

Рентгенологічні та морфологічні особливості розвитку синдрому легень, що зникають, у хворих на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19)

О.К. Яковенко¹, М.І. Линник², І.В. Ліскіна², В.І. Ігнатєва², Г.Л. Гуменюк³, М.Г. Палівода²

1. КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна

2. ДУ «Національний інститут фізіатрії 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

ОБҐРУНТУВАННЯ. Нині активно розвивається новий напрям у цифровій обробці КТ-зображень – радіоміка, що є результатом співпраці на межі різних наук (радіології, інформатики й математичної статистики). Недоступну для неозброєного ока додаткову інформацію КТ-зображень можна отримати за допомогою їх математичної обробки та створення сегментованих гістограм. Останні можна порівняти й аналізувати як ізольовано, так і з огляду на динаміку патолофізіологічних характеристик органів і тканин за різних захворювань людини.

МЕТА. Визначити рентгенологічні та морфологічні особливості розвитку синдрому легень, що зникають, у хворих на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проаналізовано дані комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК) у динаміці в пацієнтів на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19), які перебували на лікуванні в ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» або були скеровані з інших медичних закладів. Для аналізу зображень КТ ОГК було використано програму Dragonfly фірми Object Research Systems (м. Монреаль, Канада), яка здійснює мікрорентгеноструктурний аналіз досліджуваних тканин. Патоморфологічне дослідження виконувалося в лабораторії патоморфології інституту.

РЕЗУЛЬТАТИ. Моніторинг КТ ОГК проведено в групі, яку становили 90 хворих на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19). Виявлено 27 (30,0 %) пацієнтів (18 чоловіків і 9 жінок віком від 23 до 68 років) із рентгенологічними ознаками синдрому легень, що зникають. Із них 12 (9 чоловіків і 3 жінки віком від 23 до 56 років) перебували на лікуванні в інституті в гострому періоді захворювання. Інші 15 пацієнтів (9 чоловіків і 6 жінок віком від 26 до 68 років) були скеровані з інших лікувальних закладів, де вони лікувалися 3-4 місяці тому.

ВИСНОВКИ. Мікрорентгеноструктурний аналіз даних КТ ОГК дає змогу виявити особливості змін паренхіми при розвитку синдрому легень, що зникають. Ці зміни підтверджуються виявленими змінами при патоморфологічному дослідженні післяопераційних препаратів легень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: COVID-19-пневмонія; синдром легень, що зникають; КТ; радіоміка; гістограма; цифрова програмна обробка; мікрорентгеноструктурний аналіз.

Radiological and morphological features of vanishing lung syndrome development in patients with COVID-19 community-acquired viral pneumonia

O.K. Yakovenko¹, M.I. Lynnyk², I.V. Liskina², V.I. Ignatieva², G.L. Gumeniuk³, M.G. Palivoda²

1. ME "Volyn Regional Clinical Hospital", Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

2. SI "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

3. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Presently actively new direction develops in digital treatment of CT images – radiomics, that presents the result of co-operation on verge of different sciences (radiology, computer sciences and mathematical statistics). Inaccessible for the unarmed eye additional information of CT images can be got by means of their mathematical treatment and creation of the segmented histograms. Last it is possible to compare and analyse both isolated and with regard to the dynamics of physiopathology descriptions of organs and fabrics at the different human diseases.

OBJECTIVE. To define the roentgenologic and morphological features of development of vanishing lung syndrome for patients with non-hospital viral pneumonia.

MATERIALS AND METHODS. Data of CT are analysed in a dynamics for patients with non-hospital viral pneumonia of COVID-19, that were on treatment in SI "National institute of phthiisology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine" or were directed from other medical establishments. The Dragonfly program from Object Research Systems (Montreal, Canada), which performs micro-X-ray structural analysis of the examined tissues, was used to analyze CT images of chest. Pathomorphological examination was performed in the laboratory of pathomorphology of the institute.

RESULTS. Monitoring of CT is conducted in the group, that consisted of 90 patients with non-hospital viral pneumonia of COVID-19. 27 (30,0 %) patients (18 men and 9 women in age from 23 to 68) are educed with the roentgenologic signs of vanishing lung syndrome. 12 from them (9 men and 3 women in age from 23 to 56) were on treatment in the institute in an acute period of disease. Other 15 patients (9 men and 6 women in age from 26 to 68) directed from other curative establishments, where they treated oneself 3-4 months ago.

CONCLUSIONS. Micro-X-ray structural analysis of data of CT allows to educe the features of changes of parenchima at development of vanishing lung syndrome. These changes are confirmed by the educed changes at pathomorphological research of postoperative preparations of lungs.

KEY WORDS: COVID-19 pneumonia, vanishing lung syndrome, CT, radiomics, histogram, digital programmatic processing, micro-X-ray structural analysis.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) протягом понад 3 років залишається одним із найнебезпечніших висококонтагіозних інфекційних захворювань у всьому світі. В основі патогенезу COVID-19 лежить ураження клітин організму вірусом SARS-CoV-2 з подальшим розвитком вірус-індукованої гіперімунної відповіді, що, зокрема, призводить до ендотеліальної дисфункції, запускає процеси коагуляції, формує розвиток тромбоваскулітів, системних органних уражень і в деяких випадках може спричинити летальні наслідки [1, 2].

Ураження легень із подальшим розвитком дихальної недостатності – одне з найчастіших ускладнень COVID-19. Іноді після гострого періоду COVID-19 патологічні процеси в легенях не припиняються, що зумовлює продовження ураження респіраторного ендотелію й альвеолярного комплексу прозапальними медіаторами та вільними радикалами, внаслідок чого може формуватися так званий постковідний синдром із різними ускладненнями [2-4].

Особи із запальними або імунодефіцитними захворюваннями, як-от рак, більш схильні до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і мають вищі показники смертності [5]. Розвиток ГРДС у разі COVID-19 опосередкований початковою гіперстимульованою імунною відповіддю, яка призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів і подальшого цитокінового шторму. Це потенціює петлі позитивного зворотного зв'язку, які не можуть бути збалансовані протизапальними медіаторами [2].

Визначають також синдром після інтенсивної терапії (PICS) як порушення здоров'я після перебування у відділенні інтенсивної терапії, що можуть зберігатися після виписки пацієнта зі стаціонара. Вони можуть включати м'язову слабкість, проблеми з мисленням і судженням, а також симптоми посттравматичного стресового розладу – тривалої реакції на дуже стресову подію. Хоча PICS не специфічний для інфекції SARS-CoV-2, він може виникати та зумовлювати

формування в пацієнтів тривалої COVID-19. Людям, які відчувають PICS після COVID-19, важко визначити, чи спричинені ці проблеми зі здоров'ям тяжкою хворобою, самим вірусом або їх комбінацією [6].

У пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 імунна система перебуває в постійному стані підвищеної готовності. Зміни спостерігаються як у SARS-CoV-2-специфічній адаптивній, так і в неспецифічній природженій імунній відповіді в пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19. Також було виявлено зміни в автореактивних імунних відповідях [7].

У реконвалесцентів після гострої респіраторної хвороби, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, зберігаються певні порушення імунного статусу, які суттєво впливають на функціональний стан організму загалом і можуть бути підґрунтям для персистивного запального процесу та розвитку хронічної патології в майбутньому. Імунна реактивність реконвалесцентів після COVID-19 характеризується достовірним зниженням показників неспецифічного захисту та клітинної ланки імунітету з проявами цитокінового дисбалансу, причому виявлені зміни зберігаються тривалий час, що може спричинити формування постковідного синдрому [8].

Крім аномальних імунних клітин і цитокінів однією з причин тривалого перебігу COVID-19 є автоімунне реактивне запалення. Автоімунна відповідь пов'язана з вивільненням автоантигенів активованими нейтрофілами або такими, що вмирають, підвищенням співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів й утворенням позаклітинних пасток нейтрофілів. У пацієнтів у постгострій фазі COVID-19 виявлено збереження нейтрофільних позаклітинних пасток і автоантитіл до кардіоліпіну. Ван і співавтори використали високопродуктивний метод виявлення автоантитіл для скринінгу групи зі 197 пацієнтів із COVID-19 на наявність автоантитіл проти 2770 позаклітинних білків, які секретуються. Автори виявили, що в цих пацієнтів спостерігалось різке збільшення широкого спектра реактивності

автоантитіл порівняно з неінфікованими людьми з контрольної групи [9].

Інші автори показали, що антитіла проти гена, пов'язаного з диференціюванням меланоми, переважають у пацієнтів із COVID-19 і високий титр цих антитіл корелює з тяжким захворюванням і несприятливими результатами [10].

Загалом ковідний синдром визначають як мульти-системний запальний синдром під час або після COVID-19. Але дослідники виділяють багато його різновидів. Пусковими в розвитку постковідних ускладнень є три патофізіологічні синдроми: ендотеліїт, системне фонове запалення, пульмоніт і виражений клінічний синдром астенії [11].

У попередніх наших дослідженнях було доведено, що при вірусній пневмонії (COVID-19) для оцінки тяжкості перебігу захворювання й ефективності лікування доцільно насамперед оцінювати динаміку змін архітектоники легень за допомогою комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК). Натепер доведено, що отримані дані цифрової програмної обробки КТ-зображень корелюють із морфологічними змінами тканин паренхіматозних органів [12].

Поряд з ураженням легень у разі COVID-19 відбувається ураження таких паренхіматозних органів, як селезінка й печінка, котрі беруть участь у формуванні імунної відповіді та процесах детоксикації організму [13, 14].

Нині активно розвивається новий напрям у цифровій обробці КТ-зображень – радіоміка, що є результатом взаємодії на межі різних наук (радіології, комп'ютерних наук і математичної статистики). Недоступна для неозброєного ока додаткова інформація КТ-зображень може бути отримана за допомогою їх математичної обробки та створення сегментованих гістограм. Останні можна порівняти й аналізувати як ізольовано, так і з огляду на динаміку патофізіологічних характеристик органів і тканин за різних захворювань людини [12].

Стадіям розвитку вірусної пневмонії (COVID-19) відповідають такі рентгенологічні ознаки [15]:

- рання стадія (0-4-та доба) – симптом «матового скла», локальні ретикулярні зміни на тлі «матового скла», що дістали назву «бруківки» (crazy-paving);
- стадія прогресування (5-9-та доба) – збільшення поширеності вищенаведених симптомів, поява вогнищ консолідації;
- стадія розпалу (10-13-та доба) – симптом консолідації, перилобулярні ущільнення;
- стадія розсмоктування (понад 14 діб) – часткове або повне розсмоктування.

За нашими спостереженнями, саме на стадії розпалу захворювання, коли рентгенологічно виявляється симптом консолідації, відбуваються певні зміни архітектоники легень, які можуть надалі призводити до бульозно-емфізематозних змін і формування синдрому легень, що зникають [12].

Рентгенологічно симптом консолідації характеризується перилобулярними ущільненнями та може вирішитися двома шляхами – повним розсмоктуванням або формуванням бульозно-емфізематозних змін.

Результати морфологічних досліджень у ділянках консолідації в разі формування синдрому легень, що зникає, виявили наступні зміни легеневої паренхіми. Відбуваються виражені зміни судинного русла легень, що нагадують зміни, характерні для судинної мальформації. Такі особливості трансформації судин можуть виникати внаслідок активного тромбоваскуліту в гострому періоді коронавірусної інфекції [11, 12, 16].

Подальший перебіг захворювання запускає складні механізми деструкції структурних елементів судинної стінки на тлі їх часткової та неповноцінної репарації. Відновлення пошкоджених тканин різко порушено внаслідок неможливості повноцінного перебігу репаративних процесів, що призводить до формування бульозно-емфізематозних змін [11, 12].

Для дослідження змін структури легеневої тканини при симптомі консолідації в різних ситуаціях і визначення прогнозу розвитку синдрому легень, що зникають, нами було використано мікрорентгеноструктурний аналіз зображень КТ ОГК групи пацієнтів і проведено порівняння отриманих гістограм із характерними морфологічними ознаками ушкодженої паренхіми легень.

Мета роботи – визначити рентгенологічні та морфологічні особливості розвитку синдрому легень, що зникають, у хворих на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19).

Матеріали та методи

Проаналізовано дані КТ ОГК у динаміці в пацієнтів із негоспітальною вірусною пневмонією (COVID-19), які перебували на лікуванні в Державній установі «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» або були скеровані з інших медичних установ. У всіх досліджуваних діагноз COVID-19 було підтверджено методом полімеразної ланцюгової реакції до SARS-CoV-2. Пацієнти отримували лікування відповідно до національного протоколу.

КТ ОГК виконували на сканері Aquilion TSX-101A Toshiba (Японія) з подальшою цифровою програмною обробкою. Для аналізу КТ-зображень було використано програму Dragonfly фірми Object Research Systems (м. Монреаль, Канада), яка здійснює мікрорентгеноструктурний аналіз досліджуваних тканин, широко використовується в біологічних дослідженнях. Вона дає змогу проводити сегментацію, математичну та статистичну обробку зображень, виконувати побудову звичайних і сегментованих гістограм, що допомагає точніше вивчити структуру досліджуваного органа та дати характеристику патологічного процесу.

Патоморфологічне дослідження виконувалося в лабораторії патоморфології інституту. Гістологічні препарати отримано в результаті традиційної гістологічної спиртової проводки зразків тканини, із заливкою в парафінові блоки. Зрізи тканини товщиною 5-6 мікрон фарбували гематоксиліном та еозином. Для отримання мікрофотографій використовували мікроскоп Olympus BX51 із цифровою фотокамерою Olympus DP73 та комп'ютерною програмою обробки зображень CellSens.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати та їх обговорення

Проведено моніторинг КТ ОГК у групі, яку становили 90 хворих на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19). У цій групі за даними КТ ОГК виявлено 27 (30,0 %) пацієнтів (18 чоловіків і 9 жінок віком від 23 до 68 років) із рентгенологічними ознаками синдрому легень, що зникають. Із них 23 (9 чоловіків і 3 жінки віком від 23 до 56 років) перебували на лікуванні в інституті в гострий період захворювання. Інші 15 пацієнтів (9 чоловіків і 6 жінок віком від 26 до 68 років) були скеровані з інших лікувальних закладів, де вони лікувалися 3-4 місяці тому з приводу негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19).

Аналіз КТ ОГК 27 пацієнтів, у котрих було виявлено синдром легень, які зникають, показав, що 12 із них (44,4 %) мали бульозно-емфізематозні зміни, діагностовані в гострий період захворювання – від 1 до 2 місяців, а 15 (55,6 %) – у постковідному періоді, у строки від 3 до 4 місяців.

Отримані дані свідчать про те, що синдром легень, які зникають, може виникати як у гострий період COVID-19, так і формуватися у віддаленому періоді – навіть через 3-4 місяці й пізніше. При цьому синдром виникає в чоловіків у 2 рази частіше, ніж у жінок.

Результати можна продемонструвати на представлених далі клінічних прикладах.

На рисунку 1 – аксіальний зріз КТ ОГК пацієнта А., 1993 року народження, з денситометричними показниками ділянок консолидації легень. Середня щільність ділянки консолидації становить 44 НУ, мінімальна – -34 НУ, максимальна – 101 НУ. Через 12 діб лікування за національним протоколом виконано контрольну КТ ОГК (рис. 2). На місці ділянки консолидації формується гігантська тонкостінна кістоподібна порожнина.

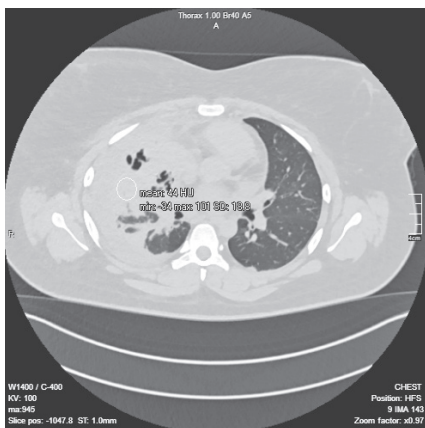


Рис. 1. Аксіальний зріз КТ ОГК пацієнта А. з денситометричними показниками великої ділянки консолидації верхньої частки правої легені

На рисунку 3 представлений аксіальний зріз КТ ОГК пацієнта Б., 1962 року народження, з денситометричними показниками обмеженої ділянки консолидації. Середня щільність ділянки консолидації становить -21 НУ, мінімальна – -132 НУ, максимальна – 32 НУ. Через 1,5 місяця після закінчення лікування пацієнту Б. виконано

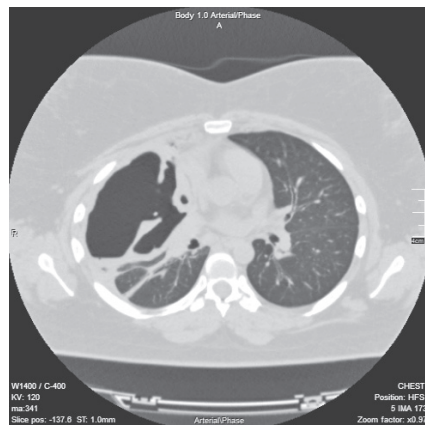


Рис. 2. Аксіальний зріз контрольної КТ ОГК пацієнта А. із синдромом легені, що зникає, через 12 діб

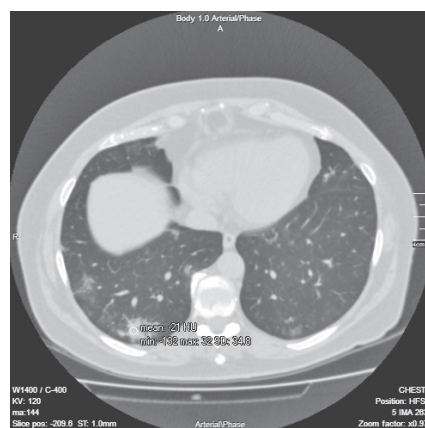


Рис. 3. Аксіальний зріз КТ ОГК хворого Б. з денситометричними показниками обмеженої ділянки консолидації

контрольну КТ ОГК (рис. 4), на якій виявлено розсмоктування патологічних змін.

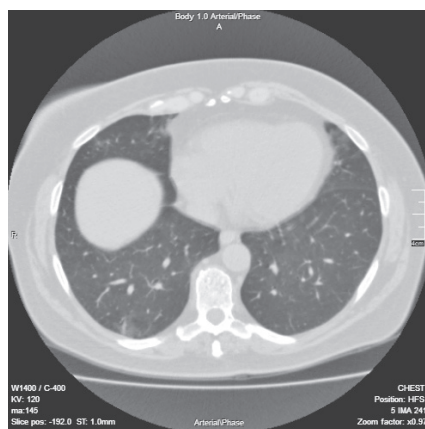


Рис. 4. Аксіальний зріз контрольної КТ ОГК хворого Б. через 1,5 місяця: ділянка консолидації повністю розсмокталася

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з рисунків 1 і 3, денситометричні показники ділянок консолидації в пацієнтів А. та Б. дещо відрізняються й за ними складно робити висновки про різницю структури консолидації з різною протяжністю патологічних змін і прогнозувати подальший перебіг патологічного процесу. Тому для вивчення структури ділянок консолидації в досліджуваних хворих ми застосували цифрову програмну обробку зрізів КТ ОГК із застосуванням програми Dragonfly (рис. 5 і 6).

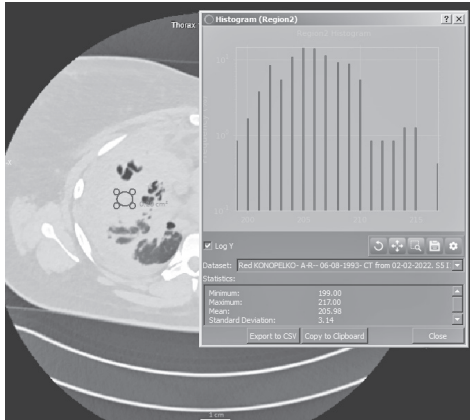


Рис. 5. Гістограма зрізу КТ ділянки консолидації хворого А., виконана із застосуванням програми Dragonfly

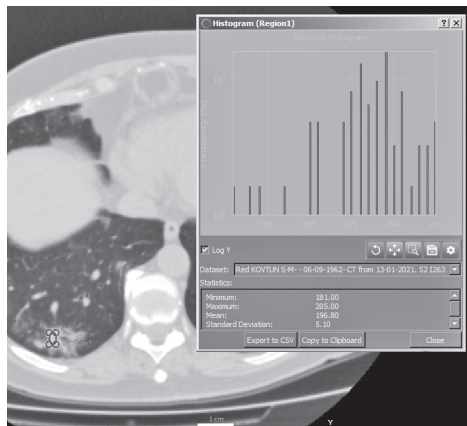


Рис. 6. Гістограма обмеженої ділянки консолидації зрізу КТ ОГК хворого Б., виконана із застосуванням програми Dragonfly

Гістограми ділянки консолидації зрізів КТ ОГК пацієнтів А. та Б. істотно відрізняються за своїми характеристиками. На гістограмі хворого А. відзначається значна кількість тканин із більшою щільністю. Це можна пояснити наявністю вираженого тромбоваскуліту та численних тромбів на різних стадіях їх розвитку.

Патоморфологічне дослідження резектату легені хворої К., якій в інституті було виконано резекцію нижньої частки правої легені з приводу хронічного абсцесу після перенесеної COVID-19-пневмонії, підтверджує наявність таких патологічних змін легеневої паренхіми. На рисунку 7 представлено аксіальний зріз КТ ОГК хворої К. до резекції нижньої частки правої легені.

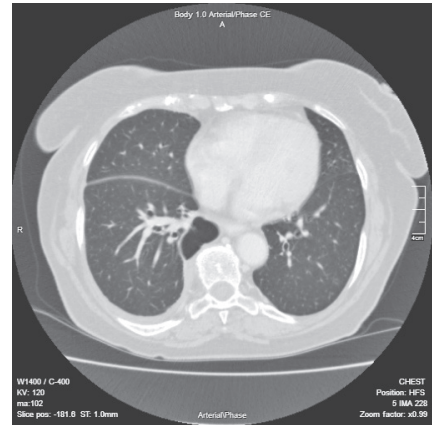


Рис. 7. Аксіальний зріз КТ ОГК хворої К., якій було встановлено діагноз хронічного абсцесу нижньої частки правої легені

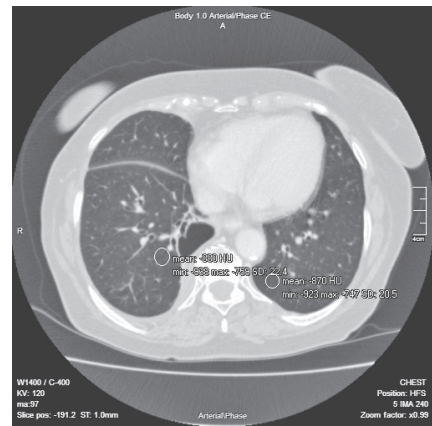


Рис. 8. Аксіальний зріз КТ ОГК хворої К. з денситометричними показниками ділянки легені біля кістоподібної порожнини та симетричної ділянки лівої легені

Як видно з рисунку 8, денситометричні показники виділених ділянок практично не відрізняються. Середня щільність становить -880 і -870 HU. Різницю морфологічної структури досліджуваних ділянок можливо виявити за допомогою цифрової програмної обробки (рис. 9 і 10).

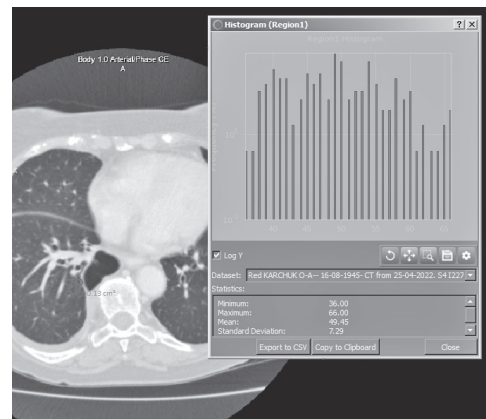


Рис. 9. Гістограма тієї самої ділянки зрізу КТ ОГК хворої К., виконана із застосуванням програми Dragonfly

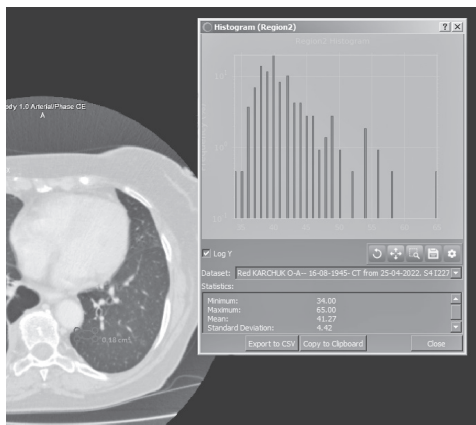


Рис. 10. Гістограма симетричної ділянки лівої легені зрізу КТ ОГК хворої К., виконана із застосуванням програми Dragonfly

Гістограми ділянки паренхіми легені, котра прилягає до кістоподібної порожнини як прояву синдрому легені, що зникає, значно відрізняється від гістограми лівої легені та вказує на наявність морфологічних змін у ній.

На рисунку 11 представлено гістограму легені здорової людини. При порівнянні гістограм на рисунках 10 і 11 видно, що структура лівої легені пацієнтки практично повністю відновилася та відповідає структурі паренхіми здорової людини.

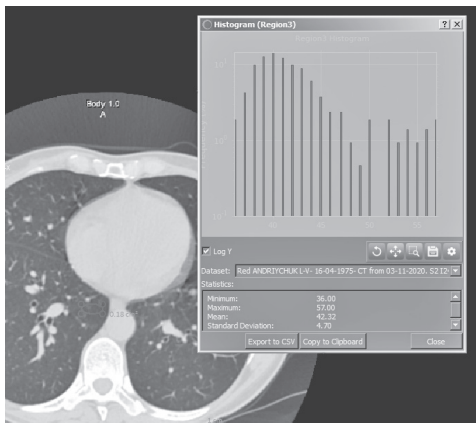


Рис. 11. Гістограма ділянки лівої легені зрізу КТ ОГК здорової людини, виконана із застосуванням програми Dragonfly

Результати отриманих патологістологічних даних пацієнтки К., яка була оперована, представлено на рисунках 12 і 13. Даних щодо наявності хронічного абсцесу не виявлено.

Отже, можна стверджувати, що при масивних ділянках консолидації та розвитку на її місці синдрому легені, що зникає (як у хворої К.), у навколишній паренхімі формуються масивні зміни легеневої паренхіми у вигляді масивних розростань сполучної тканини з вираженим гіалінозом та іншими ознаками, типовими для репаративної фази запалення. При розсмоктуванні невеликих ділянок консолидації (як у хворого Б.) відбувається відновлення структури

паренхіми легені. Цим і пояснюється різниця в гістограмах, одержаних під час цифрової програмної обробки зображень КТ ОГК у цих пацієнтів.

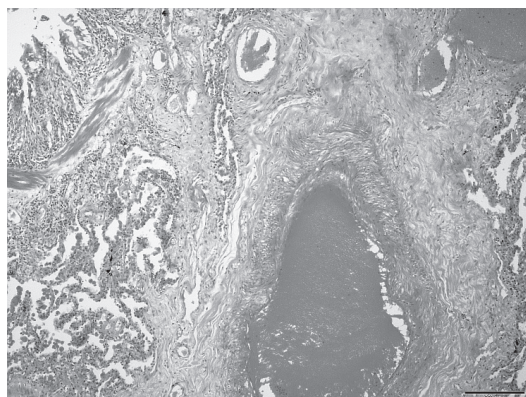


Рис. 12. Мікрофото резектату легені пацієнтки К. після перенесеної COVID-19-пневмонії. Спостерігається стаз крові в судинах різного калібру легеневої тканини – так званий сладж-синдром. У центральній частині фотографії представлено досить велику судину з ознаками склерозування як інтими (внутрішньої оболонки), так і адвентиційного (зовнішнього) шару. Типові ознаки репаративної фази запалення. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. Збільшення: $\times 40$

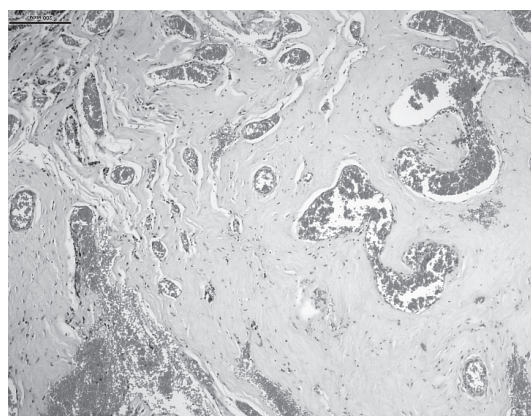


Рис. 13. Той самий клінічний випадок. Ділянка так званої судинної мальформації в легені. Визначається масивне розростання сполучної тканини з її вираженим гіалінозом, у якій присутні численні тонкостінні судини, частина з них синусоїдального типу, химерної форми. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. Збільшення: $\times 40$

Висновки

1. Синдром легень, що зникають, може виникати як у гострий період COVID-19, так і формуватися у віддаленому періоді – через 3-4 місяці й пізніше. Синдром виникає в чоловіків у 2 рази частіше, ніж у жінок.
2. Мікрорентгеноструктурний аналіз даних КТ ОГК дає змогу виявити особливості змін паренхіми при розвитку синдрому легень, що зникають. Ці зміни підтверджуються виявленими змінами при патологоморфологічному дослідженні післяопераційних препаратів легень.

Література

1. Зайков С.В. 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.
2. Красносельський М.В., Старенький В.П., Артамонова Н.О., Кулінич Г.В. та ін. Сучасний стан проблем наслідків постковідного синдрому. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023; 31 (3): 325-352. DOI: 10.46879/ukroj.3.2023.325-352.
3. Cecchini R., Cecchini F.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical Hypotheses*. 2020; 143: 110102.
4. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID "long haulers". Available at: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173>.
5. du Plessis M., Fourie C., Riedemann J., de Villiers W.J.S., et al. Cancer and COVID-19: collectively catastrophic. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2022; 63: 78-89. In English. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.10.005.
6. Zhao H.M., Wang Y., Li D.Y., Zhang W.Y., et al. Emphasis on post-ICU syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2023; 103: 1-5. In English. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230320-00446.
7. Yan Liu, Xiaoying Gu, Haibo Li, Hui Zhang, Jiuyang Xu. Mechanisms of long COVID: an updated review. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*. DOI: 10.1016/j.pccm.2023.10.003.
8. Вантюк Н.В., Лемко О.І., Решетар Д.В. Особливості імунної реактивності у реконвалесцентів після перенесеного COVID-19. *Астма та алергія*. 2023; 1: 36-43. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-1-36-43.
9. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 23 June 2021. Sec. Virology. Volume 12. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169.
10. Wang G., Wang Q., Wang Y., et al. Presence of anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Front. Immunol.* 20 Dec 2021. Sec. Viral Immunology. Volume 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.791348.
11. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023; 64 (1): 66-74. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.
12. Линник М.І., Гумениук М.І., Ліскіна І.В., Ігнатієва В.І. та ін. 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. Feng Z., Diao B., Wang R., et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. 2020; 2: 1-18. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.
14. Xu X., Chang X.N., Pan H.X., et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49: 576-82.
15. Гумениук М.І., Ігнатієва В.І., Линник М.І. та ін. Методи візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19). *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 2: 11-20. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20.
16. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16: 581-9. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Яковенко Олег Костянтинович

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

Канд. мед. наук.

21, пр-т 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

Ліскіна Ірина Валентинівна

Завідувачка лабораторії патоморфології 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/0000-0001-8879-2345

Ігнатієва 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

Гумениук Галина Львівна

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

Д-р мед. наук, професор.

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

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

Палівода Микола Григорович

Заступник головного лікаря ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».

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

References

1. Zaikov S.V. 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.
2. Krasnoselskiy M.V., Starenkiy V.P., Artamonova N.O., Kulnich H.V., et al. Current issues of post-COVID syndrome consequences. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2023; 31 (3): 325-352. DOI: 10.46879/ukroj.3.2023.325-352.
3. Cecchini R., Cecchini F.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical Hypotheses*. 2020; 143: 110102.
4. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID "long haulers". Available at: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173>.
5. du Plessis M., Fourie C., Riedemann J., de Villiers W.J.S., et al. Cancer and COVID-19: collectively catastrophic. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2022; 63: 78-89. In English. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.10.005.
6. Zhao H.M., Wang Y., Li D.Y., Zhang W.Y., et al. Emphasis on post-ICU syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2023; 103: 1-5. In English. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230320-00446.
7. Yan Liu, Xiaoying Gu, Haibo Li, Hui Zhang, et al. Mechanisms of long COVID: an updated review. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*. DOI: 10.1016/j.pccm.2023.10.003.
8. Vantiuk N.V., Lemko O.I., Reshetar D.V. Peculiarities of immune reactivity in convalescents after COVID-19. *Astma ta Alergiia*. 2023; 1: 36-43. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-1-36-43.
9. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 23 June 2021. Sec. Virology. Volume 12. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169.
10. Wang G., Wang Q., Wang Y., et al. Presence of anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Front. Immunol.* 20 Dec 2021. Sec. Viral Immunology. Volume 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.791348.
11. Oronsky B., Larson C., Hammond T., Oronsky A., et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023; 64 (1): 66-74. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.
12. Lynnyk M.I., Gumeniuk M.I., Liskina I.V., Ignatieva V.I., et al. Diagnostics of lesions of parenchymatous organs in COVID-19 with the application of digital software processing of computer tomography images. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 4: 16-24. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-4-16-24.
13. Feng Z., Diao B., Wang R., et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. 2020; 2: 1-18. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.
14. Xu X., Chang X.N., Pan H.X., et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49: 576-82.
15. Gumeniuk M.I., Ignatieva V.I., Lynnyk M.I., et al. Methods of visualization in the diagnosis of COVID-19 community-acquired pneumonia. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 2: 11-20. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20.
16. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16: 581-9. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5.

Yakovenko Oleh 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 phthysiology department, SI "National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine". MD, PhD.

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

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

Liskina Iryna Valentynivna

Head of the laboratory of pathomorphology, SI "National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine". MD, PhD.

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

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8879-2345

Ignatieva Victoria Igorivna

Senior researcher, department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, SI "National institute of phthysiology 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 phthysiology and pulmonology department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

MD, professor.

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

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

Palivoda Mykola Grygorovych

Deputy chief physician, SI "National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

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

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: 10.32902/2663-0338-2024-1-24-30