

## Л. Д. Тодоріко, Ю. І. Фещенко, І. О. Сем'янів, М. М. Кужко, О. С. Шевченко, Р. Л. Любевич ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ПРОГНОЗ ЩОДО ПАТОМОРФОЗУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ  
Харківський національний медичний університет, м. Харків

### ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ПРОГНОЗ ЩОДО ПАТОМОРФОЗУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Л. Д. Тодоріко, Ю. І. Фещенко, І. О. Сем'янів, М. М. Кужко,  
О. С. Шевченко, Р. Л. Любевич

Резюме

На сьогодні пандемія COVID-19 обійшла всі інші проблеми охоро-ни здоров'я у всьому світі. Питання взаємодії між COVID-19 та ТБ, який, як і раніше, посідає перше місце серед причин смерті від однієї інфекційної хвороби у світі, є важливим, оскільки це може мати серйозні наслідки як для хворих на ТБ, так і потенційно недодіагнованих у всьому світі, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, де ТБ ендемічний, а медичні служби погано оснащені.

**Мета дослідження** — оцінити перспективи епідеміології туберку-льозу в умовах пандемії COVID-19 та наслідки взаємодії між SARS-CoV-2 і мікобактерією туберкульозу з урахуванням реальної ситуації в Україні на теперішній час.

**Матеріали та методи.** Було використано тестовий доступ до різноманітних повнотекстових і реферативних баз даних.

**Результати.** Патоморфологічні зміни в інфікованих SARS-CoV-2 обумовлені безпосередньою дією nCoV, гіперактивністю імунної систе-ми, високим рівнем цитотоксичності CD8+ Т-клітин, аутоімунними процесами. Враховуючи все наведене вище, уряди країн, що стражда-ють від ТБ, повинні забезпечити безперервність роботи та ефективне забезпечення протитуберкульозних служб під час COVID-19. Сюди входить активність щодо захисту найбільш уразливих груп, зокрема й захисту від економічних труднощів, ізоляції, стигматизації та дискримі-нації. Глобальна реакція повинна виявити та пом'якшити потенційні ризики для місії боротьби з ТБ.

**Висновки.** COVID-19 відкинув зусилля з боротьби проти туберку-льозу близько на десятиліття. Ця невдача, ймовірно, вплине на довго-строкове збільшення захворюваності та смертності від туберкульозу в усьому світі. З низькими показниками вакцинації в ендемічних для ТБ країнах та поява нових генотипів вірусу, ця тенденція, ймовірно, буде продовжуватися.

**Ключові слова:** COVID-19, туберкульоз, патогенез, лікування, епі-деміологія.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(2-3):12-22.

Тодоріко Лілія Дмитрівна  
Буковинський державний медичний університет  
Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології  
Доктор мед. наук, професор,  
вул. Українська, 25, м. Чернівці, 58000, Україна  
Тел.: 0506607959, pulmonology@bsmu.edu.ua

### ASPECTS OF CORONAVIRUS INFECTION PATHOGENESIS AND PROGNOSIS FOR PATHOMORPHOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

L. D. Todoriko, Y. I. Feshchenko, I. O. Semianiv, M. M. Kuzhko,  
O. S. Shevchenko, R. L. Lyubevych

Abstract

To date, the COVID-19 pandemic has surpassed all other health issues around the world. The interaction between COVID-19 and tuberculosis (TB), which remains the leading cause of death from a single infectious disease in the world, is important, as it can have serious consequences for both confirmed and underdiagnosed TB patients worldwide, especially in low- and middle-income countries, where TB is endemic and health services are poorly equipped.

**The aim of the study** is to assess the prospects of the epidemiology of tuberculosis in the context of the COVID-19 pandemic and the conse-quences of the interaction between SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis, taking into account the current situation in Ukraine.

**Materials and methods.** Test access to various full-text and abstract databases was used.

**Results.** Pathomorphological changes in COVID-19 patients are due to the direct action of SARS-CoV-2, hyperactivity of the immune system, high levels of cytotoxicity of CD8 + T cells, autoimmune processes. In view of all the above, the governments of TB-affected countries must ensure the continuity and effective provision of TB services during COVID-19. This includes the protection of the most vulnerable groups, including protec-tion from economic hardship, isolation, stigma and discrimination. The global response should identify and mitigate potential risks to the TB-control mission.

**Conclusions.** COVID-19 has pushed back anti-TB efforts for nearly a decade. This failure is likely to affect the long-term increase in TB morbidity and mortality worldwide. With low vaccination rates in TB-endemic countries and the emergence of new genotypes of the virus, this trend is likely to continue.

**Key words:** COVID-19, tuberculosis, pathogenesis, treatment, epi-de-miology.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(2)(2-3):12-22.

Lilia D. Todoriko  
Bukovinian state medical university  
Chief of Department of tuberculosis and pulmonology  
D.M., PhD, professor  
58000, Ukraine, Chernivtsi, Ukrainian str., 25  
Tel.: 0506607959, pulmonology@bsmu.edu.ua

Гострі інфекції респіраторної системи до тепер зали-шаються основною причиною високого показника захворюваності та смертності при бронхолегеневій патології у всьому світі. До кінця грудня 2019 р. лише три інфекційних патогени фігурували в списку пріоритетних проектів BOOЗ для досліджень та розробок: коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) (SARS-CoV), коронавірус респіраторного синдрому Близького Сходу (MERS) (MERS-CoV) та мікобактерії

туберкульозу. У січні 2020 р. SARS-CoV-2, який став при-чиною COVID-19, був доданий до списку пріоритетів. З тих пір SARS-CoV-2, що поширився за межі Китаю на всі континенти, спричинив не тільки зростання смертності, але й економічні кризи. У силу швидкої здатності SARS-CoV-2 до мутацій, поширення цього інфекційного агента викликає значне занепокоєння серед національних, регіональних та міжнародних спільнот.

Новий вірус (SARS-CoV-2), відомий як коронавірус, що викликає важкий гострий респіраторний синдром, також називають COVID-19, вперше був зареєстрований в Ухані, провінція Хубей, Китай, у грудні 2019 року. Відтоді вірус поширюється по всьому світу, забираючи

© Тодоріко Л. Д., Фещенко Ю. І., Сем'янів І. О., Кужко М. М., Шевченко О. С., Любевич Р. Л., 2022

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22

тисячі життів. Через серйозні респіраторні захворювання у людей значна кількість пацієнтів потребує госпіталізації, а у важких випадках необхідна інтенсивна терапія з підтримкою ШВЛ (~5–15%) [1, 2].

Хоча за даними досліджень, летальні випадки, зумовлені COVID-19, в основному трапляються серед літніх людей та людей із серйозними преморбідними захворюваннями [3], останнім часом, ми спостерігаємо зростання числа випадків тяжкого ураження легень в осіб молодого віку, у тому числі тих, хто не має обтяжливих факторів в анамнезі.

Часто ситуацію утруднює недоцільно ранній початок антибактеріальної терапії. При перших ознаках бактеріальних ускладнень, в багатьох випадках на догоспітальному етапі, ми бачимо необґрунтоване призначення «резервних» антибактеріальних препаратів. Все це призводить до формування резистентності та мультирезистентності мікроорганізмів до призначеного лікування та визначає необхідність детального розгляду цього питання [36, 41].

Особливо гострим під час триваючої пандемії коронавірусної хвороби постало питання внутрішньолікарняної інфекції, яку зазвичай описують як інфекцію, яка отримана протягом 48–72 год після госпіталізації. Інфекційні агенти в даному випадку в основному поширюються через контакт від людини до людини, а також через пристрої та інструменти [4, 26]. Серед мікроорганізмів найбільш часто виявляються збудники таких внутрішньолікарняних інфекцій як, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* та ін. [5, 19].

Ці умовно-патогенні мікроорганізми також можуть викликати суперінфекції, особливо в поєднанні з вірусними ураженнями дихальних шляхів у госпіталізованих пацієнтів. Навіть пацієнти без супутніх захворювань і в усіх вікових групах також можуть піддаватися ризику коінфікування [6, 7]. Деякі дослідження показали, що вірусні агенти, такі як віруси грипу, можуть сприяти розвитку вторинної бактеріальної пневмонії під час госпіталізації та значно збільшувати ризик смерті людей із наявними респіраторними захворюваннями або без них [18]. Пошкодження війчастих клітин може спостерігатися у наслідок патогенної дії респіраторно-синцитіального вірусу. Наслідком є погіршення стану мукоциліарного кліренсу, посилення адгезії бактерій до муцинів і посилення колонізації бактерій у дихальних шляхах. Більше того, нові рецептори для бактеріальної адгезії можуть з'явитися після вірус-індукованої загибелі епітеліальних клітин дихальних шляхів [26]. Крім того, після гострої запальної реакції та пошкодження легеневої тканини, спричиненої вірусними інфекціями, відбувається фаза розсмоктування/відновлення легеневої тканини. Через порушення імунної відповіді ця фаза може викликати підвищену сприйнятливості до респіраторних бактеріальних інфекцій. Таким чином, після або на тлі вірусної інфекції може виникнути бактеріальна суперінфекція, яка, в свою чергу несе значний ризик, призводячи до підвищення захворюваності та смертності [21].

Програми боротьби з ТБ у період пандемії COVID-19 відчували напруження через перенаправлення ресурсів та неминучу втрату зосередженості системи охорони здоров'я, оскільки окремі види діяльності не можуть бути пріоритетними [21]. Це, ймовірно, може призвести до зниження якості лікування ТБ та погіршення контролю над інфекцією. Крім того, у хворих на ТБ часто спостерігаються супутні захворювання та значні пошкодження легень, що може зробити їх схильними до серйознішого захворювання на COVID-19. Симптоми ТБ та COVID-19 можуть бути подібними, наприклад, кашель, лихоманка, пітливість, загальна слабкість та нездужання. Це не тільки створює діагностичну плутанину, а й може погіршити стигматизацію хворих на ТБ, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, враховуючи страх перед COVID-19 [37].

Мета дослідження – оцінити перспективи епідеміології туберкульозу в умовах пандемії COVID-19 та наслідки взаємодії між SARS-CoV-2 і мікобактерією туберкульозу з урахуванням реальної ситуації в Україні на теперішній час.

### Матеріали та методи

Було використано тестовий доступ до таких повнотекстових і реферативних баз даних: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; найбільша в світі єдина реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus; вільно доступна пошукова система Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проекту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters – Web of Science Core Collection WoS (CC); (SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Artand Humanities Citation Index).

Аналіз основних статистичних показників епідеміології коронавірусної інфекції та ТБ проведено за матеріалами державної статистичної звітності, звітів лікувально-профілактичних установ [15]. Вивчалися показники, що характеризують епідемічну ситуацію: захворюваність, хворобливість, смертність, а також їхні складові (розподіл за статтю, віком, локалізацією процесу, змінами в структурі клінічних форм ТБ, особливостями патоморфозу).

### Результати та їх обговорення

Особливостями коронавірусної інфекції є те, що вона легко поширюється і, як показує вже набутий досвід, не має вираженої сезонності перебігу [40, 45]. Небезпека при інфікуванні SARS-CoV-2 полягає у високій контагіозності при тривалому інкубаційному періоді, а якісною особливістю є те, що безсимптомні пацієнти є найбільшими поширювачами інфекції. Прогнозовано оптимістичним залишається факт, що більшість інфікованих переносять захворювання в легкій формі. Однак, за останніми статистичними даними, що нещодавно було оприлюднено, приблизно у 5% пацієнтів із симптомами COVID-19 розвиваються пневмонії з тяжким перебігом і високим показником смертності в цій групі [29]. Особливістю перебігу пневмонії при COVID-19 часто є

невідповідність ступеня тяжкості пневмонії суб'єктивним відчуттям пацієнта, особливо на початку захворювання [22, 42]. До прикладу, у пацієнта неуразеними, за даними комп'ютерної томографії (КТ), залишилися лише верхівки легень, сатурація крові до 70 %, а пацієнт не відчуває задишки у стані спокою (тільки при фізичному навантаженні) і на початку захворювання не вбачає потреби в негайній госпіталізації та інтенсивній терапії. Ураження легень при COVID-19, на думку багатьох фахівців — це не просто вірусно-бактерійна пневмонія, а швидше за все дифузне захворювання паренхіми легень з виявами інтерстиційного пневмоніту, асоційованого з вірусом SARS-CoV-2 як пускового чинника [43].

Коронавірус SARS-CoV-2 проникає через слизові оболонки дихальних шляхів (ДШ) і ентероцити тонкої кишки за допомогою рецепторів ангіотензин-перетворюючого фактора 2 (АПФ2). У найбільшій кількості АПФ2 експресується на поверхні клітин дихального тракту, особливо на альвеолоцитах I і II типу, що пояснює ураження легень у інфікованих. Порушення процесу газообміну, пов'язане з ураженням альвеол і капілярів, призводить до гіпоксемії і вторинних (опосередкованих) уражень внутрішніх органів і систем. Збуднику SARS-CoV-2 сприяють протеази, які знаходяться всередині цих клітин [17, 26]. Активність АПФ2 зумовлена інтерфероном (ІФН), роль і дольова участь якого є значимою і при інфекційному процесі викликаному МБТ [34]. Розвиток системного васкуліту у зв'язку з тропністю глікопротеїну коронавірусів (КВ) до ендотеліоцитів, які мають рецептор АПФ2, також опосередковано призводить до патологічних змін у легенях, серці, мозку, нирках, травному каналі (ТК) [36]. У результаті ендотеліальної дисфункції та запрограмованої некротичної загибелі клітин (апоптоз і піроптоз) при COVID-19 виникає системне порушення мікроциркуляції в судинному руслі різних органів і систем, що характеризує клінічні прояви та наслідки в інфікованих. Не виключається і автоімунний механізм ураження внутрішніх органів [40].

Зв'язування SARS-CoV-2 з рецепторами на поверхні клітин призводить до запального процесу з продукцією прозапальних цитокінів, концентрація яких може бути надзвичайно високою у вигляді так званого «цитокінового шторму», який лежить в основі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і синдрому поліорганної недостатності (СПОН) [39]. На сьогодні високий ризик летального наслідку при COVID-19 асоційований безпосередньо з високим рівнем інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові [19]. Нами свого часу також вивчалася роль цього цитокіну в імунопатогенезі ТБ і також виявлена кореляція між його концентрацією та важкістю перебігу туберкульозної інфекції [24].

Через 5–7 діб від початку COVID-19 виникає інтерстиційна пневмонія, спочатку вогнищева, яка швидко перетворюється на зливну. Уражається система мононуклеарних фагоцитів; розвивається лімфопенія, пригнічується синтез ІФН [30]. Ковідна пневмонія може ускладнитися приєднанням бактерійної флори, про що свідчить підвищення рівня прокальцитоніну в сироватці крові [38].

Таким чином, патоморфологічні зміни в інфікованих SARS-CoV-2 обумовлені безпосередньо дією nCoV,

гіперактивністю імунної системи, високим рівнем цитотоксичності CD8+ Т-клітин, автоімунними процесами тощо.

У більшості випадків тяжкий перебіг коронавірусної інфекції характеризується масивним інтерстиційним пневмонітом у поєднанні з легенеvim судинним мікротромбозом [35, 47]. Дотичним підтвердженням таких висновків є типова клінічна картина, типоспецифічні лабораторні маркери з порушенням гемостазу та специфічна рентгенологічна картина з акцентом на патерни ураження легень, як при легенеvому мікротромбозі (розвиток тромботичного процесу) [42]. Ще одним доказом є доведена ефективність гормональної терапії (дексаметазон, метилпреднізолон) та внутрішньовенного імуноглобуліну при лікуванні тяжких форм пневмоній [41]. Які фактори є тригерами формування тяжких пневмоній навіть у пацієнтів з груп ризику, чітко встановити дотепер ще складно, однак винятковою є специфічна імунна відповідь на вірус SARS-CoV-2 та реакція системи гемостазу на специфічне ушкодження власною імунною системою [52].

Така специфіка може бути генетично зумовленою, тому маркером тяжкого перебігу є високий рівень D-димеру, підвищення рівня якого корелює з тяжкістю перебігу коронавірусної пневмонії при SARS-CoV-2 [30]. В окремих випадках, як описано в наукових виданнях [17], великий відсоток ураження паренхіми легень не завжди корелює з тяжкістю перебігу та ступенем дихальної недостатності. Усе залежить від варіанта клінічного перебігу, типу та характеру ураження паренхіми легень (наявність специфічних та неспецифічних рентгенологічних змін, клінічних виявів інших супутніх факторів, на основі яких і було створено рентгенологічну класифікацію (CO-RADS)). Площа ураження може бути великою, а перебіг легким, і навпаки, в інших випадках з подібною за величиною площею ураження є можливим тяжкий перебіг захворювання.

Результати проведеного аналізу щодо молекулярної патофізіології COVID-19 показав, що біомедичні терміни, які асоціюються з COVID-19/SARS-CoV-2, формують кілька кластерів: кластер 1 – це запалення і формування цитокінового шторму; кластер 2 – патофізіологічне обґрунтування лікування коронавірусної інфекції, кластер 3 — коморбідні стани.

Аналіз доступних наукових джерел показав, що на сьогодні однією з найцікавіших робочих гіпотез, яка ґрунтується на аналізі величезного масиву даних, отриманих під час забору матеріалу для проведення полімерно-ланцюгового дослідження (ПЛР), із застосуванням найсучасніших методів обчислювальної системної біології і спроможна в найповнішому об'ємі пояснити варіанти формування тяжких виявів системної запальної реакції при коронавірусній інфекції, є модель брадикінінового шторму (БКШ). Ця гіпотеза здатна пояснити мультисимптомність COVID-19, включаючи деякі із його найдивніших виявів [43, 47, 49]. Бази отриманого масиву різних даних проаналізовано на Summit (другий за потужністю та за швидкістю комп'ютер у світі) та оброблено й опубліковано на сторінках авторитетних видань групою дослідників під керівництвом Данієла Джейкобсона, які є апологета-

ми теорії БКШ, демонструють, що SARS-CoV-2 не обмежується простим зараженням клітин, які вже експресують множинно-чисельні рецептори АПФ2. Вірус також активно захоплює інші системи організму та примушує їх активувати рецептори АПФ2 у тих місцях, де вони зазвичай синтезуються на низькому та середньому рівнях, включаючи легені [23, 31].

У міру того як БК накопичується в організмі, він різко збільшує проникність судин, тобто судини стають нещільними. Це узгоджується з нещодавно опублікованими клінічними даними інших дослідників, які частіше розглядають COVID-19 у першу чергу як судинне захворювання, а не респіраторне [21, 30]. Однак SARS-CoV-2, як і раніше, має потужний вплив на легені. Дослідники стверджують, що через збільшення проникності кровоносних судин через БКШ легені можуть заповнюватися рідиною. У свою чергу імунні клітини також проникають у легені, спричинюючи і посилюючи запальну реакцію. Потенціюється ексудативний ефект, що може призвести до неконтрольованого ГРДС [11, 27, 30, 37, 46]. Для коронавірусної інфекції досліджено ще один підступний механізм формування альвеолярного набряку. Так, SARS-CoV-2 збільшує продукування гіалуронової кислоти (ГК) у легенях, що має здатність поглинати рідину в об'ємах, які перевищують її масу в 1000 разів.

Коли цей ефект поєднується з виходом рідини в легені, то результати виявляються незадовільними – утворюється гідрогель, здатний заповнювати легені. У таких випадках в окремих пацієнтів формується феномен — «дихання через желе» [45]. У рамках цієї гіпотези

вписується пояснення, чому апарати ШВЛ виявилися малоефективними в лікуванні поширеного SARS-CoV-2, як того очікували на початку епідемії, за прикладом моделі поведінки інших подібних вірусів. Тобто незалежно від того, скільки кисню ви накачаєте в легені, це не має значення, тому що альвеоли в легенях заповнені гідрогелем, як стверджують науковці дослідницької групи Д. Джейкобсона. На їхню думку, легені стають схожими на повітряну кульку з водою. Пацієнти можуть задихнутися навіть за повної підтримки дихання, що і спостерігається нами у тяжких випадках перебігу коронавірусної інфекції на практиці [23, 36, 45].

Отже, на сьогодні брадикінінова теорія патогенезу COVID-19 — це розумна гіпотеза, яка може пояснити різноманіття неврологічних симптомів при COVID-19, що логічно вкладаються у концепцію надлишку БК.

На сьогодні пандемія COVID-19 обійшла всі інші проблеми охорони здоров'я у всьому світі. Питання взаємодії між COVID-19 та ТБ, який, як і раніше, посідає перше місце серед причин смерті від однієї інфекційної хвороби у світі, є важливим, оскільки це може мати серйозні наслідки як для хворих на ТБ, так і потенційно недодіагностованих у всьому світі, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, де ТБ ендемічний, а медичні служби погано оснащені.

Результатом соціального дистанціювання в умовах локдауну через пандемію та перебування в умовах військового стану є складність реалізації програми щодо надання якісної протитуберкульозної допомоги, зокрема:

- згідно даних ООН в Україні більше 10 млн людей зму-

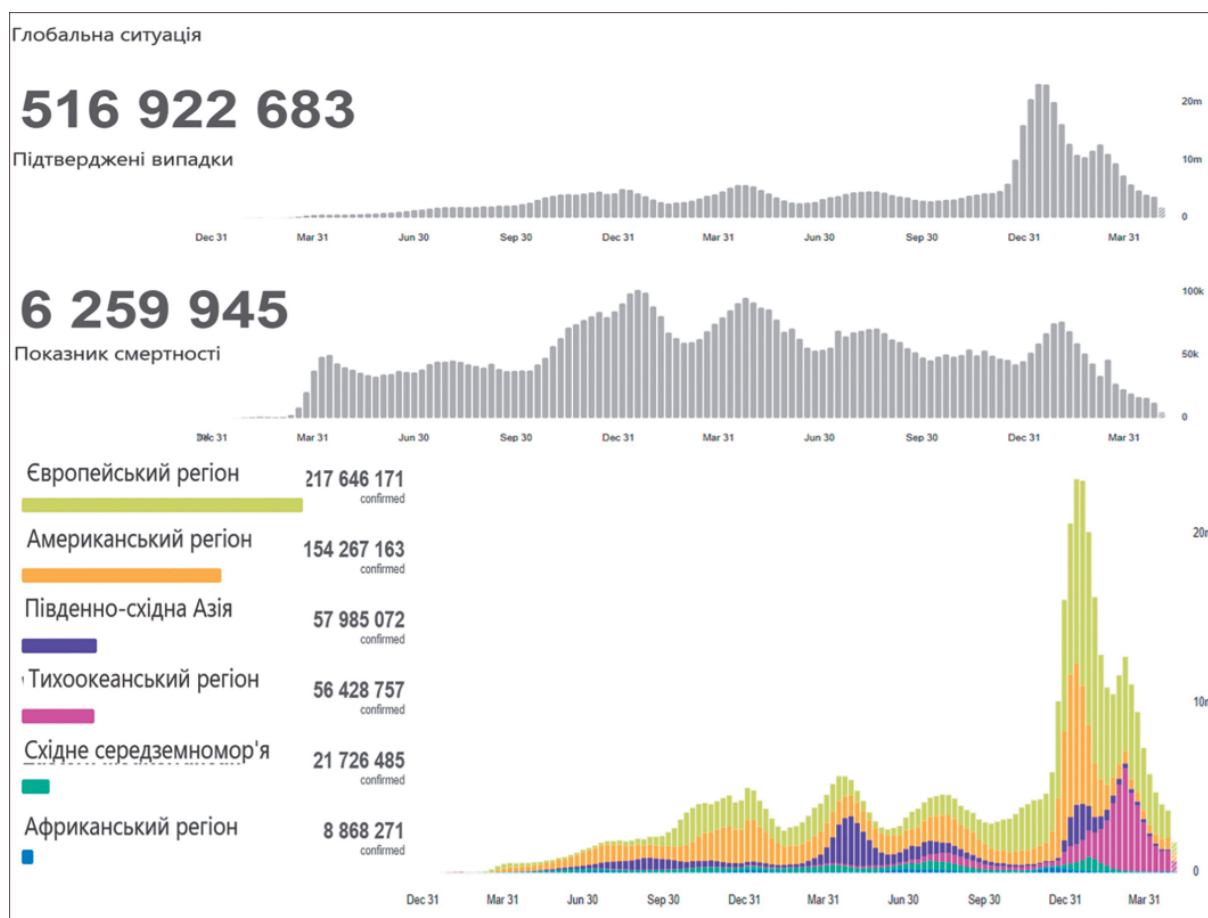


Рис. 1. Ситуація з COVID-19 у світі (статистика ВООЗ)



Рис. 2. Статистика COVID-19 в Україні (дані ВООЗ)

шені тимчасово покинути свої домівки від початку війни, що не могло не відобразитись на загальній картині надання допомоги пацієнтам як з ТБ так із COVID-19;

- знизився рівень своєчасної діагностики через подібність респіраторних синдромів двох інфекцій;
- погіршився контроль за лікуванням хворого на ТБ;
- зростає кількість несвоєчасно виявлених небажа-

Усього	519877573 +389329	6284855 +1493	474616366 +311055	38976352
Країна	Всього інфіковано	Смертельні випадки	Видужали	Наразі хворіють
<a href="#">США</a>	84066379 +77618	1026109 +249	81163689 +43908	1876581
<a href="#">Індія</a>	43116600 +3187	524190 +9	42573460 +3295	18950
<a href="#">Бразилія</a>	30639130 +21344	664700 +136	29703904 +5973	270526
<a href="#">Франція</a>	29097570	147159	28017247	933164
<a href="#">Німеччина</a>	25665910 +3197	137628 +2	23875700 +71100	1652582
<a href="#">Велика Британія</a>	22159615 +14458	176708 +284	21637872 +21297	345035
<a href="#">Росія</a>	18250290 +4896	377464 +105	17633601 +7257	239225
<a href="#">Південна Корея</a>	17727086 +32409	23606 +52	N/A	N/A
<a href="#">Італія</a>	16954784	164976	15771125	1018683
<a href="#">Туреччина</a>	15050227	98878	14947920	3429
<a href="#">Іспанія</a>	12058888	105123	11522364	431401
<a href="#">В'єтнам</a>	10690471 +6499	43063 +3	9334964 +7441	1312444
<a href="#">Аргентина</a>	9101319	128729	8895999	76591
<a href="#">Японія</a>	8260356 +42378	29974 +39	7890937 +26178	339445
<a href="#">Нідерланди</a>	8065852	22292	7979514	64046
<a href="#">Іран</a>	7227043	141201	7014783	71059
<a href="#">Австралія</a>	6501329 +52105	7721 +53	6081083 +47529	412525
<a href="#">Колумбія</a>	6095316 +1671	139821 +12	5928829 +1753	26666
<a href="#">Індонезія</a>	6049876	156438	5888571	4867
<a href="#">Польща</a>	6002863 +469	116186 +11	5335086 +40	551591
<a href="#">Мексика</a>	5745652	324465	5044893	376294
<a href="#">Україна</a>	5006460 <b>22 місце!</b>	108449	4058020	839991
<a href="#">Малайзія</a>	4470471	35602	4408043	26826
<a href="#">Таїланд</a>	4361016 +7779	29370 +56	4255785 +9286	75861
<a href="#">Австрія</a>	4205380 +4555	18296 +5	4124821 +5731	62263

Рис. 3. Зараження коронавірусом по різних країнах на 13.05.2022р. (дані ВООЗ)

них явищ та побічних реакцій у динаміці амбулаторного лікування пацієнтів, зокрема у пацієнтів з туберкульозом із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ);

- спостерігається тенденція до збільшення кількості пацієнтів з неконтрольованим і перерваним протитуберкульозним лікуванням [17].

Усі ці фактори можуть мати серйозні наслідки для наявних та недодіагнованих хворих на ТБ у Україні. На сьогодні в умовах, що склалися, пріоритетом має бути забезпечення доступу до безперервного якісного лікування та догляду для кожної людини, що хворіє на ТБ [21].

Враховуючи все наведене вище, уряди країн, що страждають від ТБ, повинні забезпечити безперервність роботи та ефективне забезпечення протитуберкульозних служб під час COVID-19 [22]. Сюди входить активність щодо захисту найбільш уразливих груп, зокрема й захисту від економічних труднощів, ізоляції, стигматизації та дискримінації. Глобальна реакція повинна виявити та пом'якшити потенційні ризики для місії боротьби з ТБ.

Динаміка реєстрації активних випадків та показника смертності коронавірусної інфекції [2] по регіонах ВООЗ зображено на рис. 1. Як ми можемо бачити, уже офіційно підтверджено більше половини мільярда випадків COVID-19 у світі. Не менш важливим є показник смертності який подолав позначку в 6 млн. випадків і за прогнозом міжнародних експертів це не кінцева точка даного показника. Пропорційна тенденція характерна для епідеміології коронавірусної інфекції і на теренах нашої держави (рис. 2) [1].

На жаль, Україна посідає 22 місце в світі за показниками захворюваності та смертності від Covid-19 (рис.3). Такий високий рівень епідемічних показників не може не мати впливу і на показники інших інфекційних захворювань, у тому числі туберкульозу.

На рис. 4 представлені дані по регіонах України станом на 13.05.2022 року. Найвищі показники зареєстро-

вані в Харківській, Дніпропетровській, Одеській та Львівській областях. Щоправда, у зв'язку з воєнними діями в південно-східних регіонах України і як наслідок значна внутрішня міграція населення може призвести до підвищення показників захворюваності та госпіталізації в центральних і західних, умовно-безпечних, регіонах України.

Колективом авторів проведено аналіз показників захворюваності та госпіталізацій за першу добу трьох місяців війни в порівнянні з аналогічних показником минулого року. Як видно з рис. 5, обидва показники корелюють між собою і спостерігається значне зниження (в 5 разів) показників виявлення та госпіталізації пацієнтів з Covid-19 в березні і квітні 2022 року. Звичайно, це пояснюється війною на території України, але не може залишатись поза увагою науковців, оскільки ми можемо стверджувати про високий відсоток недовиявлення таких пацієнтів і як наслідок небезпеку щодо приросту показника смертності, оскільки велика кількість потенційних пацієнтів не отримують належної медичної допомоги.

COVID-19 може прискорити активацію латентного ТБ. За даними ВООЗ, латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) уже уражує чверть населення світу. Якщо новий коронавірус активує значну частку цих сплячих інфекцій, це може серйозно порушити глобальну ситуацію в галузі не тільки охорони здоров'я, а й економіки у цілому. SARS-CoV-2 спричинює тимчасовий імунодепресивний ефект, унаслідок чого латентно-персистуючі бактеріальні інфекції оживають. До прикладу, так було з пандемією іспанського грипу 1918-1920 рр., яка спричинила збільшення кількості випадків ТБ легень. Найвищий рівень смертності від грипу був у підгрупі пацієнтів, які хворіли на ТБ. Пандемія грипу H1N1 2009 р. також продемонструвала ту саму тенденцію, з гіршими результатами у пацієнтів, коінфікованих ТБ або резистентними штамми ТБ. Також виявлено, що у пацієнтів із SARS-інфекцією



Рис. 4. Захворюваність на Ковід-19 у розрізі регіонів України

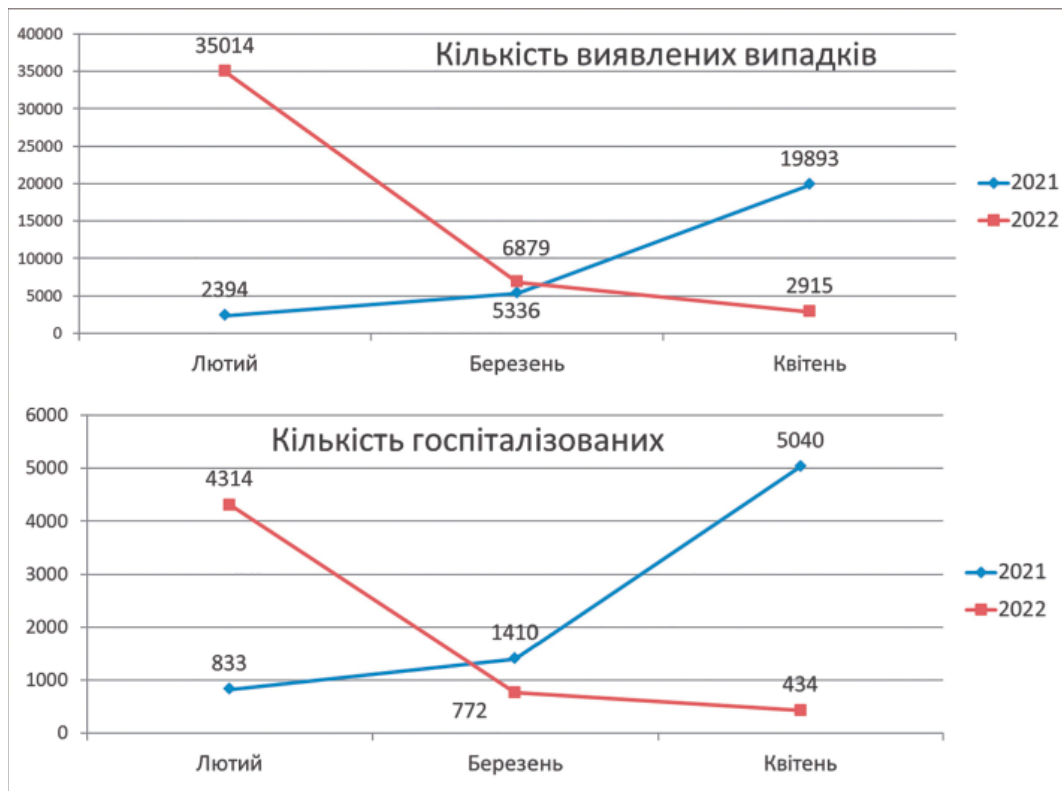


Рис. 5. Показники захворюваності та госпіталізації пацієнтів з COVID-19 в Україні за добу (дані ЦГЗ МОЗ України)

або MERS-інфекцією частіше розвивається ТБ легень. Така сама тенденція, за даними доступних джерел, має місце і в умовах COVID-19 [26, 29]. Власний досвід засвідчує, що коронавірусна інфекція спричинює прогресування ТБ і з розвитком дисемінованих, зокрема міліарних форм із системним реагуванням з формуванням перикардиту, плевриту.

Щоб відновити здобуток, досягнутий за останні роки за рахунок збільшення зусиль та інвестицій у програми, спрямовані на подолання ТБ, важливо мати додаткові

заходи та ресурси для зменшення накопиченого пулу невиявлених людей, що хворіють на ТБ [19]. Такі заходи можуть охоплювати розгорнуте активне розслідування випадків нарівні з інтенсивним відстеженням контактів, залученням громади для підтримання рівня обізнаності про важливість розпізнавання та реагування на симптоми, що свідчать про ТБ, за допомогою цифрових технологій та інших інструментів. Важливим буде забезпечення доступу до безперерйного забезпечення якісного лікування та догляду для кожної людини з ТБ [5]. За

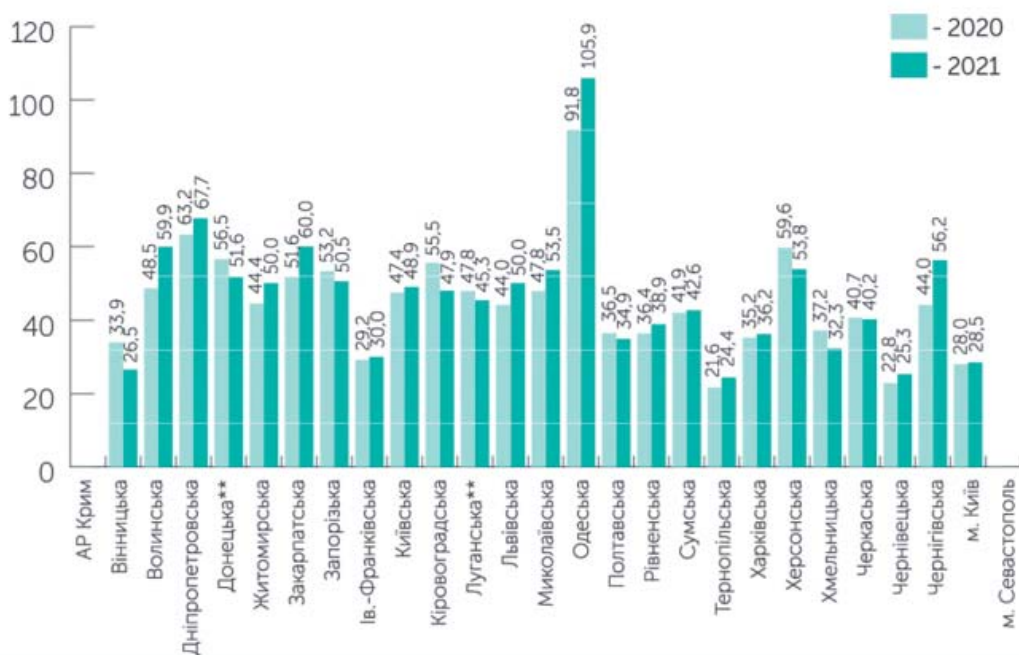
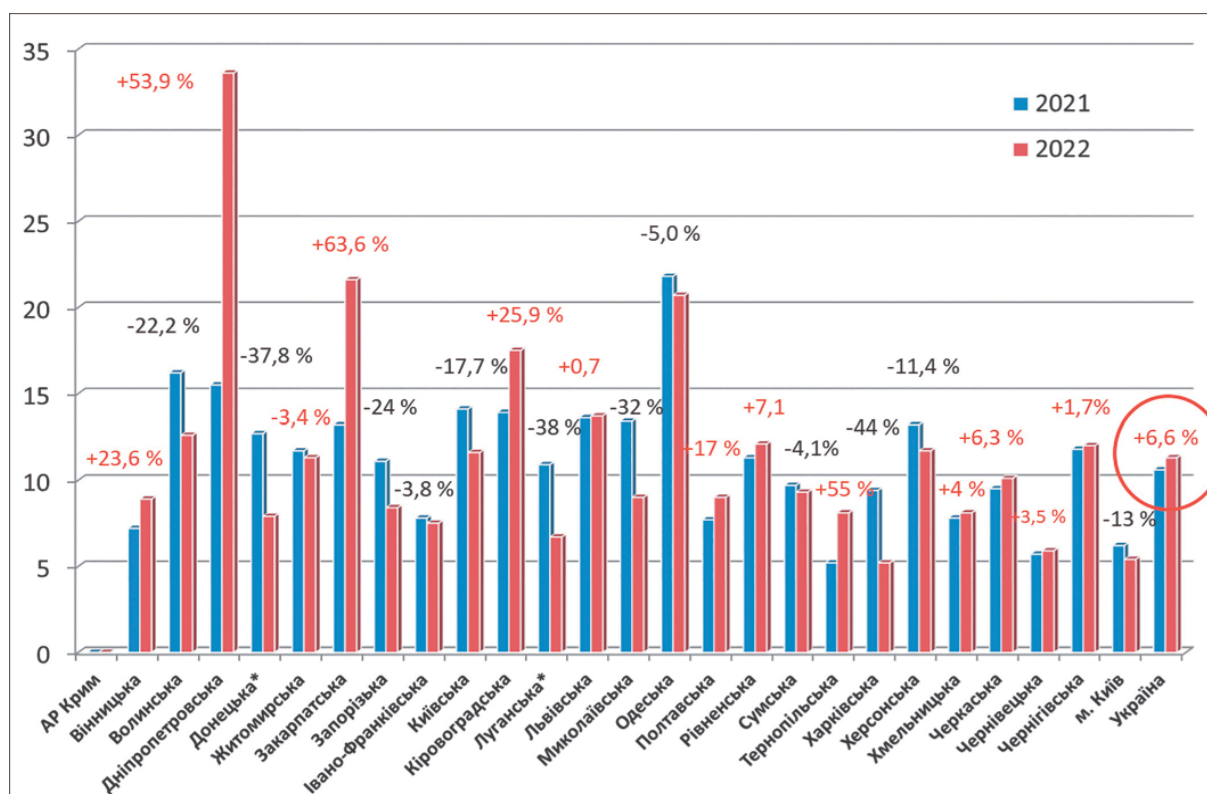


Рис. 6. Захворюваність на активний туберкульоз серед усього населення України за 2021 рік порівняно з 2020 роком (дані ЦГЗ МОЗ України)



**Рис.7. Захворюваність на активний туберкульоз, включаючи його рецидиви, серед усього населення України за I квартал 2022 року в порівнянні з аналогічним періодом 2021 року**

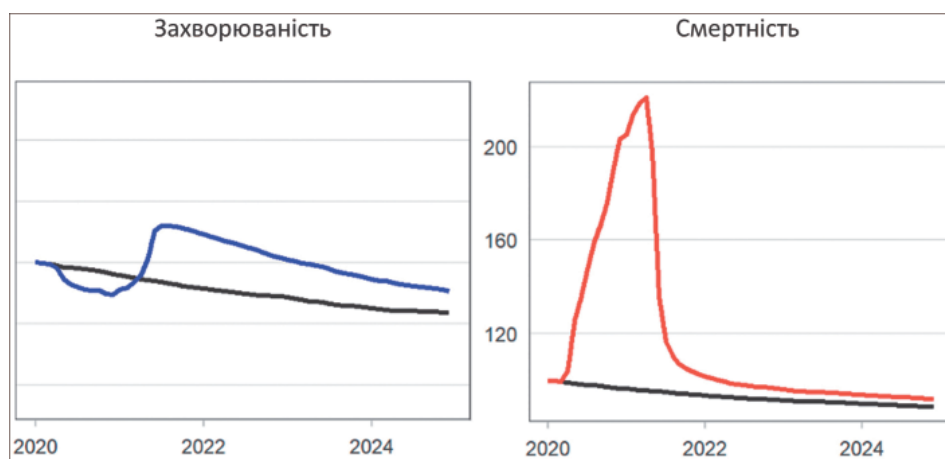
результатами, наведеними на рис. 6, у середньому показник захворюваності на активний ТБ, охоплюючи рецидиви, у 2021 році порівняно з 2019 р. зріс на 4,3 %. Незначний приріст спостерігався практично в кожній адміністративній одиниці.

На рис. 7 наведено показники захворюваності на активний ТБ (без рецидивів) серед населення України за перший квартал 2022 р. порівняно з аналогічним періодом 2021 р. на 100 тис. населення. Цифрова аналітика засвідчує, що в деяких областях України (Закарпатська, Дніпропетровська, Вінницька, Кіровоградська) показник захворюваності збільшився майже удвічі, у середньому по країні на 6,6 %. У зв'язку із продовженням воєнних дій на території нашої держави, ця цифра буде тільки зростати.

Згідно даних британських дослідників [19], стійка легенева недостатність після перенесеного активного туберку-

льозу (через ремоделювання легень що пов'язано з кавітацією, фіброзом і бронхоектазами), присутня приблизно у 50 % пацієнтів, незважаючи на успішне обезбацилення. Такі порушення можуть бути вагомою причиною підвищеної сприйнятливості і вищого ризику смертності від Covid-19.

Передбачається погіршення щонайменше на найближчих 5–8 років епідеміологічних показників щодо контролю над ТБ через пандемію COVID-19 (рис. 8). У період COVID-19 пріоритетом для всіх урядів має бути забезпечення безперервності надання основних медичних послуг, охоплюючи виконання національних програм протидії ТБ. Оскільки відносно слабкі системи охорони здоров'я в умовах високого навантаження намагаються реагувати на COVID-19, є значний ризик того, що програми профілактики та лікування наявних інфекцій буде порушено. Клінічний досвід засвідчив, що в умовах



**Рис. 8. Очікуваний вплив пандемії COVID-19 на захворюваність та смертність від туберкульозу в Україні до 2025 року**



жорсткого карантину пацієнти з малими респіраторними синдромами не мають доступу до ранньої діагностики і проведення диференційної діагностики, тому зростає ризик госпіталізації у таких випадках до стаціонару інфекційного відділення. Особливо важкими для курації є пацієнти, хворі на ТБ та COVID-19 із супутнім цукровим діабетом. Ефективність лікування ТБ в умовах пандемії COVID-19 залишається одним із найважливіших протиепідемічних заходів у боротьбі з подоланням цієї недуги, значною мірою залежить від стану інших органів та систем організму та вимагає оптимізації схем етіотропного та патогенетичного лікування.

Потрібно брати до уваги ще одну проблему з якою нам прийдеться зіштовхнутися, це зменшення доходу громадян. Існує сильний зв'язок між рівнем захворюваності на туберкульоз і середнім доходом (вимірним як валовий внутрішній продукт (ВВП) на душу населення) [19]. Тому потрібно максимізувати дистанційний догляд та підтримку людей з туберкульозом шляхом розширення використання цифрових технологій; звести до мінімуму кількість відвідувань медичних служб, необхідних під час лікування; обмежити передачу туберкульозу та COVID-19 у громадських місцях та закладах охорони здоров'я шляхом забезпечення базової профілактики інфекцій та контролю для медичного персоналу та пацієнтів, етикету кашлю та сортування пацієнтів; забезпечувати одночасне тестування на туберкульоз та COVID-19 для окремих осіб, якщо це показано, в тому числі шляхом використання мереж та платформ лабораторій протитуберкульозних закладів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Голубовська ОА. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. Медична газета «Здоров'я України». 2021;(2):495.
2. Тодоріко ЛД, Островський ММ, Сем'янів ІО, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;43(4):52–63. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52>.
3. Тодоріко ЛД. Імунопатогенез лікарсько-стійкого туберкульозу з позицій сьогодення. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;30(3):92–98. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil\\_2017\\_3\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil_2017_3_16).
4. Тодоріко ЛД. Проблемні питання патогенезу запальної реакції та перебігу коронавірусної інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2021;44(1):76–86. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-76>.
5. Фещенко ЮІ, Тодоріко ЛД, Кужко ММ, Гуменюк МІ. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. Укр. пульмонолог. журн. 2018;(2):6–10. DOI: [10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10).
6. Arca KN, Starling AJ. Treatment-refractory headache in the setting of COVID-19 pneumonia: migraine or meningoencephalitis? Case report. SN Compr. Clin. Med. 2020;(2):1200–1203.
7. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax. 2020;76(4):399–401.
8. Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. Headache. 2020;(60):1422–1426. <https://doi.org/10.1111/head.13841>
9. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! Headache. Available at: <https://doi.org/10.1111/head.13856> (2020).
10. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. J. Am. Med. Assoc. 2020;324:603–605. doi: [10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603).
11. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin. Microbiol. Infect. 2021;27(2):258–263. doi: [10.1016/j.cmi.2020.09.052](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052).
12. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. Med. Hypotheses. 2020;143:110102. doi: [10.1016/j.mehy.2020.110102](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102).
13. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020;159:81–95. doi: [10.1053/j.gastro.2020.03.065](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065).
14. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann. Intern. Med. 2021;174(4):576–578 <https://doi.org/10.7326/M20-5661> (2020).
15. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline Published: 18 December 2020. [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188).

## Висновки

Аналіз доступної бази накопичених до сьогодні даних щодо патофізіології коронавірусної інфекції та її впливу на клінічний перебіг після секвестрації найважливіших аспектів свідчить, що брадикінінова теорія патогенезу коронавірусної інфекції — це гіпотеза, яка не тільки сприяє кращому розумінню перебігу захворювання, а й може пояснити різноманіття симптомів при COVID-19 і додає новизни даним, які вже є відомими, та логічно вкладається у концепцію надлишку брадикініну.

COVID-19 відкинув зусилля з боротьби проти туберкульозу близько на десятиліття. Ця невдача, ймовірно, вплине на довгострокове збільшення захворюваності та смертності від туберкульозу в усьому світі. З низькими показниками вакцинації в ендемічних для ТБ країнах та поява нових генотипів вірусу, ця тенденція, ймовірно, буде продовжуватися.

Замкнуте коло зuboжіння та смертності глобально посилюється подвійною епідемією туберкульозу та COVID-19. В окремих країнах недотримання програм діагностики та лікування ВІЛ також потенційно може стати джерелом пандемії туберкульозу.

Вирішення питання смертності і захворюваності, пов'язаних з туберкульозом і COVID-19 вимагатиме не тільки єдності та політичної волі, але й вирішення глобальної нерівності та монополій влади – покращення фінансування розробки вакцини, посилення підтримки профілактичних та інтервенційних стратегій для обох захворювань.

## REFERENCES

1. Golubovska OA. Postcovidnyy syndrom: pathogenesis and main directions of rehabilitation. Medychna hazeta «Zdorov'ya Ukrainy». 2021;(2):495.
2. Todoriko LD, Ostrovskyy MM, Semyaniv IO, et al. Osoblyvosti perebigu tuberkulozu v umovakh pandemii COVID-19 (Features of the course of tuberculosis in the COVID-19 pandemic). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2020;43(4):52–63. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52>.
3. Todoriko LD. Imunopatohenez likarsko-stiykoho tuberkulozu z pozytisyi sogodennya (Immunopathogenesis of drug-resistant tuberculosis from the standpoint of today). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2017;30(3):92–98. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil\\_2017\\_3\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil_2017_3_16).
4. Todoriko LD. Problemnii pytannya patohenezu zapalnoyi reaktsiyi ta perebigu koronavirusnoyi infektsiyi (Problematic issues of the pathogenesis of the inflammatory reaction and the course of coronavirus infection). Tuberkuloz, legenevi khvoroby VIL-infektsiya. 2021;44(1):76–86. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-76>.
5. Feshchenko Yul, Todoriko LD, Kuzhko MM, et al. Patomorfoz tuberkulozu – realiyi sogodennya, khimiorезystentnist yak oznaka prohesuvannya (Pathomorphosis of tuberculosis - the realities of today, chemoresistance as a sign of progression). Ukr. pulmonol. zhurn. 2018;(2):6–10. DOI: [10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10).
6. Arca KN, Starling AJ. Treatment-refractory headache in the setting of COVID-19 pneumonia: migraine or meningoencephalitis? Case report. SN Compr. Clin. Med. 2020;(2):1200–1203.
7. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax. 2020;76(4):399–401.
8. Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. Headache. 2020;(60):1422–1426. <https://doi.org/10.1111/head.13841>
9. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! Headache. Available at: <https://doi.org/10.1111/head.13856> (2020).
10. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. J. Am. Med. Assoc. 2020;324:603–605. doi: [10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603).
11. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin. Microbiol. Infect. 2021;27(2):258–263. doi: [10.1016/j.cmi.2020.09.052](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052).
12. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. Med. Hypotheses. 2020;143:110102. doi: [10.1016/j.mehy.2020.110102](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102).
13. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020;159:81–95. doi: [10.1053/j.gastro.2020.03.065](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065).
14. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann. Intern. Med. 2021;174(4):576–578 <https://doi.org/10.7326/M20-5661> (2020).
15. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline Published: 18 December 2020. [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188).

16. Covid-19-Long-Term-Health-Effects. [accessed on 7 May 2021]; Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>.
17. Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, et al. Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:576551. doi: 10.3389/fcimb.2020.576551.
18. Garg P, Arora U, Kumar A, et al. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J. Med. Virol.* 2021;93:673–674. doi: 10.1002/jmv.26465.
19. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
20. Gupta A, Madhavan MV, Landry DW, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26:1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
21. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021;93(2):1013–1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
22. Hasichaolu, Zhang X, Li X, et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19. *Biomed. Res. Int.* 2020;2020:7570981. <https://doi.org/10.1155/2020/7570981>
23. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers. Res. Ther.* 2020;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
24. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
26. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020;56:2001494. in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>).
27. Komaroff AL The tragedy of the post-COVID "long haulers". <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-longhaulers-2020101521173>.
28. Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J, et al. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: A prospective cohort study on 72 patients. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2020;278:101–108. doi: 10.1007/s00405-020-06267-2.
29. Makoyda I, Ostrovskyy M, Ostrovska K, et al. Analysis of the effectiveness of different treatment regimens for drug-resistant tuberculosis in prykarpatia. *Challenges of our time. Wiad. Lek.* 2022;75(1):112–116. DOI:10.36740/WLek202201121.
30. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain. Behav. Immun.* 2020;89:594–600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
31. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. COVID-19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J. Infect.* 2021;82:378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
32. Muccioli L, Pensato U, Cani I, et al. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann. Neurol.* 2020;88:860–861. doi.org/10.1002/ana.25855.
33. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of Neuroinflammation.* 2020;17:231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
34. Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, et al. Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol. Clin. Pract.* 2021;11(2):e135–146. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000897>.
35. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J. Neurol. Sci.* 2021;420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271.
36. Ostrovskyy MM, Todoriko LD, Varunkiv OI. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management. *Wiad. Lek.* 2020;73(8):1707–1711. DOI: 10.36740/wlek202008122.
37. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021;52(6):575–581. doi: 10.1016/j.armed.2021.03.010.
38. Postolache TT, Benros ME, Brenner LA. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(4):353–354. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.2795.
39. Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136.
40. Shevchenko OS, Nakonechna OA, Todoriko LD, et al. Study of cell death kinds and stages of leukocytes apoptosis in pulmonary tuberculosis patients with different schemes of antimycobacterial treatment. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2019;54(4):692–698. DOI:10.31688/ABMU.2019.54.4.11.
41. South K, McCulloch L, McColl BW, et al. Preceding infection and risk of stroke: an old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int. J. Stroke.* 2020 Oct;15(7):722–732. doi: 10.1177/1747493020943815.
42. Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J. Med.Virol.* 2021;93:1320–1342. doi: 10.1002/jmv.26610.
43. Tan W, Zhao X, Ma X, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020[J]. *China CDC Weekly.* 2020;2(4):61–62. doi: 10.46234/ccdcw2020.017.
44. Todoriko LD, Ieremenchuk IV, Fedirtsan MP, et al. Indicators of cytokine regulation and pathogenetic ground for applying of Tivortin in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Natural and Technical Science.* 2017;13(121):54–56.
45. Todoriko LD, Koloskova OK, Ieremenchuk IV. Dynamic analysis of the role of cytokines and apoptosis in the formation of tubercular inflammation of the lungs. *Georgian respiratory journal.* 2017;13(3):44–47.
14. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2021;174(4):576–578 <https://doi.org/10.7326/M20-5661> (2020).
15. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline Published: 18 December 2020. [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188).
16. Covid-19-Long-Term-Health-Effects. [accessed on 7 May 2021]; Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>.
17. Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, et al. Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:576551. doi: 10.3389/fcimb.2020.576551.
18. Garg P, Arora U, Kumar A, et al. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J. Med. Virol.* 2021;93:673–674. doi: 10.1002/jmv.26465.
19. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
20. Gupta A, Madhavan MV, Landry DW, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26:1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
21. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021;93(2):1013–1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
22. Hasichaolu, Zhang X, Li X, et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19. *Biomed. Res. Int.* 2020;2020:7570981. <https://doi.org/10.1155/2020/7570981>
23. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers. Res. Ther.* 2020;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
24. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
26. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020;56:2001494. in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>).
27. Komaroff AL The tragedy of the post-COVID "long haulers". <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-longhaulers-2020101521173>.
28. Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J, et al. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: A prospective cohort study on 72 patients. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2020;278:101–108. doi: 10.1007/s00405-020-06267-2.
29. Makoyda I, Ostrovskyy M, Ostrovska K, et al. Analysis of the effectiveness of different treatment regimens for drug-resistant tuberculosis in prykarpatia. *Challenges of our time. Wiad. Lek.* 2022;75(1):112–116. DOI:10.36740/WLek202201121.
30. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain. Behav. Immun.* 2020;89:594–600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
31. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. COVID-19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J. Infect.* 2021;82:378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
32. Muccioli L, Pensato U, Cani I, et al. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann. Neurol.* 2020;88:860–861. doi.org/10.1002/ana.25855.
33. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of Neuroinflammation.* 2020;17:231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
34. Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, et al. Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol. Clin. Pract.* 2021;11(2):e135–146. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000897>.
35. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J. Neurol. Sci.* 2021;420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271.
36. Ostrovskyy MM, Todoriko LD, Varunkiv OI. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management. *Wiad. Lek.* 2020;73(8):1707–1711. DOI: 10.36740/wlek202008122.
37. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021;52(6):575–581. doi: 10.1016/j.armed.2021.03.010.
38. Postolache TT, Benros ME, Brenner LA. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(4):353–354. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.2795.
39. Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136.
40. Shevchenko OS, Nakonechna OA, Todoriko LD, et al. Study of cell death kinds and stages of leukocytes apoptosis in pulmonary tuberculosis patients with different schemes of antimycobacterial treatment. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2019;54(4):692–698. DOI:10.31688/ABMU.2019.54.4.11.
41. South K, McCulloch L, McColl BW, et al. Preceding infection and risk of stroke: an old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int. J. Stroke.* 2020 Oct;15(7):722–732. doi: 10.1177/1747493020943815.
42. Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J. Med.Virol.* 2021;93:1320–1342. doi: 10.1002/jmv.26610.
43. Tan W, Zhao X, Ma X, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020[J]. *China CDC Weekly.* 2020;2(4):61–62. doi: 10.46234/ccdcw2020.017.
44. Todoriko LD, Ieremenchuk IV, Fedirtsan MP, et al. Indicators of cytokine regulation and pathogenetic ground for applying of Tivortin in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Natural and Technical Science.* 2017;13(121):54–56.
44. Todoriko LD, Ieremenchuk IV, Fedirtsan MP, et al. Indicators of cytokine regulation and pathogenetic ground for applying of Tivortin in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Natural and Technical Science.* 2017;13(121):54–56.

46. Todoriko LD, Semianiv IO. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. Інфузія і хіміотерапія. 2020;(2):27–35. DOI:10.32902/2663-0338-2020-3-27-34.
47. Willi S, Luthold R, Hunt A, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systemic review. Travel. Med. Infect. Dis. 2021;40:101995. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.101995.
48. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020;5(5):434–435. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.
49. Zhang W, Zhao Y, Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology. 2020;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
50. Zhou F, Ting Yu, Ronghui Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054–1062. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
51. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology. 2020;159:944–955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.
45. Todoriko LD, Koloskova OK, Ieremenchuk IV. Dynamic analysis of the role of cytokines and apoptosis in the formation of tubercular inflammation of the lungs. Georgian respiratory journal. 2017;13(3):44-47.
46. Todoriko LD, Semianiv IO. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. Інфузія і хіміотерапія. 2020;(2):27–35. DOI:10.32902/2663-0338-2020-3-27-34.
47. Willi S, Luthold R, Hunt A, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systemic review. Travel. Med. Infect. Dis. 2021;40:101995. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.101995.
48. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020;5(5):434–435. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.
49. Zhang W, Zhao Y, Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology. 2020;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
50. Zhou F, Ting Yu, Ronghui Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054–1062. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
51. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology. 2020;159:944–955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.