

О. К. Яковенко, Я. О. Дзюблик, О. Г. Ханін, Л. Я. Романів,
Л. М. Джуманюк, Е. М. Ходош
ПОСТ-COVID-19 ІНТЕРСТИЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
ЯК ПРОЯВ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

КП «Волинська обласна клінічна лікарня»
ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Харківський національний медичний університет

ПОСТ-COVID-19 ІНТЕРСТИЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
ЯК ПРОЯВ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

О. К. Яковенко, Я. О. Дзюблик, О. Г. Ханін, Л. Я. Романів,
Л. М. Джуманюк, Е. М. Ходош

Резюме

Мета дослідження – вивчити клінічні особливості пост-COVID-19 інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) та визначити перспективи застосування протифібротичного препарату нінтеданібу у пацієнтів з середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19.

Матеріал та методи. Проведено проспективне когортне дослідження 266 пацієнтів (≥ 18 років) із середньотяжким та тяжким COVID-19, які були госпіталізовані та виписані після лікування в стаціонарі КП «Волинська обласна клінічна лікарня» в період з вересня по листопад 2021 року. Дизайн дослідження передбачав телефонний контакт з пацієнтами через рік після випуску зі стаціонару, під час якого здійснювали збір скарг та анамнестичних даних по персистуючим пост-COVID-19 симптомам з метою виявлення та деталізації постковідного синдрому. Частина опитаних пацієнтів з персистуючою респіраторною симптоматикою була викликана на огляд та обстежена шляхом анкетування, оцінки об'єктивного статусу, лабораторних та функціональних методів дослідження. В дослідження увійшла група пацієнтів (n = 25) з пост-COVID-19 інтерстиційним захворюванням легень після перенесення тяжкої форми коронавірусної інфекції. У всіх випадках за допомогою комп'ютерної томографії була встановлена інтерстиційна пневмонія з радіологічним патерном хронічної організуючої пневмонії. Всі пацієнти з постковідним ІЗЛ в гострому та затяжному періодах COVID-19 отримували протягом 3–6 місяців глюкокортикостероїдну (ГКС) терапію метилпреднізолоном 16 мг/добу з поступовим зниженням дози до повної відміни. Крім того, частині пацієнтів (n = 9) з пост-COVID-19 ІЗЛ в затяжному періоді захворювання призначалася протягом 3-х місяців протифібротична терапія препаратом нінтеданібом по 300 мг/добу. Статистичний аналіз здійснювали у програмі SPSS Statistics 26 за допомогою біноміального тесту, асимптотичного Т-тесту для ймовірностей успіху в двох незалежних схемах випробувань Бернуллі та непараметричних критеріїв Колмогорова-Смірнова, U Манна-Уїтні та медіанного критерія.

Результати та обговорення. У 9,4 % (n = 25) встановлено діагноз пост-COVID-19 ІЗЛ. У 76 % (n = 19) пост-COVID-19 ІЗЛ представлено як окрема респіраторна патологія у вигляді постковідного синдрому після перенесеного тяжкого COVID-19, 16 % (n = 4) — як дебют системного захворювання сполучної тканини (СЗСТ) внаслідок COVID-19 і у 8 % (n = 2) пост-COVID-19 хронічні ІЗЛ (ХІЗЛ), які були вчасно діагностовані до появи пандемії COVID-19. При пост-COVID-19 ІЗЛ був встановлений радіологічний патерн фіброзоподібних змін у 64 % (n = 16) та у 36 % відзначено формування радіологічного патерну легеневого фіброзу (ЛФ), який у частині випадків був пов'язаний із СЗСТ (n = 4) або іншим хронічним ІЗЛ (n = 2). Виявлено, що респіраторна підтримка СІРАР значно не вплинула на наявність радіологічного патерну ЛФ (p = 0,774) та прогресування пост-COVID-19 ІЗЛ (p = 0,146). Не було виявлено значного зв'язку між наявністю радіологічного патерну ЛФ та статтю пацієнтів (p = 1,000 і p = 0,146, відповідно), а також не встановлено значної залежності між наявністю радіологічного патерну ЛФ та віком (p = 0,881 або p = 0,885). Незважаючи на виявлені в частині випадків аутоімунні маркери та встановлений діагноз СЗСТ, значної залежності раді-

POST-COVID-19 INTERSTITIAL LUNG DISEASE AS A
MANIFESTATION OF THE POST-COVID-19 SYNDROME

O. K. Yakovenko, Y. O., Dziublyk, O. G. Khanin, L. Ya. Romaniv,
L. M. Dzhumanjuk, E. M. Khodosh

Abstract

The aim was to study the clinical features of post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD) and to determine the prospects for the use of the antifibrotic drug nintedanib in patients with moderate and severe COVID-19.

Material and methods. A prospective cohort study was conducted in 266 patients (≥ 18 years old) with moderate and severe COVID-19 who were hospitalized and discharged after treatment at the Volyn Regional Clinical Hospital between September and November 2021. The study design included telephone contact with patients one year after hospital discharge to collect the complaints and history data related to post-Covid syndrome. The patients with persistent respiratory symptoms were invited for an examination. A questionnaire, assessment of objective status, laboratory and functional tests were performed. The study included a group of patients (n = 25) with post-COVID-19 interstitial lung disease as a sequela of severe coronavirus infection. In all cases, interstitial pneumonia with a radiological pattern of chronic organizing pneumonia was established by computer tomography. All patients with post-COVID-19 ILD received glucocorticosteroid (GC) therapy with methylprednisolone 16 mg/day for 3–6 months with a gradual dose reduction until complete withdrawal. In addition, 9 patients with post-COVID-19 ILD received off-label antifibrotic therapy with the nintedanib 300 mg daily for 3 months. Statistical analysis was performed by means of SPSS Statistics 26 using the binomial test, the asymptotic T-test for the probability of success in two independent Bernoulli trial schemes, and the non-parametric Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney U, and median tests.

Results and discussion. In 9.4 % (n = 25) of patients post-COVID-19 ILD was diagnosed: 76 % (n = 19) — COVID-19 associated ILD; 16 % (n = 4) — systemic connective tissue disease (SCTD) triggered by COVID-19; 8 % (n = 2) misdiagnosed pre-COVID-19 ILD. Radiological pattern of fibrosis-like lesions was established in 64 % (n = 16); true fibrotic radiological pattern of pulmonary fibrosis (PF) — in 36 % (SCTD — 4 cases, other ILD — 2 cases). It was found that CPAP respiratory support did not significantly correlated with the presence of a radiological pattern of PF (p = 0.774) and the progression of post-COVID-19 ILD (p = 0.146). No significant correlation was found between the presence of a radiological pattern of PF and the gender of patients (p = 1.000 and p = 0.146, respectively) or age (p = 0.881 or p = 0.885). Despite the presence of autoimmune markers in number of cases and the diagnosis of SCTD, there was no correlation between PF pattern and SCTD ILD (p = 0.146 and p = 1.000). The use of nintedanib (n = 9) for 3 months in the remote period of severe COVID-19 disease did not changed the radiological pattern of PF (p = 1.000) and the progression of post-COVID-19 ILD (p = 0.180), same as the blood oxygen saturation post 6-minute walking test (p = 0.411 according to the median test and p = 0.329 according to the Mann-Whitney U test). There was no effect on the dyspnea index as well (p = 0.451 or p = 0.422). In our opinion, anti-fibrotic therapy in post-COVID-19 ILD should only be prescribed on individual basis for more than 3 months in the presence

ологічного патерну ЛФ від аутоімунного процесу при постковідному синдромі у пацієнтів з пост-COVID-19 ІЗЛ не спостерігається ($p = 0,146$ та $p = 1,000$). Застосування нінтеданібу ($n = 9$) протягом 3-х місяців у затяжному періоді захворювання тяжкого COVID-19 не вплинуло на радіологічний патерн ЛФ ($p = 1,000$) та прогресування пост-COVID-19 ІЗЛ ($p = 0,180$), а також виявлено відсутність значних впливів цього препарату на зниження показника насичення крові киснем після тесту з 6 хв. ходьбою ($p = 0,411$ за медіанним критерієм та $p = 0,329$ за критерієм U Манна-Уїтні) з відсутністю значного впливу на показник задишки після тесту з 6 хв. ходьбою ($p = 0,451$ або $p = 0,422$). На наш погляд, ПФТ при пост-COVID-19 ІЗЛ повинна носити лише персоналізований підхід з використанням схеми ПФТ більше 3 місяців при наявності клінічно значущого радіологічного патерну ЛФ у пацієнтів з пост-COVID-19 ІЗЛ, але це питання потребує додаткового вивчення на основі проведення нових клінічних досліджень.

Ключові слова: пост-COVID-19 інтерстиційні захворювання легень, постковідний синдром, легеневий фіброз, нінтеданіб.

Укр. пульмонолог. журнал. 2023;31(2):39–43.

Яковенко Олег Костянтинович

КП Волинська обласна клінічна лікарня

Завідувач відділення пульмонології

Канд. мед. наук

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

volyn_pulmo@ukr.net

of a clinically significant PF radiological pattern. This recommendation requires further investigation.

Key words: post-COVID-19 interstitial lung disease, post-covid syndrome, pulmonary fibrosis, nintedanib.

Ukr. Pulmonol. J. 2023;31(2):39–43.

Oleg K. Yakovenko

Volyn Regional Clinical Hospital

Head of pulmonology department

MD, PhD

21, Grushevskogo av., Lutsk, 43005, Ukraine

volyn_pulmo@ukr.net

Вступ

Однією з особливостей коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) є тривале (на протязі декількох місяців після перенесеної інфекції) збереження або поява нових симптомів захворювання у значній кількості пацієнтів. Така особливість отримала назву «постковідний синдром — Post-COVID-19». Згідно визначення ВООЗ постковідний синдром – це стан, що виникає у людей з ймовірною або підтвердженою інфекцією, викликану SARS-CoV-2, який зазвичай розвивається через 3 місяці з моменту появи симптомів, триває не менше 2-х місяців і не обумовлений альтернативним діагнозом [1]. Розповсюдженість постковідного синдрому у спостережних дослідженнях варіює від 4,7 до 80 % від усіх випадків COVID-19. До потенційних факторів ризику відносять літній вік, жіноча стать, ожиріння, тяжкий клінічний статус, велика кількість супутніх захворювань, виражена симптоматика, госпіталізація та отримання додаткового кисню у гострій фазі [2, 3, 4]. Клінічні прояви при постковідному синдромі значно варіюють. При цьому можуть спостерігатися їх рецидив чи ремісія, а також симптоми можуть непередбачено змінюватись або розвиватися у пацієнтів лише з легкою формою захворювання. До поширених довгострокових симптомів відносяться: стійкий кашель, субфебрильна температура, задишка, слабкість, нездужання тощо. Приблизно у 50 % пацієнтів через 3 місяці після перенесеної інфекції спостерігаються залишкові аномалії, які виявляють при комп'ютерно-томографічному (КТ) обстеженні органів грудної клітки та дослідженні функції легень [5]. Через 1 рік у 32,6 % пацієнтів при КТ обстеженні зберігаються залишкові порушення в легенях (зазвичай фіброзні зміни). Такі порушення частіше спостерігаються у пацієнтів з тяжкою/критичною формою COVID-19 порівняно з особами, у яких спостерігався легкий/помірний перебіг захво-

рювання [6]. Приблизно у 9 % пацієнтів відзначають прогресування змін в легенях за даними рентгенографії органів грудної клітки при наступному спостереженні, що може вказувати на розвиток фіброзу легень. У метааналізі, проведеному A. Watanabe et al. [7], поширеність фібротичних змін у легенях становила 44,8 %.

Стійкі радіологічні зміни після інфікування вказують на розвиток організуючої пневмонії [8], частота якої після тяжкого COVID-19, за даними окремих авторів, становить 12,5 % [9]. У деяких пацієнтів на КТ спостерігаються ознаки, що відповідають легеневому фіброзу (ЛФ), проте виникають труднощі в розрізненні справді незворотного фіброзу, фіброзоподібних і нефіброзних змін [8]. Фактори ризику розвитку фіброзоподібних рентгенологічних аномалій після тяжкого COVID-19 описані неповністю, а ступінь кореляції результатів КТ із симптомами та фізичною функцією після госпіталізації залишається невизначеною, проте, вже через 4 місяці після госпіталізації фіброзоподібні зміни розвиваються частіше у тих, кому проводилася штучна вентиляція легень (ШВЛ) (72 %), ніж у випадках, коли вона не здійснювалася (20 %) [10]. Пошкодження епітелію та ендотелію відбувається у фазу гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) через порушення регуляції вивільнення матричних металопротеїназ, фактору росту ендотелію судин і цитокінів (інтерлейкіну-6 і фактору некрозу пухлини- α), що в свою чергу призводить до гіперплазії пневмоцитів II типу та накопичення фібробластів, міофібробластів і надмірного відкладення колагену [11]. ЛФ є визнаним наслідком ГРДС, але його клінічна значущість дискутується [10]. Незважаючи на цей факт, у значній частині пацієнтів, у яких розвивається ГРДС, спостерігається залишкове тривале порушення функції легень, а ступінь ретикулярних змін на КТ корелює з якістю життя та показниками легеневої рестрикції, такими як форсована

життєва ємність легень (ФЖЕЛ) та дифузія монооксиду вуглецю (DLCO) в легенях [12]. Також можливе токсичне вірусне пошкодження паренхіми легень, що призводить до розвитку фіброзу. Це відбувається в результаті зв'язування спайкового білку SARS-CoV-2 з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)-II та посиленням дії ангіотензину II, який, як відомо, має потужний профібротичний ефект [13].

Під час раннього відновлення після COVID-19 рентгенологічно переважає патерн «матового скла», який характеризується ділянками зниження прозорості паренхіми легень внаслідок запалення. При цьому патологічний процес локалізований переважно в інтерстиційній тканині: в міждолькових перетинках, міжацінарних структурах, інтерстиції судин і бронхіол. З часом спостерігається зменшення розповсюдження симптому «матового скла» на користь збільшення консолідації — ділянки ущільнення паренхіми, обумовленої накопиченням багатого клітинами ексудату в альвеолярних просторах [14]. Загалом «матове скло» та консолідація з двостороннім і периферичним розповсюдженням є найбільш типовими патернами гострої пневмонії, викликані SARS-CoV-2, яка візуалізується за допомогою КТ грудної клітки або рентгенівського зображення [15]. Такі радіологічні зміни в легенях зустрічаються і у пацієнтів з ІЗЛ, які представляють собою групу дифузних захворювань паренхіми легень [16, 17, 18, 19]. Тому нерідко виникають суттєві труднощі при проведенні диференційної діагностики між ІЗЛ та вірусною інтерстиційною пневмонією при COVID-19 [20].

Коронавірусна хвороба несприятливо впливає на перебіг ІЗЛ на всіх етапах розвитку даної патології. В першу чергу це стосується підвищеного ризику інфікування SARS-CoV-2, виникнення тяжкої форми перебігу COVID-19 та більш часті смертності пацієнтів з цією патологією [8]. Крім того, немає однозначної відповіді на питання чи є коронавірусна хвороба провокуючим фактором виникнення ІЗЛ і які особливості прояву цих захворювань у постковідному періоді. Зрештою, співтовариство, яке займається ІЗЛ, має дослідити довгострокові наслідки COVID-19 і розробити стратегії, засновані на фактичних даних, для вирішення цієї проблеми, а багато з нових протифіброзних препаратів можуть мати терапевтичний потенціал для лікування хворих з тяжкою формою COVID-19 та запобігання виникненню фіброзних змін у легенях, що можуть виникнути після цього захворювання [11].

Мета дослідження — вивчити клінічні особливості пост-COVID-19 інтерстиційних захворювань легень та визначити перспективи застосування протифібротичного препарату нінтеданібу у пацієнтів з середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19, які були госпіталізовані в інфекційний стаціонар КП «Волинська обласна клінічна лікарня» восени 2021 року.

Матеріал та методи дослідження

Проведено проспективне когортне дослідження 266 пацієнтів (≥ 18 років) із середньотяжким та тяжким COVID-19, які були госпіталізовані та виписані після лікування в стаціонар КП «Волинська обласна клінічна

лікарня» в період з вересня по листопад 2021 року. Дизайн дослідження передбачав телефонний контакт з пацієнтами через рік після виписки зі стаціонару, під час якого здійснювали збір скарг та анамнестичних даних по персистуючим пост-COVID-19 симптомам з метою виявлення та деталізації постковідного синдрому. Частина опитаних пацієнтів з персистоючою респіраторною симптоматикою була викликана на огляд та обстежена шляхом анкетування, оцінки об'єктивного статусу, лабораторних методів дослідження, в тому числі визначення аутоімунних маркерів (антинуклеарні антитіла — ANA, аутоантитіла класу IgG проти Jo-1, вовчаковий антикоагулянт — BA), дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою та пульсоксиметрії. Також у всіх випадках виконували комп'ютерну томографію легень і ЕКГ, а у деяких пацієнтів за показаннями — ехокардіографію (ЕХОКГ) та фіброгастрозофагоскопію (ФЕГДС). Після обстеження в дослідження увійшла група пацієнтів ($n = 25$) з пост-COVID-19 інтерстиціальним захворюванням легень після перенесення тяжкої форми коронавірусної інфекції. У всіх випадках за допомогою КТ була встановлена інтерстиційна пневмонія з радіологічним патерном хронічної організуючої пневмонії («матове скло», консолідація, «halo»-патерн), радіологічним патерном фіброзоподібних змін (ретикуляція) та радіологічним патерном ЛФ (ретикуляція, стільниковість та/або тракційні бронхоектази). Всі пацієнти з постковідним ІЗЛ в гострому та затяжному періодах COVID-19 отримували протягом 3–6 місяців глюкокортикостероїдну (ГКС) терапію метилпреднизолоном 16 мг/добу з поступовою деескалацією дози до повної відміни. Крім того, частині пацієнтів ($n = 9$) з пост-COVID-19 ІЗЛ в затяжному періоді захворювання призначалася протягом 3-х місяців ПФТ препаратом нінтеданібом (Офев компанії «Берінгер Інгельхайм») по 300 мг/добу в режимі «of label».

Статистичний аналіз здійснювали у програмі SPSS Statistics 26 за допомогою біноміального тесту, асимптотичного Т-тесту для ймовірностей успіху в двох незалежних схемах випробувань Бернуллі та непараметричних критеріїв Колмогорова-Смірнова, U Манна-Уїтні та медіанного критерія.

Результати та обговорення

В ході проведеного телефонного візиту з пацієнтами ($n = 266$, серед яких жінок 58,8 % та чоловіків 41,2 %) було з'ясовано, що протягом року після виписки зі стаціонару померло 1,9 %, а повторно захворіло на легкий COVID-19 6,8 % пацієнтів. Жалоби на наявність задишки при незначному фізичному навантаженні або в спокої пред'являли 26,1 % опитаних (в тому числі в 35 % задишка була асоційована з пост-COVID-19 ІЗЛ), а хронічного кашлю — 13,1 % опитаних (в тому числі у 31,4 % кашель був асоційований з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та у 68,6 % з пост-COVID-19 ІЗЛ). Крім того, у значній кількості пацієнтів мали місце такі симптоми: слабкість — у 37,9 %, пітливість та субфебрильна температура тіла — у 1,1 %, болі в суглобах — у 21,8 % та у м'язах — у 6,4 %, алопеція — у 7,9 %, безсоння — у 23,3 %, головний біль та головокружіння — у 2,6 %,

погіршення пам'яті — у 1,5 %, аносія, дизосія та дисгевзія — у 3,0 %, тремор кінцівок та гикавка — у 2,6 %, погіршення зору та слуху — у 2,3 %. Вперше виявлені захворювання протягом року після COVID-19: ішемічна хвороба серця та інсульт в 3,8 %, артеріальна гіпертензія в 5,6 %, аритмія в 1,9 %, тромбофілія в 4,7 %, дебют системного захворювання сполучної тканини (СЗСТ) в 2,7 %, дебют алергії, в тому числі вперше виявлена бронхіальна астма та алергічний риніт, в 5,6 %, хронічне обструктивне захворювання легень в 0,75 %, онкологічна патологія в 1,5 %.

Після опитування та додаткового обстеження в когортне дослідження увійшла окрема група пацієнтів ($n = 25$), яким був виставлений діагноз пост-COVID-19 ІЗЛ. З'ясовано, що в 76 % ($n = 19$) пост-COVID-19 ІЗЛ було представлено як окрема хронічна респіраторна патологія у вигляді постковідного синдрому після перенесеного тяжкого COVID-19, в 16 % ($n=4$) пост-COVID-19 ІЗЛ – як дебют СЗСТ у вигляді персистуючої симптоматики постковідного синдрому, та у 8 % ($n = 2$) пост-COVID-19 ІЗЛ було проявом хронічного ІЗЛ, яке не було вчасно діагностовано до виникнення COVID-19. За допомогою КТ через рік після гострого перебігу COVID-19 у пацієнтів з пост-COVID-19 ІЗЛ був встановлений радіологічний патерн фіброзоподібних змін у 64 % ($n=16$) та у 36 % ($n = 9$) відмічено формування радіологічного патерну ЛФ, яке у чотирьох випадках асоціювалось з СЗСТ та у двох — з іншим хронічним ІЗЛ. Дані анамнезу свідчали проте, що 48 % пацієнтів з пост-COVID-19 ІЗЛ у гострому періоді тяжкої коронавірусної інфекції перебували на неінвазивній респіраторній підтримці СІРАР (НПП-СІРАР), яка значуще не вплинула на наявність радіологічного патерну ЛФ та на прогресування пост-COVID-19 ІЗЛ (за даними біноміального тесту на рівні значущості 5 %). Наявність радіологічного патерну фіброзоподібних змін відмічалась як у випадках використання НПП-СІРАР, так і без неї, тому з метою остаточного висновку про вплив респіраторної підтримки на перебіг цієї патології був використаний асимптоматичний Т-тест Бернуллі для порівняння ймовірностей успіху в двох незалежних схемах випробувань. Отримане спостережене значення критерію становило 0,55, натомість 5 % критичне значення розподілу Ст'юдента з $25-2=23$ ступенями вільності дорівнювало 2,07, що дало змогу зробити висновок про відсутність значущого зв'язку між НПП-СІРАР та наявністю радіологічного патерну фіброзоподібних змін при пост-COVID-19 ІЗЛ. Також в досліджуваній групі пацієнтів з пост-COVID-19 ІЗЛ не виявлено значущого зв'язку між наявністю радіологічного патерну ЛФ та статтю пацієнтів ($p = 1,000$ та $p = 0,146$ згідно біноміального критерію). Крім того, не встановлено значущої залежності між наявністю радіологічного патерну ЛФ та віком ($p = 0,881$ або $p = 0,885$). Враховуючи, суттєву роль аутоімунних порушень, які в 16 % випадків ($n = 4$) були проявом СЗСТ з ураженням легень (ANA+, Jo-1+), а в 36 % випадків ($n = 9$) — аутоімунного феномену у вигляді вторинного антифосфоліпідного синдрому (на основі двічі позитивного ВА), вивчений їх вплив на перебіг постковідного синдрому. При цьому встановлена від-

сутність значущої залежності радіологічного патерну ЛФ від аутоімунного процесу у пацієнтів з пост-COVID-19 ІЗЛ ($p = 0,146$ та $p = 1,000$ за біноміальним тестом на рівні значущості 5 %). Клінічне прогресування пост-COVID-19 ІЗЛ окрім радіологічних змін, виявлених при КТ дослідженні в динаміці, оцінювалось за допомогою опитування пацієнтів, показників ФЗД та тесту з 6-хв. ходю. У всіх випадках виявлені рестриктивні зміни при дослідженні ФЗД і зниження толерантності до фізичного навантаження з виникненням задишки, а також зменшення сатурації крові киснем різного ступеня. Розрахунок парних кореляцій між показниками ФЖЕЛ та прогресуванням хвороби, ФЖЕЛ та тестом з 6-хв. ходю, ОФВ1 та прогресуванням хвороби, ОФВ1 та тестом з 6-хв. ходю показав наявність значущих на рівні 5 % кореляцій середнього рівня. За допомогою тесту Колмогорова-Смірнова виявили, що показники ФЖЕЛ ($p = 0,200$) та ОФВ1 ($p = 0,200$), як і показник тесту з 6 хв. ходю розподілені за нормальним законом, тому для аналізу залежності даних показників та прогресування хвороби був використаний Т-тест для незалежних нормально розподілених вибірок, який показав, що прогресування хвороби та показники ФЖЕЛ та ОФВ1 є значуще взаємозалежними на рівні 5 %, натомість значущої залежності між тестом 6-хв.та прогресуванням хвороби не спостерігається. Виявлено, що при відсутності радіологічного патерну ЛФ ймовірність прогресування пост-COVID-19 ІЗЛ (вибіркова частка 0,13) значуще менша за ймовірність покращення клінічного перебігу пост-COVID-19 ІЗЛ (вибіркова частка 0,87).

Всі пацієнти з пост-COVID-19 ІЗЛ в гострому та в затяжному періодах коронавірусної інфекції протягом 3-х місяців отримували ГКС терапію, а у 36 % з них ($n = 9$) в затяжному періоді захворювання протягом 3-х місяців проводили ПФТ. Встановлено, що лікування Нінтеданібом не здійснило значущого впливу на радіологічний патерн ЛФ та прогресування пост-COVID-19. Не виявлена достовірна позитивна динаміка показника насичення крові киснем після тесту з 6 хв. ходю за допомогою непараметричного критерію U Манна-Уїтні та медіанного критерію, а також зменшення задишки після тесту з 6 хв. ходю ($p = 0,451$ або $p = 0,422$).

Висновок

Персистуючі респіраторні прояви у вигляді задишки (26,1 %) та хронічного кашлю (13,1 %) є одними з основних симптомів постковідного синдрому, який в 9,4 % проявляється як пост-COVID-19 ІЗЛ. В 76 % пост-COVID-19 ІЗЛ виступає як окрема хронічна респіраторна патологія після перенесеного тяжкого COVID-19, проте в 16 % є дебютом СЗСТ після COVID-19, та в 8 % є проявом інших хронічних ІЗЛ, які не були вчасно діагностовані до виникнення коронавірусної інфекції. У пацієнтів з пост-COVID-19 ІЗЛ радіологічний патерн фіброзоподібних змін був відмічений в 64 %, а формування радіологічного патерну ЛФ, який пов'язаний з СЗСТ або іншим хронічним ІЗЛ — в 36 %. Виявлено, що застосування нінтеданібуму протягом 3-х місяців в затяжний перебіг тяжкого COVID-19 значуще не вплинуло на

радіологічний патерн ЛФ та клінічне прогресування пост-COVID-19 ІЗЛ. ПФТ при пост-COVID-19 ІЗЛ повинна носити лише персоналізований підхід з використанням схеми ПФТ більше 3 місяців при наявності клінічно зна-

чушого радіологічного патерну ЛФ у пацієнтів з пост-COVID-19 ІЗЛ, але це питання потребує додаткового вивчення на основі проведення нових клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.
2. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2020.
3. Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(10):CD015045.
4. Mehta KG, Patel T, Chavda PD, et al. Efficacy and safety of colchicine in COVID-19: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. 2021;7(3):e001746.
5. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):576–578.
6. So M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):97.
7. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2022.
8. Myall KJ, Martinovic JL, West A, et al. How COVID-19 interacts with interstitial lung disease. *Breathe*. 2022;18:210158. DOI: 10.1183/20734735.0158-2021.
9. 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.
10. McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;76:1242–1245.
11. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8:807–815.
12. Wilcox ME, Patsios D, Murphy G, et al. Radiologic outcomes at 5 years after severe ARDS. *Chest*. 2013;143:920–926.
13. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(2):L257–L265.
14. Fang Y, Zhou J, Ding X, et al. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: preliminary experience. *Am J Emerg Med*. 2020;38:2134–2138.
15. Churrua M, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical radiological characteristics. *World J Radiol*. 2021;13(10):327–343.
16. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, et al. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2014;23:40–54.
17. Kurland G, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
18. Hime NJ, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:1383–1392.
19. Tomassetti S, et al. Diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2017;26:170004.
20. Yakovenko O, Yakovenko T, Liuta O. Seasonal epidemiology and clinical manifestations of interstitial lung diseases (ILD) as an important criterion for differential diagnosis viral pneumonia with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with severe COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;58(Suppl65):PA2536. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2536.

REFERENCES

1. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.
2. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2020.
3. Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(10):CD015045.
4. Mehta KG, Patel T, Chavda PD, et al. Efficacy and safety of colchicine in COVID-19: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. 2021;7(3):e001746.
5. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):576–578.
6. So M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):97.
7. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2022.
8. Myall KJ, Martinovic JL, West A, et al. How COVID-19 interacts with interstitial lung disease. *Breathe*. 2022;18:210158. DOI: 10.1183/20734735.0158-2021.
9. 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.
10. McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;76:1242–1245.
11. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8:807–815.
12. Wilcox ME, Patsios D, Murphy G, et al. Radiologic outcomes at 5 years after severe ARDS. *Chest*. 2013;143:920–926.
13. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(2):L257–L265.
14. Fang Y, Zhou J, Ding X, et al. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: preliminary experience. *Am J Emerg Med*. 2020;38:2134–2138.
15. Churrua M, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical radiological characteristics. *World J Radiol*. 2021;13(10):327–343.
16. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, et al. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2014;23:40–54.
17. Kurland G, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
18. Hime NJ, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:1383–1392.
19. Tomassetti S, et al. Diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2017;26:170004.
20. Yakovenko O, Yakovenko T, Liuta O. Seasonal epidemiology and clinical manifestations of interstitial lung diseases (ILD) as an important criterion for differential diagnosis viral pneumonia with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with severe COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;58(Suppl65):PA2536. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2536.