4-6-18.

148. 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 Sep;30(9):4930-4942. doi: 10.1007/s00330-020-06863-0. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346790; PMCID: PMC7186323.

149. Akl EA, Blažić I, Yaacoub S, Frija G, Chou R, Appiah JA, Fatehi M, Flor N, Hitti E, Jafri H, Jin ZY, Kauczor HU, Kawooya M, Kazerooni EA, Ko JP, Mahfouz R, Muglia V, Nyabanda R, Sanchez M, Shete PB, Ulla M, Zheng C, van Deventer E, Perez MDR. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. *Radiology.* 2021 Feb;298(2):E63-E69. doi: 10.1148/radiol.2020203173. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32729811; PMCID: PMC7393953.

150. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, Liu X, Huang M, Liao Y, Li S. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020 Aug;30(8):4407-4416. doi: 10.1007/s00330-020-06817-6. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32215691; PMCID: PMC7095246.

151. Фещенко ЮІ, Голубовська ОА, Дзюблик ОЯ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ЯО, Ліскіна ІВ. Особливості ураження легень при covid-19. *Український пульмонологічний журнал.* 2021. Т. 29, (1). С.5-14.

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

Олександр ГУДАР'ЯН

« 22 » березня 2024 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення рівня KL-6 у сироватці крові осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, для моніторингу тяжкості й тривалості імунологічних змін у легенях.

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.

3. Джерело інформації: Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому та постгострому періодах патологічного процесу // Інфузія & Хіміотерапія. – 2023. – №4. – С.27–39. doi: 10.32902/2663-0338-2023-4-27-39.

4. Місце впровадження: кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

5. Строки впровадження: з 25.12.2023 р. по 20.03.2024 р.

6. Результати впровадження: поглиблення знань здобувачів освіти щодо діагностичної значущості рівня KL-6 у сироватці крові у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в різні періоди хвороби.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

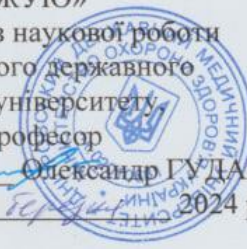
Відповідальний за впровадження –
завуч кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету
к. мед. н., доцент

Олена МИРОНЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

 Олександр ГУДАР'ЯН
« 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** визначення ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.
- 3. Джерело інформації:** Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39.
- 4. Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету
- 5. Строки впровадження:** з 11.12.2023 р. по 02.03.2024 р.
- 6. Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді.
- 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

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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


Олександр ГУДАР'ЯН
«14» березня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** визначення ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.
- 3. Джерело інформації:** Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/TB-2023-4-39.
- 4. Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету
- 5. Строки впровадження:** з 25.12.2023 р. по 20.03.2024 р.
- 6. Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.
- 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

«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:** визначення ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому періоді.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.
- 3. Джерело інформації:** Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-патернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39.
- 4. Місце впровадження:** терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №6» Дніпровської міської ради.
- 5. Строки впровадження:** з 11.12.2023 р. по 20.03.2024 р.
- 6. Кількість пацієнтів:** 20 осіб.
- 7. Результати впровадження:** підвищений рівень діагностики інтерстиціальних уражень легень у хворих на COVID-19 з урахуванням поширеності й особливостей патологічних змін.
- 8. Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
завідувач терапевтичним відділенням
з пульмонологічними ліжками
Комунального некомерційного
підприємства «Міська клінічна лікарня №6»
Дніпровської міської ради



Олена МОЙСЕЄНКО

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

Валерій ЧОРНИЙ
березня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** визначення ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.
- 3. Джерело інформації:** Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/TB-2023-4-39.
- 4. Місце впровадження:** консультативно-діагностичне відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №6» Дніпровської міської ради.
- 5. Строки впровадження:** з 11.12.2023 р. по 20.03.2024 р.
- 6. Кількість пацієнтів:** 20 осіб.
- 7. Результати впровадження:** підвищений рівень діагностики інтерстиціальних уражень легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді з урахуванням поширеності й особливостей патологічних змін.
- 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

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Державної установи «Український
державний науково-дослідний
інститут медико-соціальних
проблем інвалідності,
Міністерства охорони здоров'я
України, д. мед. н., професор
Алла КИРИЧЕНКО
« 22 » березня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** визначення ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.
- 3. Джерело інформації:** Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-патернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/TB-2023-4-39.
- 4. Місце впровадження:** терапевтичне експертно-реабілітаційне відділення Державної установи «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності, Міністерство охорони здоров'я України.
- 5. Строки впровадження:** з 11.12.2023 р. по 20.03.2024 р.
- 6. Кількість пацієнтів:** 25 осіб.
- 7. Результати впровадження:** підвищений рівень діагностики інтерстиціальних уражень легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді з урахуванням поширеності й особливостей патологічних змін.
- 8. Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
Завідувач терапевтичного
експертно-реабілітаційного відділення
Державної установи «Український
державний науково-дослідний
інститут медико-соціальних
проблем інвалідності,
Міністерства охорони здоров'я України

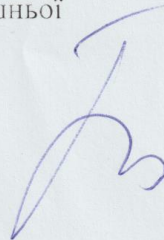
 Олена ПРИГОРЇЄВА

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

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня KL-6 у сироватці крові осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, для моніторингу тяжкості й тривалості імунологічних змін у легенях.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.
- 3. Джерело інформації:** Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому та постгострому періодах патологічного процесу // Інфузія & Хіміотерапія. – 2023. – №4. – С.27–39. doi: 10.32902/2663-0338-2023-4-27-39.
- 4. Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету
- 5. Строки впровадження:** з 25.12.2023 р. по 20.03.2024 р.
- 6. Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо діагностичної значущості рівня KL-6 у сироватці крові у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в різні періоди 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

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Сумського державного університету
Анатолій ЧОРНОУС



_____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** визначення ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.
- 3. Джерело інформації:** Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39.
- 4. Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету.
- 5. Строки впровадження:** з 11.12.2023 р. по 02.03.2024 р.
- 6. Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді.
- 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

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Сумського державного університету
Анатолій ЧОРНОУС



4 березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.

3. Джерело інформації: Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39.

4. Місце впровадження: кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету.

5. Строки впровадження: з 25.12.2023 р. по 20.03.2024 р.

6. Результати впровадження: поглиблення знань здобувачів освіти щодо ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію.

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

«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 ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді.
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.
- 3. Джерело інформації:** Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-патернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39.
- 4. Місце впровадження:** відділення пульмонології КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»
- 5. Строки впровадження:** з 11.12.2023 р. по 20.03.2024 р.
- 6. Результати впровадження:** підвищений рівень діагностики інтерстиціальних уражень легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в постгострому періоді з урахуванням поширеності й особливостей патологічних змін.
- 7. 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

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 ультразвукових паттернів ураження легень у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому періоді.

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Конопкіна Л.І., Рибалка К.В.

3. Джерело інформації: Конопкіна Л.І., Рибалка К.В. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція – 2023. – №4. – С. 39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39.

Місце впровадження: відділення пульмонології КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

4. Строки впровадження: з 11.12.2023 р. по 20.03.2024 р.

5. Результати впровадження: підвищений рівень діагностики інтерстиціальних уражень легень у хворих на COVID-19 з урахуванням поширеності й особливостей патологічних змін.

6. 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 Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія: діагностична значущість візуалізаційних методів діагностики (КТ, УЗД) та порівняльна характеристика КТ- і УЗ-паттернів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:39–48. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-39. *Дисертант: ресурси, формальний аналіз, написання – початковий проєкт, редагування, виконання УЗД.*

2. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому та постгострому періодах патологічного процесу. Інфузія & Хіміотерапія. 2023;4:27–39. doi: 10.32902/2663-0338-2023-4-27-39. *Дисертант: відбір даних, виконання УЗД, статистична обробка даних, формальний аналіз, написання робочого варіанту тексту.*

3. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Клініко-функціональні та візуалізаційні паралелі в об'єктивному статусі осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію. Інфузія & Хіміотерапія. 2024;1:31–38. doi: 10.32902/2663-0338-2024-1-31-38. *Дисертант: відбір даних, виконання УЗД, статистична обробка даних, формальний аналіз, написання робочого варіанту тексту.*

4. Белослудцева КО, Фуголь КВ, Крихтіна МА, Попова ОА. The best predictor of COVID-19 pneumonia progression during lung ultrasound (LUS). European respiratory congress. Spain, 2021. PA514. *Дисертант: літературний пошук, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу.*

5. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Габшидзе НО, Фуголь КВ. Reasons for rehospitalization among patients recovered from COVID-associated pneumonia. Lung Science Conference. Portugal, 2023. *Дисертант: відбір хворих, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

6. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бондаренко ОО, Щудро ОО, Рибалка КВ, Габшидзе НО. Морфологічні аспекти ураження дихальної системи при COVID-19: аналіз аутопсійного матеріалу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція. Матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю; Харків; 2023, 509 с. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

7. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Clinical, functional and imaging parallels in the objective status of patients with COVID-19-associated pneumonia in the late post-acute period. Current question of modern science. XII international scientific and practical conference; Tallinn, Estonia; 2024, 57–59. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

8. Конопкіна ЛІ, Рибалка КВ. Long-COVID-19 after pneumonia associated with coronavirus disease (COVID-19): clinical, functional and imaging findings. Challenges and problems of modern science. XIV international scientific and practical conference; London, Great Britain; 2024, 74–76. *Дисертант: статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м.Дніпро, 2021 р.) – стендова та усна доповідь.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція із міжнародною участю «DniproAllergoSummit» (м.Дніпро, 2021р.) – стендова доповідь.
3. 5th international conference on COVID-19 studies (Turkey, 2021) – усна доповідь.
4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м.Дніпро, 2021 р.) – три стендові доповіді.
5. Всеукраїнська науково-практична конференція з сімейної медицини «Від науки до практики» (м.Дніпро, 2021 р.) – стендова доповідь.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Дніпропрофі» (м.Дніпро, 2021 р.) – стендова доповідь.
7. Всеукраїнська науково-практична конференція «COVID-школа 2022» (м.Дніпро, 2022 р.) – стендова доповідь.
8. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м.Дніпро, 2022 р.) – три стендові доповіді.
9. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м.Дніпро, 2022 р.) – три стендові та одна усна доповіді.
10. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м.Дніпро, 2023 р.) – три стендові та одна усна доповіді.
11. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м.Дніпро, 2024 р.) – усна доповідь.