

Інфекційні ускладнення дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом

О.К. Яковенко¹, М.І. Линник², В.І. Ігнат'єва², Г.Л. Гуменюк³, С.Г. Опімах², М.О. Полянська², І.В. Зволь², С.М. Москаленко²

1. КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна
2. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна
3. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБГРУНТУВАННЯ. Механізм розвитку постковідного синдрому до кінця не вивчений. Тривале збереження скарп у хворих пов'язують із тривалою персистенцією вірусу, гіперзапальною відповіддю організму, а також з особливостями клітинного та гуморального імунітету пацієнта. Вторинні інфекційні ускладнення в постковідному періоді зумовлені не тільки здатністю вірусу SARS-CoV-2 ушкоджувати еритроцити й атакувати червоний кістковий мозок у гострій фазі захворювання. Доведено, що вірус SARS-CoV-2 призводить до зникнення в селезінці клітин білої пульпи – тканини, де дозрівають клітини імунної відповіді, зокрема Т- та В-лімфоцити, що відповідають за інфекційний імунітет.

МЕТА. Дослідити частоту вторинних інфекційних ускладнень дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом, які перебували на стаціонарному лікуванні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проаналізовано в динаміці клінічні, лабораторні та рентгенологічні дані 90 пацієнтів із постковідним синдромом, які перебували на стаціонарному лікуванні в клінічних відділеннях ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Діагноз коронавірусної хвороби (COVID-19) установлення відповідно до чинного національного протоколу лікування. Комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки (ОГК) проводили на сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba, Японія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. За даними клініко-функціонального, лабораторного обстеження та КТ ОГК було визначено ускладнення COVID-19. У деяких пацієнтів спостерігалось по декілька ускладнень. Хворі з постковідним синдромом найчастіше були госпіталізовані з приводу прогресування або незначної позитивної динаміки патологічного процесу дихальних шляхів і легень, синдрому зникаючої легені, фіброзоподібних змін у легенях, загострення бронхообструктивних захворювань легень й інфекційних ускладнень. Останні спостерігалися найчастіше – у 53,3 % пацієнтів. Грибкові й бактеріальні ускладнення виникали вторинно, переважно в пацієнтів із синдромом зникаючої легені. Найчастішими супутніми хворобами в осіб із постковідним синдромом були серцево-судинні захворювання та цукровий діабет.

ВИСНОВКИ. Частка інфекційних ускладнень дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом, яким показано стаціонарне лікування в пульмонологічному відділенні, становить 53,3 %. Найчастішими збудниками інфекційних ускладнень дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом є реактивація вірусної інфекції Епштейна – Барр (30,0 % випадків), яка у 2,2 % осіб поєднується з реактивацією вірусу гепатиту С, та бактеріальні інфекції (15,6 %). Аспергілез і мукомікоз виникають у 1,1 та 3,3 % пацієнтів відповідно.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, діагностика, постковідний синдром, інфекційні ускладнення, комп'ютерна томографія.

Infectious complications of the respiratory tract and lungs in patients with post-COVID syndrome

O.K. Yakovenko¹, M.I. Lynnyk², V.I. Ignatieva², G.L. Gumeniuk³, S.G. Opimakh², M.A. Polianska², I.V. Zvol², S.M. Moskalenko²

1. ME "Volyn Regional Clinical Hospital", Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine
2. SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
3. National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupuk, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. The mechanism of development of post-COVID syndrome is not fully understood. Long-term retention of complaints in patients is associated with long-term persistence of the virus, hyperinflammatory response of the body, as well as with the peculiarities of the patient's cellular and humoral immunity. Secondary infectious complications in the post-COVID period are due not only to the ability of the SARS-CoV-2 virus to damage erythrocytes and attack the red bone marrow in the acute phase of the disease. It has been proven that the SARS-CoV-2 virus leads to the disappearance of white pulp cells in the spleen, the tissue where cells of the immune response, in particular T- and B-lymphocytes responsible for infectious immunity, mature.

OBJECTIVE. To investigate the frequency of secondary infectious complications of the respiratory tract and lungs in patients with post-COVID syndrome who underwent inpatient treatment.

MATERIALS AND METHODS. Clinical, laboratory and radiological data of 90 patients with post-COVID syndrome who were undergoing inpatient treatment in the clinical departments of the SI "National institute of phthiisology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine". The diagnosis of coronavirus disease (COVID-19) was established in accordance with the current national protocol for the treatment. Computed tomography (CT) of the chest organs was performed on the Aquilion TSX-101A scanner (Toshiba, Japan).

RESULTS AND DISCUSSION. Complications of COVID-19 were determined according to the clinical and functional, laboratory examination and CT scan of the chest. Some patients had two or more complications at the same time. Patients with post-COVID syndrome were most often hospitalized for progression or slight positive dynamics of the pathological process of the respiratory tract and lungs, disappearing lung syndrome, fibrotic changes in the lungs, exacerbation of broncho-obstructive lung diseases and infectious complications. The latter were observed most often – in 53,3 % of patients. Fungal and bacterial complications occurred secondarily, mainly in patients with disappearing lung syndrome, in places where cyst-like cavities were formed. The most common concomitant diseases in patients with post-COVID syndrome were cardiovascular diseases and diabetes.

CONCLUSIONS. The proportion of infectious complications of the respiratory tract and lungs in patients with post-COVID syndrome, who are indicated for inpatient treatment in the pulmonology department, is 53.3 %. The most frequent causes of infectious complications of the respiratory tract and lungs in patients with post-COVID syndrome are the reactivation of the Epstein – Barr virus infection – in 30.0 %, which in 2.2 % of patients is combined with the reactivation of the hepatitis C virus, and bacterial infections – in 15.6 %. Aspergillosis and mucormycosis occur in 1.1 and 3.3 % of patients respectively.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, diagnostics, post-COVID syndrome, infectious complications, computed tomography.

Инфекционные осложнения дыхательных путей и легких у пациентов с постковидным синдромом

О.К. Яковенко¹, Н.И. Линник², В.И. Игнатъева², Г.Л. Гуменюк³, С.Г. Опимах², М.А. Полянская², И.В. Зволь², С.М. Москаленко²

1. КП «Волинская областная клиническая больница» Волинского областного совета, г. Луцк, Украина

2. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев, Украина

3. Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Механизм развития постковидного синдрома до конца не изучен. Длительное сохранение жалоб у больных связывают с длительной персистенцией вируса, гипервоспалительным ответом организма, а также с особенностями клеточного и гуморального иммунитета пациента. Вторичные инфекционные осложнения в постковидном периоде обусловлены не только способностью вируса SARS-CoV-2 повреждать эритроциты и атаковать красный костный мозг в острой фазе заболевания. Доказано, что вирус SARS-CoV-2 ведет к исчезновению в селезенке клеток белой пульпы – ткани, где созревают клетки иммунного ответа, в частности Т- и В-лимфоциты, отвечающие за инфекционный иммунитет.

ЦЕЛЬ. Изучить частоту вторичных инфекционных осложнений дыхательных путей и легких у пациентов с постковидным синдромом, находившихся на стационарном лечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы в динамике клинические, лабораторные и рентгенологические данные 90 пациентов с постковидным синдромом, которые находились на стационарном лечении в клинических отделениях ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины». Диагноз коронавирусной болезни (COVID-19) устанавливался в соответствии с действующим национальным протоколом лечения. Компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) проводили на сканере Aquilion TSX-101A (Toshiba, Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. По данным клинко-функционального, лабораторного обследования и КТ ОГК были определены осложнения COVID-19. У некоторых пациентов наблюдалось по несколько осложнений. Больные с постковидным синдромом наиболее часто были госпитализированы по поводу прогрессирования или незначительной положительной динамики патологического процесса дыхательных путей и легких, синдрома исчезающего легкого, фибро-зоподобных изменений в легких, обострения бронхообструктивных заболеваний легких и инфекционных осложнений. Последние наблюдались наиболее часто – у 53,3 % пациентов. Грибковые и бактериальные осложнения возникали вторично, преимущественно у пациентов с синдромом исчезающего легкого. Наиболее частыми сопутствующими болезнями у лиц с постковидным синдромом были сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет.

ВЫВОДЫ. Доля инфекционных осложнений дыхательных путей и легких у пациентов с постковидным синдромом, которым показано стационарное лечение в пульмонологическом отделении, составляет 53,3 %. Наиболее частыми возбудителями инфекционных осложнений дыхательных путей и легких у пациентов с постковидным синдромом являются реактивация вирусной инфекции Эпштейна – Барр (30,0 % случаев), сочетающаяся у 2,2 % лиц с реактивацией вируса гепатита С, и бактериальные инфекции (15,6 %). Аспергилез и мукормикоз возникают у 1,1 и 3,3 % пациентов соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, диагностика, постковидный синдром, инфекционные осложнения, компьютерная томография.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сьогодні Україна стоїть на порозі чергової хвилі коронавірусної хвороби (COVID-19), яка є продовженням пандемії, що розпочалась у 2020 р. Під час кожної хвилі цього небезпечного інфекційного захворювання кількість хворих за добу сягає до декількох десятків тисяч, що створює велике навантаження на систему охорони здоров'я.

Медико-соціальна проблема наслідків пандемії полягає також у тому, що небезпека, яку несе із собою COVID-19, не обмежується гострим періодом хвороби. Хоча COVID-19 часто починається із симптомів ураження органів дихання, надалі в пацієнтів можуть з'явитися інші тяжкі ускладнення. Саме тому у світовій науково-медичній літературі чимраз частіше використовується термін «постковідний синдром», який може зберігатися в пацієнтів тривалий час.

Більшість людей, які хворіють на COVID-19, одужують протягом кількох тижнів. Але деякі пацієнти – навіть ті, хто мав легкий перебіг, – можуть відчувати певні симптоми й після гострого періоду вірусної інфекції та мати різноманітні ускладнення [1]. Отже, COVID-19 небезпечна не лише тяжким перебігом, стрімким зростанням захворюваності серед населення, але й тривалим реабілітаційним періодом.

Передбачити, як людина перенесе COVID-19, на жаль, неможливо. Навіть у осіб із міцним імунітетом може виникати тяжкий перебіг захворювання, що надалі потребує тривалої реабілітації. Залишкові явища коронавірусної інфекції спостерігаються майже в кожного хворого, який виписався зі стаціонара [2]. Проте подальша їх тривалість може різнитися.

Збереження протягом понад 12 тижнів симптомів, які виникли під час гострої фази COVID-19 і які не можуть бути пояснені іншими діагнозами, дістало офіційне визначення – постковідний синдром (NICE, 2020) [3].

Тому процес відновлення пацієнтів після COVID-19 набуває особливої актуальності. Під час гострого перебігу захворювання увага лікарів зосереджується на виявленні та лікуванні гострих ускладнень, пов'язаних із COVID-19, тоді як після гострої фази деякі пацієнти потребують оцінки та лікування стійких або нових симптомів. Натепер прийнято виокремлювати такі стадії реконвалесценції при COVID-19 [1, 4]:

- гостра COVID-19: симптоми спостерігаються протягом 4 тиж після початку хвороби;
- довготривалі симптоми COVID-19: симптоми визначаються від 4 до 12 тиж після початку хвороби;
- постковідний синдром: симптоми, що розвиваються під час або після COVID-19, тривають протягом ≥ 12 тижнів і не пояснюються альтернативними діагнозами.

Ці стадії реконвалесценції відображають симптоматичне одужання й не пов'язані з активною вірусною інфекцією та контагіозністю [1].

Основними складовими механізму ураження органів і систем організму при COVID-19 і формуванні постковідного синдрому є:

- вірулентність вірусу – його властивість потрапляти в різні тканини організму й пошкоджувати їх у гострий період захворювання, що надалі потребує тривалого відновлення;
- цитокіновий шторм – надмірна реакція імунної системи, яка спрямована на інфекційний агент, але може пошкоджувати власні органи людини;
- порушення функції ендотелію судин і підвищене зсідання крові;

- гіпоксемія, що виникає внаслідок вентиляційних і перфузійних порушень легень, порушення серцевої діяльності при ураженні м'яза серця та виникненні системного тромбоваскуліту;

- накопичення внутрішньоклітинного феритину (специфічного білка, який спроможний приєднувати до себе атоми заліза), що призводить до посилення оксидантного стресу;
- приєднання бактеріальної, грибової інфекції, реактивація хронічної вірусної інфекції.

Зазвичай у разі постковідного синдрому спостерігається одночасний вплив усіх зазначених чинників. Хоча COVID-19 розглядають як захворювання, що насамперед уражає легені, вона також може пошкодити інші органи, як-от серце, нирки та мозок [5, 6].

У багатьох пацієнтів унаслідок COVID-19 відзначається мультисистемний запальний синдром, який проявляється лихоманкою, підвищенням маркерів запалення в крові, поліорганною дисфункцією. Можуть виникнути серцево-судинні та неврологічні ускладнення.

Механізм розвитку постковідного синдрому до кінця не вивчений. Тривале збереження скарг у хворих пов'язують із затяжним перебігом гіперзапальної відповіді організму на інфекцію, а також з особливостями клітинного та гуморального імунітету пацієнта [1].

Науковці Дніпровського державного медичного університету оцінили прогнозування тромботичних ускладнень у 45 хворих на негоспітальну пневмонію за даними багатовимірної аналізу тяжкості, системного запалення, стану ендотеліальної функції та гемостазу [7]. У ході кластерного аналізу автори виділили три кластери хворих залежно від схильності до тромбозу. До двох із них належали пацієнти з тяжкою негоспітальною пневмонією, рівнем С-реактивного білка $>193,3$ мг/л і протеїну С <63 % у поєднанні з лейкоцитозом або лейкопенією, котрі мали дуже високий ризик тромботичних ускладнень.

Аналіз комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК) у динаміці лікування хворих на негоспітальну пневмонію коронавірусної етіології показав, що системний запальний процес у вигляді тромбоваскуліту після стаціонарного етапу лікування й наявності негативного тесту з полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) не закінчується, а пацієнти потребують подальшого ретельного спостереження та корекції лікування. Найчастішими типовими ускладненнями негоспітальної пневмонії коронавірусної етіології за даними КТ є: прогресування вірусної пневмонії, тромбоз дрібних гілок легеневої артерії, виникнення бронхообструктивного синдрому, загострення супутніх хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і бронхіальної астми (БА), виникнення та прогресування синдрому зникаючої легені, бактеріальних ускладнень [8, 9].

Особливу проблему становлять вторинні інфекційні ускладнення в пацієнтів із постковідним синдромом. Дослідники різних країн відзначають, що ці ускладнення є різноманітними, мають бактеріальну, вірусну, грибову етіологію та локальний (легеневий і позалегеневий) або генералізований характер, трапляються приблизно в 10 % осіб, які потребують госпіталізації [10]. Хворі з тяжким або критичним перебігом COVID-19 мають підвищений ризик вторинних інфекційних ускладнень із частотою до 60 % випадків. Найпоширенішими інфекційними ускладненнями є ураження дихальних, сечовивідних шляхів і сепсис, а серед респіраторних

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

збудників найчастіше виявляють грамнегативні (50,0 %), грампозитивні бактерії (26,9 %), віруси (11,5 %), гриби (7,7 %) та ін. (3,9 %). Один пацієнт може мати поєднання декількох інфекційних збудників [11].

Вторинні інфекційні ускладнення в постковідному періоді зумовлені не тільки здатністю вірусу SARS-CoV-2 ушкоджувати еритроцити й атакувати червоний кістковий мозок. Доведено, що вірус SARS-CoV-2 часто призводить до зникнення в селезінці клітин білої пульпи – тканини, де дозрівають клітини імунної відповіді, зокрема Т- та В-лімфоцити, що відповідають за інфекційний імунітет. Деякі автори відзначають зміну розмірів селезінки за даними ультразвукового дослідження та КТ, які корелюють із показниками тяжкості пневмонії [12].

Серед бактеріальних ускладнень збудниками, що спричиняють пневмонію, виступають *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus pneumoniae*. Септичні ускладнення найчастіше зумовлені *Enterococcus faecalis*, CoNS (coagulase-negative staphylococci), *S. aureus*, *Candida spp.*, *Enterococcus faecium*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E. aerogenes*, *Morganella morganii*, *S. maltophilia*, *H. influenzae*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *S. pneumoniae*, *S. marcescens* [13].

Спектр грибкових уражень у разі COVID-19 є доволі різноманітним. Це кандидемія й ураження іншими дріжджовими грибами в тяжкохворих пацієнтів, які тривало перебувають на стаціонарному лікуванні, потребують штучної вентиляції легень, застосування внутрішньосудинних катетерів і лікування антибіотиками широкого спектра дії. В аналітичному огляді G. Casalini та співавторів описано 4099 випадків інвазивних грибкових інфекцій серед 58 784 госпіталізованих пацієнтів. Інвазивний легеневий аспергілез, пов'язаний із COVID-19, відзначався в 478 хворих і був спричинений *Aspergillus fumigatus* й *Aspergillus niger*. Вищезгадані автори описали 3185 випадків мукормікозу (включаючи 1549 випадків (48,6 %) риноорбітального мукормікозу), для котрих основним чинником ризику є погано контрольований цукровий діабет в анамнезі (>76 %). Наявність інших вторинних інвазивних грибкових інфекцій, які зазвичай діагностуються в пацієнтів із серйозним імунodefіцитом, доводить, що SARS-CoV-2 здатний пригнічувати імунну систему господаря. У когорті з 58 784 хворих на COVID-19 зареєстровано 20 випадків пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, 5 випадків криптококозу, 4 – гістоплазмозу, 1 – кокцидіоїдної інфекції, по 1 випадку легеневої інфекції, спричиненої *Fusarium spp.* та *Scedosporium* [14]. У літературі описано випадки тяжкого криптококового менингіту, який розвинувся в раніше здорового пацієнта через тиждень після лікування інфекції SARS-CoV-2 дексаметазоном [15], синхронної гангрені тонкої кишки з пієлонефритом унаслідок мукормікозу [16], спінального аспергілезу [17].

Інфікування SARS-CoV-2 асоціюється з реактивацією вірусу Епштейна – Барр (ВЕБ) у 25 % хворих, госпіталізованих із приводу COVID-19, і в близько 50 % хворих на COVID-19 із септичними ускладненнями [18]. На тлі реактивації ВЕБ можуть виникати бронхообструктивний синдром [19], загострення БА та ХОЗЛ. Доведено зв'язок між активацією ВЕБ і розвитком постковідного синдрому з утомою

та нейрокогнітивними порушеннями. Останні розлади притаманні й хворим, які до захворювання на COVID-19 були інфіковані вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ) [20]. COVID-19 також асоціюється з реактивацією гепатиту В [21], вірусу вітряної віспи [22] і герпесвірусів 6 та 7 типів [23].

Відомо, що коморбідні захворювання зумовлюють тяжчий перебіг COVID-19 і ризик виникнення вторинних інфекційних ускладнень і смерті пацієнтів. Маловивченим залишається питання перебігу COVID-19 в осіб зі вродженими та набутими імунodefіцитними станами. Також варто враховувати, що пацієнти похилого віку майже завжди мають супутні захворювання [24, 25]. Тому своєчасна діагностика та лікування вторинних інфекційних ускладнень у хворих із постковідним синдромом є актуальними.

Метою роботи було дослідити частоту вторинних інфекційних ускладнень дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом, які перебували на стаціонарному лікуванні.

Матеріали та методи

Проаналізовано в динаміці клінічні, лабораторні та рентгенологічні дані 90 пацієнтів із постковідним синдромом, які перебували на лікуванні в клінічних відділеннях ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ).

Діагноз COVID-19 установлювався відповідно до чинного протоколу «Надання медичної допомоги для лікування COVID-19», затвердженого Наказом МОЗ України від 2 квітня 2020 р. № 762 (у редакції від 11 листопада 2020 р. № 2583) у гострий період захворювання.

Усім пацієнтам виконано КТ ОГК на сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba, Японія). За показань проводили мікробіологічне обстеження мокротиння або бронхоальвеолярного змиву на наявність бактеріальної та грибкової інфекції, ВЕБ і цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції методом ПЛР слини й мокротиння, вірусів гепатитів В, С методом ПЛР крові.

Результати та їх обговорення

Серед 90 хворих із постковідним синдромом, які перебували на стаціонарному лікуванні, жінок було 34 (37,8 %), чоловіків – 56 (62,5 %). Середній вік – 55±1,5 року. Вакцинованими були лише 3 особи (3,3 %).

Зазначимо, що в гострий період COVID-19 легкий і середньої тяжкості перебіг захворювання мали 27 (30,0 %) пацієнтів, вони лікувалися амбулаторно. Водночас 63 (70,0 %) досліджуваних мали тяжкий перебіг захворювання, потребували кисневої підтримки й лікувалися стаціонарно. Із них повторні госпіталізації мали 18 (20,0 %) пацієнтів.

Прогресування патологічного процесу дихальних шляхів і легень за даними КТ ОГК у постковідному періоді спостерігалось в 15 (16,7 %) пацієнтів, динаміка була відсутня в 1 пацієнта, незначна позитивна динаміка відзначалась у 27 (30,0 %) осіб. За даними КТ ОГК було визначено різноманітні ускладнення COVID-19, представлені в таблиці 1. Пацієнти з постковідним синдромом найчастіше були госпіталізовані з приводу прогресування або незначної позитивної динаміки патологічного процесу дихальних шляхів і легень, синдрому зникаючої легені, фіброзоподібних змін у легенях, загострення бронхообструктивних захворювань

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

легень та інфекційних ускладнень. Останні спостерігалися найчастіше – в 48 (53,3 %) пацієнтів. Позалегенові ускладнення діагностовано в 46 (51,1 %) хворих, серед яких переважали серцево-судинні та неврологічні. У деяких пацієнтів спостерігалось по декілька ускладнень. Оперативне лікування з приводу ускладнення COVID-19 було проведено 10 (11,1 %) пацієнтам.

Таблиця 1. Ускладнення в пацієнтів із постковідним синдромом, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні (n=90)

Ускладнення дихальних шляхів і легень	Абс.	%
Тромбоз дрібних гілок легеневої артерії	7	7,8
Синдром зникаючої легені	29	32,2
Фіброзоподібні зміни в легенях	16	17,8
Пневмогідроторакс	4	4,4
Пневмомедіастинум	3	3,3
Бронхообструктивний синдром	2	2,2
Загострення хронічного бронхіту	5	5,6
Загострення БА	5	5,6
Загострення ХОЗЛ	7	7,8
Загострення БА + ХОЗЛ	5	5,6
Загострення бронхоектатичної хвороби	2	2,2
Кровохаркання	3	3,3
Інфекційні ускладнення	48	53,3
Ускладнення COVID-19, що потребували хірургічних втручань	10	11,1
Позалегенові ускладнення	46	51,1

ВЕБ серед обстежених хворих із постковідним синдромом було виявлено у 27 (30,0 %), бактеріальні інфекції – в 14 (15,6 %) пацієнтів (табл. 2). У 2 (2,2 %) пацієнтів реактивація ВЕБ поєднувалася з реактивацією гепатиту С. Реактивація ЦМВ спостерігалася лише в 1 хворого. Грибкові та бактеріальні ускладнення відзначалися переважно в пацієнтів із синдромом зникаючої легені в місцях, де формувалися кістоподібні порожнини. Аспергільоз було виявлено в 1, а мукормікоз – у 3 пацієнтів.

Таблиця 2. Інфекційні ускладнення дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом (n=90)

Інфекційні ускладнення	Абс.	%
Реактивація ВЕБ	27	30,0
Реактивація ЦМВ	1	1,1
Реактивація ВЕБ і гепатиту С	2	2,2
Мукормікоз	3	3,3
Аспергільоз	1	1,1
Бактеріальні інфекції	14	15,6

Дані щодо коморбідності у хворих із постковідним синдромом представлено в таблиці 3. У деяких пацієнтів спостерігалось по декілька супутніх захворювань. Найчастішою супутньою патологією були серцево-судинні хвороби (50,0 %), цукровий діабет (12,2 %) і бронхообструктивні захворювання (ХОЗЛ, БА, поєднання БА + ХОЗЛ і бронхоектатична хвороба). Оперативне втручання з приводу супутніх захворювань до COVID-19 мали 16,7 % пацієнтів. Онкологічна патологія спостерігалася в 5 (5,6 %) осіб: 2 пацієнти

спостерігалися в онколога з приводу В-клітинної негоджкінської лімфоми, ще 2 мали карциному верхньої та нижньої часток лівої легені, 1 пацієнт – низькодиференційовану плоскоклітинну карциному середньої частки правої легені.

Таблиця 3. Коморбідність у пацієнтів із постковідним синдромом (n=90)

Супутні захворювання	Абс.	%
БА	6	6,7
ХОЗЛ	8	8,9
БА + ХОЗЛ	5	5,6
Бронхоектатична хвороба	2	2,2
Хронічний бронхіт	5	5,6
Ревматизм, артроз	5	5,6
Хвороба Веєенера	1	1,1
Онкологічна патологія	5	5,6
Туберкульоз	2	2,2
ВІЛ	2	2,2
Цукровий діабет	11	12,2
Серцево-судинні захворювання	45	50,0
Оперативні втручання з приводу супутніх захворювань до COVID-19	15	16,7
Інші захворювання	49	54,4

Далі наводимо клінічні випадки інфекційних ускладнень дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом.

Клінічний випадок 1. Пацієнт М., 63 роки. Захворів на COVID-19, верифікований ПЛР-тестом, у грудні 2020 р. Лікувався амбулаторно в сімейного лікаря. Приймав протівірусну терапію, вітаміни D та С, цинк, парацетамол. Відзначав тривале підвищення температури тіла до 38 °С. Мав супутні захворювання: ішемічну хворобу серця, стенокардію напруження II функціонального класу, аортосклероз, повну блокаду правої ніжки пучка Гіса, гіпертонічну хворобу II стадії, виразкову хворобу шлунка в стадії ремісії.

На тлі лікування стан хворого продовжував погіршуватися, з'явилася задишка, SaO₂ знизилася до <92 %, у зв'язку з чим на 19-й день захворювання пацієнта госпіталізували до районної лікарні з діагнозом «Двобічна полісегментарна пневмонія, тяжкий перебіг», де проводилося лікування відповідно до чинного національного протоколу «Надання медичної допомоги для лікування COVID-19», затвердженого Наказом МОЗ України від 2 квітня 2020 р. № 762 (у редакції від 11 листопада 2020 р. № 2583). Було проведено оксигенотерапію, антикоагулянтну, системну глюкокортикоїдну терапію, а також призначено антибактеріальні засоби. Пацієнта виписали на 48-й день захворювання з позитивною динамікою. Проте протягом наступних 3 місяців стан хворого поступово погіршувався. Відзначалися загальна слабкість, задишка при незначному фізичному навантаженні, зниження SaO₂ до 90 %, тривалий субфебрилітет, пирхота в горлі, приступоподібний кашель із виділенням незначної кількості гнійного мокротиння. Пацієнт із постковідним синдромом був госпіталізований для дообстеження та лікування в НІФП НАМНУ.

Проведено дообстеження. За лабораторними даними виявлено ознаки запального процесу: С-реактивний протеїн – 24 мг/л, лейкоцити крові – 13,8×10⁹/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 32 мм/год.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виконано КТ ОГК, результати котрої порівнювали з попереднім дослідженням. Зокрема, на КТ ОГК, яка була зроблена через 1 місяць після виписки зі стаціонара, де пацієнт лікувався в гострий період захворювання, визначено ознаки синдрому зникаючої легені, про що свідчило зниження значення денситометричних показників різних ділянок легень (рис. 1). Через 2 місяці ці значення значно знизилися за даними КТ ОГК (рис. 2).

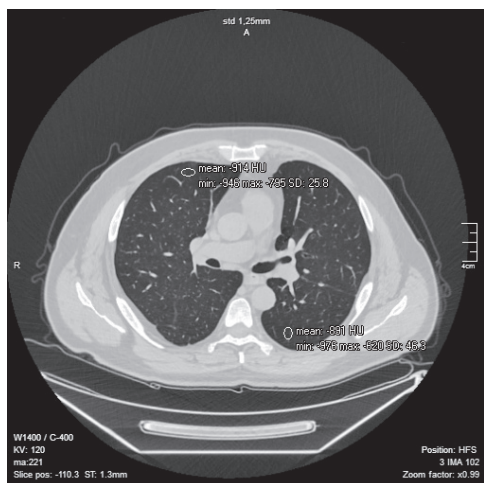


Рис. 1. Аксіальний зріз КТ ОГК хворого М. із синдромом зникаючої легені та денситометричними показниками різних ділянок легень

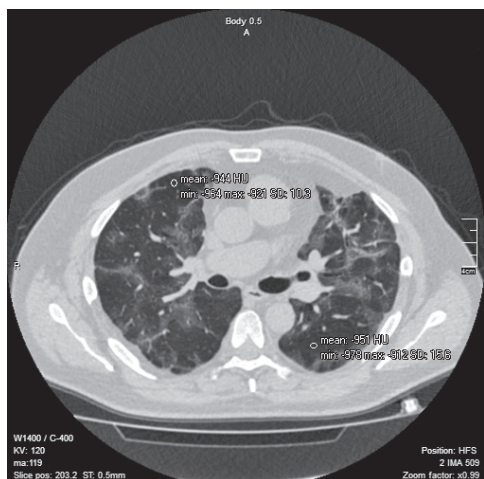


Рис. 2. Аксіальний зріз КТ ОГК хворого М. через 2 місяці з прогресуванням синдрому зникаючої легені та зниженими денситометричними показниками тих самих ділянок легень

Отже, через 2 місяці середнє значення щільності паренхіми в правій легені знизилася з -914 до -944 HU, в лівій легені – з -891 до -951 HU, значно знизилися мінімальне та максимальне значення щільності цих ділянок легень, що вказує на розсмоктування структурних елементів паренхіми та прогресування синдрому зникаючої легені.

Пацієнту призначили оксигенотерапію, антикоагулянтну, антибактеріальну, системну глюкокортикоїдну терапію, додатково – інфузійну терапію внутрішньовенно крапельно

протягом 10 діб: Реосорбілакт 200 мл/добу, Ксаврон (еда-равон) 30 мг, який розчиняли на 100 мл фізіологічного розчину, Тіворель (L-аргінін та L-карнітин) 100 мл/добу. Загальний стан хворого покращився, зникли виділення слизово-гнійного мокротиння, лейкоцитоз крові, нормалізувалася ШОЕ. Проте у хворого зберігалися приступоподібний кашель, субфебрилітет. Виконано дослідження мокротиння на ВЕБ, методом ПЛР отримано позитивний результат. Рекомендовано проведення КТ ОГК у динаміці через 1,5-2 місяці. Призначено консультацію інфекціоніста з приводу реактивації ВЕБ.

Отже, в пацієнта М. із постковідним синдромом через 3 місяці після гострого періоду COVID-19 виявлено прогресування синдрому зникаючої легені та в'ялий перебіг запалення дихальних шляхів і легень (із гнійним мокротинням і реактивацією хронічної вірусної інфекції, зокрема ВЕБ).

Клінічний випадок 2. Пацієнт К., 68 років. Вважає себе хворим із вересня 2021 р., коли з'явилися загальна кволість, пирхота в горлі, сухий кашель, порушення сну, підвищення температури тіла до 39 °С. На 10-й день захворювання отримано позитивний ПЛР-тест до SARS-CoV-2. Мав супутні захворювання: ішемічну хворобу серця, стенокардію напруження II функціонального класу, атеросклероз, повну блокаду правої ніжки пучка Гіса, гіпертонічну хворобу II стадії, вузловий зуб, гіпотиреоз.

Лікувався з приводу COVID-19 амбулаторно під наглядом сімейного лікаря. Проте протягом наступного місяця стан хворого продовжував погіршуватися, на 46-й день захворювання з'явилася задишка, SpO_2 знизилася <92 %. Із 47-го по 64-й день захворювання перебував на стаціонарному лікуванні в районній лікарні з приводу коронавірусної інфекції, ускладненої двобічною полісегментарною пневмонією. Проведено КТ ОГК, за даними якої виявлено двобічну полісегментарну пневмонію з ураженням 75 % легеневої тканини. На аксіальному зрізі КТ ОГК хворого К. білатерально спостерігалися ділянки «матового скла» та тромбоваскуліту (рис. 3). Пацієнту призначено лікування за національним протоколом. Виписаний із покращенням стану, але зберігалися скарги на задишку при фізичному навантаженні. Вдома пацієнт продовжував користуватися кисневим концентратором. Через 2 місяці посилилися задишка при фізичному навантаженні, кашель із виділенням гнійного мокротиння, серцебиття, з'явилися гострий біль у грудній клітці, запаморочення, загальна кволість.

Виконано КТ ОГК, за даними якої визначено зменшення розмірів ділянок «матового скла» в обох легенях і розвиток явищ пневмомедіастинуму та підшкірної емфіземи шиї. За лабораторними даними виявлено ознаки запального процесу: С-реактивний протеїн – 20 мг/л, кількість лейкоцитів у крові – $11,1 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 23 мм/год.

Цей клінічний випадок цікавий тим, що у хворого з постковідним синдромом через 4 місяці після початку захворювання розвинувся пневмомедіастинум із підшкірною емфіземою шиї та помірним запальним процесом дихальних шляхів і легень. Для подальшого дообстеження та лікування хворого було госпіталізовано до НІФП НАМНУ.

Клінічний випадок 3. Пацієнтка Л., 35 років. Вважає себе хворою з грудня 2020 р., коли з'явилися загальна кволість, пирхота в горлі, сухий кашель, порушення сну, підвищення температури тіла до 39 °С. Отримала позитивний результат ПЛР-тестування на SARS-CoV-2.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

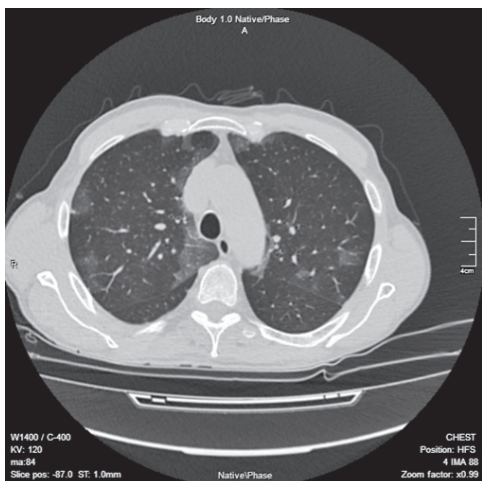


Рис. 3. Аксіальний зріз КТ ОГК хворого К. на 64-й день захворювання. Білатерально спостерігаються ділянки «матового скла» та тромбоваскуліту

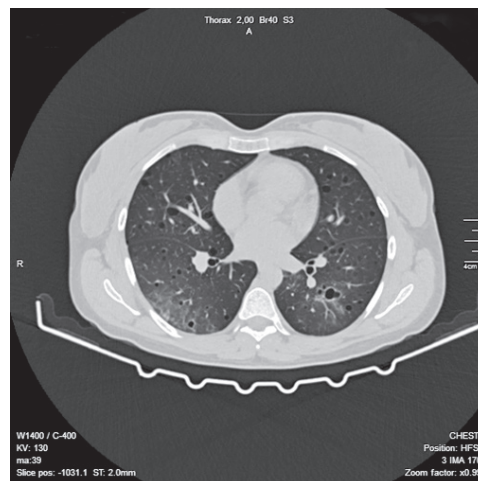


Рис. 5. Аксіальний зріз КТ ОГК хворої Л. через 3 місяці від початку захворювання на COVID-19

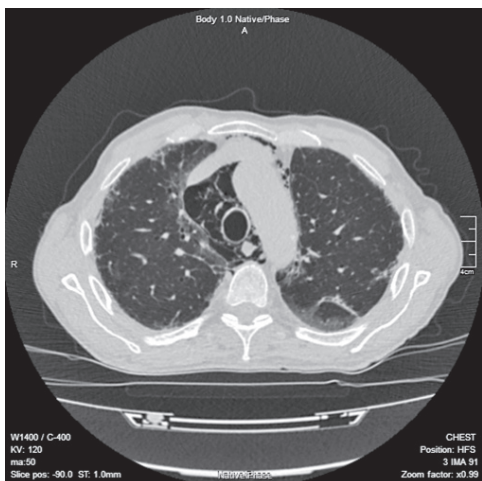


Рис. 4. Аксіальний зріз КТ ОГК хворого К. через 2 місяці від попереднього дослідження. Спостерігаються зменшення розмірів ділянок «матового скла» та явища пневмомедіастинуму

Лікувалася спочатку амбулаторно, потім стаціонарно з приводу COVID-19 середньої тяжкості, ускладненої двобічною полісегментарною пневмонією. Проводилося лікування відповідно до національного протоколу. Пацієнтку виписали на 20-й день від початку захворювання з покращенням.

Протягом наступних 3 місяців відзначала помірну загальну слабкість, пирхоту в горлі, сухий кашель, а пізніше – з гнійним мокротинням, у зв'язку з чим 07.03.2021 проведено КТ ОГК, за даними якої визначено ознаки двобічної полісегментарної пневмонії з ураженням 60 % легеневої тканини, ділянки «матового скла» та сформовані були, що були розташовані субплеврально та в паренхімі легень (рис. 5).

У квітні 2021 р. (на 4-й місяць захворювання) стан хворої різко погіршився: посилилася задишка при незначному фізичному навантаженні, з'явився гострий біль

у грудній клітці. 09.04.2021 проведено КТ ОГК, за даними якої виявлено розвиток субтотального пневмотораксу праворуч. Для подальшого дообстеження та лікування пацієнтку було госпіталізовано в хірургічне відділення НІФП НАМНУ.

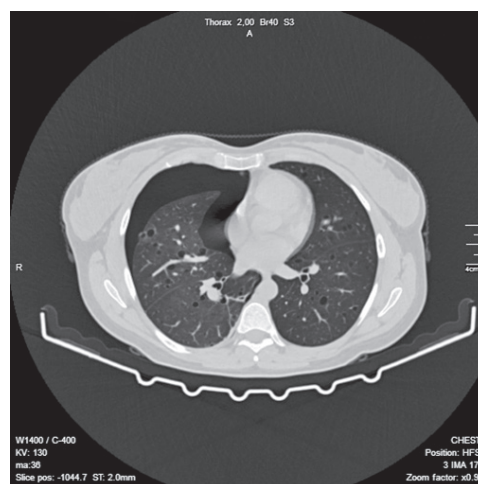


Рис. 6. Аксіальний зріз КТ ОГК хворої Л. на 4-му місяці захворювання на COVID-19. Праворуч спостерігається розвиток субтотального пневмотораксу

Клінічний випадок 4. Пацієнтка В., 71 рік. Захворіла на COVID-19 09.03.2021. На 10-й день захворювання отримала позитивний результат ПЛР-тестування на SARS-CoV-2. Мала такі супутні захворювання: гіпертонічну хворобу II стадії, хронічний катаральний фаринголаринготрахеїт, хронічний субкомпенсований тонзиліт, викривлення носової перегородки, хронічний вазомоторний риніт (нейровегетативну форму), гіпертрофію нижніх носових раковин.

Лікувалася амбулаторно в сімейного лікаря. Приймала противірусну терапію, вітаміни D та С, цинк, парацетамол. Стан хворої поступово погіршувався, на 14-й день захворювання з'явилася задишка, SaO_2 знизилася до $<92\%$, температура тіла підвищилася до $>38^\circ\text{C}$. Протягом 4 місяців

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

пацієнтка тричі перебувала на стаціонарному лікуванні (в районній лікарні, в тому числі в реанімаційному відділенні) з приводу двобічної полісегментарної пневмонії (з ураженням до 90 % легеневої тканини) тяжкого перебігу. У цей період відзначалося зниження SaO_2 до 50 %. Проводилася оксигенотерапія, антикоагулянтна, антибактеріальна, системна глюкокортикоїдна та симптоматична терапія. Після лікування стан хворої покращився, але через 6 місяців від початку захворювання на COVID-19 продовжували турбувати кашель, задишка при фізичному навантаженні, аносмія, загальна кволість, зниження зору, випадання волосся, субфебрилітет, а пізніше з'явився крохотання. Пацієнтка була спрямована на консультацію в НІФП НАМНУ, де проведено КТ ОГК, за даними котрої встановлено попередній діагноз – аспергілез правої легені (рис. 7), який надалі було підтверджено мікробіологічними даними.

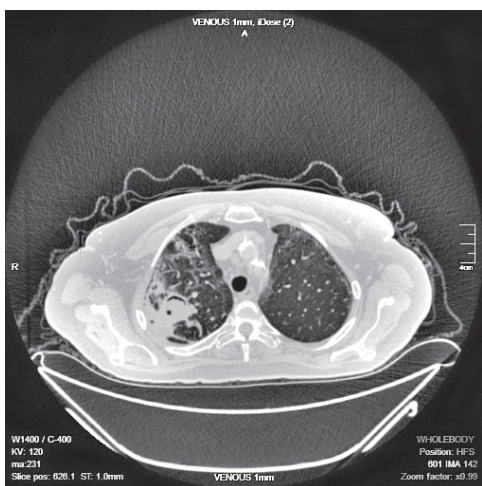


Рис. 7. Аксіальний зріз КТ ОГК хворої В. із діагнозом підгострого аспергілезу верхньої частки правої легені

В аналіз крові спостерігався гіперлімфоцитоз: кількість лейкоцитів – $7,1 \times 10^9/\text{л}$ (сегментоядерні – 31 %, паличкоядерні – 1 %, лімфоцити – 61 %, моноцити – 5 %, еозинофіли – 1 %, базофіли – 1 %), кількість еритроцитів – $5,12 \times 10^{12}/\text{л}$, кількість тромбоцитів – $236 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 5 мм/год. Інші аналізи без особливостей.

Пацієнтка консультувана отоларингологом, який призначив додаткове обстеження мокротиння на ВЕБ. Отримано позитивний результат методом DNA EBA (ПЛР у реальному часі), що свідчило про реактивацію інфекції.

Хворій встановлено діагноз: підгострий аспергілез S_2 правої легені після перенесеної коронавірусної пневмонії вкрай тяжкого перебігу з ураженням 90 % легеневої тканини, наступним формуванням бульозної емфіземи, залишковими явищами вірусної пневмонії (у вигляді фіброзоподібних змін легені), реактивація ВЕБ, загострення хронічного тонзиліту та хронічного катарального фаринголаринготрахеїту.

Призначено лікування: ітраконазол 200 мг 2 рази на день протягом 3 місяців із наступним рентген-контролем,

ацикловір 400 мг 4 рази на день протягом 20 діб, Протефлазід по 15 крапель за 20 хвилин до їди протягом 2 місяців, інгаляції з Декасаном № 10.

Було рекомендовано консультацію інфекціоніста, проведення КТ-контролю через 3 місяці.

На тлі лікування стан хворої протягом наступних 3 місяців значно покращився: зникли кровохаркання та кашель, значно зменшилася задишка при фізичному навантаженні, нормалізувалася температура тіла. За даними контрольної КТ ОГК через 6 місяців від початку протиаспергілезного лікування визначалося закриття порожнини деструкції з формуванням обмежених фіброзних змін, розсмоктування запальних явищ у легенях (рис. 8).

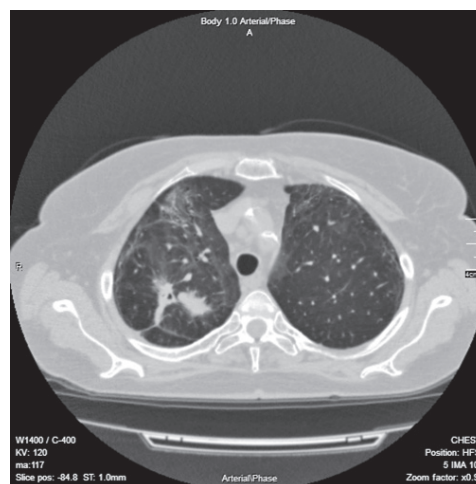


Рис. 8. Аксіальний зріз КТ ОГК хворої В. через 6 місяців від початку протиаспергілезного лікування (12-й місяць від появи COVID-19)

Цей клінічний випадок продемонстрував, як після перенесеної вкрай тяжкої вірусної пневмонії (COVID-19) у пацієнтки виникли інфекційні ускладнення – аспергілез S_2 правої легені та реактивація хронічної вірусної інфекції (зокрема ВЕБ).

Висновки

1. Частка інфекційних ускладнень дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом, яким показане стаціонарне лікування в пульмонологічному відділенні, становить 53,3 %.
2. Найчастішими збудниками інфекційних ускладнень дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом є реактивація ВЕБ (30,0 % випадків), яка може поєднуватися з реактивацією гепатиту С, та бактеріальні інфекції (15,6 %).
3. Грибкові й бактеріальні ускладнення виникають вторинно, переважно в пацієнтів із синдромом зникаючої легені. Аспергілез і мукомікоз виникають у 1,1 та 3,3 % пацієнтів.
4. Найпоширенішими супутніми захворюваннями у хворих із постковідним синдромом є серцево-судинні захворювання (50 %) та цукровий діабет (12,2 %).

Література

1. Duda O.K., Manzhelieieva I.V., Vega A.R. Postkovidnyi syndrom – nova aktualna problema suchasnoi medycyny. *Infektsiyni khvoroby*. 2020; 4 (102): 5-11. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11890.
2. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2020.
3. NICE guideline. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.nice.org.uk/guidance/NG188.
4. Carfi A., Bernabei R., Landi F., et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603-605.
5. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The "post-COVID" syndrome: how deep is the damage? *Journal of Medical Virology*. 2020; 93 (2).
6. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID "long haulers". *Harvard Health Letter*. 2020.
7. Перцева Т.О., Белослудцева К.О., Крихтіна М.А. Прогнозування тромботичних ускладнень у хворих на негоспітальну пневмонію за даними багатовимірної аналізу тяжкості, системного запалення, стану ендотеліальної функції та гемостазу. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 3: 12-17. doi: 10.32902/2663-0338-2021-3-12-17.
8. Линник М.І., Ігнат'єва В.І., Гуменюк Г.Л., Святненко В.А. та ін. Діагностика ускладненого перебігу негоспітальної вірусної етіології (COVID-19) із використанням комп'ютерної томографії органів грудної клітки. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 2: 11-18. doi: 10.32902/2663-0338-2021-2-11-18.
9. Линник Н.И., Гуменюк Н.И., Лискина И.В., Гуменюк Г.Л., Ігнат'єва В.И., Тарасенко Е.Р. Особенности осложненного течения негоспитальной вирусной COVID-19 пневмонии. *Georgial Medical News*. 2021; 6 (315): 129-134.
10. Ripa M., Galli L., Poli A., Oltolini C., Spagnuolo V., Mastrangelo A., et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3): 451-457. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
11. Zhang H., Zhang Y., Wu J., Li Y., Zhou X., Li X., et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 1958-1964. doi: 10.1080/22221751.2020.1812437.
12. Линник М.І., Гуменюк М.І., Лискіна В.І., Ігнат'єва В.І., Гуменюк Г.Л., Святненко В.А., Панащук І.О., Івашченко В.Є. Діагностика уражень паренхіматозних органів при COVID-19 із застосуванням цифрової програмної обробки зображень комп'ютерної томографії. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 4: 16-24. doi: 10.32902/2663-0338-2021-4-16-24.
13. Taramasso L., Magnasco L., Portunato F., Briano F., Vena A., Giacobbe D.R., et al. Clinical presentation of secondary infectious complications in COVID-19 patients in intensive care unit treated with tocilizumab or standard of care. *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 94: 39-44. doi: 10.1016/j.ejim.2021.08.020.
14. Casalini G., Giacomelli A., Ridolfo A., Gervasoni C., Antinori S. Invasive fungal infections complicating COVID-19: a narrative review. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (11): 921. doi: 10.3390/jof7110921.
15. Ghanem H., Sivasubramanian G. Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in an immunocompetent patient after COVID-19 infection. *Case Rep. Infect. Dis.* 2021; 2021: 5597473. doi: 10.1155/2021/5597473.
16. Varshney V.K., Swami A., Thirunavukkarasu B., et al. Synchronous small bowel gangrene with pyelonephritis secondary to mucormycosis: a disastrous complication of COVID-19 pandemic. *Cureus*. 2021; 13 (6): e15911. doi: 10.7759/cureus.15911.
17. Makhdoom R., Malik N., Charan J., et al. Spinal aspergillosis: a rare complication of COVID-19 infection. *Egypt J. Neurosurg.* 2022; 37 (6). doi: 10.1186/s41984-021-00140-y.
18. Meng M., Zhang S., Dong X., Sun W., Deng Y., Li W., et al. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment. *Immun. Inflamm. Dis.* 2022; 10 (4): e597. doi: 10.1002/iid3.597.
19. Ігнат'єва В.І. Реактивація вірусної інфекції Епштейна – Барр як одна з причин гіпердіагностики бронхіальної астми. *Астма та алергія*. 2020; 1: 54-62. doi: 10.31655/2307-3373-2020-1-54-62.
20. Peluso M.J., Deveau T.M., Munter S.E., Ryder D., Buck A., Beck-Engeser G., et al. Impact of pre-existing chronic viral infection and reactivation on the development of long COVID. medRxiv [Preprint]. 2022: 2022.06.21.22276660. doi: 10.1101/2022.06.21.22276660.
21. Aldhaleei W.A., Alnuaimi A., Bhagavathula A.S. COVID-19 induced hepatitis B virus reactivation: a novel case from the United Arab Emirates. *Cureus*. 2020 Jun 15; 12 (6): e8645. doi: 10.7759/cureus.8645.
22. Desai H.D., Sharma K., Patoliya J.V., Ahadov E., Patel N.N. A rare case of varicella-zoster virus reactivation following recovery from COVID-19. *Cureus*. 2021 Jan 1; 13 (1): e12423. doi: 10.7759/cureus.12423.
23. Drago F., Ciccarese G., Rebora A., Parodi A. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein – Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Apr; 93 (4): 1850-1851. doi: 10.1002/jmv.26549.

References

1. Duda O.K., Manzhelieieva I.V., Vega A.R. Postkovidnyi syndrom – nova aktualna problema suchasnoi medycyny. *Infektsiyni khvoroby*. 2020; 4 (102): 5-11. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11890.
2. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2020.
3. NICE guideline. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available at: www.nice.org.uk/guidance/NG188.
4. Carfi A., Bernabei R., Landi F., et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603-605.
5. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The "post-COVID" syndrome: how deep is the damage? *Journal of Medical Virology*. 2020; 93 (2).
6. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID "long haulers". *Harvard Health Letter*. 2020.
7. Pertseva T.O., Bielosludtseva K.O., Krykhtina M.A. Prohnozuvannia trombotychnykh uskladnen u khvorykh na nehospitalnu pnevmoniiu za danymy bahatovymirnoho analizu tiazhkosti, systemnoho zapalennia, stanu endotelialnoi funktsii ta hemostazu. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 3: 12-17. doi: 10.32902/2663-0338-2021-3-12-17.
8. Lynnyk M.I., Ignatieva V.I., Gumeniuk G.L., Sviatnenko V.A. ta in. Diahnostyka uskladnenoho perebihu nehospitalnoi pnevmonii virusnoi etiolohii (COVID-19) iz vykorystanniam kompiuternoї tomohrafiї orhaniv hruдної klіtky. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 2: 11-18. doi: 10.32902/2663-0338-2021-2-11-18.
9. Linnik N.I., Gumeniuk N.I., Liskina I.V., Gumeniuk G.L., Ignatieva V.I., Tarasenko E.R. Osobennosti oslozhnennogo techeniya negospitalnoy virusnoy COVID-19 pnevmonii. *Georgial Medical News*. 2021; 6 (315): 129-134.
10. Ripa M., Galli L., Poli A., Oltolini C., Spagnuolo V., Mastrangelo A., et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3): 451-457. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
11. Zhang H., Zhang Y., Wu J., Li Y., Zhou X., Li X., et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 1958-1964. doi: 10.1080/22221751.2020.1812437.
12. Lynnyk M.I., Gumeniuk M.I., Liskina V.I., Ignatieva V.I. ta in. Diahnostyka urazhen parenkhimatoznykh orhaniv pry COVID-19 iz zastosuванняm tsyfrovoy prohramnoy obrobky zobrazhen kompiuternoї tomohrafiї. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 4: 16-24. doi: 10.32902/2663-0338-2021-4-16-24.
13. Taramasso L., Magnasco L., Portunato F., Briano F., Vena A., Giacobbe D.R., et al. Clinical presentation of secondary infectious complications in COVID-19 patients in intensive care unit treated with tocilizumab or standard of care. *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 94: 39-44. doi: 10.1016/j.ejim.2021.08.020.
14. Casalini G., Giacomelli A., Ridolfo A., Gervasoni C., Antinori S. Invasive fungal infections complicating COVID-19: a narrative review. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (11): 921. doi: 10.3390/jof7110921.
15. Ghanem H., Sivasubramanian G. Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in an immunocompetent patient after COVID-19 infection. *Case Rep. Infect. Dis.* 2021; 2021: 5597473. doi: 10.1155/2021/5597473.
16. Varshney V.K., Swami A., Thirunavukkarasu B., et al. Synchronous small bowel gangrene with pyelonephritis secondary to mucormycosis: a disastrous complication of COVID-19 pandemic. *Cureus*. 2021; 13 (6): e15911. doi: 10.7759/cureus.15911.
17. Makhdoom R., Malik N., Charan J., et al. Spinal aspergillosis: a rare complication of COVID-19 infection. *Egypt J. Neurosurg.* 2022; 37 (6). doi: 10.1186/s41984-021-00140-y.
18. Meng M., Zhang S., Dong X., Sun W., Deng Y., Li W., et al. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment. *Immun. Inflamm. Dis.* 2022; 10 (4): e597. doi: 10.1002/iid3.597.
19. Ignatieva V.I. Reaktyvatsiia virusnoi infektsii Epshteina – Barr yak odna z prychny hiperdiahnostyky bronkhialnoi astmy. *Astma ta alerhiia*. 2020; 1: 54-62. doi: 10.31655/2307-3373-2020-1-54-62.
20. Peluso M.J., Deveau T.M., Munter S.E., Ryder D., Buck A., Beck-Engeser G., et al. Impact of pre-existing chronic viral infection and reactivation on the development of long COVID. medRxiv [Preprint]. 2022: 2022.06.21.22276660. doi: 10.1101/2022.06.21.22276660.
21. Aldhaleei W.A., Alnuaimi A., Bhagavathula A.S. COVID-19 induced hepatitis B virus reactivation: a novel case from the United Arab Emirates. *Cureus*. 2020 Jun 15; 12 (6): e8645. doi: 10.7759/cureus.8645.
22. Desai H.D., Sharma K., Patoliya J.V., Ahadov E., Patel N.N. A rare case of varicella-zoster virus reactivation following recovery from COVID-19. *Cureus*. 2021 Jan 1; 13 (1): e12423. doi: 10.7759/cureus.12423.
23. Drago F., Ciccarese G., Rebora A., Parodi A. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein – Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Apr; 93 (4): 1850-1851. doi: 10.1002/jmv.26549.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

24. Williamson E., Walker A., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19 – related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584: 430-436.
25. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Яковенко Олег Костянтинович

Завідувач відділення пульмонології КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради.

Канд. мед. наук.

21, просп. Грушевського, м. Луцьк, 43005, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9865-4314

Линник Микола Іванович

Завідувач відділу епідеміологічних та організаційних проблем фізіопульмонології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0011-7482

Ігнатєва Вікторія Ігорівна

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0604-4349

Гуменюк Галина Львівна

Професор кафедри фізіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Опімах Світлана Генріхівна

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4631-2048

Полянська Марина Олександрівна

Завідувачка відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0305-7988

Зволь Інна Володимирівна

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8533-2618

Москаленко Світлана Михайлівна

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0364-2047

24. Williamson E., Walker A., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19 – related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584: 430-436.
25. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

Yakovenko Oleg Kostiantynovych

Head of pulmonology department of ME "Volyn Regional Clinical Hospital", Volyn Regional Council.

PhD.

21, Hrushevskogo ave., Lutsk, 43005, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9865-4314

Lynnyk Mykola Ivanovych

Head of epidemiology and organizational problems of phthiology department, SI "National institute of phthiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

MD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0011-7482

Ignatieva Victoria Igorivna

Senior researcher, Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, SI "National institute of phthiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0604-4349

Gumeniuk Galyna Lvivna

Professor of phthiology and pulmonology department, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupik.

MD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Opimakh Svitlana Genrikhivna

Senior researcher, Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, SI "National institute of phthiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4631-2048

Polianska Maryna Oleksandrivna

Head of the Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, SI "National institute of phthiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0305-7988

Zvol Inna Volodymyrivna

Senior researcher, Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, SI "National institute of phthiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8533-2618

Moskalenko Svitlana Mykhailivna

Senior researcher, Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, SI "National institute of phthiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0364-2047

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Линник Микола Іванович

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел./факс: +38 (096) 5 222 111.

E-mail: nicklinnik1957@gmail.com

DOI: [10.32902/2663-0338-2022-4-20-29](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-4-20-29)