

ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

Ю. І. Фещенко^{1,А,Г,І}, М. І. Линник^{1,А,Д,Г}, В. І. Ігнат'єва^{*1,А,В,Г}, М. О. Полянська^{1,А,Е,Ф}, Г. Л. Гуменюк^{1,2,Ф}, С. Г. Опімах^{1,В,Е,Ф}, І. В. Зволь^{1,В,С}, С. М. Москаленко^{1,В,Ф}, І. В. Чумак^{1,С}, Л. А. Галай^{1,С}, Н. А. Власова^{1,С}

¹Державна установа «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія*. 2023. № 2. С. 5–14

Cited: *Asthma and allergy*. 2023; 2, P. 5–14

Резюме. COVID-19 протікає хвилеподібно і непередбачувано, захворювання може набувати тяжкого перебігу після тимчасового покращення, тому особливої актуальності набуває період відновлення пацієнтів після COVID-19. У частини пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) після перенесеного COVID-19 виникає персистуюче погіршення симптомів та загострення астми.

Мета роботи: дослідити особливості та частоту загострень БА в постковідному періоді серед госпіталізованих до пульмонологічного стаціонару хворих з постковідним синдромом.

Матеріали та методи. Проаналізовані клініко-функціональні показники, лабораторні результати, дані комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК) та фібробронхоскопії в динаміці у 114 хворих з постковідним синдромом, які знаходилися на лікуванні в клінічних відділеннях Національного інституту фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України. Пацієнтам проводилося мікробіологічне обстеження мокротиння або бронхоальвеолярного змиву на наявність патогенної бактеріальної та грибкової флори. Наявність вірусної інфекції Епштейн-Барр (EBV) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПАР) слини та зразків з носоглотки.

Результати. Серед 114 хворих (у віці від 18 до 85 років) з постковідним синдромом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні, частка осіб з загостренням БА складала 17 (14,9 %) пацієнтів. Усі обстежені з БА в постковідному періоді мали неконтрольований перебіг астми. У 4 (23,5 %) з 17 хворих БА поєднувалась з хронічним обструктивним захворюванням легень, 3 (17,6 %) пацієнти мали бронхоектастичну хворобу, 8 (47,1 %) пацієнтів спостерігалися за приводу серцево-судинних захворювань, 2 (11,8 %) — за приводу захворювань травної та ендокринної систем. У 4 (23,5 %) пацієнтів діагностовано сезонний алергічний риніт, у 6 (35,3 %) — цілорічний алергічний риніт, у 1 (5,9 %) пацієнтки — поліпозний етмоїдит. Хронічний тонзиліт мали 7 (41,2 %) пацієнтів. За даними спірометрії, більш ніж у половини хворих спостерігалася фіксована бронхіальна обструкція та обструкція дрібних дихальних шляхів. Методом ПАР слини та матеріалу носоглотки у 12 (70,6 %) з 17 хворих визначено позитивний тест на EBV.

Висновки. Особливостями загострень БА в постковідному періоді є відсутність ефекту від посилення базисної терапії, застосування системної кортикостероїдної та антибактеріальної терапії, відсутність розвитку додаткових емфізематозних змін в легенях за даними КТ ОГК, реактивація хронічної EBV-інфекції.

Ключові слова: бронхіальна астма, контроль астми, COVID-19, постковідний період, Епштейн-Барр вірус.

З моменту оголошення пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) минуло три роки. За цей час накопичено багатий досвід стосовно діагностики та лікування цього небезпечного інфекційного захворювання [3, 20]. Від початку пандемії медики приділяли велику увагу хворим на бронхіальну астму (БА) як найбільш уразливій групі ризику. Проте при подальшому спостереженні за даною категорією хворих з'ясувалося, що астма, виникнення та загострення якої залежить від вірусної інфекції, при належному лікуванні зменшує ступінь тяжкості інфекційного захворювання, обумовленого одним з найнебезпечніших респіраторних вірусів — SARS-CoV-2 [6, 27].

Китайські лікарі першими звернули увагу на те, що пацієнти з БА, які отримували в базисній терапії інгаляційні

кортикостероїди (ІКС), значно рідше мали тяжкий перебіг COVID-19. В подальшому ці висновки були підтвержені у дослідженнях. В результаті рандомізованого, відкритого, контрольованого дослідження STOIC, яке було проведено у Великобританії під егідою Оксфордського університету, зроблено висновок, що раннє застосування інгаляційного будесоніду зменшує потребу в терміновій медичній допомозі та скорочує час відновлення у пацієнтів на COVID-19 з легким перебігом хвороби [31, 32].

В іншому багатоцентровому відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні PRINCIPLE вивчалась ефективність будесоніду у лікуванні 4 700 хворих на COVID-19 з групи ризику. Це дослідження показало, що в цілому особи з астмою не мають підвищеного ризику смерті, пов'язаної з COVID-19. Проте, ризик смерті від COVID-19 був підвищений для пацієнтів, які нещодавно отримували пероральні кортикостероїди для лікування астми [39]. Було зроблено висновок, що пацієнтам з

© Фещенко Ю. І., Линник М. І., Ігнат'єва В. І., Полянська М. О., Гуменюк Г. Л., Опімах С. Г., Зволь І. В., Москаленко С. М., Чумак І. В., Галай Л. А., Власова Н. А., 2023

www.search.crossref.org

COVID-19 важливо продовжувати лікування астми згідно міжнародних узгоджень для забезпечення належного контролю симптомів, зменшення ризику серйозних загострень та мінімізації потреби в пероральних глюкокортикостероїдах (ГКС) [40]. Таким чином, згідно з результатами досліджень STOIC і PRINCIPLE, застосування будесоніду зменшує симптоми та частоту госпіталізацій хворих на COVID-19, а також прискорює одужання.

На теперішній час доведено, що ІКС знижують експресію не тільки рецепторів АПФ-2, але й трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2), що бере участь у проникненні вірусу у клітину. Будесонід та деякі інші ІКС зменшують або блокують реплікацію SARS-CoV-2 *in vitro* [14, 28]. Велике значення має також здатність ІКС впливати на запалення в легеневій тканині. Так, ІКС виявляють супресивний вплив на продукцію цитокінів — ІЛ-6 та ІЛ-8 у клітинах епітелію, який вистилає стінки носоглотки та трахеї людини [26].

З огляду на проведені дослідження у 2021 році опублікована нова редакція міжнародного керівництва «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (Global Initiative for Asthma, GINA), яка стала новим інструментом для імплементації ефективних планів ведення хвороби [19]. У GINA нової редакції 2022 року враховані результати останніх важливих клінічних досліджень, які впливають як на поліпшення діагностики БА, так і вибір ефективніших схем лікування [20].

Дані, які були отримані науковцями по всьому світу, свідчать, що у багатьох (до 80 %) хворих на COVID-19 захворювання має переважно легкий перебіг і одужання настає після початкової хвилі захворювання. Такі пацієнти лікуються амбулаторно. Проте, у 20 % пацієнтів захворювання набуває важкого перебігу, коли після тимчасового покращення захворювання переходить у важку хвилю та потребує госпіталізації.

Враховуючи, що COVID-19 протікає хвилеподібно і непередбачувано, на підставі проведених досліджень була розроблена технологія лікування COVID-19 на амбулаторному етапі, яка отримала назву «Глісада» [8].

«Глісада» — патогенетично обґрунтована схема ведення пацієнтів з COVID-19 на амбулаторному етапі, яка передбачає можливість «змінити траєкторію» першої хвилі та не допустити її переходу в тяжкий перебіг захворювання.

Лікування COVID-19 на амбулаторному етапі, з метою протидії розвитку другої хвилі захворювання, потребує впливу на такі патогенетичні ланки:

- стримування реплікації SARS-CoV-2;
- пригнічення запалення;
- забезпечення протекції пневмоцитів;
- зниження можливості виникнення гіперкоагуляції.

Особливої актуальності набуває період відновлення пацієнтів після COVID-19 [2, 10].

Збереження симптомів, що виникли під час гострої фази COVID-19 протягом понад як 12 тижнів та які не

можуть бути пояснені іншими альтернативними діагнозами, отримало офіційне визначення — постковідний синдром (Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги — The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2020) [30, 34].

На теперішній час відомо, що в загальній популяції довготривалі наслідки COVID-19 мають місце і в частини хворих, які в гострому періоді захворювання лікувалися амбулаторно. Більшість з них (96 %) виліковуються вдома, 3,3 % потребують госпіталізації в медичний заклад після неважкого амбулаторного лікування і 0,7 % помирають вдома без госпіталізації. Пацієнти віком старше 60 років мають в 17,4 рази більше шансів отримати погані результати лікування порівняно з пацієнтами віком до 60 років. Пацієнти, які провели більше одного місяця під наглядом сімейного лікаря вдома, мали в 15,3 рази більше шансів отримати незадовільні наслідки терапії порівняно з тими, хто одужав швидше ніж за один місяць. Неприятливими факторами домашнього лікування є відсутність супроводу медичних працівників, економічні втрати як негативний досвід, ізоляція вдома, що сприяє посиленню страху та занепокоєння [25]. Стаціонарне лікування гострого COVID-19 з випискою додому теж не завжди означає одужання. До 1,8 % хворих після виписки зі стаціонару помирають вдома, до 17 % виписаних пацієнтів можуть потребувати повторної госпіталізації, близько 1,1 % — помирають під час повторного стаціонарного лікування [35].

У великій когорті пацієнтів у Франції (33 815 осіб), які отримували первинну амбулаторну допомогу та домашнє спостереження щодо COVID-19, астма була незалежно пов'язана з вищим ризиком клінічного погіршення. Хворі на астму частіше, ніж пацієнти без БА відзначали погіршення симптомів COVID-19 через 30 днів від початку захворювання та частіше телефонували за невідкладною допомогою. 4,7 % астматиків, у яких лікування COVID-19 розпочиналося амбулаторно, потребували госпіталізації протягом 30 днів від початку гострого COVID-19 [15].

Також було доведено, що пацієнти з добре контрольованою астмою легкого та середнього ступеня тяжкості не мають підвищеного ризику зараження SARS-CoV-2, тяжкої форми перебігу COVID-19 та смерті від цієї недуги. В той же час хворі на астму все одно страждають від COVID-19 і перебіг БА в постковідному періоді є предметом подальших досліджень. У частини пацієнтів з астмою після перенесеного COVID-19 виникає персистуюче погіршення симптомів астми, що вимагає підсилення базисної терапії астми для контролю захворювання. При порівнянні частоти загострень астми між пацієнтами, які мали COVID-19, і тими, хто не хворів, була статистично значуща різниця: 33,9 % проти 11,41 % відповідно ($p < 0,001$), причому статистичної значущості щодо супутніх захворювань у групах спостереження не було виявлено [12].

Постінфекційні наслідки та довготривалі симптоми COVID-19 є актуальною проблемою в клінічній практиці. До них належить низка скарг і симптомів з боку різних систем організму: нервової, дихальної, серцево-судинної, імунної системи та системи крові, шлунково-кишкового тракту, нирок, а також такі загальні та конституційні симптоми, як втома, гарячка та м'язова слабкість. Серед механізмів, пов'язаних з COVID-19 тривалих розладів самопочуття та нездатності повернутися до початкового рівня здоров'я, розглядають вплив аутоімунних факторів і персистенції вірусних фрагментів, не виключається при цьому і роль інших латентних вірусів. Випадки коінфекції COVID-19 і вірусу Епштейна-Барра (EBV) у пацієнтів із вищезазначеними симптомами дозволяють припустити, що EBV є одним із можливих збудників розладів здоров'я після перенесеного COVID-19. EBV — це дволанцюговий ДНК-вірус родини герпесу, найбільш відомий як збудник інфекційного мононуклеозу. Це один із найпоширеніших вірусів серед людей, яким інфіковано до 90 % населення світу. Вірус характеризується пожиттєвим знаходженням у В-клітинах і періодичним відновленням активності, спричиненої стресовими факторами. Останні дослідження показують можливу взаємодію між SARS-CoV-2 і EBV. Існує кілька гіпотез щодо механізму цієї взаємодії. Одним із можливих механізмів є зменшення кількості CD8⁺ клітин при інфекції SARS-CoV-2, які є основними клітинами, відповідальними за імунітет проти інфекції EBV. На основі мета-аналізу, що включали 993 пацієнтів з COVID-19, більшість з яких були у важкому або критичному стані, встановлено, що частота реактивації EBV становить приблизно 48 % (коливання від 30 до 67 %), причому серед критично хворих пацієнтів ця частота складає в середньому 66 %, а серед амбулаторних пацієнтів або пацієнтів без додаткової інформації щодо тяжкості захворювання — 20 %. Механізми, за допомогою яких EBV може впливати на появу тривалого COVID-19, можна пояснити синергічним підривом і порушенням клітинних і мітохондріальних шляхів. Кодований EBV білок BZLF1 індукуює деградацію p53, який зазвичай регулює відновлення пошкоджень ДНК і апоптоз. Подібним чином було показано, що SARS-CoV-2 руйнує p53 незалежним від Mdm2 способом через експресію NSP3 і активацію RCHY1. Крім того, змінений метаболічний профіль і мітохондріальний біогенез в обох вірусах може призвести до стійкої запальної відповіді при SARS-CoV-2 і може викликати втому, спричинену EBV, у вже зараженої людини [36].

Як правило, первинне інфікування EBV відбувається в дитинстві та призводить до інфекційного мононуклеозу. В подальшому реактивація інфекції може відбуватися у будь-якому віці та проявлятися неспецифічними симптомами. Під впливом несприятливих чинників в латентно інфікованих В-лімфоцитах пам'яті може виникати вірусна реактивація, що призводить до нового вірусного циклу, розмноження, зараження нових клітин та виділення вірусу

зі слиною. Імунокомпетентні особи переносять реактивацію EBV без специфічних симптомів завдяки контролю інфекції цитотоксичними Т-лімфоцитами. Реактивація EBV у пацієнтів із імуносупресією може призвести до серйозної патології і становити загрозу для життя. Існує ряд причин реактивації EBV, в тому числі поява чужорідного антигену, який викликає поділ В-лімфоцитів пам'яті, що в свою чергу індукуює реактивацію та реплікацію вірусу. Таким чином, будь-яка нова інфекція може призвести до реактивації EBV. Інші фактори, такі як запалення та хімічні агенти або ліки, також були пов'язані з реактивацією EBV в латентно інфікованих клітинах [37]. Зареєстровані випадки реактивації вірусу EBV і після вакцинації проти SARS-CoV-2 у імунокомпетентних пацієнтів [23].

Діагностика як первинного захворювання, так і реактивації EBV інфекції ґрунтується на виявленні специфічних антитіл та вірусної ДНК у пацієнта [4, 17]. У осіб із пригніченим імунітетом проведення серологічних аналізів не рекомендується через розлад утворення та підтримки рівню антитіл. До таких імуносупресивних станів призводить і COVID-19. На результати аналізу впливають поточне лікування, динаміка захворювання та синтез антитіл. У зв'язку з тим, що інтерпретація серологічних тестів при EBV є складною і може викликати протиріччя, методом вибору для визначення реактивації EBV інфекції є заснована на молекулярній біології способи діагностики [22].

На відміну від серологічного тестування молекулярна діагностика (полімеразно-ланцюгові реакції, ПЛР) ґрунтується на виявленні ДНК EBV та кількісному визначенні вірусного навантаження. Для цього розроблені та застосовані різні методи: гібридизація *in situ*, аналізи на основі РНК і білків, виявлення ДНК EBV у зразках крові за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі (qRT-PCR), Саузерн-блот і дот-блот [37].

Все більше доказів вказує на важливість використання qRT-PCR як чутливого та надійного методу діагностики гострої інфекції та реактивації EBV [37]. У випадках хронічно активного перебігу інфекції EBV діагностика ґрунтується не на серологічному обстеженні, а на кількісному визначенні ДНК (>10^{2.5} копій/мг) в периферичній крові [13].

Зразки, які використовуються для qRT-PCR аналізів, різні, включаючи сироватку, цільну кров, мононуклеарні клітини периферичної крові, слину, змиви/зішкріби ротоглотки, матеріал біопсії та інші. І хоча щодо цього питання тривають дискусії, загалом вибір зразка залежить від стану пацієнта та особливостей захворювання. Дослідження життєвого циклу EBV показали, що утворення віріонів EBV під час гострої фази інфекції та деградація ДНК EBV апоптичними клітинами призводять до поширення віріонів і вільного або деградованого EBV у периферичній крові пацієнта, що дозволяє виявити ДНК EBV у крові [37]. Але є пов'язані з EBV стани, при яких в кров вивільняється лише обмежена кількість вірусної ДНК, яка не виявляється в кровообігу. Дослідження показали, що виявлення генома

EBV у зразках, зібраних безпосередньо з області носоглотки за допомогою мазка щіточкою або тампоном, є більш ефективним для визначення навантаження ДНК EBV [18].

На сьогодні тільки виявлення вірусного навантаження за допомогою ПЛР є встановленим маркером для пацієнтів з імуносупресією. Було показано, що визначення вірусного навантаження EBV є хорошим інструментом для ідентифікації пацієнтів із ризиком розвитку розладів, пов'язаних з EBV [17]. Діагностична цінність ПЛР сприяла швидкому впровадженню цього тесту в повсякденну медичну практику для ранньої діагностики, моніторингу ефективності терапії та прогнозу EBV інфекції [11].

Реактивація EBV пов'язана з різноманітними клінічними проявами. До них відносяться втомлюваність, психоневроз/мозковий туман, порушення сну, артралгії, респіраторні симптоми, фарингіти, міалгії, головний біль, лихоманка, шлунково-кишкові скарги та різні шкірні висипання. Багато симптомів, пов'язаних із тривалим COVID-19, такі самі або дуже схожі на ті, які пов'язані з реактивацією EBV. Як і в роботі А. Shafee та співавторів, так і в дослідженні під керівництвом J.E. Gold, у двох третин (66,7 %) хворих, що мають тривалі розлади здоров'я після перенесеного COVID-19, виявилися лабораторні ознаки реактивації EBV інфекції [21, 36]. Розподіл скарг у пацієнтів із реактивацією EBV становив: втома — 58,6 %, безсоння — 48,3 %, головний біль — 44,8 %, міалгія — 44,8 %, сплутаність свідомості/мозковий туман — 41,4 %, слабкість — 37,9 %, висип — 31,0 %, фарингіт — 24,1 %, біль в животі — 24,1 %, шум у вухах — 24,1 %, лихоманка — 13,8 %, шийна лімфаденопатія — 13,8 %, втрата слуху легкого та помірного ступеня — 6,9 % [21].

За даними досліджень, які були проведені в Державній установі «Національний інститут фізичної та пухмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ), визначено, що частка хворих на БА серед госпіталізованих до пульмонологічного стаціонару хворих на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19) в гострий період захворювання та тих, які потребують кисневої підтримки, складає 2,9 % [6].

У хворих на БА, які знаходяться на базисній терапії із застосуванням ІКС, тяжкий перебіг негоспітальної вірусної пневмонії (COVID-19) виникає у випадках неконтрольованого перебігу БА, наявності коморбідної патології або тривалого застосування системних ГКС [20].

Проте на сьогоднішній день залишаються невивченими питання особливостей загострень БА в постковідному періоді та не відомо, яка частка таких пацієнтів потребує госпіталізації [9, 24, 33].

Метою даної роботи було дослідити особливості та частоту загострень БА в постковідному періоді серед госпіталізованих до пульмонологічного стаціонару хворих з постковідним синдромом.

Матеріали та методи. Проаналізовані клініко-функціональні показники, лабораторні результати та дані

комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК) в динаміці у 114 хворих з постковідним синдромом, які знаходились на лікуванні в клінічних відділеннях НІФП НАМНУ.

Діагноз COVID-19 в гострий період захворювання встановлювався хворим відповідно до діючих протоколів лікування коронавірусної хвороби «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом МОЗ України від 2 квітня 2020 р. № 762 (в редакції від 16 січня 2021 р.) [5].

Діагноз БА встановлювався хворим відповідно до критеріїв Наказу № 868 МОЗ України від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» та відповідно новій редакції міжнародного керівництва «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (Global Initiative for Asthma, GINA-2022) [7, 20]. Контроль астми визначали згідно керівництва GINA-2022 [20].

Всім хворим проводилось дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) за даними спірометрії на комплексі для дослідження респіраторної системи «Master Screen Pneumo». Вивчалися наступні показники ФЗД — життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 с (FEV_{1s}), максимальна об'ємна швидкість видиху при 25, 50, 75 % життєвої ємності легень (MEF_{25} , MEF_{50} , MEF_{75}), пікова швидкість видиху (PEF). Дослідження проводилось зранку після 12–14 годинної перерви в прийманні ліків. Враховувалися і заносилися до індивідуальної карти пацієнта значення показників ФЗД, які були отримані через 15–30 хв після 4-х інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії. Усі показники оцінювались у відсотковому співвідношенні до належних величин. При застосуванні спірометрії враховувалися введені в програмне забезпечення референтні значення [38].

Пацієнтам проводилось мікробіологічне обстеження мокротиння або бронхоальвеолярного змиву на наявність патогенної бактеріальної та грибової флори. Наявність вірусної інфекції Епштейн-Барр (EBV) визначали методом ПЛР слини та зразків з носоглотки [1]. КТ ОГК проводили на сканері Aquilion TSX-101A «Toshiba» (Японія) [16]. Фібробронхоскопія (ФБС) проводилась під місцевою анестезією бронхоскопом фірми «Olympus» (Японія) [29].

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 114 хворих (у віці від 18 до 85 років) з постковідним синдромом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ, частка осіб з загостренням БА складала 14,9 % пацієнтів.

Для оцінки особливостей перебігу загострень астми в постковідному періоді усім хворим з цим станом (чоловіків — 6, жінок — 11, середній вік ($50,9 \pm 3,8$) років) було проведено анкетування, проаналізовані клінічні симптоми, результати ФБС, лабораторні дані, результати КТ ОГК та показники спірометрії.

Усі обстежені хворі на БА в постковідному періоді мали неконтрольований перебіг астми за критеріями GINA (наявність денних симптомів астми частіше ніж двічі на тиждень, нічні пробудження та обмеження активності внаслідок астми, потреба в препаратах для полегшення симптомів астми частіше ніж двічі на тиждень) та скаржилися на кволість, субфебрильну температуру тіла, біль або першіння в горлі, переважно нападоподібний кашель та задишку. За даними Астма Контроль Тесту (АКТ), в жодного хворого не було повного (від 20 до 25 балів) або часткового (від 16 до 19 балів) контролю симптомів астми. Всі хворі мали рахунок АКТ ≤ 15 балів, що означає відсутність контролю симптомів. Згідно опитувальника Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) середній бал відповідав відсутності контролю над симптомами ($ACQ \geq 1,5$ балів) і складав ($2,8 \pm 0,2$) балів, отже хворих з повним контролем ($ACQ \leq 0,75$ балів) в групі спостереження не було. Таким чином, за всіма опитувальниками перебіг астми в госпіталізованих хворих був неконтрольованим. Виповідні дані наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Рівень контролю симптомів БА в обстежених хворих (M \pm m)

Показники	Кількість хворих (n = 17)		Середній показник
	абс.	%	
АКТ, бали	–	–	$10,4 \pm 0,7$
АКТ 20 — 25 балів, n	0	$0,0 \pm 20,75$	–
АКТ 16 — 19 балів, n	0	$0,0 \pm 20,75$	–
АКТ ≤ 15 балів, n	17	$100,0 \pm 20,75$	$10,4 \pm 0,7$
ACQ, бали	–	–	$2,8 \pm 0,2$
ACQ $\leq 0,75$ балів, n	0	$0,0 \pm 20,75$	–
ACQ $\geq 1,5$ балів, n	17	$100,0 \pm 20,75$	$2,8 \pm 0,2$

Гострий період COVID-19 у 15 (88,2 %) пацієнтів з БА мав легкий перебіг і не потребував посилення базисної терапії або госпіталізації. Два пацієнта із 15 двічі перехворіли на COVID-19. Лікування вказаних осіб проводилось амбулаторно. Сімейними лікарями додатково до базисної терапії призначалися противірусні препарати, засоби, які містили вітаміни D, С та цинк.

У 2 (11,8 %) із 17 обстежених хворих в гострий період захворювання було діагностовано негоспітальну пневмонію вірусної етіології (COVID-19) середньої тяжкості. Лікування проводилось стаціонарно за національним протоколом. Діагноз COVID-19 у всіх пацієнтів був підтверджений позитивним ПЛР-тестом до SARS-Cov-2.

Проте після проведеного лікування незначний біль або першіння в горлі, кашель зберігалися у всіх пацієнтів і після гострого періоду COVID-19. Через 1-2 місяці дані

симптоми посилювались — кашель приймав приступо-подібний характер, з'являвся субфебрилітет, симптоми астми поступово набували неконтрольованого перебігу. Посилення базисної терапії або призначення системних ГКС, антибактеріальної терапії сімейними лікарями не призводило до досягнення контролю БА, а іноді навіть погіршувало симптоми астми. Через 3 місяці після гострого періоду COVID-19 та невдалих спроб досягти контролю БА, хворі були направлені до НІФП НАМНУ для дообстеження та лікування.

Із анамнезу пацієнтів стало відомо, що у 4 (23,5 %) з 17 хворих на БА поєднувалась з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), а 3 (17,6 %) пацієнти мали бронхоектатичну хворобу (БЕХ). Одна із пацієток в минулому була прооперована з приводу БЕХ (білобектомія справа). У 4 (23,5 %) пацієнтів діагностовано сезонний алергічний риніт, у 6 (35,3 %) — цілорічний алергічний риносинусит, у 1 (5,9 %) пацієнтки — поліпозний етмоїдит. Хронічний тонзиліт мали 7 (41,2 %) пацієнтів. Тонзилектомія в дитинстві проведена 3 (17,6 %) пацієнтам. 8 (47,1%) пацієнтів спостерігалися з приводу серцево-судинних захворювань, 2 (11,8 %) — з приводу захворювань травної та ендокринної систем, а 1 хвора мала гонартроз лівого колінного суглоба та протезування правого колінного суглоба.

Усім хворим було проведено спірометрію, результати якої наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Показники спірометрії в обстежених хворих (M \pm m)

Показники	Межі коливань показника	Середній показник
VC, %	61,0–121,8	$86,1 \pm 4,5$
FVC, %	60,8–127,7	$87,6 \pm 4,7$
FEV ₁ , %	38,4–86,2	$70,4 \pm 4,4$
FEV ₁ /FVC, %	48,7–82,9	$66,1 \pm 2,4$
MEF ₇₅ , %	19,0–94,0	$54,3 \pm 5,2$
MEF ₅₀ , %	14,3–81,3	$38,6 \pm 4,4$
MEF ₂₅ , %	11,5–80,3	$32,8 \pm 4,5$
PEF, %	38,9–103,2	$75,2 \pm 5,1$

Результати спірометрії свідчать про відсутність тривалоного контролю астми у досліджуваних хворих, що проявляється у формуванні фіксованої бронхіальної обструкції (за показником FEV₁/FVC < 70,0 %) та обструкції дрібних дихальних шляхів (MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ < 50,0 %) більш ніж у половини хворих.

Таблиця 3. Виразність бронхообструкції у досліджуваних хворих після проби з бронхолітиком (M \pm m)

Показники	Кількість хворих (n = 17)	
	абс.	%
FEV ₁ < 80,0 %	13	$76,5 \pm 10,3$
FEV ₁ < 60,0 %	5	$29,4 \pm 11,1$
FEV ₁ /FVC < 70,0 %	12	$70,6 \pm 11,1$
MEF ₇₅ < 50,0 %	9	$52,9 \pm 12,1$
MEF ₅₀ < 50,0 %	13	$76,5 \pm 10,3$
MEF ₂₅ < 50,0 %	15	$88,2 \pm 7,8$

Дослідження в динаміці архівних даних КТ ОГК до захворювання на COVID-19 або КТ ОГК, зроблених в гострий період захворювання, та КТ ОГК в постковідному періоді не виявило додаткових емфізематозних змін в паренхімі легень.

При проведенні ФБС під місцевою анестезією виявляли двобічний дифузний бронхіт I-II ступеня запалення. У 2 (11,8 %) пацієнтів діагностовано дистонію трахеї та бронхів I-II ступеня.

При консультації оториноларингологом у всіх хворих встановлено діагноз: гострий катаральний фаринголаринготрахеїт, зтяжний перебіг. У 7 (41,2 %) пацієнтів також виявлено загострення хронічного тонзиліту, у 6 (35,3 %) — загострення алергічного риносинуситу та у 1 пацієнтки — загострення хронічного поліпозного риносинуситу.

Клінічних та лабораторних даних за бактеріальне запалення також не було визначено. Проте при оцінці даних загального аналізу крові у пацієнтів було визначено лімфоцитоз та моноцитоз, у зв'язку з чим їм було призначено дообстеження на герпесвірусну інфекцію. Методом ПЛР слини та матеріалу носоглотки у 12 (70,6 %) з 17 хворих визначено позитивний тест на EBV, що свідчило про реактивацію цієї вірусної інфекції.

Таким чином, особливостями загострень БА в постковідному періоді є: відсутність ефекту від посилення базисної терапії, застосування системної ГКС-терапії та

антибактеріальної терапії, відсутність розвитку додаткових емфізематозних змін в легенях за даними КТ ОГК, ознаки фіксованої бронхіальної обструкції та обструкції дрібних дихальних шляхів.

Висновки:

1. Частка хворих осіб з загостреннями БА в постковідному періоді серед госпіталізованих до пульмонологічного стаціонару хворих з постковідним синдромом складає 14,9 %.
2. У хворих на БА, які знаходяться на базисній терапії із застосуванням ІКС в гострий період захворювання, спостерігається легкий перебіг COVID-19, але в постковідному періоді виникає неконтрольований перебіг БА, що обумовлено переважно вторинною інфекцією, зокрема реактивацією хронічної EBV-інфекції.
3. Серед хворих на БА, госпіталізованих в постковідному періоді до пульмонологічного стаціонару, 70,6 % пацієнтів мають реактивацію хронічної EBV-інфекції.
4. Особливостями загострень БА в постковідному періоді є: відсутність ефекту від посилення базисної терапії, застосування системної ГКС-терапії та антибактеріальної терапії, відсутність розвитку додаткових емфізематозних змін в легенях за даними КТ ОГК, ознаки фіксованої бронхіальної обструкції та обструкції дрібних дихальних шляхів.

FEATURES OF THE EXACERBATIONS OF THE BRONCHIAL ASTHMA DURING POST-COVID-19 PERIOD

Yu. I. Feshchenko¹, M. I. Lynnyk¹, V. I. Ignatieva¹, M. O. Polianska¹, G. L. Gumeniuk^{1,2}, S. G. Opimakh¹, I. V. Zvol¹, S. M. Moskalenko¹, I. V. Chumak¹, L. A. Halai¹, N. A. Vlasova¹

¹ SO "Yanovskyi National institute of phthiology and NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. COVID-19 proceeds in waves and is unpredictable, the disease can take a severe course after a temporary improvement, so the period of recovery of patients after COVID-19 is of particular importance. Some patients with bronchial asthma (BA) have worsening of symptoms and exacerbation of asthma after COVID-19.

The aim: to investigate the features and frequency of the exacerbations of asthma during post-COVID-19 period among hospitalized to pulmonology department patients with post-COVID-19 syndrome.

Materials and methods. Clinical and functional parameters, laboratory results, the data of the chest computed tomography (CT) and fibrobronchoscopy in the dynamics in 114 patients with post-COVID syndrome who were treated in the clinical departments of the Yanovskyi National institute of phthiology and pulmonology NAMS of Ukraine were analyzed. Patients underwent microbiological examination of sputum or bronchoalveolar lavage for the presence of bacterial and fungal infection. The presence of Epstein-Barr virus (EBV) infection was determined by polymerase chain reaction (PCR) of saliva and nasopharyngeal samples.

Results. Among 114 patients (aged 18 to 85 years) with post-COVID syndrome who were in hospital treatment, 17 (14.9 %) patients had exacerbation of BA. All examined asthma patients in the post-COVID period had an uncontrolled course of asthma. In 4 (23.5 %) of 17 patients BA was combined with chronic obstructive pulmonary disease, and 3 (17.6 %) patients had bronchiectasis, 8 (47.1 %) patients were observed for cardiovascular diseases, 2 (11.8 %) — due to diseases of the digestive and endocrine systems. Seasonal allergic rhinitis was diagnosed in 4 (23.5 %) patients, annual allergic rhinosinusitis in 6 (35.3 %), and polypous ethmoiditis in 1 (5.9 %) patient. 7 (41.2 %) patients had chronic tonsillitis. According to the spirometry data, more than half of the patients had fixed bronchial obstruction and small airways obstruction. A positive test for EBV was determined in 12 (70.6 %) of 17 patients using the PCR test of saliva and nasopharyngeal material.

Conclusions. The features of the exacerbations of BA in the post-COVID period are the lack of effect from the step up of the maintenance therapy, the use of systemic steroid therapy and antibacterial therapy, the absence of the development of additional emphysematous changes in the lungs according to the chest CT data, reactivation of chronic EBV infection.

Key words: bronchial asthma, asthma control, COVID-19, post-COVID-19 period, Epstein-Barr virus.

ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Ю. И. Фещенко¹, Н. И. Линник¹, В. И. Игнатъева¹, М. А. Полянская¹, Г. Л. Гуменюк^{1,2}, С. Г. Опимах¹, И. В. Зволь¹, С.М. Москаленко¹, И. В. Чумак¹, Л. А. Галай¹, Н. А. Власова¹

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

Резюме. COVID-19 протекает волнообразно и непредсказуемо, заболевание может приобретать тяжелое течение после временного улучшения, поэтому особую актуальность приобретает период восстановления пациентов после COVID-19. У части пациентов с бронхиальной астмой (БА) после перенесенного COVID-19 возникает персистирующее ухудшение симптомов и обострение астмы.

Цель работы: изучить особенности и частоту обострений БА в постковидном периоде среди госпитализированных в пульмонологический стационар пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-функциональные показатели, лабораторные результаты, данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и фибробронхоскопии в динамике у 114 больных постковидным синдромом, которые находились на лечении в клинических отделениях Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины. Пациентам проводилось микробиологическое исследование мокроты или бронхоальвеолярного смыва на наличие бактериальной и грибковой инфекции. Наличие вирусной инфекции Эпштейн-Барр (EBV) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) слюны и образцов из носоглотки.

Результаты. Среди 114 больных (в возрасте от 18 до 85 лет) с постковидным синдромом, которые находились на стационарном лечении, часть лиц с обострением БА составляла 17 (14,9 %) пациентов. Все обследованные больные БА в постковидном периоде имели неконтролируемое течение астмы. У 4 (23,5 %) из 17 больных БА сочеталась с хроническим обструктивным заболеванием легких, а 3 (17,6 %) пациентов имели бронхоэктатическую болезнь, 8 (47,1 %) пациентов наблюдались по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, 2 (11,8 %) — по поводу заболеваний пищеварительной и эндокринной систем. У 4 (23,5 %) пациентов диагностирован сезонный аллергический ринит, у 6 (35,3%) — круглогодичный аллергический риносинусит, у 1 (5,9 %) пациентки — полипозный этмоидит. Хронический тонзиллит имели 7 (41,2 %) пациентов. По данным спирометрии более чем у половины больных наблюдалась фиксированная бронхиальная обструкция и обструкция мелких дыхательных путей. Методом ПЦР слюны и материала носоглотки у 12 (70,6 %) из 17 больных определен положительный тест на EBV.

Выводы. Особенности обострений БА в постковидном периоде является отсутствие эффекта от усиления базисной терапии, применение системной кортикостероидной и антибактериальной терапии, отсутствие развития дополнительных эмфизематозных изменений в легких по данным КТ ОГК, реактивация хронической EBV инфекции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль астмы, COVID-19, постковидный период, Эпштейн-Барр вирус.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко ВО. Герпесвірусні інфекції у вагітних: проблеми клінічної, лабораторної діагностики та лікування. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2011;4(43):42–47.
2. Дуда ОК, Манжелеєва ІВ, Вега АР. Постковідний синдром — нова актуальна проблема сучасної медицини. *Інфекційні хвороби.* 2020;4(102):5–11. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11890.
3. Заїков СВ. Терапія пацієнтів із COVID-19: клінічні дослідження та рекомендації в різних країнах. *Infusion & Chemotherapy.* 2020;4:5–12. doi: 10.32902/2663-0338-2020-4-5-12.
4. Ігнат'єва ВІ. Реактивація вірусної інфекції Епштейн–Барр як одна із причин гіпердіагностики бронхіальної астми. *Астма та алергія.* 2020;1:54–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-54-62.
5. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19 : клінічна настанова від 16.01.2021 № КН 2021-762. МОЗ України. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/> (дата звернення: 22.09.2022).
6. Линник МІ, Яшина ЛО, Ігнат'єва ВІ, Гуменюк ГЛ, та ін. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19) у пацієнтів з бронхіальною астмою. *Астма та алергія.* 2022;1-2:15–26. doi: 10.31655/2307-3373-2022-1-2-15-26.
7. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма». Київ: МОЗ України. 2013. 54 с.
8. Островський ММ, Конопкіна ЛІ, Гашинова КЮ, Гуменюк ГЛ, та ін. Патогенетичне лікування хворих на COVID-19 на амбулаторному етапі. *Infusion & Chemotherapy.* 2022;1:23–31. doi: 10.32902/2663-0338-2022-1-23-31.
9. Яковенко ОК, Линник МІ, Ігнат'єва ВІ, Гуменюк ГЛ, та ін. Інфекційні ускладнення дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом. *Infusion & Chemotherapy.* 2022;4:20–29. doi: 10.32902/2663-0338-2022-4-20-29.
10. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Опімах СГ, Гуменюк ГЛ, та ін. Особливості уражень легень внаслідок COVID-19 у хворих першої хвилі пандемії (огляд літератури). *Медичні перспективи.* 2022;27(4):20–26. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271118>.

REFERENCES

1. Boiko VO. Herpesvirusni infektsii u vahitnykh: problemy klinichnoi, laboratornoi diahnostryky ta likuvannia (Herpesvirus infections in pregnant women: problems of clinical, laboratory diagnosis and treatment). *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2011;4(43):42–47.
2. Duda OK, Manzhelieieva IV, Vega AR. Post-COVID-19 syndrome is a new actual problem of modern medicine. *Infectious diseases.* 2020;4(102):5–11. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11890.
3. Zaikov SV. Therapy of patients with COVID-19: clinical studies and recommendations in different countries. *Infusion & Chemotherapy.* 2020;4:5–12. doi: 10.32902/2663-0338-2020-4-5-12.
4. Ignatieva VI. Epstein-Barr virus reactivation as one cause of overdiagnosis of bronchial asthma. *Asthma and allergy.* 2020;1:54–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-54-62.
5. Klinichne vedennia patsiyentiv z COVID-19 : klinichna nastanova vid 16.01.2021 № KN 2021-762 (Clinical management of patients with COVID-19: clinical guideline dated January 16, 2021 No. KN 2021-762). MOZ Ukraini. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/> (last accessed: 22.09.2022).
6. Lynnyk MI, Iashyna LA, Ignatieva VI, Gumeniuk GL, et al. Peculiarities of viral etiology (COVID-19) community-acquired pneumonia in patients with bronchial asthma. *Asthma and allergy.* 2022;1-2:15–26. doi: 10.31655/2307-3373-2022-1-2-15-26.
7. Nakaz MOZ Ukraini vid 08.10.2013 № 868 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizatsiioi medichnoi dopomogi pri bronhialnij astmi". Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) medichnoi dopomogi «Bronhialna astma» (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 № 868 "On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Aid in Bronchial Asthma". Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) medical care "Bronchial asthma"). Kyiv: MOZ Ukraini. 2013. 54 p.
8. Ostrovskiy MM, Konopkina LI, Gashynova KYU, Gumeniuk GL, et al. Pathogenetic treatment of patients with COVID-19 at the outpatient stage. *Infusion & Chemotherapy.* 2022;1:23–31. doi: 10.32902/2663-0338-2022-1-23-31.
9. Yakovenko OK, Lynnyk MI, Ignatieva VI, Gumeniuk GL, et al. Infectious complications of the respiratory tract and lungs in patients with post-COVID syndrome. *Infusion & Chemotherapy.* 2022;4:20–29. doi: 10.32902/2663-0338-2022-4-20-29.

11. Abusalah MAH, Gan SH, Al-Hatamleh MAI, Irekeola AA, Shueb RH, Yean Yean C. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathogens*. 2020;9(3):226. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030226>.
12. Agondi RC, Menechino N, Marinho AKB, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Worsening of asthma control after COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:882665. doi: 10.3389/fmed.2022.882665.
13. Arai A. Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development. *Front Pediatr*. 2019;7:14. doi: 10.3389/fped.2019.00014.
14. Beasley R, Hills T, Kearns N. Asthma and COVID-19: Preconceptions about Predisposition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):799–801. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0266ED>.
15. Beurnier A, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic outpatients with COVID-19 who receive home telesurveillance. *ERJ Open Res*. 2022;8(4):00012–2022. doi: 10.1183/23120541.00012-2022.
16. Bhalla AS, et al. Imaging protocols for CT chest: A recommendation. *Indian J Radiol Imaging*. 2019;29(3):236–246. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_34_19.
17. CDC U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Epstein-Barr virus. Laboratory Testing. Available from: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html> (last accessed 20.02.2023).
18. Chen Y, Zhao W, Lin L, et al. Nasopharyngeal Epstein-Barr Virus Load: An Efficient Supplementary Method for Population-Based Nasopharyngeal Carcinoma Screening. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132669. doi: 10.1371/journal.pone.0132669.
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available from: www.ginasthma.org (last accessed 02.11.2021).
20. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (last accessed 15.11.2022).
21. Gold JE, Okaya RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763.
22. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3381–7. doi: 10.1128/JCM.42.8.3381-3387.2004.
23. Herzum A, Trave I, D'Agostino F, Burlando M, Cozzani E, Parodi A. Epstein-Barr virus reactivation after COVID-19 vaccination in a young immunocompetent man: a case report. *Clin Exp Vaccine Res*. 2022;11(2):222–225. doi: 10.7774/cevr.2022.11.2.222.
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(10270):220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
25. James E, et al. Characteristics, treatment outcomes and experiences of COVID-19 patients under home-based care in Kapelebyong district in Uganda: a mixed-methods study. *Trop Med Health*. 2022;50(1):93. doi: 10.1186/s41182-022-00486-5.
26. Lipworth B, Chan R, Lipworth S, RuiWen Kuo C. Weathering the Cytokine Storm in Susceptible Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1798–1801. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.014.
27. Martinez FD. Asthma in the Time of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):785–786. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0389ED>.
28. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020;03:11.987016. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
29. Mohan A, Madan K, Hadda V, et al. Guidelines for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Joint Indian Chest Society/National College of chest physicians (I)/Indian association for bronchology recommendations. *Lung India*. 2019;36(Supplement):S37–S89. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_108_19.
30. NICE guideline COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG188 (last accessed 15.11.2022).
31. Ramakrishnan S, Nicolau DVJr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 illness: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2021;58(Suppl65):RCT4270. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.RCT4270.
32. Ramakrishnan S, Nicolau DVJr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
33. 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.
34. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
35. Salerno S, et al. Comprehensive evaluation of COVID-19 patient short- and long-term outcomes: Disparities in healthcare utilization and post-hospitalization outcomes. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258278. doi: 10.1371/journal.pone.0258278.
36. Shafiee A, Aghajanian S, Athar MMT, Gargari OK. Epstein-Barr virus and COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(9):4040–4042. doi: 10.1002/jmv.27823.
37. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018;8:211. doi: 10.3389/fonc.2018.00211.
10. Feshchenko Yul, Iashyna LA, Opimakh SG, Gumeniuk GL, et al. Lung impairment features due to COVID-19 in patients of the first wave of the pandemic (literature review). *Medicini perspektivi*. 2022;27(4):20–26. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271118>.
11. Abusalah MAH, Gan SH, Al-Hatamleh MAI, Irekeola AA, Shueb RH, Yean Yean C. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathogens*. 2020;9(3):226. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030226>.
12. Agondi RC, Menechino N, Marinho AKB, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Worsening of asthma control after COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:882665. doi: 10.3389/fmed.2022.882665.
13. Arai A. Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development. *Front Pediatr*. 2019;7:14. doi: 10.3389/fped.2019.00014.
14. Beasley R, Hills T, Kearns N. Asthma and COVID-19: Preconceptions about Predisposition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):799–801. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0266ED>.
15. Beurnier A, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic outpatients with COVID-19 who receive home telesurveillance. *ERJ Open Res*. 2022;8(4):00012–2022. doi: 10.1183/23120541.00012-2022.
16. Bhalla AS, et al. Imaging protocols for CT chest: A recommendation. *Indian J Radiol Imaging*. 2019;29(3):236–246. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_34_19.
17. CDC U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Epstein-Barr virus. Laboratory Testing. Available from: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html> (last accessed 20.02.2023).
18. Chen Y, Zhao W, Lin L, et al. Nasopharyngeal Epstein-Barr Virus Load: An Efficient Supplementary Method for Population-Based Nasopharyngeal Carcinoma Screening. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132669. doi: 10.1371/journal.pone.0132669.
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available from: www.ginasthma.org (last accessed 02.11.2021).
20. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (last accessed 15.11.2022).
21. Gold JE, Okaya RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763.
22. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3381–7. doi: 10.1128/JCM.42.8.3381-3387.2004.
23. Herzum A, Trave I, D'Agostino F, Burlando M, Cozzani E, Parodi A. Epstein-Barr virus reactivation after COVID-19 vaccination in a young immunocompetent man: a case report. *Clin Exp Vaccine Res*. 2022;11(2):222–225. doi: 10.7774/cevr.2022.11.2.222.
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(10270):220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
25. James E, et al. Characteristics, treatment outcomes and experiences of COVID-19 patients under home-based care in Kapelebyong district in Uganda: a mixed-methods study. *Trop Med Health*. 2022;50(1):93. doi: 10.1186/s41182-022-00486-5.
26. Lipworth B, Chan R, Lipworth S, RuiWen Kuo C. Weathering the Cytokine Storm in Susceptible Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1798–1801. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.014.
27. Martinez FD. Asthma in the Time of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):785–786. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0389ED>.
28. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020;03:11.987016. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
29. Mohan A, Madan K, Hadda V, et al. Guidelines for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Joint Indian Chest Society/National College of chest physicians (I)/Indian association for bronchology recommendations. *Lung India*. 2019;36(Supplement):S37–S89. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_108_19.
30. NICE guideline COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG188 (last accessed 15.11.2022).
31. Ramakrishnan S, Nicolau DVJr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 illness: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2021;58(Suppl65):RCT4270. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.RCT4270.
32. Ramakrishnan S, Nicolau DVJr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
33. 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.
34. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
35. Salerno S, et al. Comprehensive evaluation of COVID-19 patient short- and long-term outcomes: Disparities in healthcare utilization and post-hospitalization outcomes. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258278. doi: 10.1371/journal.pone.0258278.
36. Shafiee A, Aghajanian S, Athar MMT, Gargari OK. Epstein-Barr virus and COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(9):4040–4042. doi: 10.1002/jmv.27823.

38. Steenbruggen I, Graham BL, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70–e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
39. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
40. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al; PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398(10303):843–855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.
37. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018;8:211. doi: 10.3389/fonc.2018.00211.
38. Steenbruggen I, Graham BL, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70–e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
39. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
40. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al; PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398(10303):843–855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.

Відомості про авторів

Ю. І. Феценко

Академік НАМН України,
Доктор мед. наук, професор.
Директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4505-8287

М. І. Ляничук

Завідувач відділу епідеміологічних та організаційних проблем фізіопульмонології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0011-7482

В. І. Ігнат'єва*

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
E-mail: ignatieva@ifr.kiev.ua
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0604-4349

М. О. Полянська

Завідувачка відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0305-7988

Г. А. Гуменюк

Професор кафедри фізіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.
Д-р мед. наук, професор.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

С. Г. Опімах

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4631-2048

І. В. Зволь

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8533-2618

С. М. Москаленко

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0364-2047

Information about authors

Yu. I. Feshchenko

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Dr. Med. Sci., Professor.
Director of the SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine.

M. I. Lynnyk

Head of the Department of epidemiology and organizational problems of phthysiology SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
Dr. Med. Sci.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

V. I. Ignatieva

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
Candidate of Medical Science.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

M. O. Polianska

Head of the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
Candidate of Medical Science.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

G. L. Gumeniuk

Professor of phthysiology and pulmonology department Shupyk National Healthcare University of Ukraine
Dr. Med. Sci., Professor.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

S. G. Opimakh

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
Candidate of Medical Science.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

I. V. Zvol

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
Candidate of Medical Science.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

S. M. Moskalenko

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
Candidate of Medical Science.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

І. В. Чумак

Лікар відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

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

ORCID iD: orcid.org/0009-0001-8885-0338

Л. А. Галай

Лікар відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

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

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4383-1309

Н. А. Власова

Завідувачка відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

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

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-7590-4704

I. V. Chumak

Doctor of the department of differential diagnosis of tuberculosis and non-specific lung diseases SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».

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

L. A. Halai

Doctor of the department of differential diagnosis of tuberculosis and non-specific lung diseases SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».

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

N. A. Vlasova

Head of the department of differential diagnosis of tuberculosis and non-specific lung diseases SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».

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

Надійшла до редакції / Received: 08.03.2023 р.

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2023 р.