









Ю.І. Фещенко, 
Л.О. Яшина, 
С.Г. Опімах*, 
Г.Л. Гуменюк, 
В.І. Ігнат'єва, 
М.О. Полянська, 
І.В. Зволь, 
С.М. Москаленко 

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕНЬ ЛЕГЕНЬ ВНАСЛІДОК COVID-19 У ХВОРИХ ПЕРШОЇ ХВИЛІ ПАНДЕМІЇ (огляд літератури)

ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”
вул. М. Амосова, 10, Київ, 03038, Україна
SI “National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine”
M. Amosova str., 10, Kyiv, 03038, Ukraine
*e-mail: opimakh@ifp.kiev.ua

Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 4. С. 20-26

Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(4):20-26

Ключові слова: COVID-19, ураження легень, запалення, фіброз, тромбоз
Key words: COVID-19, lung impairment, inflammation, fibrosis, thrombosis

Реферат. Особливості уражень легень внаслідок COVID-19 у хворих першої хвилі пандемії (огляд літератури). Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Опімах С.Г., Гуменюк Г.Л., Ігнат'єва В.І., Полянська М.О., Зволь І.В., Москаленко С.М. З плином пандемії COVID-19 зростає число пацієнтів, які протягом багатьох тижнів та навіть місяців від початку захворювання страждають від симптомів, зниження працездатності та погіршення якості життя. Мета цього огляду літератури – пошук та вивчення наявних літературних даних щодо особливостей легеневого ураження при COVID-19, а також морфологічних та патофізіологічних передумов тривалих дихальних розладів у пацієнтів, що перенесли цю недугу. Найбільш частими скаргами пацієнтів після гострого COVID-19 є слабкість, задишка, кашель та дискомфорт у грудній клітці. При цьому спостерігаються рестриктивні порушення функції зовнішнього дихання, зниження дифузійної здатності легень та стійкі зміни при комп'ютерній томографії частіше у вигляді фіброзу, рідше у вигляді бульозно-емфізематозних змін, бронхоектазів та плеврального випоту. Основними патофізіологічними механізмами гострого ураження легень при COVID-19 є пряма вірусна токсичність, порушення в роботі імунної системи, гіперзапальна відповідь, ендотеліопатія, розлади мікроциркуляції, підвищене згортання крові з тромбозом дрібних та великих судин, що призводить до пневмонії або гострого респіраторного дистрес-синдрому. Патологія легень після гострої фази COVID-19 може бути зумовлена імунною і гіперзапальною відповіддю, гіперкоагуляцією та призводити до фіброзу легень. Можливими причинами формування легеневого фіброзу можуть виступати тромботичні процеси, гемосидероз, некротичний капілярит, ангіогенез, гіпоксія, цитокіновий шторм. Таким чином, порушення імунної відповіді, гіперзапалення, ендотеліальна дисфункція та надмірне згортання крові не тільки викликають пневмонію або респіраторний дистрес-синдром у гострій фазі, але й можуть тривало персистувати та сприяти легенево-му фіброзу в деяких хворих. Пошуки причин довгої тривалості та підвищеної тяжкості легеневого ураження в одних осіб порівняно з іншими є предметом поточних досліджень.

Abstract. Features of lung impairment due to COVID-19 in patients of the first wave of the pandemic (literature review). Feshchenko Yu.I., Iashyna L.A., Opimakh S.G., Gumeniuk G.L., Ignatieva V.I., Polianska M.A., Zvol I.V., Moskalenko S.M. During the COVID-19 pandemic number of patients suffering from symptoms, decreased work ability and the deterioration in quality of life for several weeks and even months after the onset of the disease is increasing. The aim of the literature review is to search and study the existing literature data regarding the lung impairment features in COVID-19, as well as the morphological and pathophysiological prerequisites for the long-term respiratory disorders in patients who have had this disease. The most common complaints of patients after acute COVID-19 are fatigue, dyspnea, cough and chest discomfort. In these cases restrictive pattern in the pulmonary function test, a reduced gas transfer and persistent changes in computed tomography often in the form of fibrosis are observed, less often in the form of bullous-emphysematous changes, bronchiectasis and pleural effusion. The main pathophysiological mechanisms of acute lung impairment in COVID-19 are direct viral toxicity, impaired function of the immune system, hyperinflammatory response, endotheliopathy, microcirculatory disorders and increased blood clotting with small and large vessels thrombosis, which can lead to pneumonia or acute respiratory distress syndrome. After the acute phase of COVID-19 the pathology of the lung can be caused by an immunogenic and hyperinflammatory response, hypercoagulability and lead to pulmonary

fibrosis. The possible mechanisms of the pulmonary fibrosis are thrombotic processes, hemosiderosis, necrotic capillaritis, angiogenesis, hypoxia, cytokine storm. Thus abnormal immune response, hyperinflammation, endothelial dysfunction and excessive coagulation not only cause pneumonia or acute respiratory distress syndrome in acute COVID-19, but also may persist for a long time and contribute to pulmonary fibrosis in some patients. The causes of a longer duration and increased severity of the lung impairment in some people compared to others are the subject of current investigations.

Третій рік у світі триває пандемія COVID-19, людство пережило вже декілька її хвиль. Перша хвиля була найскладнішою внаслідок раптовості, непередбачуваності, неготовності систем охорони здоров'я, відсутності, а згодом неадекватності перших протоколів втручання та їх запізненого виконання [23]. Перед лікарями пандемія COVID-19 поставила виклики не тільки зберегти життя пацієнтів під час гострого захворювання, але й лікувати тих, хто вже перехворів та не одужав. При широкому спектрі варіантів перебігу COVID-19 – від легкого до вкрай важкого має місце різноманіття клінічних наслідків – від повного одужання до тривалих розладів здоров'я, втрати працездатності та погіршення якості життя хворих. Перша хвиля пандемії відрізнялася найбільшими показниками смертності хворих [31], після першої хвилі виявився феномен довгострокової клінічної еволюції захворювання [32]. Протягом багатьох тижнів та місяців від початку захворювання значна частина пацієнтів скаржилася на слабкість, задишку, кашель, порушення нюху та смаку, біль у грудній клітці, порушення серцевого ритму, розлади сну, ментальні розлади, тривогу, депресію та мала інші проблеми зі здоров'ям [5]. Такі наслідки відмічали від 10 до 35 відсотків хворих, що не потребували госпіталізації, та до 80% тих, які лікувалися в стаціонарі [15]. В окремих випадках пацієнти потребували кисневої терапії впродовж 2 і більше місяців після завершення стаціонарного лікування [12].

Серед актуальних завдань сучасної практичної пульмонології ще не вирішеними залишаються питання надання медичної допомоги хворим, що перенесли COVID-19, і в яких тривалий час зберігаються симптоми ураження дихальних шляхів та легень. З плином пандемії кількість таких хворих зростає. На підставі первинних даних спостереження за пацієнтами, що перенесли COVID-19, та з урахуванням досвіду наслідків інших вірусних інфекцій очікується, що в майбутньому частина цих хворих страдатиме від інтерстиціальних захворювань легень [29].

Метою цього огляду літератури є пошук та вивчення наявних літературних даних щодо особливостей легеневого ураження при COVID-19, а також морфологічних та патофізіологічних передумов тривалих дихальних розладів у пацієнтів, що перенесли цю недугу. За ключовими

словами українською та англійською мовами «COVID-19» ТА «ураження легень» ТА «патофізіологія»; «COVID-19» AND «lung impairment» AND «pathophysiology» проведено пошук джерел у наукових базах. За пошуковим запитом виявлено 3648 публікацій у базі Elsevier, 269 статей у базі PubMed®, у пошуковій системі Google Scholar приблизна кількість результатів становила 24100. Публікації були скриновані спочатку за заголовками, а далі за рефератами. Критеріями відбору статей були чіткість визначення понять та висвітлення особливостей ураження легень при гострому та тривалому перебігу COVID-19. Для поглибленого аналізу було відібрано 33 літературні джерела.

Експертами погоджено визначити часові рамки захворювання COVID-19 таким чином. Гострий COVID-19 – це перші 4 тижні захворювання. Постгострий COVID-19 – це порушення здоров'я, що тривають понад 4 тижні від початку симптомів, він поділяється на два періоди. Симптоми та відхилення від норми на 4 – 12 тижнях після гострого COVID-19 – це підгострий або триваючий симптоматичний COVID-19. Хронічний або пост-COVID-19-синдром – це симптоми та відхилення, які зберігаються або наявні більше 12 тижнів від початку гострого COVID-19 і не пов'язані з альтернативними діагнозами [20, 25].

Причинами звернень хворих з пост-COVID-19-синдромом до пульмонологів є скарги на тривалу задишку, кашель, скутість у грудній клітці. Згідно з літературними даними, ці симптоми мають місце у хворих незалежно від тяжкості стану в гострому періоді хвороби. У період між 6 та 12 тижнями після одужання хворі найчастіше відмічають задишку (69%), кашель (58%), слабкість (29%), біль у грудній клітці (26%) [7]. Якщо розглядати когорту хворих, що були госпіталізовані з приводу COVID-19, то через 12 тижнів від початку захворювання на слабкість скаржаться до 72%, задишку – до 66%, дискомфорт у грудях – до 22% хворих [15].

Дослідження функції зовнішнього дихання демонструють рестриктивні порушення вентиляції легень у цих пацієнтів, що може свідчити як про слабкість/втому дихальних м'язів, так і про ураження паренхіми легень. Такі порушення, як зниження загальної ємності легень, форсованої

життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за першу секунду, є в близько 50% хворих з пост-COVID-19-синдромом [24]. У п'ятій частини таких хворих спостерігають дисфункцію дрібних дихальних шляхів [30]. Зниження залишкового об'єму легень у хворих пов'язують з легенеvim фіброзом [14]. Порушення дифузійної здатності легень виявляють майже в 45% хворих через 6 місяців та в третини пацієнтів навіть через рік від початку захворювання [29]. Серед причин цього порушення розглядають як руйнування паренхіми легень, так і судинні ураження внаслідок COVID-19 з пошкодженням альвеолокапілярної мембрани [4, 9, 26, 33]. Зазвичай результати дослідження функції зовнішнього дихання та дифузійної здатності легень є гіршими у хворих, що мали більш тяжкий перебіг хвороби в гострій фазі. Інколи виявляється невідповідність між оцінкою пацієнтами ступеня вираженості симптомів та результатами об'єктивних методів досліджень [7].

За даними комп'ютерної томографії (КТ), у гострій фазі COVID-19 спостерігається симптом «матового скла», що має двосторонній, мультилобарний, периферичний розподіл і свідчить про ураження інтерстиціальної тканини [2]. Через 3 місяці від початку гострої інфекції в підгрупі пацієнтів із супутніми порушеннями функції легень знаходять зниження прозорості у вигляді матового скла і субплевральні смуги. Через 6 місяців вже можуть формуватися стійкі зміни, такі як ретикулярні тіні, двобічні паренхіматозні смуги, неправильні межі розділу, тракційні бронхоектази з або без деформації паренхіми, що свідчать про фіброз [27]. КТ-ознаки легеневого фіброзу від легких до значних спостерігаються майже в третини хворих через 6 місяців після виписки зі стаціонару [4, 29]. Іншим типом рентгенологічних знахідок на КТ після COVID-19 є прогресуюча деградація легень у вигляді бульозно-емфізематозних змін, плевральний випіт та бронхоектази [3, 8, 18].

Етіопатогенез коронавірусної хвороби починається із взаємодії вірусу SARS-CoV-2 з клітинами організму людини. За допомогою рецептор-зв'язуючого домену S-білка пепломерів суперкапсидної оболонки вірус розпізнає, прикріплюється до специфічних рецепторів та проникає в чутливі клітини. Специфічним для SARS-CoV-2 є рецептор ангіотензин-перетворювального ферменту 2 типу (АПФ2), що експресується на мембранах чутливих клітин: в'їчастої епітелію носоглотки, верхніх дихальних шляхів та бронхів, альвеолоцитів II типу, ендотеліальних клітин артерій та вен, макрофагів, моноцитів,

ентероцитів, клітин мозку, печінки, нирок та інших клітин, що зумовлює ураження багатьох органів і систем. Найбільша кількість рецепторів АПФ2 є на поверхні епітелію дихальних шляхів, альвеолоцитів, ендотелію легеневих судин, тому при COVID-19 легенеvі ураження є найбільш вираженими. Зв'язаний з АПФ2 вірусний S-білок піддається протеолітичному розщепленню за участю вбудованого в мембрану клітини рецептора трансмембранної протеази серину-2 (TMPRSS2), після чого відбувається злиття клітинної мембрани та вірусу, вивільнення вірусної РНК та подальша реплікація вірусу [2, 16, 21].

Зазвичай у відповідь на реплікацію вірусу активуються механізми вродженого імунітету та запальна реакція, далі включаються механізми адаптивного імунітету та припинення розмноження вірусних частинок. Особливістю COVID-19 є гіперзапальна та неадекватна відповідь імунної системи: здатність вірусу інгібувати синтез інтерферону та пригнічувати вроджений захист на початку захворювання з одного боку та відсутність нормальної регуляції набутого імунітету з іншого, коли після припинення реплікації вірусу не настає відновлення, а продовжується гіперактивація імунної системи, персистенція надмірного запалення та ураження клітин [2, 16].

Основними патофізіологічними механізмами гострого процесу при COVID-19 є пряма вірусна токсичність, ендотеліальне ураження, мікроциркуляторні розлади, порушення роботи імунної системи, гіперзапальна відповідь, підвищене згортання крові з тромбозом дрібних та великих судин [20]. Патоморфологічно в гострій фазі COVID-19 спостерігаються ознаки запалення дихальних шляхів та гострого легеневого ураження із залученням як епітеліального, так і судинного компонента. Дифузне альвеолярне пошкодження та фібринові мікротромби в легенях знаходять у більшості хворих, що помирають (у 87% та 84% відповідно). У 42% хворих має місце тромбоз великих судин [6], у більшості – виражена ендотеліопатія [10]. Зазвичай дифузне альвеолярне пошкодження має послідовно ексудативну та проліферативну фази [21]. Парадоксальним чином у хворих на гострій COVID-19 ці фази спостерігаються одночасно [11]. Предметом дискусії, що триває на цей час, є питання, чи розцінювати зміни в легенях як пневмонію або як пневмоніт, проте більшість авторів трактує цю патологію як вірусну пневмонію [2].

При постгострому COVID-19 потенційні патогенетичні механізми включають вірус-специфічні зміни, імуногенне та запальне ураження, постреанімаційну хворобу, вторинне

інфекційне ураження бактеріальними, грибовими та іншими патогенами, гіперзапалення та гіперкоагуляцію [20]. У хворих, що перенесли COVID-19, морфологічно найчастіше виявляють ознаки легеневого фіброзу. Патогістологічні дослідження виявляють судинні, епітеліальні та фіброзні порушення, їх комбінації, а найчастіше – дифузне альвеолярне пошкодження з фіброзом альвеолярних ходів або дифузне потовщення альвеолярних стінок [4]. За даними біопсії, при пост-COVID-19-синдромі найчастіше зустрічаються звичайна інтерстиціальна пневмонія, організуюча пневмонія як етап дифузного альвеолярного пошкодження та десквамативна інтерстиціальна пневмонія [13, 19].

Причинами фіброзу легень після COVID-19 можуть виступати вірусна пневмонія, пневмоніт, респіраторний дистрес-синдром, сепсис, баротравма легень під час штучної вентиляції легень (ШВЛ) або СРАР-терапії, тромбоемболія, гіпероксія, неадекватна імунна відповідь або поєднання перелічених чинників та порушення процесів відновлення. Більш тяжкі прояви фіброзу є в більш старших хворих, після тривалої ШВЛ та при більш поширених ураженнях на початку захворювання за рентгенологічними даними [4, 27, 28].

Тромботичні процеси при COVID-19 можуть мати місце в судинах будь-якого калібру та відбуваються за рахунок поєднання гіперзапального стану, що активує тромбозапалення, розладів у системах комплементу, фібринолізу та плазміногену, активації тромбоцитів та тромбоцитолейкоцитарних взаємодій, позаклітинних нейтрофільних скупчень, гіпоксії, а також спровокованого вірусом ураження ендотелію. У загинувших у гострій фазі COVID-19 хворих знаходять дисемінований тромбоз усіх легневих судин. Ці тромботичні та фібринові згустки також містять нейтрофіли та позаклітинні нейтрофільні скупчення. Походження легневих тромбів не є емболічним, вони формуються локально. Є припущення, що після гострого COVID-19 ендотеліальна дисфункція зберігається тривало, що підтримує прокоагулянтний стан [10]. У судинах легень при цьому є значне зниження абсолютної кількості ендотеліальних клітин та збільшення числа мезенхімальних клітин і фібробластів [22]. Ризик тромботичних ускладнень при пост-COVID-19-синдромі пов'язаний з тривалістю і тяжкістю гіперзапального стану [20]. У свою чергу тромбоемболізм та надмірне згортання крові самі по собі окремо від COVID-19 здатні призводити до ураження легень і подальших фібротичних процесів [4].

Також при пост-COVID-19-синдромі спостерігаються випадки некротизуючого легеневого капіляриту, що виникає внаслідок дифузної інтерстиціальної нейтрофільної інфільтрації з фрагментацією клітин і їх апоптозом. Некротизуючий капілярит може поширюватися до фібриноідного некрозу. У результаті цих процесів порушується цілісність капілярів, що дозволяє еритроцитам проходити крізь базальні мембрани альвеолярних капілярів, вільно потрапляти в інтерстицій і заповнювати альвеолярні простори. Дифузні альвеолярні мікрровиливи та гематоми призводять в тому числі до гемосидерозу легень [28]. Крім того, у хворих на COVID-19 відбувається формування нових кровеносних судин [10]. Таким чином, крім фіброзу, на пізніх стадіях хвороби можуть мати місце гемосидероз легень (відкладення позасудинного гемоглобіну після внутрішньоальвеолярних кровотеч) та інвагінальний ангиогенез [28].

Є припущення, що важливий внесок у тривалу імунну дисфункцію та гіперкоагуляцію у хворих на COVID-19 робить явище позаклітинних нейтрофільних пасток. Цей феномен спочатку був відкритий при бактеріальних інфекціях, та на сьогодні є дані про його причетність до інфекційних та неінфекційних процесів, що призводять до легневих уражень, тромбозу та фіброзу. Активовані нейтрофіли формують збагачені на ДНК та модифіковані гістонові білки позаклітинні скупчення, в яких продукують колонієстимулюючий фактор гранулоцитів, нейтрофільну еластазу, резистин, мієлопероксидазу, ліпокалін-2, інтерлейкін-8 [4, 17]. З часом позаклітинні нейтрофільні скупчення заміщуються на колагенові волокна, що сприяє фіброзуванню легень [4].

Імунологічна дисрегуляція, яка призводить до поліорганної дисфункції та відома як цитокиновий шторм, певним чином також сприяє процесам фіброзування. У гострій фазі численні цитокини сприяють виникненню респіраторного дистрес-синдрому, що передує фіброзу, а при затяжному перебігу має місце гіперпродукція трансформуючого фактора росту β . Цей медіатор є ключовим в ініціації та прогресуванні фібротичних процесів та ремоделюванні багатьох органів, у тому числі фіброзуванні стінок бронхів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [1]. Іншими медіаторами, що сприяють фіброзу легень, є інтерлейкіни 6 та 16 [4].

Тривала гіпоксія є неспецифічним фактором розвитку легеневого фіброзу, тому що призводить до активації фібробластів і відкладення екстрацелюлярного матриксу. З іншого боку,

гіпероксія та надання надлишкової концентрації кисню з метою лікування також причетні до фіброзування через дифузне альвеолярне пошкодження. У цьому випадку є складна дилема у виборі прийнятної рівня кисневої підтримки хворого з тяжкою гіпоксемією [4].

Таким чином, легеневі ураження при COVID-19 є багатограничними і складними. Вивчення механізмів ураження органів дихання внаслідок COVID-19 утруднене тим, що патоморфологічні дослідження, аутопсії проводилися вкрай обмеженою кількістю і таких наукових публікацій обмаль. Проте встановлено, що під час першої хвили пандемії гостре ураження легень полягало в розвитку вірусної пневмонії з тромбоваскулітом, яке при прогресуванні цитокінового шторму призводило до гострого респіраторного дистрес-синдрому із загрозою для життя хворих. За відсутності адекватної імунної відповіді через 4 тижні від початку захворювання спостерігається персистуюче запальне ураження паренхіми легень та тромбоз легневих судин, що асоціюються із задишкою, кашлем та рестриктивними порушеннями вентиляційної функції легень. Після 12 тижнів від початку захворювання формування фіброзу легеневої тканини призводить до порушення дифузійної здатності легень та можливої гіпоксемії зі скаргами хворих на слабкість та задишку.

З огляду на те, що скарги на задишку відмічають до двох третин хворих, що перенесли COVID-19, а ознаки фіброзу формується тільки в третини пацієнтів, при веденні хворих з пост-COVID-19-синдромом слід розглядати і позалегенові причини задишки. Так, зниження легневих об'ємів може мати місце при патології плеври або м'язовій слабкості внаслідок нейропатії або м'язової втоми [28], при нормальних даних функції зовнішнього дихання слід розглядати кардіогенні, психогенні та інші причини розладів здоров'я в пацієнта [15].

Предметом подальших наукових розробок можуть стати вивчення патогенезу легневих уражень у хворих, що перенесли COVID-19, дослідження генетичних особливостей регуляції

запалення та апоптозу клітин легеневого епітелію, пошук механізмів ураження мікробіоти легень та його впливу на перебіг пост-COVID-19-синдрому, а також з'ясування значення вторинної бактеріальної та грибової інфекції в цій патології [4].

ПІДСУМОК

За наявними літературними даними можна зробити висновок, що при COVID-19 найчастіше уражуються органи дихання через високу експресію специфічних рецепторів до SARS-CoV-2 у їхніх епітеліальних клітинах та ендотелії. Порушення імунної відповіді, гіперзапалення, ендотеліальна дисфункція та надмірне згортання крові не тільки викликають пневмонію або респіраторний дистрес-синдром у гострій фазі, але й можуть тривало персистувати та сприяти легеневому фіброзу в деяких хворих. Пошуки причин довгої тривалості та підвищеної тяжкості легневих уражень в одних осіб порівняно з іншими є предметом поточних досліджень.

Внески авторів:

Фещенко Ю.І. – концептуалізація;

Яшина Л.О. – методологія;

Опімах С.Г. – написання – рецензування та редагування;

Гуменюк Г.Л. – написання – рецензування та редагування;

Ігнат'єва В.І. – перевірка;

Полянська М.О. – формальний аналіз;

Зволь І.В. – написання – початковий проєкт;

Москаленко С.М. – написання – початковий проєкт.

Фінансування. Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету України і є фрагментом НДР НІФП НАМНУ «Вивчити особливості патогенезу емфіземи легень у перехворівших на COVID-19 хворих на бронхіальну астму та розробити технологію їх лікування (клініко-експериментальні дослідження)», (№ держреєстрації 0122U000576).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Pertseva TA, Konopkina LI, Koval DS, Guba YuV. [The processes of inflammation and fibrosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medicni perspektivi*. 2020;25(4):59-65. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221229>
2. Feshchenko YuI, Golubovska OA, Dziublyk AYа, Gavrysyuk VK, Dziublyk YaA, Liskina IV. [Pulmonary

disease in COVID-19]. *Ukr Pulmonol J*. 2021;1:5-14. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14>

3. Feshchenko YI, Lynnyk MI, Gumeniuk MI, Kalabukha IA, Ignatieva VI, Gumeniuk GL, et al. [Diagnosis of disappearing lung syndrome as a complication of non-hospital pneumonia of viral etiology (COVID-19)].

- Infusion & Chemotherapy. 2021;3:5-11. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-3-5-11>
4. Ambardar SR, Hightower SL, Huprikar NA, Chung KK, Singhal A, Collen JF. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11):2452. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112452>
5. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2036142. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142>
6. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussell JB, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2156-68. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1>
7. Chun HJ, Coutavas E, Pine A, et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Preprint. medRxiv. 2021;2021.01.31.21250870. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.31.21250870>
8. Fahriani M, Ilmawan M, Fajar JK, et al. Persistence of long COVID symptoms in COVID-19 survivors worldwide and its potential pathogenesis – A systematic review and meta-analysis. *Narra J*. 2021;1(2):e36. doi: <http://doi.org/10.52225/narraj.v1i2.36>
9. Faverio P, Luppi F, Rebora P, Busnelli S, Stainer A, et al. Six-Month Pulmonary Impairment after Severe COVID-19: A Prospective, Multicentre Follow-Up Study. *Respiration*. 2021;100:1078-87. doi: <https://doi.org/10.1159/000518141>
10. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al; the Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2546-3. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15490>
11. Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, Dünser MW, Motz R, Langer R. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovasc Pathol*. 2020;49:107263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107263>
12. Jiang DH, Roy DJ, Gu BJ, Hassett LC, McCoy RG. Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2021;9-10:796-811. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.07.002>
13. Konopka KE, Perry W, Huang T, Farver CF, Myers JL. Usual Interstitial Pneumonia is the Most Common Finding in Surgical Lung Biopsies from Patients with Persistent Interstitial Lung Disease Following Infection with SARS-CoV-2. *eClinicalMedicine*; 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101209>
14. Lombardi F, Calabrese A, Iovene B, et al. Residual respiratory impairment after COVID-19 pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2021;21:241. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01594-4>
15. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):497. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
16. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2021;35:1-16. doi: <https://doi.org/10.1177/20587384211048026>
17. Meizlish ML, Pine AB, Bishai JD, Goshua G, Nadelmann ER, et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(5):1164-1177. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003568>
18. Mittal A, Sabharwal S, Foley R. Bullous lung disease complicating COVID-19 pneumonia. *Chest*. 2021;160(4):A908. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.846>
19. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799-806. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>
20. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
21. Pandey P, Agarwal S, Rajkumar. Lung pathology in COVID-19: A systematic review. *Int J App Basic Med Res*. 2020;10:226-3. doi: https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_381_20
22. Rendeiro AF, Ravichandran H, Bram Y, et al. The spatial landscape of lung pathology during COVID-19 progression. *Nature*. 2021;593:564-9. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03475-6>
23. Reno C, Sanmarchi F, Stoto MA, Fantini MP, Lenzi J, Golinelli D. The impact of health policies and vaccine rollout on the COVID-19 pandemic waves in Italy. *Health Policy and Technology*. 2022;100604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2022.100604>
24. Salem AM, Al Khathlan N, Alharbi AF, Alghamdi T, AlDuilej S, Alghamdi M, et al. The Long-Term Impact of COVID-19 Pneumonia on the Pulmonary Function of Survivors. *Int J Gen Med*. 2021;14:3271-80. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S319436>
25. 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>
26. Siddiqui S, Brightling CE. Pathological disease in the lung periphery after acute COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1089-90. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00378-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00378-7)
27. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. *Radiology*. 2021;301(2):E383-95. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211396>
28. Stockley JA, Alhuthail EA, Coney AM, et al. Lung function and breathing patterns in hospitalised COVID-19 survivors: a review of post-COVID-19 Clinics. *Respir Res*. 2021;22:255. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01834-5>

29. Wild JM, Porter JC, Molyneaux PL, et al. Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK Interstitial Lung Disease-Long COVID Study (UKILD-Long COVID). *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e001049.

doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001049>

30. Wu Q, Zhong L, Li H, Guo J, Li Y, et al. A Follow-Up Study of Lung Function and Chest Computed Tomography at 6 Months after Discharge in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Canadian Respiratory Journal.* 2021;6692409. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6692409>

31. Zawbaa HM, Osama H, El-Gendy A, et al. Effect of mutation and vaccination on spread, severity, and

mortality of COVID-19 disease. *J Med Virol.* 2021;94:197-204. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27293>

32. Zayet S, Zahra H, Royer P-Y, Tipirdamaz C, Mercier J, Gendrin V, et al. Post-COVID-19 Syndrome: Nine Months after SARS-CoV-2 Infection in a Cohort of 354 Patients: Data from the First Wave of COVID-19 in Nord Franche-Comté Hospital, France. *Microorganisms.* 2021;9(8):1719. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081719>

33. Zhang S, Bai W, Yue J, et al. Eight months follow-up study on pulmonary function, lung radiographic, and related physiological characteristics in COVID-19 survivors. *Sci Rep.* 2021;11:13854.

doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93191-y>

Стаття надійшла до редакції
07.12.2021

