



3048078163073943

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АВГАЙТІС СЕРГІЙ СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.24-002-06-036:616.98:578.834.1:614.254.3

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРЕДИКТОРИ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ
ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, В
ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів та текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ С.С. Авгайтис.

Науковий керівник – **Сідь Євген Володимирович**, кандидат медичних наук,
доцент

Запоріжжя – 2025



АНОТАЦІЯ

Авгайтис С.С. Предиктори тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я) – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню тактики ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці шляхом визначення клінічних, функціональних, візуалізаційних та лабораторних предикторів тяжкого та ускладненого перебігу на етапах лікування.

Для досягнення поставленої мети та розв'язання задач проведено відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з січня 2021 р. по лютий 2022 р. на базі амбулаторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмонію у віці від 46 до 65 років, з яких 177 мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію. Також у амбулаторних умовах обстежили контрольну групу 35 практично здорових осіб з метою визначення референтних значень біомаркерів.

На амбулаторному етапі лікування обстежених осіб після встановлення їх відповідності щодо критеріїв включення/виключення дослідження розподіляли на групи залежно від наявності COVID-19: основну групу склали 177 хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (медіана віку склала 58,0 (53,0; 62,0) років); у групу порівняння увійшли 79 пацієнтів з НГП без COVID-19 (медіана віку 59,0 (50,0; 63,0) років); у третю групи увійшли 35



практично здорових осіб (медіана віку склала 55,0 (48,0; 59,0) років. На госпітальний етап лікування було направлено 145 хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), з тяжким перебігом захворювання, з яких 2 пацієнтів відмовились від подальшої участі в дослідженні. Після рандомізації 71 хворому додатково до базисної терапії було призначено інфузії стандартного гепарину, 72 хворих отримували додатково до базисної терапії еноксапарин. Проводили оцінку досліджуваних показників при надходженні до стаціонару та на 3-тю і 14-ту добу після рандомізації. Період спостереження становив 30 діб, а кінцевою точкою дослідження була 30-денна виживаність.

Групи обстежених осіб були зіставні за віком. Величина індексу маси тіла (ІМТ) в групі НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 24,80 (23,51; 25,95) кг/м², надлишкову вагу мали 83 (46,89 %) пацієнти. У групі НГП без COVID-19 медіана величини ІМТ склала 24,97 (23,59; 27,25) кг/м², надлишкову вагу мали 39 (49,37 %) осіб. Величина ІМТ у групі практично здорових осіб становила - 23,81 (22,76; 24,30) кг/м². За ЧСС і ЧДР групи хворих були порівняні ($p > 0,05$), ці рівні достовірно перевищували відповідно значення 68,00 (66,00; 80,00) хв⁻¹ та 12,00 (12,00; 14,00) хв⁻¹ у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Під час обстеження визначали клінічні прояви у хворих на НГП. Клінічною особливістю пацієнтів з НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією порівняно з хворими на НГП без COVID-19 були більш часті скарги на аносмію: 35,59 % проти 2,53 %, та міалгію: 53,67 % проти 30,38 %, відповідно, ($p < 0,05$).

Проводили візуалізацію ураження легень хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за допомогою КТ. У першому квартилі було 105 (59,3 %) пацієнтів і 72 (40,7 %) хворих мали об'єм ураження легень за даними КТ від 26 % до 50 %.

Визначали маркери запальної відповіді. Рівень ВЧ-СРБ був достовірно більше на 27,5 % у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), ніж у хворих на НГП без COVID-19 - 17,20 (12,60;



19,70) мг/л проти 13,50 (9,70; 19,00) мг/л відповідно, ($p < 0,05$). Медіани даного показника достовірно вище в обох групах хворих проти значення 1,20 (0,70; 1,40) мг/л групи здорових осіб, ($p < 0,05$). Показник ІЛ-6 мав найвище значення в групі хворих на НГП з COVID-19 9,00 (7,78; 9,94) пг/мл і був достовірно вище на 9,5 % у порівнянні з групою хворих на НГП без COVID-19 - 8,22 (6,94; 9,27) пг/мл та у 3,8 раза у порівнянні зі значенням 2,40 (1,30; 3,10) пг/мл у практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 був вище на 22,7 % у групі хворих на НГП без COVID-19 8,22 (6,94; 9,27) пг/мл проти 2,40 (1,30; 3,10) пг/мл практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Порівнювали маркери запальної відповіді у залежності від перебігу захворювання (тяжкого або середньої тяжкості). Значення ВЧ-СРБ не мало достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від перебігу захворювання - 17,50 (13,20; 19,90) мг/л та 17,00 (12,60; 19,70) мг/л тяжкого перебігу та середньої тяжкості відповідно, ($p > 0,05$). Хоча медіана ІЛ-6 у підгрупі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19) з тяжким перебігом була на 4,5 % вище значення 8,74 (7,38; 9,87) мг/л у пацієнтів із перебігом середньої тяжкості, однак не досягала рівня статистичної значущості ($p > 0,05$).

За медіаною SpO_2 хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), розподілили на підгрупи з рівнем < 92 % та > 92 %. Рівень ІЛ-6 достовірно був більшим на 4,5 % у підгрупі $SpO_2 < 92$ % і склав 9,13 (8,19; 10,27) пг/мл проти значення 8,74 (7,38; 9,87) пг/мл підгрупи $SpO_2 > 92$ % ($p < 0,05$). У підгрупі тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, виявлені достовірні зворотні зв'язки між рівнями SpO_2 і ВЧ-СРБ ($r = -0,25$); SpO_2 і ІЛ-6 ($r = -0,49$); SpO_2 і співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,27$).

Рівень D-димеру мав найвище значення в групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), – 0,45 (0,26; 0,48) мг/л і достовірно був вищим на 32,4 % у порівнянні з групою хворих на НГП без



COVID-19 - 0,34 (0,25; 0,45) мг/л та у 2,5 рази у порівнянні зі значенням 0,18 (0,14; 0,29) мг/л у практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Медіана D-димеру 0,45 (0,33; 0,49) мг/л у підгрупі тяжкого перебігу захворювання була достовірно більше на 4,7 % значення 0,43 (0,23; 0,47) мг/л підгрупи перебігу середньої тяжкості НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), ($p < 0,05$). Також у підгрупі тяжкого перебігу захворювання були виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнями: ВЧ-СРБ і D-димеру ($r = +0,36$); ІЛ-6 і D-димеру ($r = +0,33$); співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 і D-димеру ($r = +0,34$).

З метою визначення предикторів стосовно передбачення розвитку тяжкого перебігу захворювання на амбулаторному етапі лікування проводили ROC-аналіз. Використовували два масиви даних: перший – хворі з перебігом захворювання середньої тяжкості ($n = 32$) і другий ($n = 70$) – хворі з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Визначено, що найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,92$, 95% ДІ 0,846-0,963) серед аналізованих показників мав ВЧ-СРБ і при точці розподілу 13,50 мг/л чутливість склала 85,71 % і специфічність 81,25 %. Найменшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,52$) серед аналізованих маркерів запальної відповіді щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мав ІЛ-10. Рівень ІЛ-6 при точці розподілу 7,49 пг/мл статистично значущо ($AUC = 0,65$) мав чутливість 80,00 % і специфічність 46,88 %.

За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу незалежними предикторам виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, були такі показники як: об'єм 20 % ураження легень за даними КТ з відношенням шансів 1,28 з 95 % ДІ (1,11-1,48) та рівень ВЧ-СРБ 13,50 мг/л з відношенням шансів 2,22 з 95 % ДІ (1,50-3,31).

На госпітальному етапі лікування методом адаптованої рандомізації пацієнтам з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, призначали додатково до базисного лікування гепарин або еноксапарин. Через 72 години лікування в стаціонарі рівень ІЛ-6 достовірно знизився в першій



підгрупі базисної терапії з гепарином на $\Delta_1\% = -12,93\%$. Тоді як у другій підгрупі базисної терапії з еноксапарином даний показник достовірно знизився на $\Delta_2\% = -4,75\%$. Значення ІЛ-6 через 72 години достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами - 8,01 (7,07; 9,00) пг/мл проти 8,72 (7,36; 9,55) пг/мл відповідно.

Через 14 діб лікування в стаціонарі зменшення рівня ІЛ-6 в обох підгрупах було достовірним і склало $\Delta_1\% = -49,76\%$ у першій підгрупі базисної терапії з гепарином і $\Delta_2\% = -40,70\%$ у другій підгрупі базисної терапії з еноксапарином. Статистично значущих відмінностей рівнів ІЛ-6 між підгрупами через 14 діб лікування не було. Тоді, як значення ВЧ-СРБ через 14 діб лікування мали достовірну розбіжність між першою підгрупою базисної терапії з гепарином та другою підгрупою базисної терапії з еноксапарином - 8,44 (6,58; 10,23) мг/л проти 9,25 (7,89; 13,80) мг/л відповідно.

Аналізовані динамічні зміни за $\Delta 3$ доби показників ІЛ-6, D-димеру за результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії були незалежними предикторами щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Рівень D-димеру за $\Delta 3$ доби мав відношення шансів 1,16 з 95 % ДІ (1,06-1,27), у показника ІЛ-6 за $\Delta 3$ доби значення відношення шансів склало 1,63, 95 % ДІ (1,21-2,21).

Наукова новизна одержаних результатів. Отримані нові наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі маркерів системного запалення (ВЧ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10) у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, на етапах лікування. Доведено, що на амбулаторному етапі у пацієнтів з НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією, рівні ВЧ-СРБ та ІЛ-6 значно вищі ніж серед хворих на НГП без COVID-19. З'ясовано зв'язки між рівнем ІЛ-6 та ВЧ-СРБ ($r = + 0,43$); співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ВЧ-СРБ ($r = + 0,35$); між рівнем ІЛ-10 та ІЛ-6 ($r = + 0,28$). Доповнено наукові дані, що при тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, виявляються достовірні зворотні зв'язки між рівнями SpO_2 і ВЧ-СРБ ($r = -0,25$); SpO_2 і ІЛ-6 ($r = -0,49$); SpO_2 і співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,27$). Також при тяжкому



перебігу захворювання виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнями: ВЧ-СРБ і D-димеру ($r = +0,36$); ІЛ-6 і D-димеру ($r = +0,33$); співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 і D-димеру ($r = +0,34$). Доповнено, що клінічною особливістю пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, були часті скарги на аносмію (35,59 %) та міалгію (53,67 %).

За результатами ROC-аналізу, доведена роль маркерів запалення як предикторів розвитку тяжкого перебігу НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією, а саме: для ВЧ-СРБ чутливість склала 85,71 % і специфічність 81,25 % при точці розподілу 13,50 мг/л ($AUC = 0,92$, 95% ДІ 0,846-0,963), з відношенням шансів 2,22 і 95 % ДІ ВШ 1,50-3,31 за результатами мультиваріантного регресійного аналізу.

Деталізовано вплив антикоагулянтів гепарину та еноксапарину у складі базисної терапії на показники коагулограми, маркери системної запальної відповіді, рівень D-димеру і прокальцитоніну у пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, на госпітальному етапі лікування. Уточнено, що під впливом базисної терапії із включенням гепарину спостерігається більш суттєве зниження рівня ІЛ-6 через 72 години лікування (12,93 % проти на 4,75 %) та рівня ВЧ-СРБ через 14 діб лікування (103,60 % проти 68,07 %), що свідчить про переваги гепарину над еноксапарином щодо корекції системної запальної відповіді у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, з тяжким перебігом захворювання.

За результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії динамічні зміни за Δ Здоби рівнів ІЛ-6, D-димеру є незалежними предикторами щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих у роботі даних аргументовано доцільність проведення на амбулаторному етапі комп'ютерної томографії у поєднанні із визначенням біомаркера запальної відповіді ВЧ-СРБ у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, з метою передбачення виникнення тяжкого перебігу захворювання. Запропоновано визначати рівні ІЛ-6, D-димеру як



незалежних предикторів ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, на госпітальному етапі. При виборі лікування пацієнтам з тяжким перебігом негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, рекомендовано враховувати рівень ІЛ-6 та при його значенні понад 9,12 пг/мл у складі базисної терапії призначати гепарин, який має перевагу над еноксапарином щодо корекції системної запальної відповіді у короткостроковій перспективі. Отримані результати наукової роботи впроваджено у клінічну практику закладів охорони здоров'я. Наукові дані дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах фтизіатрії і пульмонології; загальної практики - сімейної медицини, психіатрії та неврології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, із них 5 статей у фахових виданнях, із яких 2 статті у журналах, що входять до наукометричних баз Scopus/WOS, 6 публікації у вигляді тез, (8 робіт без співавторів).

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, коронавірусна хвороба, COVID-19, фактори ризику, імунно-запальні маркери, D-димер, коагулограма, С-реактивний білок, взаємозв'язок, лікування, антикоагулянтна терапія



ABSTRACT

Avgaitis S.S. Predictors of severe community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection in general clinical practice. – Qualifications scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 ‘Medicine’ (22 Health Care) - Zaporizhzhia State University of Medicine and Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

Zaporizhzhia State University of Medicine and Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

The dissertation work is dedicated to improvement the management tactics for patients with community-acquired pneumonia (CAP) associated with coronavirus infection in general clinical practice by identifying clinical, functional, imaging, and laboratory predictors of severe and complicated course during treatment stages.

To achieve the set goal and solve the tasks, an open, prospective, observational study was conducted. Between January 2021 and February 2022, at the outpatient clinic of the MNE «Kherson City Clinical Hospital named after Athanasius and Olga Tropin» of the Kherson City Council, 256 patients aged 46 to 65 years with CAP were examined. Among them, 177 had an association with SARS-CoV-2, and 79 individuals had negative test results for coronavirus infection. Additionally, a control group of 35 practically healthy individuals were examined in outpatient settings to determine reference values for biomarkers.

At the outpatient treatment stage, after confirming their compliance with the inclusion/exclusion criteria, the examined individuals were divided into groups based on the presence of COVID-19: the main group consisted of 177 patients with CAP associated with coronavirus infection (COVID-19) (median age 58.0 (53.0; 62.0) years); the comparison group included 79 patients with CAP without COVID-19 (median age 59.0 (50.0; 63.0) years); the third group comprised 35 practically healthy individuals (median age 55.0 (48.0; 59.0) years). 145 patients with severe COVID-19-associated CAP were referred for hospital treatment, of



whom 2 patients refused further participation in the study. After randomization, 71 patients received infusions of standard Heparin in addition to basic therapy, and 72 patients received Enoxaparin in addition to basic therapy. The studied parameters were assessed upon admission to the hospital and on the 3rd and 14th days after randomization. The observation period was 30 days, and the study endpoint was 30-day survival.

The groups of examined individuals were comparable in age. The Body Mass Index (BMI) in the COVID-19-associated CAP group was 24.80 (23.51; 25.95) kg/m², with 83 (46.89%) patients being overweight. In the non-COVID-19 CAP group, the median BMI was 24.97 (23.59; 27.25) kg/m², with 39 (49.37 %) individuals being overweight. The BMI in the group of practically healthy individuals was 23.81 (22.76; 24.30) kg/m². The patient groups were comparable in terms of Heart Rate (HR) and Respiratory Rate (RR) ($p > 0.05$); these levels significantly exceeded the values of 68.00 (66.00; 80.00) min⁻¹ and 12.00 (12.00; 14.00) min⁻¹ respectively in the group of practically healthy individuals ($p < 0.05$).

During the examination, clinical manifestations in patients with CAP were determined. A clinical feature of patients with COVID-19-associated CAP compared to those with non-COVID-19 CAP was more frequent complaints of anosmia: 35.59 % versus 2.53 %, and myalgia: 53.67 % versus 30.38 %, respectively ($p < 0.05$).

Imaging of lung lesions in patients with COVID-19-associated CAP were performed using CT scan. There were 105 (59.3 %) patients in the first quartile and 72 (40.7%) patients had a volume of lung involvement according to CT data ranging from 26 % to 50 %.

Markers of inflammatory response were determined. The level of hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) was significantly higher by 27.5 % in the group of patients with COVID-19-associated CAP than in patients with non-COVID-19 CAP - 17.20 (12.60; 19.70) mg/L versus 13.50 (9.70; 19.00) mg/L, respectively ($p < 0.05$). The medians of this indicator were significantly higher in



both patient groups compared to the value of 1.20 (0.70; 1.40) mg/L in the healthy individuals group ($p < 0,05$). The IL-6 level was highest in the group of CAP patients with COVID-19 at 9.00 (7.78; 9.94) pg/mL and was significantly higher by 9.5 % compared to the group of CAP patients without COVID-19 - 8.22 (6.94; 9.27) pg/mL, and 3.8 times higher compared to the value of 2.40 (1.30; 3.10) pg/mL in practically healthy individuals ($p < 0.05$). The IL-6 level was 22.7 % higher in the group of CAP patients without COVID-19 (8.22 (6.94; 9.27) pg/mL) compared to 2.40 (1.30; 3.10) pg/mL in practically healthy individuals ($p < 0.05$).

Inflammatory response markers were compared depending on the disease course (severe or moderate). The hs-CRP levels did not show a significant difference between subgroups of patients with COVID-19-associated CAP depending on the disease course - 17.50 (13.20; 19.90) mg/L for severe course and 17.00 (12.60; 19.70) mg/L for moderate course, respectively ($p > 0.05$). Although the median IL-6 (Interleukin-6) in the subgroup of patients with severe COVID-19-associated CAP was 4.5% higher than the value of 8.74 (7.38; 9.87) mg/L among patients with a moderate course, it did not reach the level of statistical significance ($p > 0.05$).

Based on the median SpO₂, patients with COVID-19-associated CAP were divided into subgroups with levels < 92 % and > 92 %. The IL-6 level was significantly higher by 4.5% in the SpO₂ $< 92\%$ subgroup, amounting to 9.13 (8.19; 10.27) pg/mL compared to the value of 8.74 (7.38; 9.87) pg/mL in the SpO₂ > 92 % subgroup ($p < 0.05$). Whereas, in the subgroup with severe course of COVID-19-associated CAP, significant inverse correlations were found between levels of: SpO₂ and hs-CRP ($r = -0.25$); SpO₂ and IL-6 ($r = -0.49$); SpO₂ and the IL-6/IL-10 ratio ($r = -0.27$).

The D-dimer level was highest in the group of patients with COVID-19-associated CAP – 0.45 (0.26; 0.48) mg/L and was significantly higher by 32.4 % compared to the group of patients with non-COVID-19 CAP - 0.34 (0.25; 0.45) mg/L, and 2.5 times higher compared to the value of 0.18 (0.14; 0.29) mg/L in practically healthy individuals ($p < 0.05$). The median D-dimer of 0.45 (0.33; 0.49) mg/L in the subgroup with a severe course of the disease was significantly



higher by 4.7% than the value of 0.43 (0.23; 0.47) mg/L in the subgroup with moderate severity of COVID-19-associated CAP ($p < 0.05$). Also, in the subgroup with a severe disease course, significant direct correlations were found between the levels of: hs-CRP and D-dimer ($r = +0.36$); IL-6 and D-dimer ($r = +0.33$); IL-6/IL-10 ratio and D-dimer ($r = +0.34$).

To identify predictors for forecasting the development of a severe disease course at the outpatient treatment stage, ROC analysis was performed. Two datasets were used: the first – patients with a moderate severity disease course ($n = 32$) and the second ($n = 70$) – those who developed a severe course of COVID-19-associated CAP.

It was determined that hs-CRP had the largest area under the ROC-curve (AUC = 0.92, 95% CI 0.846-0.963) among the analyzed indicators, and at a cut-off point of 13.50 mg/L, the sensitivity was 85.71% and specificity was 81.25%. The IL-10 had the smallest area under the ROC curve (AUC = 0.52) among the analyzed markers of inflammatory response for predicting the severe course of COVID-19-associated CAP. The IL-6 level at a cut-off point of 7.49 pg/mL was statistically significant (AUC = 0.65) with a sensitivity of 80.00 % and specificity of 46.88 %.

According to the results of multivariate logistic regression analysis, independent predictors for the onset of a severe course of COVID-19-associated CAP were indicators such as: 20 % volume of lung involvement according to CT data with an odds ratio of 1.28 (95% CI 1.11-1.48), and an hs-CRP level of 13.50 mg/L with an odds ratio of 2.22 (95% CI 1.50-3.31).

At the hospital treatment stage, using adaptive randomization, patients with severe COVID-19-associated CAP were prescribed Heparin or Enoxaparin in addition to basic treatment. After 72 hours of inpatient treatment, the IL-6 level significantly decreased in the first subgroup (basic therapy with heparin) by $\Delta 1\% = -12.93\%$. Whereas in the second subgroup (basic therapy with enoxaparin), this indicator significantly decreased by $\Delta 2\% = -4.75\%$. IL-6 values after 72 hours showed a significant difference between the first and second subgroups - 8.01 (7.07; 9.00) pg/mL versus 8.72 (7.36; 9.55) pg/mL, respectively.



After 14 days of inpatient treatment, the decrease in IL-6 levels in both subgroups was significant and amounted to $\Delta 1\% = -49.76\%$ in the first subgroup (basic therapy with heparin) and $\Delta 2\% = -40.70\%$ in the second subgroup (basic therapy with enoxaparin). There were no statistically significant differences in IL-6 levels between the subgroups after 14 days of treatment. However, hs-CRP values after 14 days of treatment showed a significant difference between the first subgroup (basic therapy with heparin) and the second subgroup (basic therapy with enoxaparin) - 8.44 (6.58; 10.23) mg/L versus 9.25 (7.89; 13.80) mg/L, respectively.

The analyzed dynamic changes over $\Delta 3$ days for indicators IL-6 and D-dimer, according to the results of the multivariate logistic regression model, were independent predictors for a complicated course of COVID-19-associated CAP. The D-dimer level over $\Delta 3$ days had an odds ratio of 1.16 (95% CI 1.06-1.27), while the IL-6 indicator over $\Delta 3$ days had an odds ratio of 1.63 (95% CI 1.21-2.21).

Scientific novelty of the obtained results. New scientific data were obtained regarding the role of systemic inflammation markers (hs-CRP, interleukin-6, interleukin-10) at the outpatient treatment stage in patients with CAP associated with coronavirus infection. It was proven that in patients with COVID-19-associated CAP, levels of hs-CRP and IL-6 are significantly higher than among patients with CAP without COVID-19. Correlations were identified between IL-6 levels and hs-CRP ($r = +0.43$); between the IL-6/IL-10 ratio and hs-CRP ($r = +0.35$); and between IL-10 and IL-6 levels ($r = +0.28$). Further scientific evidence indicated that in the severe course of COVID-19-associated CAP, significant inverse correlations are found between SpO₂ levels and hs-CRP ($r = -0.25$); SpO₂ and IL-6 ($r = -0.49$); and SpO₂ and the IL-6/IL-10 ratio ($r = -0.27$). Also, during a severe disease course, significant direct correlations were found between levels of: hs-CRP and D-dimer ($r = +0.36$); IL-6 and D-dimer ($r = +0.33$); IL-6/IL-10 ratio and D-dimer ($r = +0.34$). Additionally, it was observed that frequent complaints of anosmia (35.59%) and myalgia (53.67%) were a clinical characteristic of patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection.



The study, based on ROC analysis results, demonstrated the role of inflammatory markers as predictors of developing a severe course of COVID-19-associated CAP, namely: for hs-CRP, sensitivity was 85.71 % and specificity 81.25 % at a cut-off point of 13.50 mg/L (AUC = 0.92, 95% CI 0.846-0.963), and the risk of developing a severe course of community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection (COVID-19) increases with an odds ratio of 2.22 and a 95 % confidence interval of 1.50-3.31.

At the hospital treatment stage, the study of the influence of anticoagulants on coagulogram parameters, inflammatory response markers, D-dimer, and procalcitonin in patients with severe COVID-19-associated CAP was further developed. It was clarified that under the influence of combined therapy with heparin, the IL-6 level significantly decreased by 12.93% after 72 hours of treatment, whereas with combined therapy using enoxaparin, this indicator significantly decreased by only 4.75%. Basic therapy with an anticoagulant significantly reduced the levels of hs-CRP, IL-6, and the IL-6/IL-10 ratio after 14 days of treatment. The reduction in IL-6 levels was comparable in both treatment subgroups, whereas the hs-CRP level was significantly lower with combined therapy using heparin compared to enoxaparin. It was added that heparin has advantages over enoxaparin in correcting the inflammatory response in patients with severe COVID-19-associated CAP in the short term.

It was determined that dynamic changes over $\Delta 3$ days for indicators IL-6 and D-dimer, according to the results of the multivariate logistic regression model, were independent predictors for a complicated course of COVID-19-associated CAP. The D-dimer level over $\Delta 3$ days had an odds ratio of 1.16 (95% CI 1.06-1.27), while the IL-6 indicator over $\Delta 3$ days had an odds ratio of 1.63 (95% CI 1.21-2.21).

Practical significance of the obtained results. Based on the data obtained in this study, the feasibility of performing computed tomography (CT) combined with the determination of the inflammatory response biomarker hs-CRP at the outpatient stage is argued for in patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia, in order to predict the development of a severe disease course. It is



proposed to determine the levels of IL-6 and D-dimer as independent predictors of a complicated course of COVID-19-associated CAP at the hospital stage. When selecting treatment for patients with a severe course of COVID-19-associated community-acquired pneumonia, it is recommended to consider the IL-6 level, and if its value exceeds 9.12 pg/mL, to administer heparin as part of the basic therapy, as it has an advantage over enoxaparin in correcting the systemic inflammatory response in the short term. The results of the scientific work have been implemented into the clinical practice of healthcare institutions. The research data are used in the educational process at the departments of Phthisiology and Pulmonology; General Practice - Family Medicine, Psychiatry, and Neurology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Publication of research results. Based on the materials of the dissertation, 12 scientific papers were published, including 5 articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Ukraine (4 of which are in journals included in scientometric databases), 2 articles in an international journal included in the Scopus/WOS scientometric database, 6 publications in the form of abstracts (8 papers without co-authors).

Key words: community-acquired pneumonia, coronavirus disease, COVID-19, risk factors, immune-inflammatory markers, D-dimer, coagulogram, C-reactive protein, relationship, treatment, anticoagulant therapy



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Авгайтис С.С., Сідь Є.В. Активация імунзапальної відповіді у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з коронавірусною інфекцією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2024. №1. С. 4-9. DOI: 10.31718/2077-1096.24.1.4. (Сідь Є. В. – концепція та дизайн, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису; Авгайтис С.С. – збір та узагальнення даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису).

2. Avhaitis S.S. Predictors of severe community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. *Modern medical technology*. 2024. T.16, N4. С. 255–259. DOI: 10.14739/mmt.2024.4.301780.

3. Avhaitis S.S. Influence of anticoagulant therapy on immune and inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. *Pathologia*. 2024. Vol.21, N3. С. 238-43. DOI: 10.14739/2310-1237.2024.3.303643.

4. Avhaitis S.S. The impact of anticoagulants on coagulation parameters in the treatment of patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024. Vol.24, N3. С. 16–22. DOI: 31718/2077-1096.24.3.16.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

5. Avhaitis S.S. Peculiarities of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. Матеріали XI міжнародної науково-практичної конференції: «*Science and society: modern trends in a changing world*» (1-3 October 2024, Vienna, Austria). С. 34-40.

6. Avhaitis S.S. Levels of D-dimer and procalcitonin in patients with community-acquired pneumonia at the initial visit to a family doctor. Матеріали IX міжнародної науково-практичної конференції: «*Science and society: modern trends in a changing world*» (5-7 August 2024, Vienna, Austria). С. 29-34.

7. Avhaitis S.S. Dynamics of d-dimer level in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection under the influence of



treatment. Матеріали XII міжнародної науково-практичної конференції: «*Topical aspects of modern scientific research*» (8-10 August 2024, Tokyo, Japan). С. 21-26.

8. Avhaitis S.S. Predictors of adverse course of severe communityacquired pneumonia associated with coronavirus infection. Матеріали VIII міжнародної науково-практичної конференції: «*European congress of scientific achievements*» (12-14 August 2024, Barcelona, Spain). С. 21-26.

9. Avhaitis S.S. Dynamics of interleukin-6 in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection under the influence of treatment. Матеріалах XI міжнародної науково-практичної конференції: «*Innovative development of science, technology and education*» (1-3 August 2024, Vancouver, Canada). С. 40-44.

10. Авгайтис С.С. Роль D-Дімеру і прокальцитоніну у визначенні важкості перебігу COVID-19-асоційованої пневмонії. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених : «*Медична наука – 2024*» (5 грудня 2024, Полтава). С. 36-40.

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Avhaitis S.S., Sid E.V. The role of coronavirus infection in lung injury, which contributes to the occurrence of complicated course of community-acquired pneumonia. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024. Vol.28, N.3. P. 545–549. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3). (Авгайтис С.С. – збір та узагальнення даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису; Сідь Є. В. – концепція та дизайн, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису).

12. Сідь Є.В., Авгайтис С.С. Проблема стратифікації ризику важкого перебігу негоспітальної пневмонії коронавірусною інфекцією. The 8th International scientific and practical conference : «*Modern science: innovations and prospects*» (1-3 May 2022, Stockholm, Sweden). С. 101-103. (Сідь Є. В. – концепція та дизайн, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису; Авгайтис С.С. – збір та узагальнення даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису).



ЗМІСТ

	с.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	29
1.1 Сучасні відомості про розвиток та перебіг негоспітальної пневмонії.....	29
1.2 Роль коронавірусної інфекції в ураженні легень і виникненні ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії.....	34
1.3 Діагностичні можливості виявлення негоспітальної пневмонії в умовах первинного рівня медичної допомоги.....	42
1.4 Діагностичні особливості негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.....	48
1.5 Сучасне лікування хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією.....	54
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	63
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	63
2.2 Методи обстеження пацієнтів.....	76
2.3 Статистична обробка отриманих у роботі даних.....	82
РОЗДІЛ 3 МАРКЕРИ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ГІПЕРКОАГУЛЯЦІЇ, ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ІЗ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ПАЦІЄНТІВ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ.....	84
РОЗДІЛ 4 ПРЕДИКТОРИ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ.....	106



РОЗДІЛ 5 ПЕРЕБІГ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, НА ГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ.....	115
5.1 Динаміка досліджуваних лабораторних показників крові та системної запальної відповіді під впливом лікування.....	115
5.2 Предиктори ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією.....	132
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	141
ВИСНОВКИ.....	170
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	172
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	173
ДОДАТОК А.....	209
ДОДАТОК Б.....	217
ДОДАТОК В.....	219



3048078163028043

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЧТЧ	-	активований частковий тромбопластиновий час
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	-	відносний ризик
ВРІТ	-	відділення реанімації та інтенсивної терапії
ВЧ-СРБ	-	високочутливий С-реактивний білок
ГДН	-	гостра дихальна недостатність
ДАТ	-	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	-	довірчий інтервал
ІЛ	-	інтерлейкін
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІФА	-	імуноферментного аналізу
КІН	-	коронавірусна інфекція
КТ	-	комп'ютерна томографія
МНВ	-	міжнародне нормалізоване відношення
НГП	-	негоспітальна пневмонія
ПІ	-	протромбіновий індекс
ПЛР	-	полімеразна ланцюгова реакція
ПТЧ	-	протромбіновий час
САТ	-	сistolічний артеріальний тиск
С-РБ	-	С-реактивний білок
ФНП- α	-	фактор некрозу пухлини- α
ЧДР	-	частота дихальних рухів
ЧСС	-	частота серцевих скорочень
COVID-19	-	coronavirus disease 2019
OR	-	odds ratio, відношення шансів
ROC	-	receiver operating characteristic



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

У 2020 році світ охопила пандемія коронавірусної інфекції SARS-CoV-2, яку Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) офіційно об'явила надзвичайною ситуацією в області здоров'я суспільства міжнародного значення. Її початок пов'язують зі спалахом інфекції в Китаї у грудні 2019 року, після чого coronavirus disease 2019 (COVID-19) швидко розповсюдилася по всій планеті. Епідеміологічні дослідження довели, що коронавірусна інфекція має агресивний характер й асоційована з високою частотою ускладнень та госпіталізації до відділення реанімації та інтенсивної терапії. Летальність від COVID-19 точно не встановлена та за даними літератури коливається в проміжку 3-6 %, хоча деякі дослідники вважають, що насправді, цей показник значно вище [1, 2, 3, 4].

За даними різних авторів вхідними воротами для збудника інфекції є епітелій верхніх дихальних шляхів й епітеліюцити шлунка та кишківнику. Потрапляння SARS-CoV-2 в клітини-мішені, що мають рецептори ангіотензин-перетворюючого ферменту II типу, є початковим етапом зараження. При цьому головною та швидко досяжною ціллю збудника коронавірусної інфекції є альвеолярні клітини легень II типу, що і визначає розвиток пневмонії у більшості хворих. Інкубаційний період хвороби складає від 2 до 14 днів. Маніфестація захворювання у пацієнтів проявляється лихоманкою, загальною слабкістю, кашлем та задихою [5, 6, 7, 8].

У частки хворих на COVID-19, особливо за відсутності кваліфікованого, етіотропного та індивідуального лікування, може виникнути поліорганна недостатність, навіть у пацієнтів молодше 60 років без супутньої патології. Окрім цього, коронавірусна хвороба небезпечна тим, що призводить до декомпенсації супутніх хронічних захворювань пацієнта. У зв'язку з цим світова лікарська спільнота розробляє програми для оцінки факторів ризику тяжкого перебігу та летальних наслідків. При коронавірусній інфекції фактори



ризик розвитку тяжкого перебігу НГП на разі недостатньо вивчені [9, 10, 11, 12].

Пандемія COVID-19 підкреслила важливу роль вірусної пневмонії, яка часто проявляється як негоспітальна, та її потенціал може спричиняти ускладнені наслідки. Актуальним є розуміння особливостей перебігу пневмонії, викликаной вірусом SARS-CoV-2. Під час пандемії будь-який пацієнт із симптомами, що нагадують гостру респіраторну вірусну інфекцію, як то кашель чи лихоманка, повинен розглядатися як потенційний хворий на COVID-19 до отримання результатів діагностичних тестів. Це підкреслює центральну роль COVID-19 у сучасному контексті негоспітальної пневмонії [13, 14, 15, 16].

Розвиток НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, що характеризуються несприятливим прогнозом у вигляді прогресивного збільшення об'єму ураження легень, вимагає визначення предикторів ускладненого перебігу захворювання. Оскільки тяжка пневмонія може мати небезпечні для життя ускладнення, вкрай важливо мати ефективні шкали оцінки, які можуть відстежувати прогресування захворювання. Наразі у клінічній роботі сімейних лікарів використовуються шкали. Однією з таких шкал є CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, low Blood pressure), яка оцінює п'ять різних критеріїв, включно сплутаність свідомості, рівень сечовини, частоту дихання, артеріальний тиск та вік пацієнта. Іншою широко використовуваною шкалою оцінки є PSI (Pneumonia Severity Index), який поділяє пацієнтів на п'ять різних класів на основі їх клінічних даних, супутніх захворювань та життєво важливих показників. Однак зазначені шкали можуть не повною мірою визначати ризики для хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією [17, 18, 19, 20].

Високо чутливий С-реактивний білок (ВЧ-СРБ) може бути корисним біомаркером для прогнозування перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Кілька порівняльних досліджень продемонстрували, що в осіб, які не пережили COVID-19, спостерігалася тенденція до збільшення вмісту білків гострої фази, серед яких С-РБ, у той час, як у тих, хто вижив, спостерігалася



стабільна тенденція до його зниження. За даними G. Bonetti et al. С-РБ є незалежним предиктором несприятливого результату та незалежним дискримінатором тяжкості захворювання, що може вказувати на те, що його визначення може бути корисним для зазначеної категорії пацієнтів у клінічній практиці [21, 22, 23].

Рівень D-димеру підвищується зі збільшенням тяжкості перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Після спалаху пандемії COVID-19 цей біомаркер був ідентифікований як потенційно корисний щодо прогнозу перебігу захворювання. У роботі Y. Yao et al. D-димер, визначений у день обстеження, показав перспективність для прогнозування тяжкості перебігу захворювання. Проведений B. Gungor et al. систематичний огляд та метааналіз присвячений вивченню ролі D-димеру в прогнозуванні перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Результати цього дослідження показали, що підвищений рівень D-димеру пов'язаний з вищим ризиком тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією та смертністю у пацієнтів із COVID-19. Однак додаткове додавання D-димеру до шкал PSI та CURB-65 забезпечило лише незначне поліпшення прогностичних показників у пацієнтів із НГП, асоційованої з SARS-CoV-2 [24, 25, 26].

Тяжкий перебіг НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, несе високий ризик розвитку ускладнень. Розуміння факторів, які призводять до прогресування захворювання, є критично важливим для стратифікації ризику, раннього втручання та тактики ведення пацієнтів, що призведе до покращення результатів лікування. Навіть COVID-19 середнього ступеня тяжкості, що характеризується наявністю негоспітальної пневмонії, належить до групи ризику ускладненого перебігу. Це підкреслює необхідність виявлення предикторів прогресування захворювання від помірнього до тяжкого ступеня, що дозволить своєчасно скерувати хворих на госпітальний етап лікування [27, 28, 29, 30]. Існуючі шкали оцінки ризику НГП, такі як CURB-65 та PSI, можуть бути недостатньо точними для прогнозування перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. У зв'язку з цим, дослідження потенційних



біомаркерів, які можуть бути предикторами тяжкого та ускладненого перебігу захворювання, є перспективним напрямком наукових досліджень.

Таким чином, актуальним є вдосконалення стратифікації ризику та тактики ведення пацієнтів з НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією, на етапах лікування, що обґрунтовує доцільність обраного напрямку дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики-сімейної медицини, психіатрії та неврології ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії, викликаного коронавірусною інфекцією, в практиці лікаря загальної практики-сімейної медицини» (№ державної реєстрації 0122U000532, строки виконання 2022-2026 р.р.). У рамках зазначеної теми автором проведена оцінка пацієнтів за антропометричними показниками, стану пацієнтів за шкалами PSI, CURB-65, quickSOFA, визначені показники загального та біохімічного аналізів крові пацієнтів, маркери системної запальної відповіді, рівні прокальцитоніну та D-димеру на початку лікування та у динаміці, у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією.

Мета дослідження. Удосконалення тактики ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці шляхом визначення клінічних, функціональних, візуалізаційних та лабораторних предикторів тяжкого та ускладненого перебігу на етапах лікування.

Завдання дослідження:

1. Оцінити особливості клінічних симптомів та визначити частоту тяжкого перебігу захворювання в пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, при зверненні за медичною допомогою на амбулаторному етапі лікування.



2. Проаналізувати рівні біомаркерів (високочутливого С-реактивного білку, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, D-димеру, прокальцитоніну) та їх взаємозв'язки з клініко-функціональними особливостями хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, при зверненні за медичною допомогою на амбулаторному етапі лікування.

3. Виділити предиктори тяжкого перебігу та обґрунтувати тактику ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, на амбулаторному етапі лікування.

4. Дослідити динаміку клініко-лабораторних показників під впливом базисної терапії з включенням гепарину у порівнянні з еноксапарином у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, на госпітальному етапі лікування.

5. Визначити предиктори ускладненого перебігу та запропонувати тактику ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, на госпітальному етапі лікування.

Об'єкт дослідження: негоспітальна пневмонія, асоційована з коронавірусною інфекцією (COVID-19).

Предмет дослідження: клінічні особливості, біомаркери системної запальної відповіді (високочутливий С-реактивний білок, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10), прокальцитонін, D-димер, сатурація кисню, об'єм ураження легень, етапи лікування, тяжкість перебігу, летальний наслідок, ускладнення у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією.

Методи дослідження: загальноклінічні (анамнестичний, оцінка загального стану, фізикальне обстеження пацієнтів) – з метою визначення особливостей клінічного перебігу негоспітальної пневмонії; інструментальні методи (SpO₂, КТ легень) – для визначення рівня гіпоксії, об'єму ураження легень у зазначеної категорії хворих; лабораторні методи – для дослідження показників загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін), біохімічних показників (АЛТ, АСТ), коагулограми, D-димеру, прокальцитоніну, ІЛ-6, ІЛ-10, співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та ВЧ-СРБ; математико-статистичні – для обробки



отриманих цифрових результатів дослідження, кореляційний аналіз, ROC-аналіз, регресійний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримані нові наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі маркерів системного запалення (ВЧ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10) у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, на етапах лікування. Доведено, що на амбулаторному етапі у пацієнтів з НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією, рівні ВЧ-СРБ та ІЛ-6 значно вищі ніж серед хворих на НГП без COVID-19. З'ясовано зв'язки між рівнем ІЛ-6 та ВЧ-СРБ ($r = +0,43$); співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ВЧ-СРБ ($r = +0,35$); між рівнем ІЛ-10 та ІЛ-6 ($r = +0,28$). Доповнено наукові дані, що при тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, виявляються достовірні зворотні зв'язки між рівнями SpO_2 і ВЧ-СРБ ($r = -0,25$); SpO_2 і ІЛ-6 ($r = -0,49$); SpO_2 і співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,27$). Також при тяжкому перебігу захворювання виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнями: ВЧ-СРБ і D-димеру ($r = +0,36$); ІЛ-6 і D-димеру ($r = +0,33$); співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 і D-димеру ($r = +0,34$).

За результатами ROC-аналізу, доведена роль маркерів запалення як предикторів розвитку тяжкого перебігу НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією, а саме: для ВЧ-СРБ чутливість склала 85,71 % і специфічність 81,25 % при точці розподілу 13,50 мг/л ($AUC = 0,92$, 95% ДІ 0,846-0,963), з відношенням шансів 2,22 і 95 % ДІ ВШ 1,50-3,31 за результатами мультиваріантного регресійного аналізу.

Деталізовано вплив антикоагулянтів гепарину та еноксапарину у складі базисної терапії на показники коагулограми, маркери системної запальної відповіді, рівень D-димеру і прокальцитоніну у пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, на госпітальному етапі лікування. Уточнено, що під впливом базисної терапії із включенням гепарину спостерігається більш суттєве зниження рівня ІЛ-6 через 72 години лікування (12,93 % проти на 4,75 %) та рівня ВЧ-СРБ через 14 діб лікування (103,60 % проти 68,07 %), що свідчить про переваги гепарину над еноксапарином щодо



корекції системної запальної відповіді у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, з тяжким перебігом захворювання.

За результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії динамічні зміни за Δ Здоби рівнів ІЛ-6, D-димеру є незалежними предикторами щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих у роботі даних аргументовано доцільність проведення на амбулаторному етапі комп'ютерної томографії у поєднанні із визначенням біомаркера запальної відповіді ВЧ-СРБ у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, з метою передбачення виникнення тяжкого перебігу захворювання. Запропоновано визначати рівні ІЛ-6, D-димеру як незалежних предикторів ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, на госпітальному етапі. При виборі лікування пацієнтам із тяжким перебігом негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, рекомендовано враховувати рівень ІЛ-6 та при його значенні понад 9,12 пг/мл у складі базисної терапії призначати гепарин, який має перевагу над еноксапарином щодо корекції системної запальної відповіді у короткостроковій перспективі.

Отримані результати наукової роботи впроваджено у клінічну практику закладів охорони здоров'я. КНП «Великоолександрівська лікарня» ВСР, КНП «Великоолександрівський ЦПМСД» ВСР, КНП «Високопільський ЦПМСД» ВСР, КНП «Апостолівський ЦПМСД», КНП «Дніпровський ЦПМСД 12» ДМР, КНП «Нововоронцовський ЦПМСД» НСР, КНП «ХМКЛ імені О.С. Лучанського», КНП «Широківський ЦПМСД», КНП «Клініка «Сімейний лікар» Широківської с/р, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №9» ЗМР. Наукові дані дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах фтизіатрії і пульмонології; загальної практики - сімейної медицини, психіатрії та неврології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно в умовах догоспітального та госпітального етапів проведено дослідження стану



системної геодинаміки, визначено стан пацієнтів за шкалами PSI, CURB-65, quickSOFA. При участі дисертанта були виконані загальне та біохімічне дослідження крові, імуноферментний аналіз з визначенням факторів активації системної запальної відповіді (ВЧ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10) у сироватці крові. Проведено статистичну обробку отриманих даних, узагальнено отримані результати, зроблено висновки та написано дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи і отримані результати дослідження висвітлені на XI Міжнародній науково-практичній конференції «Innovative development of science, technology and education» 1-3 August 2024; Vancouver, Canada; IX Міжнародній науково-практичній конференції «Science and society: modern trends in a changing world», 5-7 August 2024; Vienna, Austria; VIII Міжнародній науково-практичній конференції «European congress of scientific achievements» 12-14 August 2024; Barcelona, Spain; XI Міжнародній науково-практичній конференції «Science and society: modern trends in a changing world», 1-3 October 2024; Vienna, Austria; XII Міжнародній науково-практичній конференції «Topical aspects of modern scientific research» 8-10 August 2024; Tokyo, Japan. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2024» 5 грудня 2024; Полтава.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, із них 5 статей у фахових виданнях, із яких 2 статті у журналах, що входять до наукометричних баз Scopus/WOS, 6 публікації у вигляді тез (9 робіт без співавторів).

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 221 сторінці комп'ютерного тексту і складається зі вступу, 6 розділів (в тому числі огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 303 джерела, із них 29 кирилицею і 274 латиною та 10 додатків. Дисертація проілюстрована 47 таблицями та 13 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ АСОЦІЙОВАНОЇ З COVID-19

1.1 Сучасні відомості про розвиток та перебіг негоспітальної пневмонії

Першим дослідником, який знайшов бактерії у дихальних шляхах померлої від пневмонії людини, був Едвін Клебс, і це сталося ще у 1875 році. Сучасна медицина характеризується появою нових антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, але попри це пневмонія залишається найпоширенішим інфекційним захворюванням, загрозливим тяжкими ускладненнями і летальним результатом. Пневмонія знаходиться на першому місці серед усіх інфекційних захворювань і посідає шосте місце серед усіх причин смерті. Залежно від віку, статі та соціально-економічних умов захворюваність на НГП у середньому становить 10-12 %. Щорічно в США госпіталізується понад 1,5 мільйона хворих на НГП, що є найпоширенішою інфекційною причиною смерті [31, 32, 33].

За даними фахівців Великобританії захворюваність НГП в середньому становить 5-12 %. Дані показники поширюється на групу осіб молодого і середнього віку, проте ж в осіб похилого віку даний показник збільшується до 25-51 %. За даними ВООЗ в європейських країнах число пацієнтів з НГП перевищує 3000 000 осіб щорічно. Загальна річна захворюваність на НГП становить близько 1600/100 000 у США і 1100/100 000 в Європі. Хоча смертність, пов'язана з НГП, нижче 5 % серед амбулаторних пацієнтів, вона може досягати понад 10 % серед госпіталізованих пацієнтів [34, 35, 36].

Відомо, що пневмонія - це інфекційне ураження альвеол, яке супроводжується інфільтрацією паренхіми клітинами запалення, як відповідь на проникнення і проліферацію мікроорганізмів у стерильних відділах респіраторного тракту. Сучасна клінічна класифікація пневмонії виділяє,



залежно від умов виникнення, наступні клінічні форми: негоспітальну пневмонію; госпітальну (нозокоміальну) пневмонію, що виникає у пацієнта в стаціонарі через 48 годин після госпіталізації або в амбулаторних умовах протягом періоду інкубації після виписки зі стаціонару; аспіраційну пневмонію; пневмонії на тлі імунодефіциту [37, 38].

Негоспітальна пневмонія - це захворювання з гострим перебігом, що виникло у позалікарняних умовах та супроводжується такими симптомами, як кашель, підвищення температури тіла, виділення харкотиння, болем в грудній клітці, задишкою, і має рентгенологічні ознаки осередково- інфільтративних змін у легеневій тканині. Механізми розвитку пневмоній різноманітні й залежать як від етіології, так і від шляху потрапляння інфекції в легені. Виділяють наступні шляхи потрапляння мікроорганізмів в легені: мікроаспірація секрету з носа і ротоглотки; аспірація аерозолі, в якому містяться патогени; поширення мікроорганізмів потоком крові з позалегеневого вогнища інфекції [39, 40].

Інгаляція аерозолі, що містить збудник, менш частий шлях виникнення НГП. Основна роль при даному виді інфікування належить збудникам - *Legionella pneumophila* та *Chlamydomphila pneumoniae*. Слід зазначити, що частота виявлення цих збудників особливо залежить від віку пацієнтів і методів, що використовуються для діагностики [41, 42].

Основою патогенезу захворювання є мікроаспірація бактерій, що складають сапрофітну мікрофлору верхніх дихальних шляхів. Склад бактерій, що населяють ротоглотку, у пацієнтів може відрізнятися в залежності різних умов (фактори зовнішнього середовища, загальний стан здоров'я, наявність супутніх захворювань, попередня антимікробна терапія). Важливим є тривала персистенція бактерій в організмі людини. Забезпечується це механізмами персистенції мікроорганізмів, що полягають в інактивації/деградації факторів природної протиінфекційної резистентності [43, 44].

Є різні захисні системи, що запобігають потраплянню інфекції в легеневу тканину. Серед них можна вказати мукоциліарний кліренс, продукцію неспецифічних захисних субстанцій і імуноглобулінів (в основному



секреторного IgA, що виробляється плазматичними клітинами слизової оболонки), а також фагоцитоз. Ці захисні механізми також обмежують дію умовно патогенних мікроорганізмів. Виникнення інфекційного процесу стає можливим при порушенні цих механізмів, наприклад, респіраторними вірусами або тютюновим димом [45, 46].

При нормальному імунологічному статусі окремі мікроорганізми можуть перебувати у ротоглотці, проте нижні відділи дихальних шляхів залишаються не залученими в процес. Мікроаспірація секрету ротоглотки є фізіологічним процесом, який спостерігається у половини практично здорових осіб, і частіше виникає під час сну. Усуненню мікроорганізмів із нижніх відділів дихальних шляхів сприяють захисні механізми, а саме: кашльовий рефлекс і мукоциліарний кліренс, а також антибактеріальна активність альвеолярних макрофагів і секреторних імуноглобулінів [47, 48].

Рідкісним патогенетичним фактором вважається надходження в нижні дихальні шляхи масивної дози патогенних мікроорганізмів. Лише за умови попадання у нижні відділи дихальних шляхів мікроорганізмів у кількості, що перевищує захисні сили організму людини, а також при наявності високовірулентного збудника може виникнути пневмонія. Порушення секреції слизу і її видалення полегшує адгезію мікробів до епітеліальних клітин, що веде до пошкодження останніх і посилення адгезії. Таким чином, пневмонія це результат пошкодження захисних механізмів трахеобронхіального дерева, а також зниження резистентності організму [49, 50].

Серед великої кількості мікроорганізмів тільки ті з них, що мають високу вірулентність, можуть активувати запальний процес при потраплянні в нижні відділи легень. В останні роки кілька досліджень оцінювали мікробну етіологію НГП. За даними S. Jain et al. типовими бактеріальними збудниками, що викликають НГП, є: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Результати дослідження Т.Ю. Декун зі співавт. вказують на те, що основними збудниками НГП є *Haemophilus influenzae* та *H. parainfluenzae*, частота виявлення у зазначеному дослідженні яких склала відповідно 47,3 % та 33,3 % [51, 52].



Крім бактеріальної інфекції не варто забувати про роль вірусного збудника. У минулому коронавіруси людини вважались відносно нешкідливими респіраторними патогенами. Нині в умовах пандемії існує безліч статей, що висвітлюють високу вірулентність SARS-CoV-2. Наразі поширеність і високі показники смертності від ускладнень при НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, перебивають усі пневмонії, викликані іншими збудниками [53, 54].

Патогенетичні механізми, що лежать в основі виникнення та поширення вірусних респіраторних захворювань, досі вивчені не повністю. Відомо, що деякі віруси з тропністю до легеневої тканини, зокрема аденовіруси та SARS-коронавіруси, чинять прямий цитопатичний вплив, спричиняючи некроз епітеліальних клітин бронхів та альвеолоцитів. Інфікування дихальних шляхів вірусними патогенами ініціює синтез різноманітних прозапальних гуморальних медіаторів, серед яких гістамін, інтерлейкін-6 та інші фактори. Ці сполуки відіграють ключову роль у розвитку запального процесу в легенях та формуванні системної запальної реакції. Крім того, агресивні віруси можуть пригнічувати захисні системи респіраторного тракту, що створює передумови для розвитку вторинної бактеріальної інфекції [55, 56].

Слід зазначити, що визначення етіології НГП є важливим, але має певні проблеми, що підтверджується результатами низки досліджень. Своєчасна і точна діагностика пневмонії, а також призначення відповідного по чутливості антибіотика у ранні терміни захворювання значно знижує ризик виникнення ускладнень і покращує прогноз пацієнта з даним захворюванням. Однак найчастіше однозначно встановити збудника в етіології НГП не завжди вдається, на що суттєво впливає спосіб і техніка збору мокротиння, або в таких випадках, коли антибактеріальна терапія вже призначена емпіричним шляхом. Навіть при широких дослідженнях з використанням як культуральних методів, так і методів ампліфікації нуклеїнових кислот, етіологію зазвичай встановлюють приблизно у 50 % випадків [57, 58].

Поняття «атипова пневмонія» з'явилося на початку 20 століття і тісно пов'язане з описом класичної, типової, пневмококової пневмонії, якій її



протиставляли. Тривалий час термін «атипова пневмонія» використовувався для легеневої інфекції з клінічними та рентгенологічними характеристиками, що відрізняються від інфекції викликаной *Streptococcus pneumoniae*. Однак сучасні керівництва вже не використовують цей термін ani для патогенів, ani для захворювання [59, 60].

Лікування пацієнтів з НГП просунулося завдяки новій інформації про хворобу, застосуванню відповідних клінічних інструментів і рекомендації. Місце, де спостерігається пацієнт із НГП, має важливі наслідки для витрат на охорону здоров'я. Наразі найбільший економічний тягар витрат на лікування покладається саме на стаціонар. На стаціонарну допомогу при НГП найбільше вплинула розробка заснованих на доказах алгоритмів для лікування, які пропагують Центри медичної допомоги та послуг (Medicaid). Ці заходи призвели до значного покращення догляду за пацієнтами та результатів лікування. Однак лікування пацієнтів ускладнюється появою нових збудників і стійкістю до антибіотиків у поширених збудників [61, 62].

Етіологія пневмонії є визначальним фактором при виборі оптимальної терапії. Стосовно вірусних пневмоній, які часто не мають специфічних засобів етіотропного впливу, своєчасне визначення ступеня тяжкості перебігу захворювання стає критично важливим для профілактики ускладнень. До таких ускладнень належать порушення гемостазу, розвиток поліорганної дисфункції та інші патологічні стани [63, 64].

Значна кількість розпізнаних факторів ризику може вплинути на смертність при НГП. На несприятливий результат при НГП впливає, у першу чергу, вік, тяжкість перебігу захворювання, а також коморбідний фон пацієнта. Слід зазначити, що фактори, які можуть вплинути на смертність на початку захворювання, можуть відрізнитися від тих, що стають важливими пізніше. Відсоток летальності найменший в осіб молодого віку, тоді як у старших пацієнтів, при наявності супутніх захворювань (цукрового діабету ІХС, та ін.) даний показник підвищується і коливається від 11 % до 56 %. Важливим фактором ризику несприятливого результату також є пізнє звернення пацієнтів по медичну допомогу [65, 66].



Останнім часом НГП з тяжким перебігом була визначена, як особлива форма захворювання, що характеризується гострою дихальною недостатністю (ГДН) з ознаками органної дисфункції. Випадки НГП з тяжким перебігом характеризується швидким прогресуванням симптомів захворювання і супроводжується високою летальністю пацієнтів. Такі пацієнти потребують направлення на термінову госпіталізацію у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) [67, 68].

Наразі слід керуватися такою дефініцією: НГП з тяжким перебігом – це специфічна форма захворювання, що характеризується вираженим токсичним синдромом, змінами гемодинаміки, тяжкою дихальною недостатністю та/або ознаками сепсису, має несприятливий прогноз та потребує інтенсивного лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Пацієнти, у яких розвивається НГП з тяжким перебігом, асоціюються з високим клінічним навантаженням; тому для їх лікування необхідні глибокі знання. Загалом діагностика та лікування повинні базуватись на обґрунтованих сучасних рекомендаціях. Проте рівень смертності все ще неприйнятно високий, що вказує на необхідність чітких рекомендацій щодо виявлення пацієнтів, у яких може розвиватися тяжкий перебіг НГП [69, 70].

Таким чином, враховуючи дані аналізу літературних джерел вельми важливо проводити раннє виявлення НГП на амбулаторному етапі, оскільки захворювання у важкій формі має вкрай високу летальність. Амбулаторне лікування хворих на НГП економічно більш вигідне з точки зору витрат на охорону здоров'я, однак залишається проблема для лікарів загальної практики - передбачення розвитку тяжкого перебігу захворювання.

1.2 Роль коронавірусної інфекції в ураженні легень і виникненні ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії

Ідентифікація вірусу SARS-CoV, збудника гострого тяжкого респіраторного синдрому, відбулася у 2003 році. Наступний спалах, пов'язаний з високопатогенним коронавірусом, розпочався через дев'ять років – це був

Близькосхідний респіраторний синдром, викликаний MERS-CoV (виявлений у 2012 р.). MERS-CoV визнали одним із кількох відомих високопатогенних коронавірусів, поряд з SARS-CoV та іншими штамами, такими як HCoV-229e, HCoV-NL63, HCoV-OC43 [71, 72].

Наразі головною загрозою є вірус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2, тяжкий гострий респіраторний синдром, корона вірусу-2). Перший спалах цього респіраторного вірусу стався наприкінці 2019 року в китайському місті Ухань (Китайська народна республіка), далі він швидко поширився на Південно-Східну Азію, країни Європи та інші країни світу. Вже у березні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я офіційно оголосила про пандемію, і багато країн почали вводити суворі карантинні заходи [73, 74].

Станом на 30 червня 2020 року вірус поширився у 216 країнах світу, і в цілому було зареєстровано 10 185 374 і 503 862 підтверджених випадків захворювання і смертності відповідно. За даними ВООЗ у березні 2022 року дані показники зросли, тобто всього захворілих було 458 586 484, із них померло понад 6 мільйонів осіб. В умовах пандемії з COVID-19 зросли показники смертності при пневмонії [75, 76].

Респіраторні віруси належать до різних сімейств, і відрізняються вони тим, наскільки легко можуть поширюватися, і механізмом їх передачі. Розуміння різних шляхів передачі є критичним для оцінки ефективності нефармакологічних втручань у популяції. Базовими механізмами передачі SARS-CoV-2 є повітряно-крапельний і контактний-побутовий шляхи [77, 78].

На основі досліджень, проведених С. Huang et al., виявлено ключові клінічні прояви COVID-19. До найпоширеніших симптомів належать: підвищення температури тіла (зафіксовано у 98 % пацієнтів), кашель (спостерігався у 76 % випадків), болі у м'язах або підвищена втомлюваність (відзначалися у 44 % хворих). Рідше зустрічалися такі ознаки, як: відходження мокротиння (28 %), головний біль (11 %) та кровохаркання (5 %). У ході розвитку захворювання всі пацієнти, за якими спостерігали в рамках цього



дослідження, захворіли на пневмонію. З них 32 % потребували переведення до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Додатково, приблизно на восьмий день після госпіталізації, у 63 % інфікованих розвинулося зниження рівня лімфоцитів, а у 55 % - задишка. Серед ускладнень дослідники відзначили респіраторний дистрес-синдром (29 % випадків) та гостре пошкодження міокарда (12 %). Схожі результати отримала й група вчених під керівництвом D. Wang. Їхнє дослідження також показало, що найчастішими симптомами COVID-19 є: підвищення температури тіла (98,6 %), підвищена втомлюваність (69,6 %), сухий кашель (59,4 %). У цій групі пацієнтів 26,1 % були переведені до ВРІТ. Основною причиною для цього у 61,1 % випадків переведення став розвиток респіраторного дистрес-синдрому. Таким чином, обидва дослідження підкреслюють, що лихоманка, кашель та втома є основними клінічними ознаками COVID-19, а значна частина пацієнтів стикається з розвитком пневмонії та дихальної недостатності, що потребує інтенсивної терапії [79, 80].

Враховуючи, що симптоми, які спостерігаються у пацієнтів із пневмонією, що спричинена SARS-CoV-2, та іншими збудниками НГП схожі, дослідники Y.H. Jin et al. мали на меті оцінити, чи існують клінічні відмінності проявів захворювання. Таким чином, наступні клінічні ознаки були зафіксовані зі статистично достовірно більшою частотою у пацієнтів з пневмонією, що спричинена SARS-CoV-2: гіпертермія (56,58 % проти 30,43 %, відповідно), задишка (9,54 % проти 2,17 %, відповідно), суттєва втома (10,53% проти 3,62 %, відповідно) та безсимптомний перебіг (12,83 % проти 4,35 %, відповідно). У той же час значно рідше з НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією (COVID-19), перебіг був із відходженням харкотиння (3,29 % проти 38,41 %, відповідно) [81].

Вірус SARS-CoV-2 виявляє виражений тропізм до епітелію нижніх дихальних шляхів. Сучасна концепція патогенезу інфекції полягає в наступному: віріони проникають у дистальні відділи бронхіального дерева, зокрема в бронхіоли, де вони інфікують клітини-мішені – епітеліоцити бронхів та альвеолоцити. Цей процес опосередкований взаємодією вірусного S-протеїну



з рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АПФ-2, ACE2), що експресуються на поверхні зазначених клітин. Вважається, що зв'язування вірусу з АПФ2 та подальша інтерналізація рецептора призводять до дисрегуляції ренін-ангіотензинової системи. Зокрема, це може призводити до відносного надлишку ангіотензину II та посилення його ефектів через рецептори 1-го типу (AT1R), що сприяє розвитку запалення, підвищенню судинної проникності та іншим патологічним змінам, які сукупно призводять до гострого пошкодження легеневої паренхіми. На клітинному рівні під час активної вірусної реплікації спостерігається індукція аутофагії. Одночасно відбувається порушення міжклітинних з'єднань та ослаблення адгезії епітеліоцитів до базальної мембрани. Наслідком цих процесів є десквамация інфікованих клітин, що веде до порушення цілісності епітеліального бар'єру та подальшого прогресування патологічного процесу в легенях [82, 83].

Під час розтину трупів пацієнтів, хто помер від COVID-19, виявлено характерне важке ураження ендотелію, пов'язане з прямою вірусною дією, і це підтверджується руйнуванням клітинної мембрани. При гістологічному дослідженні легневих судин виявлені макротромбози та мікроангіопатії. В альвеолярних капілярах хворих на COVID-19 у дев'ять разів частіше спостерігався мікротромбоз, а ангіогенез у 2,7 рази частіше, ніж у пацієнтів, які від вірусу грипу [84].

Одним із факторів, що ускладнює перебіг захворювання, є здатність SARS-CoV-2 пригнічувати індукцію чутливих до вірусу інтерферонів I та III. Подальше розмноження вірусу призводить до зараження сусідніх клітин, а також ураження інших тканин і органів організму, що пов'язано з широким розподілом рецепторів ангіотензину II. Наприклад, окрім легенів, також можуть бути уражена серцево-судинна система [85, 86].

Відомо, що SARS-CoV-2 значно змінює гомеостаз, так хворі на COVID-19 з дихальною недостатністю, що спричинена гіпоксією, мають ознаки системного гіперзапалення, включаючи продукцію запальних цитокінів, таких як: інтерлейкін-1 (ІЛ), ІЛ-6, ІЛ-8 та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), а



також підвищення рівня гостро фазового запального білка - С-реактивного білоку (С-РБ). Дихальна недостатність, спричинена пошкодженням альвеолярних клітин 2-го типу, в поєднанні з вивільненням запальних цитокінів, синтезом фібрину фібробластами та утворенням гіалуронових мембран у легеневій тканині, вважаються основними патологічними механізмами, що призводять до тяжких порушень вісцеральної функції. За даними D.M. Del Valle зі співавторами, сироваткові рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α на момент госпіталізації є незалежними предикторами виживаності в цій групі пацієнтів [87, 88].

У пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, також відбуваються значні зміни в системі згортання крові. Це призводить до помітного підвищення рівня D-димеру, швидкого прогресування коагулопатії та утворення мікротромбів. Результати досліджень свідчать про те, що підвищення значення D-димеру понад 1 мкг/мл допомагає клініцистам на ранній стадії виявити пацієнтів з поганим прогнозом. Інфікування альвеолярних клітин вірусом SARS-CoV-2 призводить до їх пошкодження та загибелі, що спричиняє деструкцію альвеолярного епітелію. Цей процес є характерним проявом ексудативної фази дифузного альвеолярного пошкодження, яке розвивається при COVID-19. Ключовою патогенетичною ланкою захворювання вважається виражений дисбаланс у системі гемостазу, що полягає в одночасній гіперактивації процесів згортання крові та пригніченні механізмів фібринолізу. Такий прокоагулянтний стан сприяє інтенсивному утворенню фібрину в альвеолярному просторі. У результаті формуються так звані гіалінові мембрани – щільні еозинофільні плівки, багаті на фібринові ексудати та клітинний детрит, що вистилають внутрішню поверхню альвеол. Хоча ці мембрани можуть певною мірою обмежувати подальший витік рідини в просвіт альвеол, їхня основна функція є патологічною: вони створюють значний бар'єр для дифузії газів, суттєво обмежуючи ефективність кисневого обміну в легенях [89, 90].

Також дисбаланс коагуляції та фібринолізу зумовлює утворення численних фібринових тромбів. Ці мікротромби переважно локалізуються в



дрібних артеріальних судинах мікроциркуляторного русла (діаметром менше 1 мм), особливо в легенях, і є характерною знахідкою у більшості пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Формування та частковий лізис цих фібринових згустків неминуче призводять до накопичення продуктів деградації фібрину в кровотоці. Саме тому у пацієнтів із поширеним мікротромбозом реєструється підвищений рівень D-димеру в плазмі крові, а високі його значення також пов'язані зі смертю хворих на COVID-19 [91, 92].

Низький рівень тромбоцитів асоціюється з тяжким перебігом COVID-19, можливо, через виснаження тромбоцитів для згортання крові; когортне дослідження С. Т. Rentsch та ін. показало, що ранній початок профілактичної антикоагулянтної терапії може запобігти тяжкому перебігу захворювання та смерті пацієнтів, госпіталізованих з приводу COVID-19, це вказує на те, що стан коагуляція відіграє чималу роль [93, 94].

У пацієнтів з COVID-19 спостерігається посилене тромбоутворення, механізм якого нагадує імунотромбоз. Цей процес характеризується взаємодією імунної та коагуляційної систем з метою стримування та елімінації патогенів. Ключову роль відіграють активовані нейтрофіли та моноцити, які, взаємодіючи з тромбоцитами та компонентами коагуляційного каскаду, ініціюють формування внутрішньосудинних тромбів у судинах різного калібру. Мікротромботичні ускладнення розглядаються як потенційний чинник розвитку поліорганної дисфункції [95, 96].

Порушення цілісності ендотеліального та епітеліального бар'єрів, спричинене факторами, такими як: гіпоксія, прозапальні цитокіни, хемокіни та молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням (DAMPs), веде до розладів міжклітинної комунікації. Ці стимули викликають ендотеліальну активацію, яка може прогресувати до загибелі ендотеліоцитів, що є характерним для COVID-19. Пошкодження ендотелію призводить до експозиції тканинного фактора, який у фізіологічних умовах локалізований внутрішньоклітинно або в субендотеліальному просторі. Взаємодія тканинного фактора з циркулюючими факторами згортання запускає зовнішній шлях коагуляції, кінцевим



результатом якого є конверсія фібриногену у фібрин – основний білковий компонент тромбів та гіалінових мембран [97, 98].

Проблемним чинником при COVID-19 є широке розповсюдження вірусної інфекції в легенях, що спричиняє більш дифузне запалення із залученням легеневої судинної системи. Хоча SARS-CoV-2 викликає гостре ушкодження легень, хворобу слід розглядати як системне захворювання, оскільки залучається ендотелій судин. Негоспітальна пневмонія, асоційована з COVID-19, характеризується інфільтрацією легень макрофагами, що спричиняє поширене ураження альвеол [99, 100].

Широке розповсюдження інфекції зумовлене специфічним тропізмом SARS-CoV-2 до ангіотензин перетворюючого ферменту-2 (клітинний рецептор для SARS-CoV-2, що експресується клітинами легень 2 типу, які анатомічно близькі до легневих судин і були описані як зазвичай гіперпластичні у зразках пацієнтів з COVID-19). Вважається, що така гіперплазія ендотеліальних клітин є наслідком легеневої ішемії внаслідок стазу в дрібних судинах, спричиненого запальними клітинами (тобто імунотромбозу) або тромбозу великих судин [101, 102].

Ендотеліальна дисфункція є важливою патофізіологічною подією при інфекціях вірусами, які можуть безпосередньо інфікувати ендотеліальні клітини. SARS-CoV-2 безпосередньо інфікує ендотеліальні клітини судин і призводить до клітинного пошкодження та апоптозу, таким чином знижуючи антитромботичну активність нормального ендотелію. Пошкодження альвеол, набряк стінки судин, гіалінові тромби, мікрокрововиливи та дифузний тромбоз периферичних дрібних судин виявляються ключовими ознаками COVID-19, що сприяє дихальній недостатності [103, 104].

Ендотеліальні клітини легневих кровоносних судин можуть уражатися прозапальними цитокінами такими, як ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП-α при важкій формі COVID-19. У дослідженні G. Goshua et al. визначали низку маркерів пошкодження ендотеліальних клітин, серед яких були: фактор Віллебранда, Р-селектин (маркера активації ендотелію та тромбоцитів), тромбомодулін



(специфічний маркер активації ендотелію, який зазвичай виділяється під час пошкодження ендотеліальних клітин). Найвищі рівні розчинного Р-селектину спостерігалися у пацієнтів, які були госпіталізовані у ВРІТ, ніж у тих, хто не перебував у відділенні інтенсивної терапії, тоді як підвищення рівня тромбомодуліну було пов'язане з підвищеним ризиком смертності [105, 106].

З урахуванням важливої ролі ендотелію в регуляції гемостазу, фібринолізу та проникності стінки судин, ендотеліальна дисфункція в легневих мікросудинах діє як тригер для імуотромбозу, що призводить до коагулопатії, яка спостерігається у пацієнтів з COVID-19. Крім того, ендотеліальна дисфункція визнана фактором ризику мікросудинної дисфункції через зсув у бік вазоконстрикції, сприяючи ішемії, запаленню та стану прокоагуляції [107, 108].

Крім того, запальне середовище посилює активацію коагуляційного каскаду в легенях, індукуючи експресію активованого тканинного фактора в ендотеліальних клітинах, макрофагах та нейтрофілах. Запалення призводить до стану гіперкоагуляції, і в легневих мікросудинах виникає тромбоз. Нарешті, активація тромбоцитів у мікроциркуляторному руслі підвищена у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 і пов'язана з несприятливими наслідками. Усі ці фактори підтверджують гіпотезу, що ендотеліальна дисфункція та активація тромбоцитів є важливими ознаками COVID-19-асоційованої коагулопатії і можуть опосередковувати порушення, що призводять до тяжкого перебігу захворювання [109, 110].

Таким чином, більшість людей, інфікованих SARS-CoV-2, не хворіють тяжко, та інфекція, ймовірно, залишається обмеженою верхніми дихальними шляхами. Однак у деяких людей, інфікованих цим вірусом, може виникнути пневмонія і розвинутися тяжкий перебіг захворювання, з домінуванням імунопатології через інфекцію нижніх дихальних шляхів. Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, як правило, мають слабку або уповільнену імунну відповідь. Пошкодження альвеолярного епітелію може бути зумовлене як безпосереднім цитопатичним ефектом вірусної інфекції клітин, так і



опосередковано, внаслідок локальної запальної відповіді. Процеси запалення та коагуляції створюють позитивний зворотний зв'язок, що призводить до посилення профібротичних змін у легеневій тканині. Неконтрольований перебіг запального процесу зрештою призводить до тяжкої імунопатології, яка є характерною ознакою ускладненого перебігу COVID-19.

1.3 Діагностичні можливості виявлення негоспітальної пневмонії в умовах первинного рівня медичної допомоги

Різні типи пневмонії класифікуються за низкою ознак. Слід зазначити, що наразі пневмонії класифікуються залежно від умов, при яких виникло захворювання. Обґрунтованість такого підходу обумовлена різними причинами виникнення пневмоній і різними підходами до вибору терапії [111, 112].

Клінічна картина пневмонії добре вивчена і зазвичай складається з таких ознак, як кашлю, продукції мокротиння, підвищення температури до фебрильних і субфебрильних цифр. Зазвичай початок захворювання гострий, рідше поступовий. Іноді гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ) або трахеобронхіт передують розвитку пневмонії [113, 114].

До неспецифічних клінічних проявів відноситься загальноінтоксикаційний синдром, основними симптомами якого є загальна слабкість, адинамія, головний біль, міалгії, зниження апетиту, нудота, пітливість. Найчастіше даний синдром говорить про ступінь тяжкості захворювання і посилюється при появі у пацієнта ускладнень. У деяких хворих відзначаються гіпергідроз, дискомфорт і плевральний біль у грудній клітці, задишка. До більш рідкісних симптомів можна віднести слабкість, головний біль, м'язові болі, артралгії, синкопальні стани, нудоту, блювоту [115, 116].

Під час аускультативного обстеження при пневмонії, що характеризується ураженням долі легеневої тканини виявляються ознаки її консолідації – поява бронхіального дихання, вкорочення перкуторного звуку,



посилення голосового тремтіння. Крепітація є характерним феноменом, хоча найбільш часто при аускультатії виявляються локальні хрипи [117, 118].

Позалікарняні пневмонії можна умовно розділити на 3 групи. До 1 групи включені пневмонії, які не потребують госпіталізації. Це найчисленніша група хворих. Частка всіх хворих з такою пневмонією становить до 80%. Ці хворі мають пневмонію нетяжкого перебігу і можуть отримувати терапію в амбулаторних умовах. У цій групі є розділення на осіб без супутньої патології, і тих хворих, які мають супутню патологію. До 2 групи входять пневмонії, що вимагають госпіталізації хворих в стаціонар. У хворих є виражені клінічні симптоми і супутні хронічні захворювання. Проте, пневмонія має нетяжкий перебіг. До 3 групи відносять пневмонії, що вимагають госпіталізації хворих у ВРІТ. У таких пацієнтів діагностується позалікарняна пневмонія з тяжким перебігом. Летальність при цьому може становити до 40 % [119, 120].

Крім збору анамнезу та фізикального обстеження велику допомогу в діагностиці пневмонії надають інструментальні методи дослідження. Рентгенографія грудної клітини дозволяють виявити дольове ущільнення легенів у вигляді щільних гомогенних інфільтратів, двосторонні інтерстиціальні або ретикулонодулярні інфільтрати. Незалежно від виду збудника, частіше запальний процес зачіпає легені в нижніх відділах. При необхідності в складних випадках проводять комп'ютерну томографію грудної клітини, через те, що даний метод має більшу чутливість [121, 122].

Загальний аналіз крові є рутинним діагностичним тестом у хворих з пневмонією. Біохімічний аналіз крові з дослідженням таких показників, як сечовина, глюкоза, електроліти, маркери функції печінки, зазвичай виконується для оцінки тяжкості захворювання та виявлення супутньої патології. Хоча біохімічне дослідження крові не дає ніякої специфічності інформації, але якщо виявляються відхилення від нормальних значень, це може свідчити про порушення у кількох органах, що може мати певне клініко-прогностичне значення [123, 124].



Визначення газового складу артеріальної крові необхідно всім хворим з тяжкою пневмонією, що надійшли у ВРІТ. Ця процедура також рекомендована пацієнтам із супутніми захворюваннями легенів (ХОЗЛ, муковісцидоз), при зниженні рівня насичення крові киснем (SpO_2) за даними пульсоксиметрії менше ніж 92 %. Крім того, визначення SpO_2 , який можна легко виміряти за допомогою пульсоксиметра, є корисним для оцінки прогнозу пацієнтів із НГП [125, 126].

Етіологія НГП часто неоднозначна через обмежене виявлення збудника. Хоча відсутність мікробіологічного діагнозу погіршує точність лікування хворих на НГП, дотепер обговорюється діагностична значущість культурального методу дослідження мокротиння. У 30-65 % всіх випадків використання цих методів отримують негативні результати. Певні проблеми пов'язані й з тим, що у 10-30 % хворих на пневмонію відсутнє мокротиння і до 15-30 % хворих вже отримували антимікробні препарати до здачі мокротиння для аналізу [127, 128].

Методи визначення етіологічного фактора пневмоній за наявності антигенів в сироватці крові на початковій стадії захворювання можуть мати негативний результат. Нові діагностичні інструменти, засновані на панелях високомультіплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), забезпечують глибше розуміння можливих причин НГП. На додаток до найпоширеніших грампозитивних і грамнегативних бактерій, наявні панелі ПЛР можуть одночасно ідентифікувати декілька респіраторних вірусів [129, 130].

Місце, де спостерігається пацієнт із НГП, має важливі наслідки для витрат на лікування пацієнтів з НГП. Для визначення тактики ведення, діагностики та лікування пацієнта дуже важлива первинна оцінка тяжкості стану хворого на НГП. Якщо подивитися на сучасні підходи до ведення дорослих пацієнтів з цим захворюванням, то стає зрозумілим, що значне їх число може лікуватися амбулаторно. Тому особливе значення має визначення показань для госпіталізації. Існує цілий ряд клініко-лабораторних шкал, які



дозволяють прорахувати можливий ступінь тяжкості пневмонії та дати певний прогноз і рекомендації щодо вибору місця лікування [131, 132].

У світі найбільшого поширення набула шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), що вимагає визначення 20 клінічних і лабораторних параметрів, на підставі яких вираховується PSI (Pneumonia Severity Index, індекс тяжкості пневмонії). Виходячи з отриманого індексу прогнозується летальний ризик і даються рекомендації щодо вибору місця лікування. Однак для визначення PSI необхідно дослідження цілого ряду біохімічних параметрів, зокрема сечовину, натрій, глюкозу, гематокрит, pH артеріальної крові, що не завжди є доступним [133, 134].

В цей час найбільш прийнятним, з практичної точки зору, є визначення ступеня тяжкості НГП за шкалою CURB-65 (Confusion – порушення свідомості, Urea – азот сечовини >7 ммоль/л, Respiratory rate – частота дихальних рухів ≥ 30 /хв, low Blood pressure – низький артеріальний тиск, Age ≥ 65 – вік ≥ 65 років). За результатами розрахунку цієї шкали може вирішитися питання про місце лікування пацієнта - амбулаторно або, при наявності у пацієнта 2 балів і більше, у стаціонарі. Недоліком використання даної шкали є необхідність визначення сечовини крові, а це не завжди можна виконати в амбулаторних умовах. Щоб минути це шкала була спрощена до CRB-65. Вона не вимагає вимірювань рівня сечовини крові, але при цьому також дозволяє прогнозувати летальність і визначати показання до госпіталізації у ВРІТ [135, 136].

Існує також шкала оцінки пневмонії SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar chest radiography involvement, Albumin level, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, and arterial pH), її було створено для пошуку пацієнтів із пневмонією, які потребують інтенсивної респіраторної або вазопресорної підтримки у ВРІТ. За результатами своєї роботи група дослідників В. Ehsanpoor et al. зробила висновок, що оцінка SMART-COP має хороші результати для цієї популяції хворих з високою чутливістю та негативною прогностичною цінністю [137, 138].



Нарешті, оцінка qSOFA (quick sequential organ failure assessment, швидка послідовна оцінка органної недостатності) виявляє пацієнтів із сепсисом та прогнозує необхідність втручання у критичні стани. Представлена оцінка включає три критерії: змінений психічний статус, систолічний кров'яний тиск нижче 100 мм рт. ст. і частота дихання вище 22 вдихів у хвилину [139, 140].

За допомогою відповідних методів стратифікації ризиків, наприклад PSI, ми можемо оцінити ризик смертності пацієнтів. Тому стратифікація ризиків може допомогти сортувати пацієнтів за відповідним рівнем догляду, якого потребує пацієнт, і направляти до стаціонару тих, хто може мати вищий ризик смертності від НГП. У реальній клінічній практиці бувають випадки, коли пацієнти з низьким ризиком несприятливого результату госпіталізуються в стаціонар, тоді як лікування може надаватися в амбулаторних умовах. Супутні фактори ризику та причини смерті осіб з НГП варіюється залежно від часу, протягом якого оцінюється смертність. Тому шкали можуть мати обмеження в застосуванні для прогнозування клінічних результатів, в тому числі й потенційну недооцінку смертності, особливо у пацієнтів з низьким ризиком (наприклад, молодший вік, відсутність супутніх захворювань) [141, 142].

Кількісні значення шкал можуть грати тільки допоміжну роль при визначенні показань для госпіталізації в ВРІТ. Не варто забувати, що перераховані шкали є лише орієнтиром у виборі місця лікування. Це питання має вирішуватися лікарем індивідуально в кожному конкретному випадку, тому пропонуються нові шкали та індекси [143, 144].

Незважаючи на їх широке використання, шкали CURB-65 та PSI мають певні обмеження та недоліки при застосуванні щодо пацієнтів з COVID-19-асоційованою пневмонією. Існують сумніви щодо їх точності та надійності у прогнозуванні критичних наслідків, таких як внутрішньолікарняна смертність, навіть при звичайній негоспітальній пневмонії. Ці невизначеності можуть бути посилені унікальними патофізіологічними особливостями COVID-19 [145, 146].

Кілька досліджень припускають, що ці шкали можуть мати помірну точність у прогнозуванні смертності при COVID-19-асоційованій пневмонії та



можуть недооцінювати тяжкість захворювання у пацієнтів з низьким ризиком. Це може призвести до недостатньо агресивного лікування пацієнтів, які насправді мають вищий ризик несприятливого результату. Крім того, було показано, що PSI та CURB-65 є слабкими предикторами довгострокової смертності при загальній негоспітальній пневмонії, що викликає занепокоєння щодо їх здатності враховувати довгострокові наслідки або віддалені ускладнення COVID-19 [147, 148].

Шкала CURB-65, зокрема, має обмеження, такі як нездатність ідентифікувати осіб з низьким ризиком, які підходять для ранньої виписки. У контексті COVID-19, що характеризується швидким та непередбачуваним клінічним перебігом, це обмеження може бути особливо значущим. Деякі дослідження, що оцінювали CURB-65 та PSI при COVID-19, не враховували потенційні фактори ризику, такі як індекс маси тіла, рівні IL-6 або інші показники які, як відомо, пов'язані зі смертністю від COVID-19. Таким чином, ці шкали можуть не охоплювати всіх відповідних прогностичних факторів, специфічних для COVID-19 [149, 150].

Таким чином, оскільки тяжкий перебіг НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, може бути з небезпечними для життя пацієнтів ускладненнями, вкрай важливо визначити предиктори, які можуть прогнозувати прогресування захворювання. Шкали оцінки ризику CURB-65 та PSI відіграють вирішальну роль у веденні пацієнтів з НГП, допомагаючи клініцистам приймати обґрунтовані рішення щодо необхідності госпіталізації та інтенсивності лікування. Також, вони є одними з корисних інструментів, які забезпечує швидку оцінку стану пацієнтів з НГП. Однак виникає важливе питання щодо того, чи є ці традиційні шкали достатньо точними для прогнозування перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Орієнтуючись на сучасні можливості статистичних методів обробки даних, доцільно визначити предиктори, що здатні передбачати виникнення важкого та ускладненого перебігу захворювання.



1.4 Діагностичні особливості негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією

Подальше зростання захворюваності на COVID-19 та збільшення випадків НГП, асоційованою з даною інфекцією, привернуло увагу, як фахівців, що практикують, так і науковців до даної проблеми, оскільки це стало найбільшим медичним викликом через високий рівень контагіозності вірусу, захворюваності і смертності людей. Пандемія COVID-19 підкреслила важливу роль вірусної не госпітальної пневмонії та її потенціал спричиняти тяжкі наслідки. У цей період особливо актуальним стало розуміння особливостей перебігу пневмонії, викликаной вірусом SARS-CoV-2 [151, 152].

Інфекція вражає переважно дихальну систему, що призводить до інтерстиціальної пневмонії. Основні клінічні прояви включають гарячку, сухий кашель, задишку, слабкість та/або неспецифічні симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів. Група дослідників Y. Zhou et al. звернула увагу на деякі клінічні особливості пневмонії, що спричинена SARS-CoV-2, порівняно зі звичайною НГП. Вони дійшли висновку, що у пацієнтів з новою коронавірусною інфекцією відзначені вища температура тіла та більш виражені ознаки диспное [153, 154].

Під час процесу інфікування починається цикл реплікації SARS-CoV-2. Білок вірусу, також відомий як S-білок, зв'язується з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту-2 господаря, який експресується в альвеолярному епітелії. Ця фізіопатологія пояснює переважання респіраторних симптомів [155, 156].

Лабораторні дані інфікованих пацієнтів включають лімфопенію, підвищений рівень С-реактивного білка та підвищену швидкість осідання еритроцитів. У літературному огляді G. Lipri & M. Plebani показали, що основні зміни, які спостерігалися у пацієнтів з COVID-19, включали підвищення рівня лейкоцитів і нейтрофілів, показників АЛТ, АСТ, білірубину і



С-РБ, і знижувалась кількість лімфоцитів і концентрація сироваткового альбуміну [157, 158].

Генетичне секвенування SARS-CoV-2 дозволило швидко розробити діагностичні тести полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зворотної транскрипції у режимі реального часу на місці надання медичної допомоги, специфічні для COVID-19. Ідентифікація збудника вірусу шляхом виявлення нуклеїнової кислоти, як правило, за допомогою мазка, вважається золотим стандартом діагностики COVID-19. Однак слід враховувати, що можуть бути хибнонегативні результати через нерегулярний відбір зразків, помилку лабораторії, недостатню кількість вірусного матеріалу в зразку, неправильне виділення нуклеїнової кислоти з матеріалу. Тому методи променевої візуалізації можуть відігравати вирішальну роль у швидкому виявленні та ранній діагностиці пацієнтів із пневмонією асоційованою з COVID-19 [159, 160].

Пневмонії, яка викликана SARS-CoV-2, притаманна варіативність та динамічна зміна рентгенологічної картини. На початковому етапі інфекційного процесу найчастіше реєструється поодинокі вогнища у периферичних відділах легень на кшталт «матового скла». Одностороннє ураження легені у субплевральних відділах швидко переходить у неоднорідні тіні з ознаками ексудативного процесу, з'являється симптом «бруківки» з наступним двостороннім ураженням. Далі розвивається інфільтрація та ущільнення частки легень, аж до формування рентгенологічної картини фіброзу, що може ускладнювати диференціальну діагностику з пневмоніями, спричиненими іншими збудниками [161, 162].

За даними F. Song et al., вогнища на кшталт «матового скла» зустрічалися у 77 % пацієнтів з пневмонією, викlikаною SARS-CoV-2, у тому числі з ущільненням міжчасткових перетинок або сітчастим посиленням легеневого малюнка - у 59 % випадків, що частіше розвивалося на 5 день від початку симптомів. У переважної більшості (86 %) хворих на патологічний процес були залучені обидві легені, причому частіше уражалися задні та периферичні сегменти легень [163].



До нетипових рентгенологічних ознак можна віднести централобулярні осередки, каверни, однорідні міжлобулярні ущільнення, у тому числі з наявністю плеврального ексудату. Плевральний випіт і медіастинальна лімфаденопатія зустрічаються дуже рідко і свідчать швидше про пневмонію іншої етіології [164].

У хворих на пневмонію, асоційовану з новим коронавірусом, зазвичай на комп'ютерній томографії (КТ) грудної клітки виявляють двосторонні матові помутніння на периферії легень. На думку Н. Kim, роль радіологів включає не тільки раннє виявлення аномалії легень, але й припущення про тяжкість захворювання, потенційне прогресування гострого респіраторного дистрес-синдрому та можливу бактеріальну супутню інфекцію у госпіталізованих пацієнтів [165].

Найчастіше при інфікуванні SARS-CoV-2 КТ виявляє поодинокі осередки розміром до сантиметра з картиною «матового скла», що знаходяться поблизу бронхосудинних пучків. У цілому, найбільш типовими рентгенологічними проявами COVID-19 при аналізі комп'ютерних томограм є периферичні вогнища на кшталт «матового скла», що візуалізуються в обох легенях, у тому числі округлої форми, також ознакою пневмонії може бути симптом «ореолу». Менш характерні мультифокальні, дифузні прикореневі або односторонні вогнища на кшталт «матового скла» з відсутністю округлої форми, розташовані не на периферії легені [166, 167].

Попри безумовні переваги КТ, слід враховувати високе променеве навантаження на організм людини, яке виникає у разі частого проведення рентгенологічних досліджень, у зв'язку з чим дослідники рекомендують проведення низько дозованої КТ, поглинена та ефективна дози якої у 8,9 раза нижча, порівняно зі стандартною процедурою. При цьому якість знімків практично не страждає, що підтверджується вимірними коефіцієнтами перешкод (сигнал/шум - 0,47 та 0,78, відповідно) та контраст/шум (1,09 та 3,79, відповідно) [168, 169].



У цілому, диференціальна діагностика пневмоній, викликаних SARS-CoV-2, залишається складним завданням, попри розроблені ПЛР тести й наявні методи променевої діагностики. На початкових етапах пандемії при діагностиці пневмонії, обумовленої SARS-CoV-2, переважну увагу приділяли епідеміологічному анамнезу: наявність контакту з хворим на COVID-19, факт відвідування неблагополучних регіонів, що дозволяло полегшити постановку вірного діагнозу [170].

На сучасному етапі у зв'язку з повсюдним поширенням нової коронавірусної інфекції така етіологічна розшифровка пневмоній у певних випадках може спричинити труднощі, у тому числі й для досвідченого лікаря. У роботі С. Lin et al. продемонстровано, що у пацієнтів із лабораторно підтвердженим COVID-19, результати КТ можуть передувати клінічним симптомам [171].

За даними низки авторів, встановлено, що дослідження мазків із носоглотки не завжди є достатньо інформативними для своєчасного виявлення COVID-19 у пацієнтів із пневмоніями. Результати досліджень вказують на те, що найоптимальнішим видом біологічного матеріалу є мокротиння, а у разі її відсутності – бронхоальвеолярний лаваж. Однак дана процедура можлива лише в умовах стаціонару, у зв'язку з чим відбір мазків із носоглотки залишається актуальним [172, 173, 174].

Отримані дані дослідження С. Lin et al. показали значно більшу частку позитивних на SARS-CoV-2 проб мокротиння (76,9 %) порівняно з мазками з ротоглотки (44,2 %) у хворих з підозрою на пневмонію. Автори вважають, що мазки з носоглотки актуальні у разі масового огляду громадян на наявність SARS-CoV-2, тобто при обстеженні контактних осіб, у разі неможливості відділення мокротиння або її відсутності, у пацієнтів із вже розвиненою інфекцією [175].

У сучасній літературі зазначено, що є повідомлення про безсимптомну пневмонію серед пацієнтів з інфекцією COVID-19. Тобто частина пацієнтів може бути безсимптомною навіть із пневмонічними змінами в легенях.



Ідентифікація таких атипових пацієнтів є вкрай складним завданням. Також зрозуміло, що пацієнти з інфекцією COVID-19 можуть мати негативні рентгенограми грудної клітки або КТ, що також ускладнює діагностичний процес. Тож один із викликів в управлінні COVID-19 - це ідентифікація швидкого, доступного та надійного методу діагностики [176, 177].

Накопичені дані досліджень описують випадки перебігу пневмонії COVID-19 у пацієнтів, як із нормальною температурою тіла та відсутністю респіраторних симптомів, так і з наявністю типових ознак інфекційного захворювання в осіб з негативним ПЛР-аналізом мазків з ротоглотки, але з характерними змінами, виявленими під час проведення КТ. Причому згодом у деяких із цих пацієнтів SARS-CoV-2 виявлявся в мокротинні, у зв'язку з чим виникло питання оцінки чутливості методу ПЛР і КТ для діагностики пневмонії [178, 179].

У дослідженні С. Long et al. проводилось порівняння методів діагностики КТ та мазків з носо- та ротоглотки шляхом ПЛР у хворих з підозрою на пневмонію. Більша чутливість виявилась у КТ легень порівняно з другим методом 97,2 % проти 83,3 % відповідно. Автори роблять висновок, що ПЛР може дати початкові помилково негативні результати [180].

Аналогічні результати отримані у роботі Y. Fang et al., чутливість КТ грудної клітини була вищою ніж ПЛР (98% проти 71% відповідно; $P < 0,001$) щодо діагностики пневмонії. Серед причини низької ефективності виявлення вірусної нуклеїнової кислоти можуть бути: недосконалий розвиток технології ПЛР; різниця в частоті виявлення від різних виробників; низьке вірусне навантаження у респіраторному мазку на пацієнта з підозрою на пневмонію; некоректний клінічний відбір проб [181].

Дослідження Т. Ai et al. включало 1014 пацієнтів, у яких чутливість КТ грудної клітки для визначення COVID-19 становила 97 %. Дослідники роблять висновок, що КТ грудної клітини можна розглядати як основний інструмент поточного виявлення COVID-19 в епідемічних районах [182].



Хоча низка досліджень показала більшу чутливість та корисність КТ грудної клітки для діагностики COVID-19 у клінічній практиці, проте ПЛР залишається рекомендованим інструментом для виявлення SARS-CoV-2. Загалом дослідники підтвердили, що лабораторний тест методом ПЛР спільно з проведенням променевої діагностики є вкрай важливими інструментами для діагностики пневмонії, обумовленої COVID-19 [183, 184].

Симптоми та життєві ознаки не є специфічними для діагностики НГП, тому додатково у клінічній практиці використовують запальні біомаркери для диференціації інфекційних та неінфекційних респіраторних захворювань. Багато звітів оцінювали корисність біомаркерів запалення для діагностики НГП, але їх висновки суперечливі. З одного боку С-РБ і швидкість осідання еритроцитів, як загальні запальні біомаркери, не є специфічними, оскільки можуть бути збільшені при злоякісних захворюваннях та захворюваннях колагену. З іншого, М.Н. Ebell et al. за результатами свого метааналізу роблять висновок, що докази підтверджують С-РБ - це кращий біомаркер для діагностики НГП, враховуючи його точність, низьку вартість і доступність на місці надання медичної допомоги [185, 186].

Хоча загострена реакція імунної системи у хворих на COVID-19 провокує запальну реакцію під назвою «цитокіновий шторм», і рівні цитокінів таких, як ІЛ-6, так і ІЛ-10 продемонстрували значне підвищення в групі тяжкохворих порівняно з більш легкими випадками, їх застосування з діагностичною метою є сумнівним. Проте визначення рівнів запальних біомаркерів у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, може бути корисним з метою прогнозування тяжкого перебігу хвороби, а також оцінки ефективності лікування [187, 188].

Вважається, що формування спонтанного пневмомедіастиму, бульозної емфіземи та пневмотораксу є рідкісними ускладненнями пневмонії, викликаной COVID-19. Проте слід пам'ятати, що на амбулаторний прийом до сімейного лікаря можуть потрапити такі пацієнти. Оскільки результати досліджень



свідчать про високий ризик несприятливого результату захворювання у хворих, що мають зазначені ускладнення [189, 190].

Таким чином, діагностика НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), у деяких випадках може представляти складність у зв'язку з тим, що ПЛР, проведена для біологічного матеріалу, отриманого тільки з носо/ротоглотки, може дати помилково-негативний результат. Крім того, існує певний ризик і в неправильній інтерпретації рентгенологічної картини. У зв'язку з цим, поряд з обов'язковим епідеміологічним анамнезом, додаткове дослідження мокротиння на наявність SARSCoV-2 та точне трактування результатів променевої діагностики є необхідними умовами для підтвердження COVID-19. Також можна вважати, що додаткове визначення рівня запальних біомаркерів може бути корисним, оскільки дає змогу прогнозувати тяжкий перебіг хвороби.

1.5 Сучасне лікування хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією

У контексті пандемії COVID-19 тривають клінічні дослідження, спрямовані на оцінку ефективності різноманітних лікарських засобів та їх комбінованих режимів дозування, часто на основі спостережуваних клінічних проявів захворювання. Проте, на глобальному рівні відсутній єдиний, стандартизований та офіційно затверджений протокол лікування. В Україні терапевтичні підходи до ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією (НГП), етіологічно пов'язаною з SARS-CoV-2, регламентуються чинним клінічним протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України. Ключовим аспектом терапевтичної стратегії при НГП на тлі COVID-19 є проактивне застосування лікувальних заходів з метою запобігання розвитку життєво небезпечних ускладнень, таких як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), сепсис та септичний шок. Невід'ємною



складовою ведення таких пацієнтів є ретельний моніторинг клінічного стану для своєчасного виявлення ознак прогресування захворювання. Комплексна терапія пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, включає етіотропний (за наявності ефективних засобів), патогенетичний та симптоматичний компоненти. Обсяг терапевтичних втручань та рівень надання медичної допомоги визначаються ступенем тяжкості НГП, асоційованої з COVID-19 [191, 192].

При діагностиці НГП середнього ступеня тяжкості, асоційованої з COVID-19, для купірування фебрильного та больового синдромів застосовується симптоматична терапія, зокрема нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), такі як парацетамол або ібупрофен. Призначення антипіретиків зазвичай рекомендується при гіпертермії понад 38,0-38,5 °C. Однак, за умов низької толерантності до лихоманки, наявності супутнього головного болю чи вираженої тахікардії, їх застосування можливе і при субфебрильних показниках температури тіла. Слід враховувати, що застосування антипіретиків потенційно може пролонгувати період вірусної елімінації. Серед НПЗЗ, парацетамол розглядається як препарат з найбільш сприятливим профілем безпеки в даному клінічному контексті [193, 194].

Важливим компонентом підтримуючої терапії пацієнтів з COVID-19 є забезпечення адекватної гідратації. Рекомендований добовий об'єм рідини становить 1,5-2 літри, переважно шляхом пероральної регідратації, за відсутності протипоказань (наприклад, з боку серцево-судинної чи сечовидільної систем). Контроль адекватності гідратації може здійснюватися шляхом моніторингу показника гематокриту [195, 196].

Встановлено, що назальний епітелій є первинним локусом реплікації SARS-CoV-2, звідки інфекція поширюється на нижні дихальні шляхи, що корелює з високим вірусним навантаженням у цій ділянці. Терапія риніту, що супроводжується ринореєю, передбачає ступінчастий підхід: початкове застосування ізотонічних сольових розчинів для інтраназального введення. При недостатній ефективності призначаються назальні деконгестанти. У випадках



вираженої симптоматики або неефективності попередніх заходів можливе використання розчинів з антисептичними властивостями [197, 198].

Станом на поточний момент, не існує специфічних етіотропних лікарських засобів для терапії COVID-19, які б отримали офіційне схвалення від провідних регуляторних агенцій, таких як Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) та Управління з продовольства і медикаментів США (FDA). Водночас, розроблено національні клінічні протоколи, що включають певні препарати, які продемонстрували активність проти SARS-CoV-2 *in vitro* або в рамках досліджень з обмеженим клінічним досвідом. Важливо підкреслити, що переконливі докази ефективності будь-якого з цих терапевтичних агентів, отримані в результаті великомасштабних, рандомізованих, багатоцентрових клінічних випробувань, наразі відсутні [199, 200].

Застосування протівірусних препаратів від COVID-19 може успішно пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2 і запобігати прогресуванню захворювання до більш тяжкої форми. Такі протівірусні препарати, як: ремдесивір, фавіпіравір, пенцикловір, рибавірин, лопінавір були протестовані для лікування пацієнтів з COVID-19. Ці ліки призвели до позитивної реакції в деяких випадках, однак іноді також не дали результатів, що, ймовірно, залежало від фізіологічного стану пацієнта, режиму дозування та багатьох інших факторів. Однак вирішальну роль у цьому відношенні відіграє час протівірусного лікування. [201, 202].

Основна проблема протівірусної терапії полягає в тому, що ці препарати вимагають якнайшвидшого застосування після інфікування, оскільки впливають безпосередньо на реплікацію вірусу. Відстрочене застосування протівірусних засобів може призвести до неефективності такої терапії. У свою чергу, вагання щодо використання пероральних протівірусних препаратів вимагають чесного спілкування з пацієнтом і пояснення ризиків і переваг, пов'язаних із застосуванням препарату [203, 204].



Рибавірин є аналогом гуанозину, який перешкоджає реплікації РНК і ДНК вірусів. Мульти模альні противірусні властивості рибавіріну можуть обмежувати реплікацію вірусу, зменшуючи вірусне навантаження пацієнта, подальше патологічне пошкодження тканин і ризик передачі. Рибавірин може бути корисним для лікування коронавірусної інфекції через його інгібування РНК-вірусів широкого спектра дії. Однак одним із побічних ефектів рибавіріну є зниження концентрації гемоглобіну, що неприпустимо для пацієнтів із захворюваннями органів дихання, тому користь від призначення цього препарату при COVID-19 може бути сумнівною [205, 206].

Молнупіравір був розроблений в Університеті Еморі для лікування грипу як противірусний засіб широкого спектра дії. Цей пероральний капсульний препарат є проліком — нуклеозидом аналог β -D-N4-гідроксицитидину (NHC). Дослідження показали, що молнупіравір здатний вносити «помилки» в геномну РНК коронавірусів шляхом заміни нуклеотидів G на A і C на U під час реплікації. Збільшення частоти мутацій пов'язане з противірусною дією препарату. Починати лікування молнупіравіром рекомендується якнайшвидше після встановлення діагнозу COVID-19 та протягом 5 днів після появи симптомів. Необхідно зазначити, що існують кілька додаткових аспектів для цього препарату, таких як: оптимальна доза для введення та будь-які взаємодії з іншими препаратами, які використовуються для лікування інфекції COVID-19. У метааналізі M. Fatima et al., який оцінює ефективність і безпеку молнупіравіру у пацієнтів з COVID-19, показано, що цей препарат ефективний у зниженні ризику смертності серед негоспіталізованих пацієнтів на 88 % [207, 208].

До варіантів додаткової терапії належить призначення такого препарату, як фавіпіравір. Він має широкий спектр дії щодо РНК-вірусів, але не проти ДНК-вірусів. Фавіпіравір демонструє сприятливий профіль безпеки щодо загальних і серйозних побічних ефектів. У роботі H. Zhao et al. визначено, що фавіпіравір був безпечним і перевершував контроль у скороченні тривалості виділення вірусу в рецидиві РНК SARS-CoV-2 після виписки. Змістовний огляд S. Joshi et al. містить уявлення про роль фавіпіравіру в лікуванні, на основі



доказів інфекції COVID-19, з наголосом на переваги раннього початку противірусної терапії. Враховуючи схвалений статус фавіпіравіру, докази безпеки та ключові показники його ефективності, за даними досліджень/реєстрів, застосування його при COVID-19 видаються корисними для лікування хворих, особливо легкого та середнього ступеня тяжкості захворювання [209, 210].

Антибіотик застосовують лише у випадках, коли є лабораторне підтвердження коінфекції або обґрунтована підозра на бактеріальну інфекцію. При виборі протимікробної терапії на додаток до противірусних препаратів слід дотримуватися рекомендацій адаптованої клінічної настанови. Коли встановлено причину бактеріальної суперінфекції, слід призначати таргетну терапію на основі чутливості виявленого збудника до антибіотиків [211, 212].

Показанням до початку оксигенотерапії у пацієнтів з COVID-19 є зниження сатурації кисню (SpO_2) нижче 92%. Початкова стратегія передбачає застосування помірного потоку кисню (≤ 5 л/хв) з метою досягнення цільового SpO_2 96-98% у респондерів. Якщо пацієнт не відповідає на помірний потік кисню (через стандартні інтерфейси, як-от маска чи канюлі), необхідно збільшити потік до 10 л/хв. У цій клінічній ситуації задовільним цільовим показником може вважатися рівень $\text{SpO}_2 > 94\%$ [213, 214].

Тактика ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією (НГП), асоційованою з COVID-19, визначається тяжкістю перебігу. Пацієнтам із середньотяжким перебігом НГП показана госпіталізація до відділення терапевтичного профілю. Розвиток тяжкого перебігу захворювання є показанням для госпіталізації або переведення пацієнта до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Рішення щодо госпіталізації/переведення пацієнта до ВРІТ приймається за наявності щонайменше одного з нижченаведених критеріїв тяжкості стану: тахіпноє з частотою дихальних рухів (ЧДР) ≥ 30 за хвилину; гіпоксемія: сатурація кисню (SpO_2), визначена методом пульсоксиметрії, $\leq 92\%$ незважаючи на проведення оксигенотерапії з фракцією кисню у вдихуваній суміші (FiO_2) $\geq 0,3$; значне



порушення оксигенації: респіраторний індекс (співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 мм рт. ст.; швидке рентгенологічне прогресування: збільшення обсягу інфільтративних змін у легенях більше ніж на 25% протягом 24-48 годин; порушення свідомості (якісне або кількісне); Гемодинамічна нестабільність: систолічний артеріальний тиск (АТ) < 90 мм рт. ст., або діастолічний АТ < 60 мм рт. ст., або необхідність застосування вазопресорних препаратів для підтримання адекватного рівня АТ; олігурія: темп сечовиділення $< 0,5$ мл/кг/год; ознаки розвитку синдрому поліорганної недостатності [215, 216].

Наявні дані щодо ефективності системних кортикостероїдів при COVID-19 є неоднозначними. Наукові дослідження продемонстрували потенціал низьких доз дексаметазону (6 мг на добу per os або iv) щодо зниження смертності у хворих на тяжку форму COVID-19, однак подібний ефект відсутній у пацієнтів з легким перебігом. Водночас, попри значну роль імунних порушень у розвитку COVID-19-асоційованої НГП та інтерстиціального ураження легень, більшість клінічних настанов не рекомендують рутинне застосування кортикостероїдів у цих пацієнтів, навіть орієнтуючись на динаміку запальних маркерів. Проте у випадку, якщо пацієнт вже отримує терапію кортикостероїдами для контролю хронічного захворювання, відміна цих препаратів при виникненні COVID-19 не рекомендується [217, 218].

Враховуючи попередні результати щодо ремдесивіру, FDA дало дозвіл на екстрене його використання ще у 2020 році, щоб дозволити застосування для лікування дорослих і дітей, госпіталізованих із підозрою або лабораторно підтвердженим COVID-19. Проте враховуючи високу смертність, попри використання ремдесивіру, зрозуміло, що лікування лише противірусним препаратом не є ймовірно достатнім для всіх пацієнтів. Наразі розглядається призначення ремдесивіру для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії, тільки за клінічними показаннями [219, 220].

У пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за наявності показань призначають тоцилізумаб. Згідно з попередніми дослідженнями відомо, що ІЛ-6 секретується майже усіма



стромальними клітинами та клітинами імунної системи. За звичайних обставин його рівень в організмі дуже низький, проте він може швидко синтезуватися для посилення захисних функцій організму під час інфекції або травми. Тоцилізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, що зв'язує розчинні та мембранні рецептори ІЛ-6, внаслідок чого він надає прозапальну дію. Це може бути його потенційним механізмом для лікування «цитокінового шторму» при COVID-19 [221, 222].

На ранніх етапах пандемії лікарі та дослідники звернули увагу на тривожно високу частоту ускладнень у пацієнтів з НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією (COVID-19), особливо у тих, хто мав тяжкий перебіг захворювання. Це спостереження швидко підкреслило важливий зв'язок між вірусною інфекцією та прокоагулянтним станом. Раннє виявлення цього критичного ускладнення негайно спонукало до дослідження потенційних терапевтичних втручань, серед яких антикоагулянти, такі як гепарин та еноксапарин, стали головними кандидатами завдяки їхній доведеній ролі в лікуванні тромбоемболічних ускладнень [223, 224].

Тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії (НГП), асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), характеризується істотно підвищеним ризиком тромботичних ускладнень, зокрема синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому) та тромбоемболії. Наявні дані свідчать, що інтеграція антикоагулянтної терапії, особливо із застосуванням низькомолекулярних гепаринів (НМГ), у схему лікування пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 корелює з покращенням прогнозу захворювання. Рішення про ініціацію антикоагулянтної терапії може ґрунтуватися на сукупній оцінці лабораторних показників, що відображають стан системи гемостазу. Ключовими маркерами для розгляду є наявність тромбоцитопенії (виявленої у загальному аналізі крові) та зміни у коагулограмі, такі як підвищення концентрації D-димеру та/або подовження протромбінового часу. За відсутності абсолютних протипоказань, препаратами вибору для антикоагуляції у даній клінічній ситуації є низькомолекулярні гепарини [225, 226].



Ще на ранніх етапах пандемії COVID-19 з'явилася велика кількість обсерваційних досліджень, які припускали потенційний зв'язок між застосуванням антикоагулянтів, особливо гепаринів (як нефракціонованого гепарину, так і низькомолекулярного гепарину), та покращенням клінічних результатів у госпіталізованих пацієнтів. У цих дослідженнях повідомлялося про нижчі показники смертності та зниження ризику розвитку критичного стану в пацієнтів, які отримували антикоагулянтну терапію. Деякі з цих досліджень конкретно вказували на потенційну користь гепарину у зниженні ризику смертності серед хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Ці результати призвели до гіпотези про те, що антикоагуляція може бути важливим компонентом у лікуванні COVID-19, особливо у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання та високим ризиком тромбоемболічних ускладнень [227, 228].

Основною потенційною перевагою застосування гепарину та еноксапарину у пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), є запобігання серйозним та небезпечним для життя тромбоемболічним ускладненням, таким як тромбоемболія легеневої артерії. Клінічні випробування та метааналізи показали, що застосування цих антикоагулянтів, особливо в терапевтичних дозах у певних підгрупах пацієнтів, може ефективно знижувати частоту тромботичних подій, тим самим потенційно покращуючи результати лікування пацієнтів та знижуючи ризик смертності, пов'язаної з цими ускладненнями. Нові дослідження свідчать про те, що гепарин може мати додаткові фармакологічні властивості, окрім своєї антикоагулянтної дії, включаючи потенційні протизапальні та навіть прямі противірусні ефекти, які можуть бути корисними в контексті COVID-19. Якщо ці плейотропні (що мають множинні ефекти) властивості гепарину є клінічно значущими у пацієнтів з НГП, коронавірусною інфекцією (COVID-19), це надасть додаткове обґрунтування для його використання, окрім його основної ролі в запобіганні тромботичним ускладненням [229, 230].



Таким чином, оптимальна підтримуюча терапія у стаціонарі є вирішальною при тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Це включає кисневу терапію під контролем рівня насичення крові киснем (SpO_2) для досягнення цільових показників; противірусні препарати, такі як ремдесивір, допомагають боротися з інфекцією; кортикостероїди, такі як дексаметазон, можуть використовуватися для зменшення запалення і рекомендуються пацієнтам, які потребують додаткового кисню. При тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), існує підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень, і як гепарин, так і еноксапарин є важливими антикоагулянтами, які відіграють роль у лікуванні цих ускладнень. Терапевтична антикоагуляція гепарином або еноксапарином може бути корисною в певних підгрупах пацієнтів з НГП, коронавірусною інфекцією (COVID-19), особливо у тих, хто має високий ризик тромбозу, але потенційні переваги необхідно ретельно зважувати на ризик кровотечі.

Резюме

Безпрецедентна в історії людства проблема коронавірусної інфекції, викликаної вірусом SARS-CoV-2, призвела до виникнення величезної кількості фундаментальних питань стосовно патогенезу негоспітальної пневмонії. Зокрема залишається маловивченими питання взаємодії вірусу з імунною системою людини, гетерогенності захворювання та непередбачуваності виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), та можливих ускладнень захворювання для пацієнта. Актуальним є встановлення предикторів тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, на амбулаторному етапі та впровадження визначення певних маркерів у клінічну практику. Етіотропна та патогенетична терапія для пацієнтів з COVID-19 перебувають на стадії розробки. Тому на разі потрібний поглиблений аналіз ефективності вже наявних різних схем терапії. Профілактична антикоагуляція низькомолекулярним гепарином, таким як еноксапарин, загалом рекомендується для більшості госпіталізованих пацієнтів



3048078163063943

з COVID-19 для запобігання тромботичних ускладнень. Вибір між нефракціонованим гепарином та низькомолекулярним гепарином, таким як еноксапарин, часто є на користь останнього, у багатьох клінічних ситуаціях, через його більш передбачуваний фармакокінетичний профіль та простоту введення. Однак подальше дослідження потенційних протизапальних ефектів гепарину та клінічної значущості в контексті COVID-19 може надати додаткові відомості про його терапевтичну роль. Клінічна настанова постійно оновлюється і доповнюється препаратами, що схвалені для лікування хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), проте залишається актуальним визначення предикторів ускладненого перебігу захворювання, що робить необхідним продовження клінічних досліджень.



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Для досягнення поставленої мети та розв'язання задач проведено відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з січня 2021 р. по лютий 2022 р. на базі амбулаторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмонію у віці від 46 до 65 років, з яких 177 мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію. Також у амбулаторних умовах обстежили контрольну групу 35 практично здорових осіб з метою визначення референтних значень біомаркерів.

Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні». Усі досліджувані підлягали анамнестичному, загально клінічному, лабораторному та інструментальному обстеженню з метою верифікації діагнозу та визначення супутньої патології. Методи дослідження були обрані згідно з адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб», 2019 року та № 722 МОЗ України від 28.03.2020 року, з урахуванням рекомендацій Європейського респіраторного товариства (ERS, European Respiratory Society, 2022 р.). Дизайн дослідження був погоджений з локальною комісією з питань біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (протокол № 4 від 03.11.2021 р.) та відповідає вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з чинним законодавством України, правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.).

Критерії включення у дослідження:

- пацієнти чоловічої та жіночої статі від 46 до 65 років;



- виявлена негоспітальна пневмонія;
- інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження:

- вагітні жінки;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- гіпертонічна хвороба III стадії;
- наявність декомпенсованого цукрового діабету;
- вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця;
- хронічна серцева недостатність II Б - III стадії;
- онкологічні захворювання;
- алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів;
- відмова хворого від участі в дослідженні.

Розрахунок вибірки дослідження. На початку дослідження проводили розрахунок обсягу основної групи використовуючи формулу:

$$n = 15,4 \times p \times (1-p) / W^2, \quad (2.1)$$

де p – частота розвитку тяжкого перебігу захворювання, у популяції дорослого населення. W – ширина довірчого інтервалу.

За даними D.A. Berlin et al., було визначено, що у 14 % пацієнтів з COVID-19 хвороба протікає у тяжкій формі [231]. Для частоти тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, при рівні 14 %, з похибкою ± 5 % обсяг основної групи має складати 177 осіб, при потужності дослідження на рівні 90 %. Групу зіставлення склали 79 хворих на НГП без COVID-19. Вибірка хворих на НГП склала 256 пацієнтів при довірчому інтервалі 95 % і з α -похибкою 5 %. Додатково до загальної кількості осіб обстежили 35 практично здорових осіб.

Діагноз НГП верифікований на підставі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб», 2019 року. Виявляли COVID-19 згідно з наказом № 722 МОЗ України від 28.03.2020 р. у редакції наказу МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122. На рисунку 2.1. представлено дизайн проведеного дослідження.

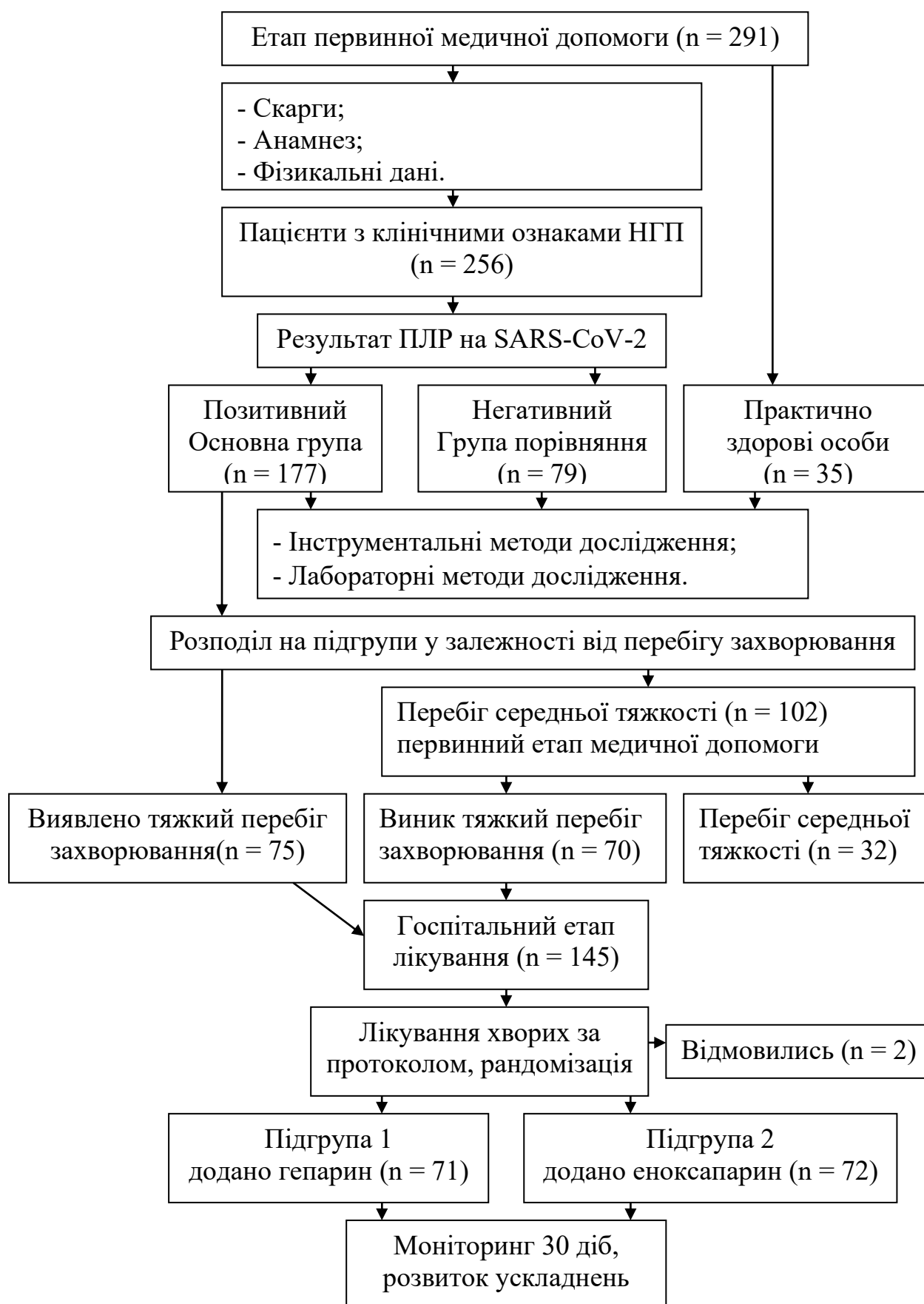


Рисунок 2.1 – Схема дизайну дослідження.



Розподіл обстежених осіб на групи. Обстежених осіб після встановлення їх відповідності щодо критеріїв включення/виключення дослідження розподіляли на групи залежно від наявності COVID-19:

- основну групу склали 177 хворих на НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, (медіана віку склала 58,0 (53,0; 62,0) років);
- у групу порівняння увійшли 79 пацієнтів з НГП без COVID-19 (медіана віку 59,0 (50,0; 63,0) років);
- у третю – 35 практично здорових осіб (медіана віку склала 55,0 (48,0; 59,0) років) з метою визначення референтних значень біомаркерів.

Для пацієнтів з клінічними ознаками НГП ($n = 256$) визначали частки за віковими групами: від 46 до 49 років, від 50 до 54 років, від 55 до 60 років, від 61 до 65 років. Для більшої наочності даних, що отримані у роботі, представлені на рисунку 2.2.

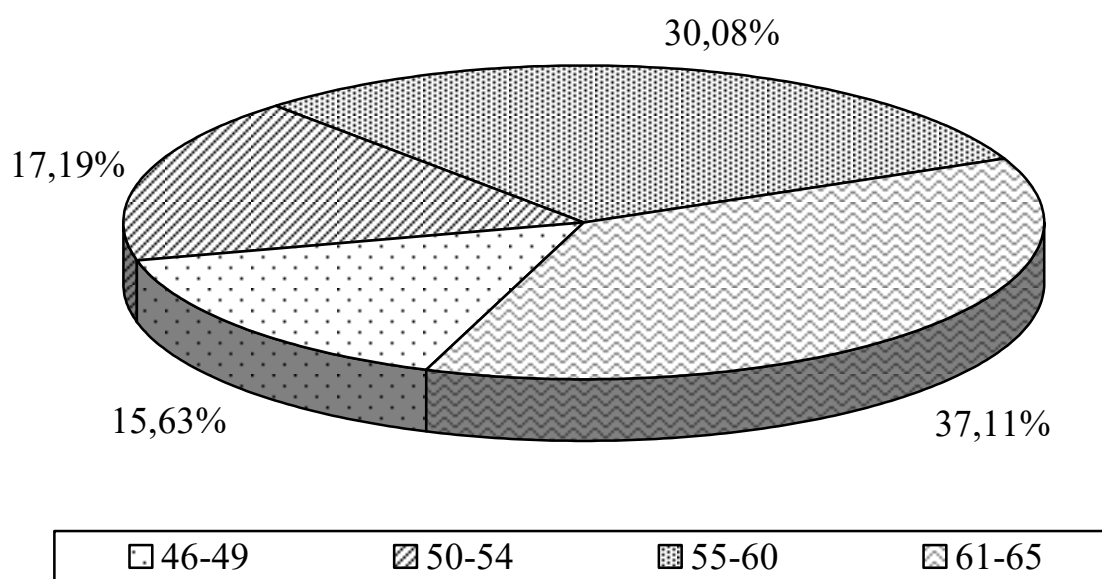


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих залежно від віку.

Найбільшою серед обстежених хворих була вікова група від 61 до 65 років - 95 осіб (37,11 %), потім група від 55 до 60 років - 77 пацієнтів (30,08 %), від 50 до 54 років - 44 пацієнти (17,19 %), у групі від 46 до 49 років - 40 пацієнтів (15,63 %). У дослідження залучили 139 чоловіків (47,77 %) та 152 жінки (52,23 %), отримані у роботі дані представлені на рисунку 2.3.

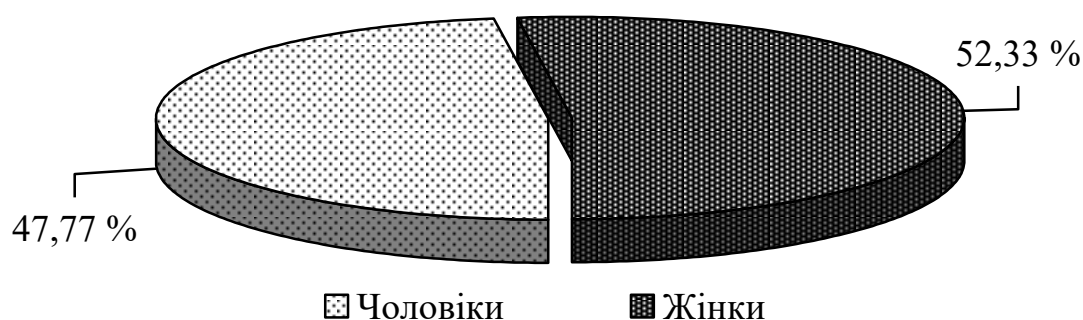


Рисунок 2.3 – Розподіл обстежених осіб залежно від статі.

У основній групі ($n = 177$) відсоток чоловіків склав 44,63 % ($n = 79$) та жінок – 55,37 % ($n = 98$) і був зіставним зі значенням 50,63 % (40 чоловіків) та 49,37 % (39 жінок) у групу порівняння ($n = 79$) ($p > 0,05$). У ході на початку дослідження при зборі анамнезу обстежених осіб визначали основні клінічні характеристики. Отримані дані представлені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика обстежених осіб (Me (Q25; Q75), $n = 291$)

Показник, одиниця вимірювання	НГП з COVID-19 ($n = 177$)	НГП без COVID-19 ($n = 79$)	Здорові особи ($n = 35$)
1	2	3	4
Вік пацієнтів, років	58,0 (53,0; 62,0)	59,0 (50,0; 63,0)	55,0 (48,0; 59,0)
p-рівень	$p = 0,12$		
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	24,80 (23,51; 25,95)	24,97 (23,59; 27,25)	23,81 (22,76; 24,30)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,26$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
Надлишкова вага, n (%)	83 (46,89 %)	39 (49,37 %)	-
p-рівень	$p = 0,71$		
ЧСС, хв^{-1}	94,00 (87,00; 105,00)	90,00 (80,00; 104,00)	68,00 (66,00; 80,00)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,30$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$



Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
САТ, мм рт. ст.	130,00 (120,00; 130,00)	130,00 (130,00; 130,00)	130,00 (120,00; 130,00)
p-рівень	p = 0,47		
ДАТ, мм рт. ст.	80,00 (70,00; 80,00)	80,00 (75,00; 80,00)	80,00 (75,00; 80,00)
p-рівень	p = 0,29		
ЧДР, хв ⁻¹	20,00 (18,00; 21,00)	19,00 (18,00; 20,00)	12,00 (12,00; 14,00)
p-рівень	p ₁₋₂ = 0,08	p ₂₋₃ < 0,001	p ₁₋₃ < 0,001

Групи обстежених осіб були зіставні за віком. Величина індексу маси тіла (ІМТ) в групі НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 24,80 (23,51; 25,95) кг/м², надлишкову вагу мали 83 (46,89 %) пацієнтів. У групі НГП без COVID-19 медіана величини ІМТ склала 24,97 (23,59; 27,25) кг/м², надлишкову вагу мали 39 (49,37 %) осіб. Групи хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), та без коронавірусної інфекції були порівнювані за ІМТ та часткою пацієнтів з надлишковою вагою (p > 0,05). Величина ІМТ у групі практично здорових осіб становила - 23,81 (22,76; 24,30) кг/м². За ЧСС і ЧДР групи хворих також були співставні (p > 0,05), дані показники достовірно перевищували відповідні значення 68,00 (66,00; 80,00) хв⁻¹ та 12,00 (12,00; 14,00) хв⁻¹ у групі практично здорових осіб (p < 0,05).

Вимірювали температуру тіла пацієнтів під час обстеження. Отримані у роботі дані представлені на рисунку 2.4.

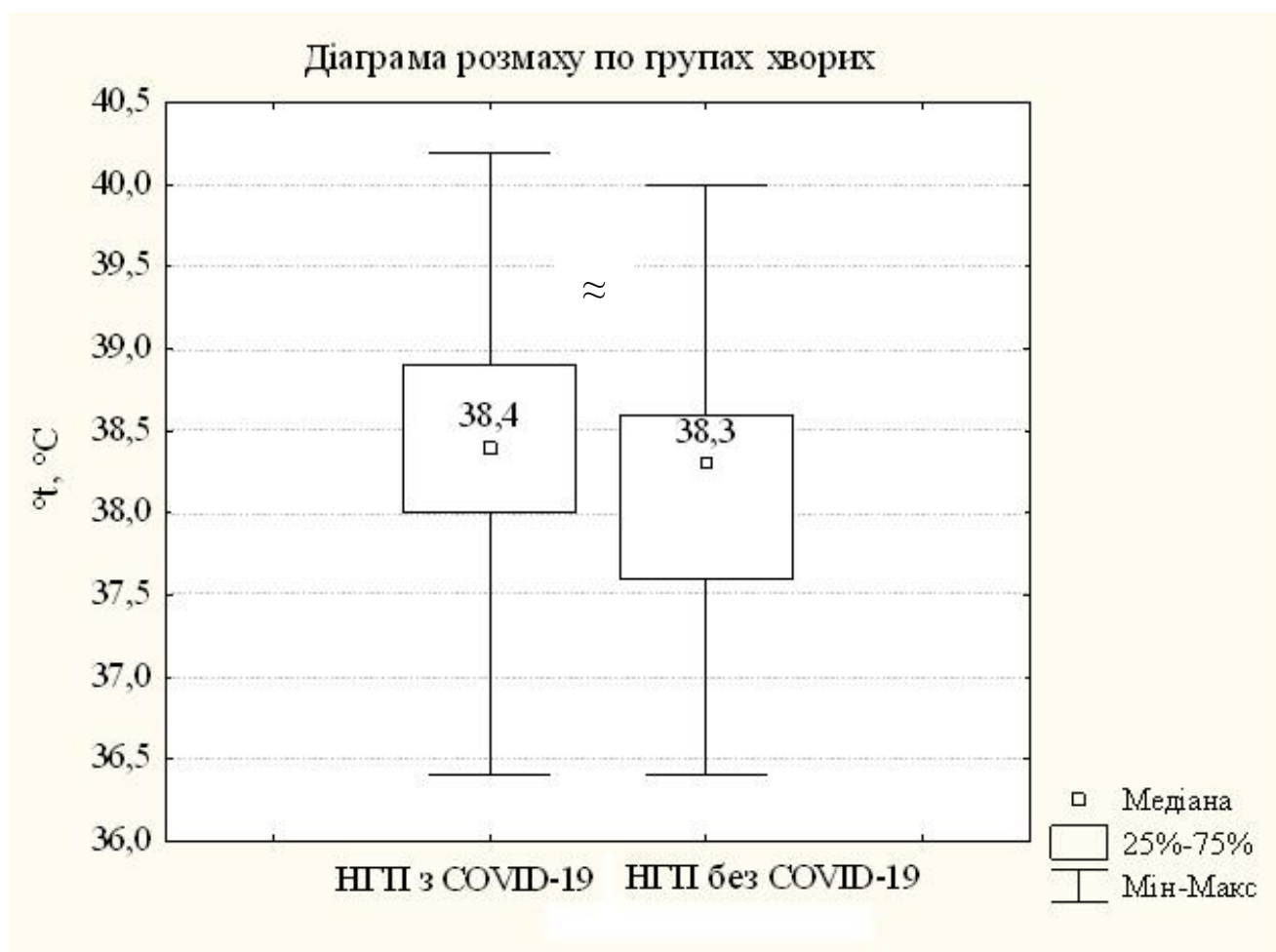


Рисунок 2.4 – Температура тіла пацієнтів з НГП залежно від наявності/відсутності COVID-19.

Примітка. $\approx$ – відсутність достовірності відмінностей ($p > 0,05$).

У групі НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), ($n = 177$) медіана температури тіла склала 38,40 (38,00; 38,90) °C і не мала достовірної розбіжності проти 38,30 (37,60; 38,60) °C у групі НГП без COVID-19 ($n = 79$) ($p > 0,05$). Далі проводили об'єктивізацію функціонального статусу хворих на НГП за допомогою пульсоксиметрії. Діаграма розмаху отриманих даних представлена на рисунку 2.5.



3048078163073943

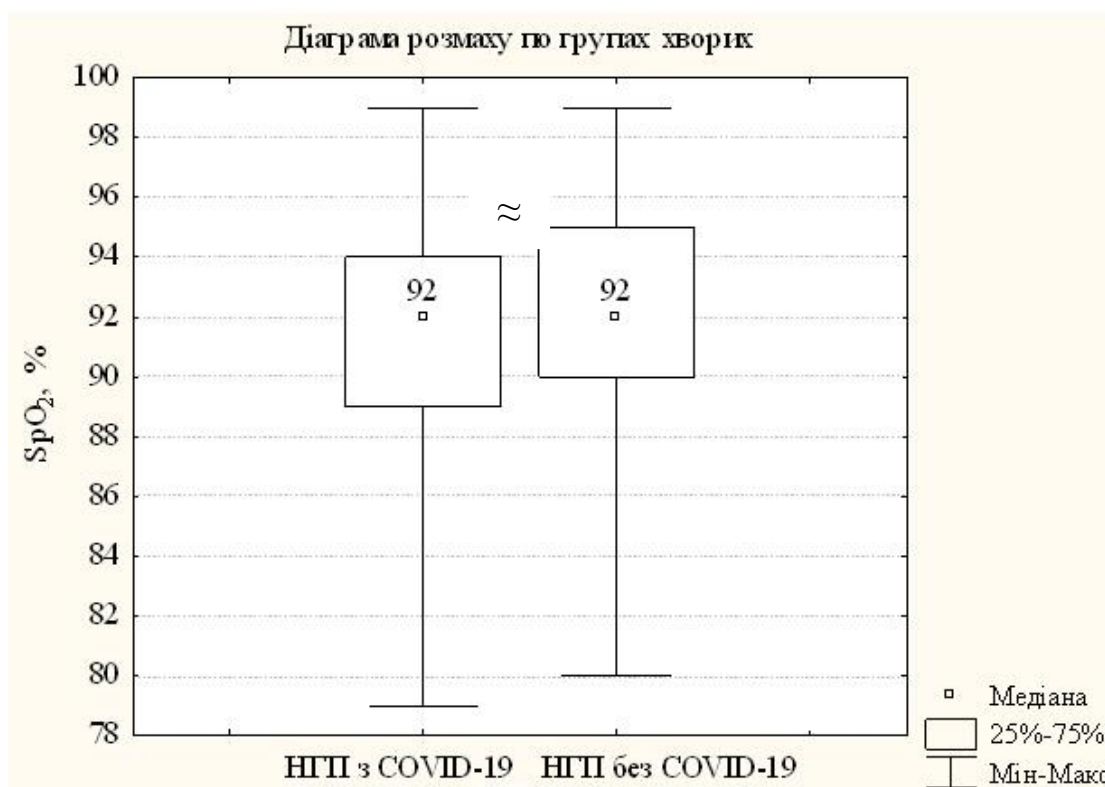


Рисунок 2.5 – SpO₂ у групах залежно від наявності/відсутності COVID-19.

Примітка. ≈ – відсутність достовірності відмінностей ($p > 0,05$).

Медіана SpO₂ у групі НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 92,00 (89,00; 94,00) % і не мала розбіжності проти значення 92,00 (90,00; 95,00) % у групі НГП без COVID-19, ($p > 0,05$).

Рутинні лабораторні показники загального та біохімічного аналізів крові в обстежених осіб представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Рутинні лабораторні показники крові серед обстежених осіб (Me (Q25 ; Q75), $n = 291$)

Показник, одиниця вимірювання	НГП з COVID-19 ($n = 177$)	НГП без COVID-19 ($n = 79$)	Здорові особи ($n = 35$)
1	2	3	4
Глюкоза крові, ммоль/л	5,09 (4,81; 5,45)	5,10 (4,80; 5,31)	5,10 (4,40; 5,31)
p-рівень	$p = 0,07$		
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,44 (4,03; 4,88)	4,41 (3,99; 4,88)	4,59 (4,23; 4,90)
p-рівень	$p = 0,37$		



Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4
Гемоглобін, г/л	138,00 (129,00; 149,00)	138,00 (126,00; 149,00)	141,00 (130,00; 148,00)
p-рівень	p = 0,78		
АЛТ, Од/л	36,60 (25,40; 50,80)	36,70 (23,80; 58,20)	25,60 (20,60; 36,30)
p-рівень	p ₁₋₂ = 0,96	p ₂₋₃ = 0,002	p ₁₋₃ < 0,001
АСТ, Од/л	35,20 (24,90; 54,90)	40,00 (24,30; 55,60)	26,20 (19,60; 31,60)
p-рівень	p ₁₋₂ = 0,99	p ₂₋₃ < 0,001	p ₁₋₃ < 0,001

Рівень глюкози крові: у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склав 5,09 (4,81; 5,45) ммоль/л, у групі хворих на НГП без COVID-19 - 5,10 (4,80; 5,31) ммоль/л, у здорових осіб - 5,10 (4,40; 5,31) ммоль/л, не мав достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Згідно з отриманими даними, такі показники, як кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну також достовірно не відрізнялися між групами і знаходилися в інтервалі референтних значень ($p > 0,05$). Аналогічними були зміни активності аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ). Не було виявлено достовірної відмінності між групами обстежених осіб за загальною кількістю лейкоцитів у крові ($p > 0,05$), однак слід зазначити, що у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), відмічався лейкоцитоз у 45 (25,4 %) пацієнтів і частка була співставна з 15 (19,0 %) пацієнтами групи НГП без COVID-19 ($p > 0,05$).

Крім того, ми визначали такі показники коагулограми серед обстежених осіб як: протромбіновий час (ПТЧ), протромбіновий індекс (ПІ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), загальний фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ). Отримані результати представлені у таблиці 2.3.



Таблиця 2.3 – Показники коагулограми серед обстежених осіб
(Me (Q25 ; Q75), n = 291)

Показник, одиниця вимірювання	НГП з COVID-19 (n = 177)	НГП без COVID-19 (n = 79)	Здорові особи (n = 35)
ПТЧ, секунд	10,90 (9,50; 11,70)	10,90 (9,80; 11,40)	12,60 (11,80; 13,30)
р-рівень	$p_{1-2} = 0,98$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
ПІ, Од	1,20 (1,20; 1,30)	1,20 (1,10; 1,40)	0,90 (0,80; 1,00)
р-рівень	$p_{1-2} = 0,96$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
МНВ, Од	0,90 (0,80; 1,00)	0,90 (0,80; 1,00)	0,90 (0,80; 1,00)
р-рівень	$p = 0,51$		
Загальний фібриноген, г/л	4,80 (4,50; 5,40)	4,60 (4,30; 5,40)	3,30 (2,50; 3,80)
р-рівень	$p_{1-2} = 0,46$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
АЧТЧ, секунд	26,80 (26,40; 28,40)	27,70 (25,60; 29,10)	34,40 (28,80; 39,80)
р-рівень	$p_{1-2} = 0,64$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$

Не виявлено достовірної відмінності рівнів ПТЧ між групою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), 10,90 (9,50; 11,70) секунд і групою хворих на НГП без COVID-19 - 10,90 (9,80; 11,40) секунд, ($p > 0,05$). Величина цього показника у групі практично здорових осіб склала 12,60 (11,80; 13,30) секунд, і медіана була достовірно вищою на 13,5 %, як у порівнянні з групою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), так і групою хворих на НГП без COVID-19, ($p < 0,05$). Аналогічними були зміни показника ПІ. За результатами дисперсійного аналізу не виявлено достовірної відмінності рівнів МНВ між групами обстежених осіб, ($p > 0,05$).

Медіана рівня загального фібриногену у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 4,80 (4,50; 5,40) г/л і не мала достовірної відмінності порівняно зі значенням 4,60 (4,30; 5,40) г/л



у групі НГП без COVID-19 ($p > 0,05$), однак у порівнянні зі здоровими волонтерами - 3,30 (2,50; 3,80) г/л визначено достовірну розбіжність ($p < 0,05$). Аналогічними були зміни величини АЧТЧ.

З метою стратифікації ризику несприятливих подій застосовували шкали PSI (Pneumonia Severity Index), CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, low Blood pressure) та quickSOFA (Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assessment) [232]. Результати отримані у ході обробки статистичних даних наведені у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Стратифікації ризику для пацієнтів з НГП за шкалами (Me (Q25; Q75), $n = 256$)

Показник, одиниця вимірювання	НГП з COVID-19 ($n = 177$)	НГП без COVID-19 ($n = 79$)	p-рівень
PSI, бали	52,00 (46,00; 57,00)	52,00 (47,00; 60,00)	$p = 0,39$
CRB-65, бали	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	$p = 0,99$
quickSOFA, бали	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	$p = 0,12$

Медіана показника PSI у групі НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 52,00 (46,00; 57,00) бали й не мала розбіжності проти значення 52,00 (47,00; 60,00) бали у групі НГП без COVID-19, ($p > 0,05$). Також були порівняні бали шкал CRB-65, quickSOFA між групами хворих, що вказують на їх клінічну зіставність.

Проводили візуалізацію ураження легень хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за допомогою КТ. Частки хворих щодо об'єму ураження легень за кuartилями представлені на рисунку 2.6.



3048078163075943

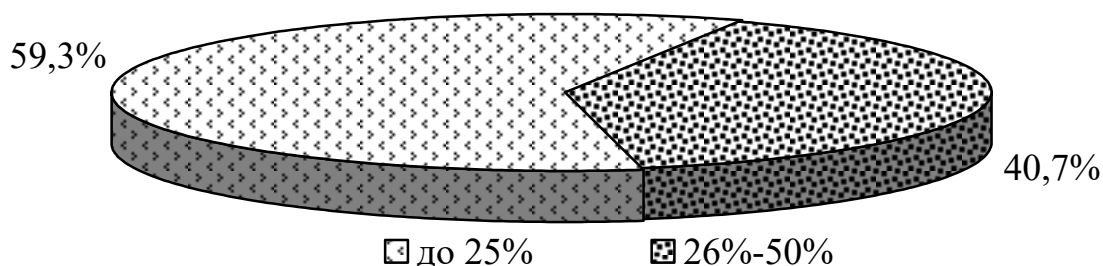


Рисунок 2.6 – Розподіл хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за об'ємом ураження легень.

Частки хворих щодо об'єму ураження легень були наступними. У першому квартилі було 105 (59,3 %) пацієнтів і 72 (40,7 %) хворих мали об'ємом ураження легень за даними КТ від 26 % до 50 %.

Лікування хворих на амбулаторному етапі проводили (n=102) згідно з національним протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Усім пацієнтам було надано інформацію щодо повноцінного харчування та рівня регідrataції. Рекомендували хворим із підозрою на наявність COVID-19 під час амбулаторного лікування знаходитись в ізольованому приміщенні, носити медичну маску. Під час кашлю або чхання прикривати ніс і рот серветкою, яку викидати відразу після використання. Після контакту з виділеннями з дихальних шляхів обов'язково проводити гігієнічну обробку рук. При утрудненому диханні рекомендували перебувати в положенні "лежачи на животі", оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові [238].

При лихоманці рекомендували призначали в дозі 400 мг 2 рази на добу ібупрофен. Здійснювали дистанційний контроль за поточним станом пацієнтів. Критерієм завершення амбулаторного лікування була відсутність клінічних проявів гострого респіраторного захворювання та отриманий один негативний результат тестування методом ПЛР. Хворим рекомендували проводити визначення сатурації кисню крові за допомогою пульсоксиметрії та визначати частоту дихальних рухів (ЧДР) - вже було. При зниженні насичення киснем крові менше як 92 % та/або при ЧДР менше ніж 10 за хвилину або понад 30 за



хвилину пацієнти мали повідомити про погіршення стану і звернутися по медичну допомогу.

На госпітальному етап лікування потрапило 143 хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19) (75 з виявленим тяжким перебігом захворювання, з яких 2 відмовились від подальшої участі у дослідженні та 70 пацієнтів, у яких виник тяжкий перебіг захворювання). Методом адаптивної рандомізації пацієнти були розподілені на дві підгрупи у залежності від додатково призначеного антикоагулянта. Визначали характеристики пацієнтів, направлених на госпітальний етап після розподілу на підгрупи. Отримані дані представлені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 - Порівняння характеристик підгруп пацієнтів на госпітальному етапі (Me (Q25; Q75), n = 143)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження		p-рівень
	Підгрупа 1 додано гепарин (n = 71)	Підгрупа 2 додано еноксапарин (n = 72)	
Вік пацієнтів, років	57,00 (53,00; 61,00)	59,00 (54,00; 63,00)	p = 0,11
ІМТ, кг/м ²	24,69 (23,38; 25,88)	25,22 (23,38; 25,99)	p = 0,23
SpO ₂ , %	92,00 (89,00; 94,00)	90,00 (87,50; 94,00)	p = 0,24

Групи обстежених осіб були зіставні за віком, а також ІМТ і рівнем SpO₂ (p > 0,05). На госпітальному етап лікування усім пацієнтам (n = 143) надавалась киснева підтримка. Призначались системні кортикостероїди: дексаметазон в дозі 6 мг один раз на добу. Нестероїдний протизапальний препарат ібупрофен призначали в дозі 400 мг 2 рази на добу. Після рандомізації 71 хворому додатково до базисної терапії було призначено інфузії стандартного гепарину з



розрахунку 1000 МО/год протягом 10 діб, 72 хворих додатково до базисної терапії отримували еноксапарин з розрахунку 100 МО анти-Ха/кг (1 мг/кг) двічі на добу 10 днів. Проводили оцінку досліджуваних показників на 3-тю та 14-ту добу після рандомізації.

В умовах стаціонару також призначався ремдесивір, у перший день разова доза склала 200 мг, наступні дні – 100 мг на добу внутрішньовенно. Курс лікування становив 5 днів.

Ефективність лікування хворих визначали за клінічною оцінкою, даними лабораторних і функціональних методів дослідження. Період спостереження становив 30 діб, а кінцевою точкою дослідження була 30-денна виживаність. За весь період спостереження 24 хворих мали ускладнений перебіг захворювання (15 тромботичних ускладнень і 9 з дихальною недостатністю), який закінчився летальним наслідком.

2.2 Методи обстеження пацієнтів

Усі хворі були обстежені після ретельного збору анамнезу і визначення клінічних проявів захворювання, об'єктивного огляду та даних додаткових діагностичних методів, відповідно до чинних рекомендації адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб», 2019 року. Виявляли COVID-19 згідно з наказом № 722 МОЗ України від 28.03.2020 р. у редакції наказу № 2122 МОЗ України від 17.09.2020 р.

Індекс маси тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{Вага (кг)} / \text{Зріст (м}^2\text{)} \quad (2.2)$$



Надлишкову вагу та ступінь ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ: [233].

- ІМТ від $18,5 \text{ кг/м}^2$ до 25 кг/м^2 - нормальна вага;
- ІМТ від 25 кг/м^2 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ - надмірна вага;
- ІМТ від 30 кг/м^2 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ - I ступінь ожиріння;
- ІМТ від 35 кг/м^2 до $39,9 \text{ кг/м}^2$ - II ступінь ожиріння;
- ІМТ 40 кг/м^2 і більше - III ступінь ожиріння.

Вимірювання температури тіла виконували за допомогою електронного термометра DT-806C (Наесо, Великобританія) згідно з протоколом оцінки функціонального стану пацієнта. Термометрію проводили з дотриманням інфекційної безпеки [234].

Визначення сатурації артеріальній крові (SpO_2). Вимірювання сатурації артеріальної крові киснем проводили неінвазивним методом пульсоксиметрії з використанням приладу Aquarius 3.5" (Northern Meditec Limited, КНР), що відповідає вимогам міжнародного стандарту ISO 80601-2-61:2017. Пульсоксиметрія є неінвазивним методом кількісної оцінки ступеня насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем.

Метод ґрунтується на принципах трансмісійної спектрофотометрії, а саме на диференційному поглинанні світла двох різних довжин хвиль оксигемоглобіном (HbO_2) та дезоксигемоглобіном (Hb), що містяться в еритроцитах. Датчик приладу включає два джерела світла (світлодіоди), які емітують випромінювання у червоному (довжина хвилі близько 660 нм) та інфрачервоному (довжина хвилі близько 940 нм) діапазонах спектру, та фотодетектор, розташований на протилежному боці від емітерів.

При розміщенні ділянки тіла (наприклад, пальця) між джерелами світла та фотодетектором, світловий потік, проходячи крізь тканини, зазнає ослаблення внаслідок поглинання та розсіювання. Статичні тканини (шкіра, кістки, венозна кров тощо) забезпечують базовий рівень поглинання. Пульсація артеріальної крові під час серцевого циклу викликає зміну об'єму крові у



судинному руслі та, відповідно, зміну світлопоглинання, яка реєструється фотодетектором.

Гемоглобін функціонує як вибірковий світлофільтр. Оксигемоглобін (HbO_2) інтенсивніше поглинає інфрачервоне випромінювання і пропускає більше червоного світла. Навпаки, дезоксигемоглобін (Hb) характеризується вищим коефіцієнтом поглинання червоного світла та нижчим – інфрачервоного.

Аналізуючи співвідношення амплітуд пульсуючих сигналів поглинання на двох довжинах хвиль (червоній та інфрачервоній), мікропроцесор приладу за допомогою емпірично виведеного алгоритму розраховує відсоткове значення артеріальної сатурації гемоглобіну киснем (SpO_2) [235].

Рентгенографію грудної клітини виконували у 2-х проєкціях на рентгенівському комплексі КРДЦ-«Альфа» ("Телеоптик", Україна) відповідно до вимог, що пред'являються до цієї процедури, з використанням автоматичного режиму Thorax Chest, з вихідною дозою 0,115 мЗв у фазу глибокого вдиху. При рентгенологічному методі дослідження підтверджувалася або виключалася пневмонія, а також оцінювали протяжність затемнення залежно від локалізації за сегментами, наявність ускладнень у вигляді плеврального випоту. Контрольне рентгенологічне дослідження для оцінки динаміки запальної інфільтрації здійснювалося на 7 добу перебування пацієнта в стаціонарі та на 14 добу безпосередньо перед випискою, що відповідає стандартам діагностичного алгоритму пневмонії [236].

Комп'ютерну томографію легенів проводили на комп'ютерному комплексі Somatom goNOW (Siemens, Німеччина). Дослідження здійснювалося одноразово в фазу максимального вдиху в перший день госпіталізації, у разі якщо пацієнт через задишку не міг затримати дихання, то пацієнту пропонували під час дослідження дихати поверхнево. Безпосередньо перед скануванням пацієнта просили зробити 2-3 глибоких послідовних вдихи. Під час дослідження пацієнт перебував у положенні лежачи на спині з піднятими руками. Діапазон сканування від апертури грудної клітки до задніх реберно-діафрагмальних синусів, використовували стандартну колімацію зрізу [237].



Одержання плазми. Забір крові у хворих виконували голкою з ліктьової вени вранці, натще, самоплином у пластикові пробірки з ЕДТА і гелем, що розділює. Далі проводили центрифугування протягом 15 хвилин при швидкості обертів 3000 хв⁻¹. Отриману плазму відокремлювали та переливали в пробірки типу «еппендорф», далі негайно заморожували та зберігали при температурі не менше -22 °С до часу проведення імуноферментного аналізу (ІФА). За 24 години до початку дослідження зразки переносили в холодильну камеру з температурою від +2 °С до +8 °С.

Визначення ІЛ-6, ІЛ-10, ВЧ-СРБ, Концентрацію високочутливого С-реактивного білка (ВЧ-СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) визначали у зразках плазми крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Для аналізу використовувалися стандартні комерційні набори "ВЧ С-РБ-ІФА-Бест", "ІЛ-6-ІФА-Бест" та "ІЛ-10-ІФА-Бест", суворо дотримуючись інструкцій виробника. Усі вимірювання проводилися в атестованій лабораторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради. В основі методу ІФА лежить принцип "сендвіч"-реакції. Зразки плазми та калібрувальні стандарти інкубували з моноклональними антитілами до відповідного аналіту (ІЛ-6, ІЛ-10 або ВЧ-СРБ) та кон'югованими з пероксидазою антитілами до того ж аналіту. Це призводило до утворення імунного "сендвіч"-комплексу. Після додавання субстратного розчину відбувалася кольорова реакція, інтенсивність якої була прямо пропорційна кількості аналіту у зразку чи стандарті. Оптичну густину вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм за допомогою планшетного аналізатора HTI Immunochem-2100 (High Technology Inc., USA). Кількісний вміст ІЛ-6, ІЛ-10 та ВЧ-СРБ у досліджуваних зразках розраховували шляхом інтерполяції отриманих значень оптичної густини на стандартну калібрувальну криву. Концентрацію інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-10) виражали в пг/мл, а ВЧ-СРБ – в мг/л.



Вимірювання рівня D-димеру в плазмі крові визначали методом флуоресцентного імуноаналізу за допомогою аналізатора Fiatest AFR-100 та відповідних тест-касет (Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd., КНР). Метод базується на принципі флуоресцентного імунохроматографічного аналізу ("lateral flow"). Зразок плазми, нанесений на касету, мігрує вздовж тестової смужки. Якщо у зразку присутній D-димер, він зв'язується з кон'югованими флуоресцентними мікросферами антитілами до D-димеру. Утворений комплекс потім захоплюється іммобілізованими на нітроцелюлозній мембрані антитілами в тестовій зоні (тестова лінія). Інтенсивність флуоресценції в цій зоні прямо пропорційна концентрації D-димеру у зразку. Аналізатор Fiatest автоматично розраховує концентрацію D-димеру на основі виміряної інтенсивності флуоресценції та закладеної стандартної кривої. Перед виконанням аналізу всі компоненти тесту (касети, буфер, зразки плазми) доводили до кімнатної температури (15-25 °C), оскільки використання холодних реагентів може призвести до некоректних результатів. Процедура проводили при кімнатній температурі, суворо дотримуючись інструкції з експлуатації аналізатора Fiatest AFR-100. Хід аналізу: аналізатор вмикали в "стандартному режимі тестування". Готували розведений зразок, додаючи 5 мкл плазми до пробірки з буфером та ретельно перемішуючи. Потім 85 мкл отриманого розчину вносили піпеткою в лунку для зразка на тест-касеті. Після введення інформації про тест натискали кнопку «Новий тест», що запускало автоматичний 15-хвилинний відлік часу для інкубації та аналізу. По завершенні аналізатор видавав результат на екран. Діапазон визначення D-димеру для даного методу становить 0,1 - 10 мг/л. Референтне значення: < 0,5 мг/л.

Визначення рівня прокальцитоніну в плазмі крові визначали за допомогою системи флуоресцентного імуноаналізу Fiatest, що включає тест-касети для прокальцитоніну та аналізатор Fiatest AFR-100 (Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd., КНР). Принцип аналізу: метод базується на принципі імунохроматографії з флуоресцентною детекцією ("lateral flow"). Зразок плазми мігрує вздовж тестової смужки касети. Прокальцитонін у зразку зв'язується з



антитілами до прокальцитоніну, кон'югованими з флуоресцентними мікросферами. Утворений комплекс далі захоплюється іммобілізованими на нітроцелюлозній мембрані антитілами в тестовій зоні (Т-лінія). Інтенсивність флуоресцентного сигналу на Т-лінії прямо пропорційна концентрації прокальцитоніну. Аналізатор Fiatest вимірює цю інтенсивність та розраховує концентрацію прокальцитоніну у зразку, використовуючи дані калібрування (з ID-картки тесту). Підготовка зразків та реагентів. Забір крові проводили стандартно. Зразки плазми зберігали при 2-8°C до 3 днів або при температурі $\leq -20^\circ\text{C}$ при необхідності тривалішого зберігання. Перед аналізом заморожені зразки повністю розморожували, ретельно перемішували та разом з усіма компонентами тесту (касети, буфер) доводили до кімнатної температури (15-25 °C). Процедура тестування. Аналіз проводили при кімнатній температурі згідно з інструкцією виробника. Спочатку в аналізатор вставляли ID-картку відповідної партії тестів та обирали режим «Standard test». Готували розведений зразок: 50 мкл плазми додавали до пробірки з буфером, струшували ~10 секунд та залишали для гомогенізації на ~1 хвилину. Негайно після цього 75 мкл розведеного зразка вносили піпеткою в лунку для зразка на тест-касеті. Після внесення зразка натискали «Standard test», заповнювали інформацію та натискали «New test», запускаючи автоматичний 15-хвилинний цикл інкубації та вимірювання. Результати та характеристики тесту. По завершенні циклу аналізатор Fiatest автоматично розраховував та відображав концентрацію прокальцитоніну. Діапазон лінійності методу становить 0,1-50 нг/мл. Референтне значення: $< 0,1$ нг/мл.

2.3 Статистична обробка отриманих у роботі даних

Статистичну обробку даних починали з описової статистики, розраховуючи медіану (Me) та міжквартильний розмах (Q25; Q75) для кількісних показників, з урахуванням обсягу підгрупи (n). Нормальність розподілу перевіряли критерієм Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість даних мали



розподіл, відмінний від нормального, результати представлені як Me (Q25; Q75). Якісні показники аналізували за критерієм χ^2 . Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$ [239].

Для порівняння вибірок застосовували відповідні методи: t-критерій Стьюдента (парний або для незалежних вибірок) при нормальному розподілі; U-критерій Манна-Уїтні (для двох незалежних вибірок) та критерій Вілкоксона (для залежних вибірок або оцінки динаміки) при розподілі, відмінному від нормального. При порівнянні більше двох незалежних груп використовували ANOVA (для нормального розподілу) або критерій Краскела-Уолліса (для ненормального). Результати ANOVA/Краскела-Уолліса доповнювали апостеріорними тестами: після ANOVA використовували тест Шеффе (при рівних дисперсіях за тестом Левена) або Т2-Тамхейна (при нерівних дисперсіях), а після Краскела-Уолліса – критерій Данна [240].

Взаємозв'язок між двома ознаками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу: коефіцієнт Пірсона (r) застосовували при нормальному розподілі, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R) – при розподілі, відмінному від нормального [241].

Аналіз бінарних змінних включав методи логістичної регресії та ROC-аналіз. Розраховували AUC (площу під ROC-кривою) з 95% ДІ, чутливість (Se), специфічність (Sp) та точку відсікання (за J-індексом Юдена). $AUC > 0,5$ вважали значущою, порівняння AUC проводили за перекриттям ДІ. Логістична регресія використовувалася для виявлення значущості факторів (за критерієм Вальда) та розрахунку відношення шансів (ВШ) з 95% ДІ (значуще, якщо ДІ не включає 1) [242].

Динаміку показників під впливом лікування аналізували, розраховуючи індивідуальну відсоткову зміну ($\Delta\%$), яку потім описували та порівнювали непараметричними методами. Також розраховували відносний ризик (ВР) та його 95% ДІ за допомогою таблиць 2x2 (значуще, якщо ДІ не перетинає 1). Усі статистичні процедури виконували в програмах Apache OpenOffice (v. 4.1.0) та PSPP (v. 1.2.0).

**РОЗДІЛ 3****МАРКЕРИ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ГІПЕРКОАГУЛЯЦІЇ,
ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ
ОСОБЛИВОСТЯМИ ПАЦІЄНТІВ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ
ПНЕВМОНІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З КОРОНАВІРУСНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ, НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ**

Визначали клінічні прояви захворювання під час обстеження у хворих на негоспітальну пневмонію. Аналіз скарг хворих представлений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Скарги пацієнтів з негоспітальною пневмонією (n = 256)

Симптом	НГП з COVID-19 (n = 177)		НГП без COVID-19 (n = 79)	
	Кількість пацієнтів	%	Кількість пацієнтів	%
1	2	3	4	5
Кашель	164	92,66 %	70	88,61 %
р-рівень	p = 0,29			
Задишка	90	50,85 %	40	50,63 %
р-рівень	p = 0,37			
Напади ядухи	29	16,38 %	11	13,92 %
р-рівень	p = 0,62			
Хрипи в грудях	49	27,68 %	21	26,58 %
р-рівень	p = 0,14			
Стискання в грудях	157	88,70 %	67	84,81 %
р-рівень	p = 0,38			
Слабкість	174	98,31 %	77	97,47 %
р-рівень	p = 0,66			



3048078163085943

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Аносмія	63	35,59 %	2	2,53 %
p-рівень	p < 0,001			
Міалгія	95	53,67 %	24	30,38 %
p-рівень	p < 0,001			

Під час обстеження визначали клінічні прояви у хворих на НГП. За аналізом скарг визначили, що частота поширеності основних симптомів у групі хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, була такою: кашель - 92,66 %, задишка - 50,85 %, напади ядухи - 16,38 %, хрипи в грудях - 27,68 %, стискання в грудях - 88,70 %, слабкість - 98,31 %. У групі хворих на НГП без COVID-19 симптоми були такими: кашель - 88,61 %, задишка - 50,63 %, напади ядухи - 13,92 %, хрипи в грудях - 26,58 %, стискання в грудях - 84,81 %, слабкість - 97,47 %. Клінічною особливістю пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, були більш часті скарги на аносмію: 35,59 % проти 2,53 % ($\chi^2 = 31,52$, $p < 0,05$), та міалгію: 53,67 % проти 30,38 % відповідно, ($\chi^2 = 11,91$, $p < 0,05$).

Визначали частоту важкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Частки хворих з тяжким та середньої тяжкості перебігом захворювання представлені на рисунку 3.1.

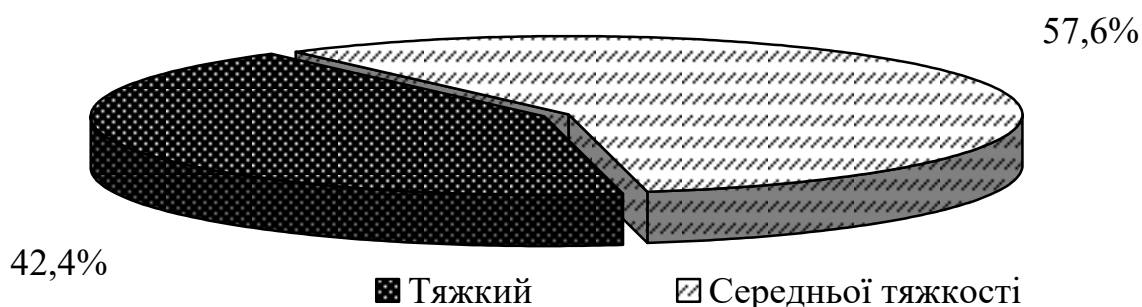


Рисунок 3.1 – Частки хворих за перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19).



При зверненні за медичною допомогою на амбулаторному етапі було виявлено 75 (42,4 %) хворих з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, та 102 (57,6 %) пацієнта мали перебіг захворювання середньої тяжкості. У подальшому залежно від перебігу захворювання пацієнти основної групи були розподілені на підгрупи тяжкого ($n = 75$) та середньої тяжкості ($n = 102$).

Проводили оцінку маркерів запальної відповіді. Отримані результати серед обстежених осіб представлені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Маркери запальної відповіді серед обстежених осіб (Me (Q25; Q75), $n = 291$)

Показник, одиниця вимірювання	НГП з COVID-19 ($n = 177$)	НГП без COVID-19 ($n = 79$)	Здорові особи ($n = 35$)
ВЧ-СРБ, мг/л	17,20 (12,60; 19,70)	13,50 (9,70; 19,00)	1,20 (0,70; 1,40)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,02$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
ІЛ-6, пг/мл	9,00 (7,78; 9,94)	8,22 (6,94; 9,27)	2,40 (1,30; 3,10)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,02$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	4,80 (4,26; 5,14)	4,82 (4,32; 5,48)	5,60 (4,60; 6,60)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,32$	$p_{2-3} = 0,007$	$p_{1-3} < 0,001$
ІЛ-6/ІЛ-10	1,86 (1,66; 2,11)	1,66 (1,47; 1,84)	0,40 (0,28; 0,53)
p-рівень	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$

Рівень ВЧ-СРБ між досліджуваними групами достовірно був більше на 27,5 % у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), ніж у хворих на НГП без COVID-19 – 17,20 (12,60; 19,70) мг/л



проти 13,50 (9,70; 19,00) мг/л відповідно, ($p < 0,05$). Медіани даного показника достовірно вище в обох групах хворих проти значення 1,20 (0,70; 1,40) мг/л групи практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Показник ІЛ-6 мав найвище значення в групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), 9,00 (7,78; 9,94) пг/мл і достовірно був вище на 9,5 % у порівнянні з групою хворих на НГП без COVID-19 – 8,22 (6,94; 9,27) пг/мл та у 3,8 рази у порівнянні із значенням 2,40 (1,30; 3,10) пг/мл у практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Значення рівня ІЛ-6 також було вище на 22,7 % у групі хворих на НГП без COVID-19 8,22 (6,94; 9,27) пг/мл vs 2,40 (1,30; 3,10) пг/мл практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Не виявлено достовірної відмінності рівнів ІЛ-10 між групою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19) – 4,80 (4,26; 5,14) пг/мл і групою хворих на НГП без COVID-19 – 4,82 (4,32; 5,48) пг/мл, ($p > 0,05$). Рівень цього показника у групі практично здорових осіб склав 5,60 (4,60; 6,60) пг/мл і був достовірно вищим на 14,3 % та 13,9 % у порівнянні з групою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, і групою хворих на НГП без COVID-19 відповідно, ($p < 0,05$). Медіана співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 1,86 (1,66; 2,11) і достовірно була вище на 12,1 % значення цього показника в групі хворих на НГП без COVID-19 – 1,66 (1,47; 1,84), ($p < 0,05$). У порівнянні з групою практично здорових осіб, де цей показник склав 0,40 (0,28; 0,53) у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), і в групі хворих на НГП без COVID-19 відзначалося достовірне його збільшення у 4,7 раза та 4,2 раза відповідно, ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу показників запальної відповіді серед хворих були отримані достовірні кореляційні зв'язки. Отримані результати представлені на рисунках 3.2-3.6.



3048078163088943

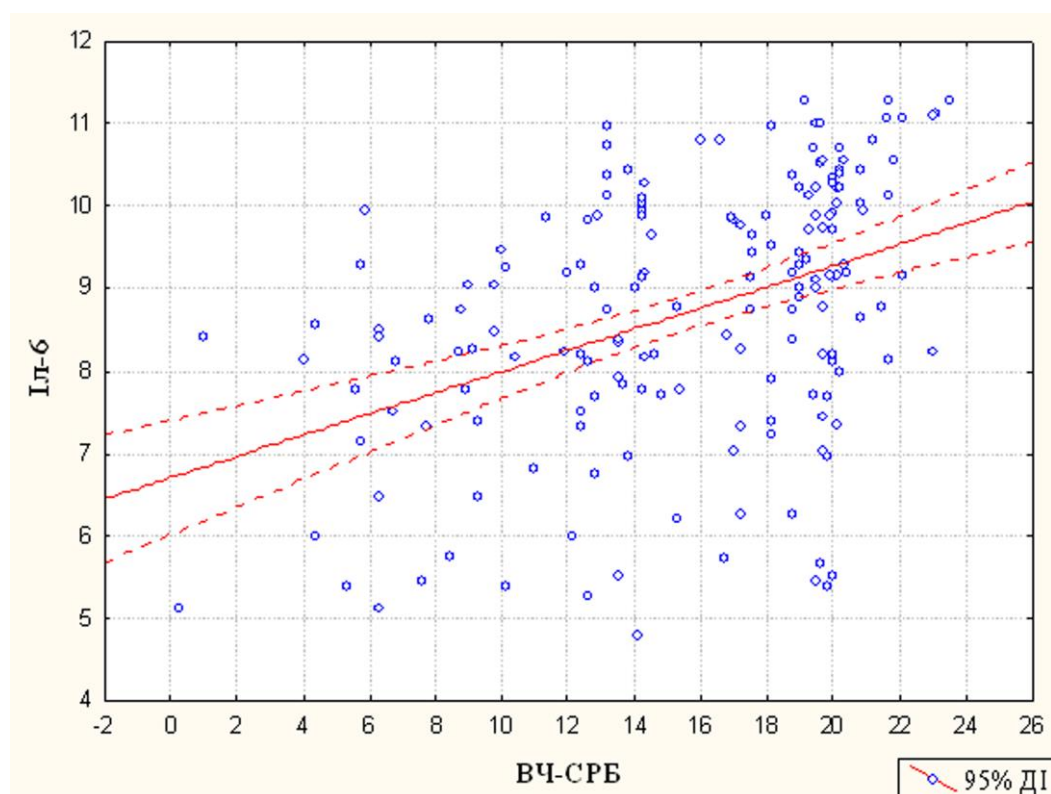


Рисунок 3.2 – Взаємозв'язок між рівнем ІЛ-6 та ВЧ-СРБ
($r = +0,43$, $p < 0,05$).

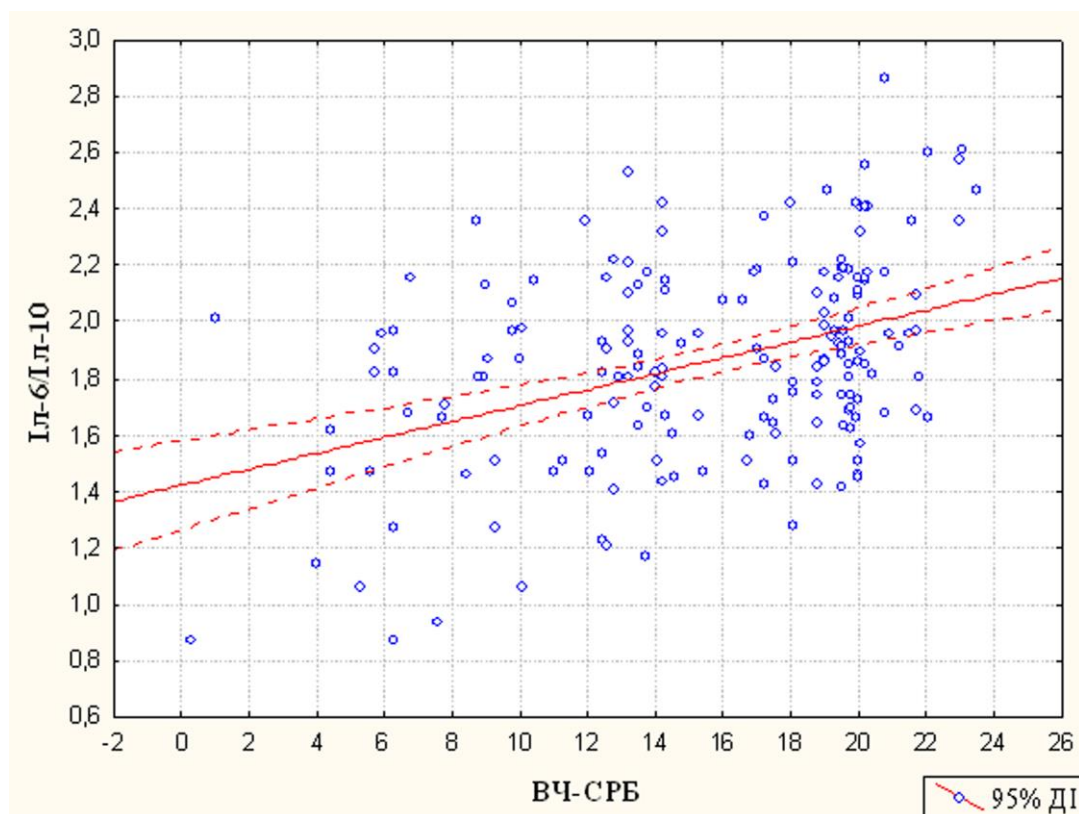


Рисунок 3.3 – Взаємозв'язок між співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ВЧ-СРБ
($r = +0,35$, $p < 0,05$).



304807816308943

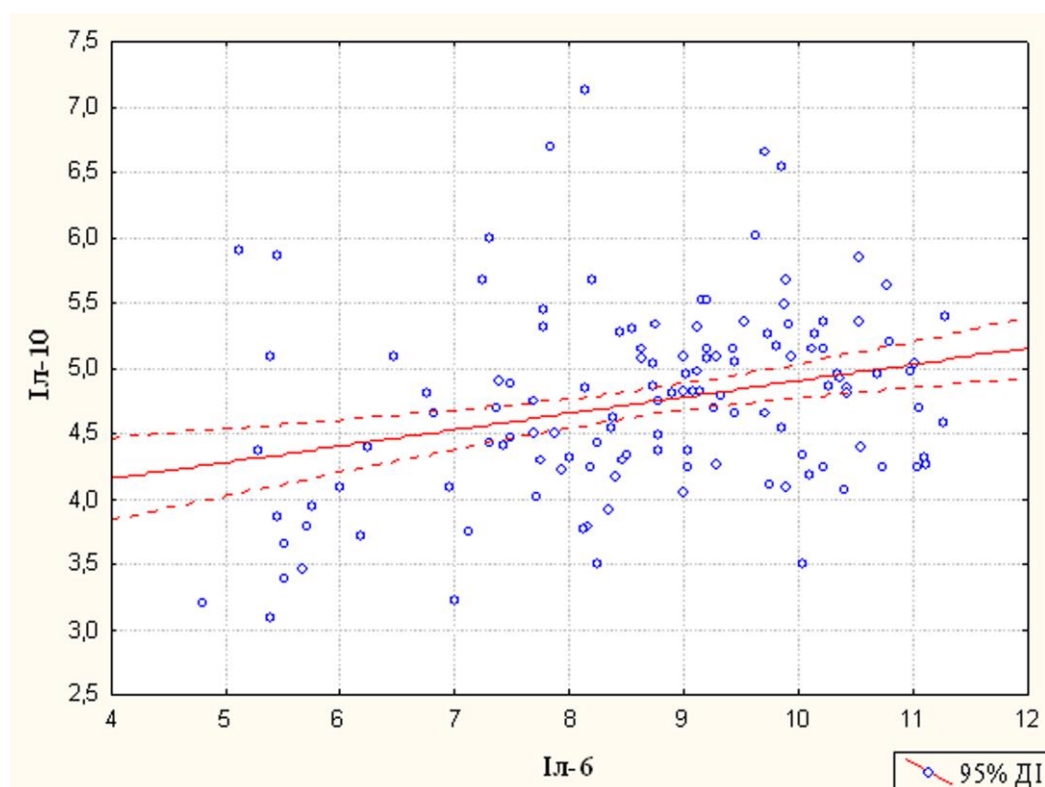


Рисунок 3.4 – Взаємозв'язок між рівнем ІЛ-10 та ІЛ-6
($r = + 0,28$, $p < 0,05$).

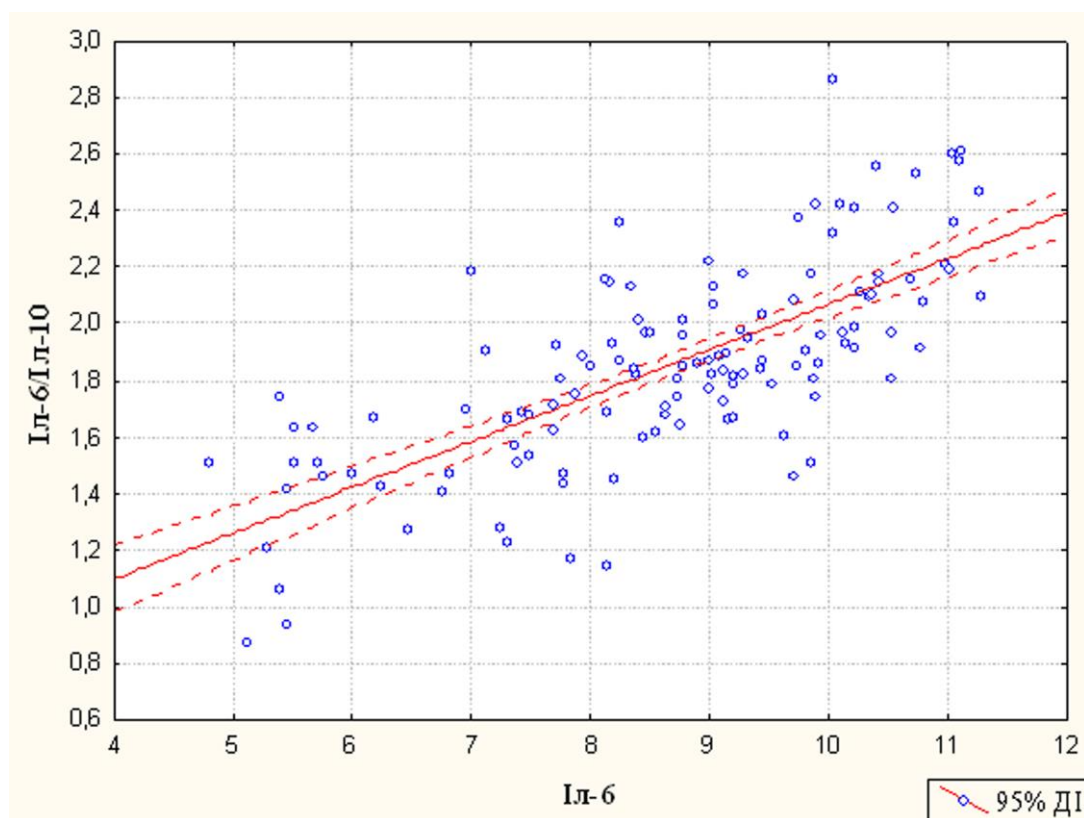


Рисунок 3.5 – Взаємозв'язок між співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ-6
($r = + 0,69$, $p < 0,05$).

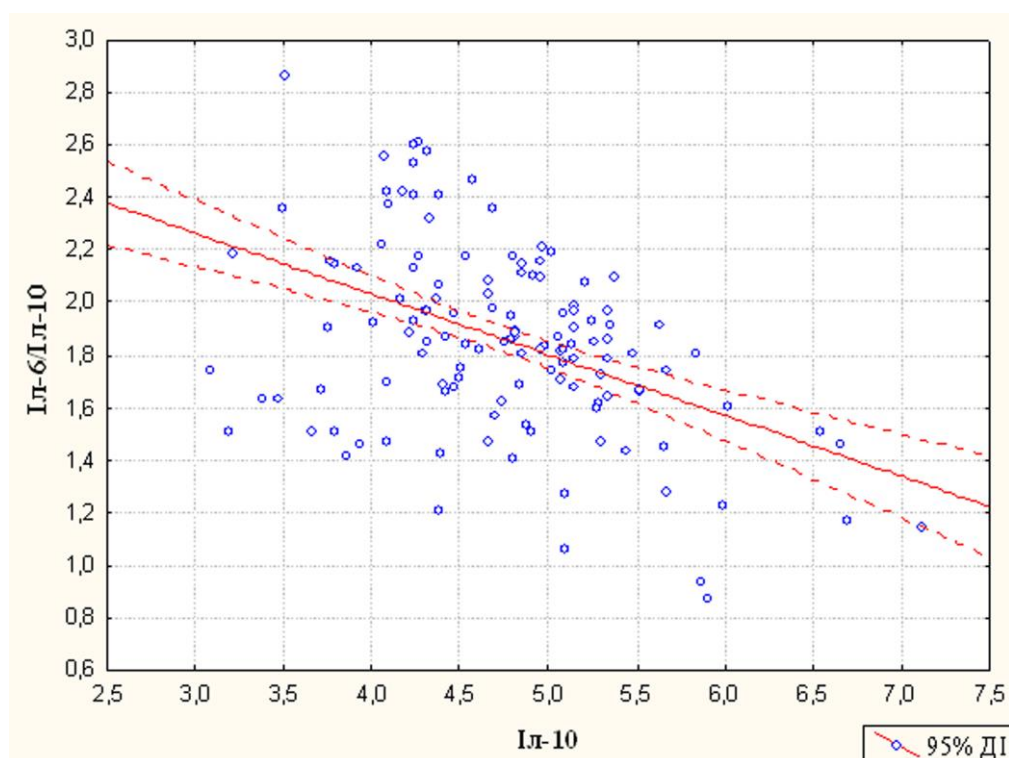


Рисунок 3.6 – Взаємозв'язок між співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ-10 ($r = -0,45$, $p < 0,05$).

Оцінювали маркери запальної відповіді залежно від статі серед хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Отримані дані представлені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Маркери запальної відповіді залежно від статі серед хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (Me (Q25; Q75), $n = 177$)

Показник, одиниця вимірювання	Чоловіки ($n = 80$)	Жінки ($n = 97$)	p-рівень
ВЧ-СРБ, мг/л	18,10 (12,80; 19,80)	16,80 (12,60; 19,60)	$p = 0,45$
ІЛ-6, пг/мл	8,78 (7,59; 9,88)	9,00 (8,00; 10,12)	$p = 0,21$
ІЛ-10, пг/мл	4,74 (4,32; 5,14)	4,84 (4,24; 5,15)	$p = 0,69$
ІЛ-6/ІЛ-10	1,82 (1,61; 2,05)	1,89 (1,67; 2,15)	$p = 0,20$



Достовірних розбіжностей за гендерною ознакою, як видно з таблиці 3.3, серед хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19) рівнів ВЧ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10 та співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 не було виявлено ($p > 0,05$). Далі розподіляли й аналізували маркери запальної відповіді хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від таких клінічних характеристик, як вік та ІМТ. Основна група була розподілена медіаною віку (58 років) та ІМТ (25 кг/м^2) на підгрупи, вік < 58 років і > 58 років та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $> 25 \text{ кг/м}^2$ відповідно. Отримані результати статистичного аналізу представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Маркери запальної відповіді залежно від клінічних характеристик хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, (Me (Q25; Q75), $n = 177$)

Показник, одиниця вимірювання		ВЧ-СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	ІЛ-6/ІЛ-10
Вік	< 58 років	18,40	9,00	4,61	1,93
	($n = 76$)	(12,80; 19,75)	(7,70; 10,00)	(4,24; 5,08)	(1,68; 2,17)
	> 58 років	16,60	8,90	4,92	1,82
	($n = 101$)	(12,60; 19,70)	(7,78; 9,90)	(4,37; 5,30)	(1,62; 2,07)
p-рівень		$p = 0,46$	$p = 0,70$	$p = 0,01$	$p = 0,14$
ІМТ	$< 25 \text{ кг/м}^2$	17,50	9,01	4,83	1,86
	($n = 94$)	(12,40; 19,70)	(8,15; 9,93)	(4,37; 5,21)	(1,67; 2,11)
	$> 25 \text{ кг/м}^2$	16,70	8,78	4,69	1,86
	($n = 83$)	(12,80; 19,70)	(7,38; 9,94)	(4,22; 5,13)	(1,60; 2,11)
p-рівень		$p = 0,93$	$p = 0,54$	$p = 0,28$	$p = 0,89$

Залежно від віку не було визначено достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) між рівнями ВЧ-СРБ, ІЛ-6 та співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10. Рівень ІЛ-10 становив 4,92 (4,37; 5,30) пг/мл виявився достовірно вищим на 6,7 % у підгрупі >58 років проти значення 4,61 (4,24; 5,08) пг/мл у підгрупі хворих < 58 років, ($p < 0,05$). Проведений статистичний аналіз не виявив достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) серед хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), між рівнями ВЧ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, та співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 залежно від ІМТ.

За медіаною SpO_2 хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), розподілили на підгрупи з рівнем < 92 % та > 92 %, аналізували маркери запальної відповіді цих підгруп. Результати статистичної обробки даних наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Маркери запальної відповіді залежно від SpO_2 хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (Me (Q25; Q75), $n = 177$)

Показник, одиниця вимірювання	SpO_2 , < 92 % ($n = 75$)	SpO_2 , > 92 % ($n = 102$)	p-рівень
ВЧ-СРБ, мг/л	17,50 (13,20; 19,90)	17,00 (12,60; 19,70)	$p = 0,63$
ІЛ-6, пг/мл	9,13 (8,19; 10,27)	8,74 (7,38; 9,87)	$p = 0,02$
ІЛ-10, пг/мл	4,92 (4,30; 5,29)	4,67 (4,24; 5,14)	$p = 0,11$
ІЛ-6/ІЛ-10	1,89 (1,66; 2,13)	1,85 (1,63; 2,11)	$p = 0,45$

Медіани ВЧ-СРБ не мали достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від рівня $SpO_2 < 92$ % та > 92 % - 17,50 (13,20; 19,90) мг/л проти 17,00 (12,60;

19,70) мг/л відповідно, ($p > 0,05$). Рівень ІЛ-6 достовірно був більшим у підгрупі $\text{SpO}_2 < 92 \%$ і склав 9,13 (8,19; 10,27) пг/мл проти значення 8,74 (7,38; 9,87) пг/мл підгрупи $\text{SpO}_2 > 92 \%$ ($p < 0,05$).

Хоча медіана ІЛ-10 у підгрупі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), з рівнем $\text{SpO}_2 < 92 \%$ була на 5,4 % вище значення 4,67 (4,24; 5,14) мг/л серед тих, хто мав $\text{SpO}_2 > 92 \%$, однак не досягала статистична значущість за цим показником ($p > 0,05$). Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 не мало достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від рівня $\text{SpO}_2 < 92 \%$ та $> 92 \%$ - 1,89 (1,66; 2,13) проти 1,85 (1,63; 2,11) відповідно, ($p > 0,05$).

Далі аналізували маркери запальної відповіді залежно від об'єму ураження легень за даними КТ хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Результати статистичної обробки отриманих даних наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Маркери запальної відповіді залежно від об'єму ураження легень хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (Me (Q25; Q75), $n = 177$)

Показник, одиниця вимірювання	< 25 % ($n = 105$)	26-50 % ($n = 72$)	p-рівень
ВЧ-СРБ, мг/л	17,00 (12,80; 19,70)	17,35 (12,60; 19,90)	$p = 0,98$
ІЛ-6, пг/мл	8,78 (7,71; 9,94)	9,00 (7,81; 9,94)	$p = 0,89$
ІЛ-10, пг/мл	4,82 (4,31; 5,14)	4,74 (4,23; 5,15)	$p = 0,70$
ІЛ-6/ІЛ-10	1,87 (1,63; 2,10)	1,84 (1,66; 2,15)	$p = 0,62$



Значення ВЧ-СРБ не мало достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від об'єму ураження легень $< 25\%$ та $26-50\%$ - 17,00 (12,80; 19,70) мг/л проти 17,35 (12,60; 19,90) мг/л відповідно, ($p > 0,05$). Хоча медіана ІЛ-6 у підгрупі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), із об'ємом ураження легень $26-50\%$ була на $2,5\%$ вище значення 8,78 (7,71; 9,94) пг/мл серед тих, хто мав об'ємом ураження легень $< 25\%$, однак не досягала статистична значущість за цим показником ($p > 0,05$).

Рівень ІЛ-10 у підгрупі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), з об'ємом ураження легень $< 25\%$ був не достовірно на $1,7\%$ вище значення 4,74 (4,23; 5,15) пг/мл серед тих, хто мав об'ємом ураження легень $26-50\%$, ($p > 0,05$). Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 не мало достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від об'єму ураження легень $< 25\%$ та $26-50\%$ - 1,87 (1,63; 2,10) проти 1,84 (1,66; 2,15) відповідно, ($p > 0,05$).

Порівнювали маркери запальної відповіді у залежності від перебігу захворювання тяжкого та середньої тяжкості. Результати обробки даних наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Маркери запальної відповіді залежно від перебігу захворювання у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (Me (Q25; Q75), $n = 177$)

Показник, одиниця вимірювання	Тяжкий перебіг захворювання ($n = 75$)	Перебіг середньої тяжкості ($n = 102$)	p-рівень
1	2	3	4
ВЧ-СРБ, мг/л	17,50 (13,20; 19,90)	17,00 (12,60; 19,70)	$p = 0,95$
ІЛ-6, пг/мл	9,13 (8,19; 10,27)	8,74 (7,38; 9,87)	$p = 0,87$

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4
ІЛ-10, пг/мл	4,92 (4,30; 5,29)	4,67 (4,24; 5,14)	$p = 0,11$
ІЛ-6/ІЛ-10	1,89 (1,66; 2,13)	1,85 (1,63; 2,11)	$p = 0,45$

Значення ВЧ-СРБ не мало достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно перебігу захворювання, тяжкого перебігу та середньої тяжкості – 17,50 (13,20; 19,90) мг/л проти 17,00 (12,60; 19,70) мг/л відповідно, ($p > 0,05$). Хоча медіана ІЛ-6 у підгрупі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), з тяжким перебігом була на 4,5 % вище значення 8,74 (7,38; 9,87) мг/л серед, хто мав перебіг середньої тяжкості захворювання однак не досягала статистична значущість за цим показником ($p > 0,05$). Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 не мало достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19) залежно від перебігу захворювання тяжкий перебіг та середньої тяжкості – 1,89 (1,66; 2,13) проти 1,85 (1,63; 2,11) відповідно, ($p > 0,05$).

Таким чином, ВЧ С-РБ та ІЛ-6 є важливими маркерами запалення, які активуються при COVID-19. Запальна реакція організму часто характеризується нерегульованою імунною відповіддю та є індивідуальною. При порівнянні рівнів ВЧ С-РБ і ІЛ-6 між підгрупами з тяжким перебігом та перебігом середньої тяжкості захворювання достовірної розбіжності не виявлено: 17,50 (13,20; 19,90) мг/л проти 17,00 (12,60; 19,70) мг/л та 9,13 (8,19; 10,27) пг/мл проти 8,74 (7,38; 9,87) пг/мл відповідно, ($p > 0,05$). Отже, попри очікування, що тяжкий перебіг захворювання буде мати значно вищі рівні цих маркерів, вони мали зіставні значення між пацієнтами з тяжким та середнім перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією.



Далі проводили аналіз рівнів D-димеру і прокальцитоніну серед обстежених осіб. Отримані результати представлені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Рівні D-димеру і прокальцитоніну серед обстежених осіб (Me (Q25; Q75), n = 291)

Показник, одиниця вимірювання	НГП з COVID-19 (n = 177)	НГП без COVID-19 (n = 79)	Здорові особи (n = 35)
1	2	3	4
D-димер, мг/л	0,45 (0,26; 0,48)	0,34 (0,25; 0,45)	0,18 (0,14; 0,29)
p-рівень	$p_{1-2} = 0,02$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
Прокальцитонін, нг/мл	0,010 (0,008; 0,013)	0,010 (0,007; 0,013)	0,010 (0,006; 0,013)
p-рівень	$p = 0,80$		

Рівень D-димеру мав найвище значення в групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), – 0,45 (0,26; 0,48) мг/л і достовірно був вище на 32,4 % у порівнянні з групою хворих на НГП без COVID-19 – 0,34 (0,25; 0,45) мг/л та у 2,5 раза у порівнянні зі значенням 0,18 (0,14; 0,29) мг/л у практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Значення рівня D-димеру також було вище на 88,9 % у групі хворих на НГП без COVID-19 0,34 (0,25; 0,45) мг/л vs 0,18 (0,14; 0,29) мг/л практично здорових осіб, ($p < 0,05$). За результатами дисперсійного аналізу не виявлено достовірної відмінності рівнів прокальцитоніну між групами обстежених осіб, ($p > 0,05$).

Оцінювали рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від статі серед хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією. Отримані дані представлені у таблиці 3.9.



3048078163093943

Таблиця 3.9 – Рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від статі серед хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією (Me (Q25; Q75), n = 177)

Показник, одиниця вимірювання	Чоловіки (n = 80)	Жінки (n = 97)	p-рівень
D-димер, мг/л	0,45 (0,28; 0,48)	0,44 (0,26; 0,48)	p = 0,79
Прокальцитонін, нг/мл	0,010 (0,008; 0,013)	0,010 (0,007; 0,013)	p = 0,49

Достовірних розбіжностей за гендерною ознакою, як видно з таблиці 3.9, серед хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), рівнів D-димеру і прокальцитоніну не було виявлено ($p > 0,05$). Далі розподіляли й аналізували рівні D-димеру і прокальцитоніну хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від таких клінічних характеристик, як вік та ІМТ. Основна група була розподілена медіаною віку (58 років) та ІМТ (25 кг/м^2) на підгрупи, вік < 58 років і > 58 років та $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ і $> 25 \text{ кг/м}^2$ відповідно. Отримані результати представлені у таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 – Рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від клінічних характеристик хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією (Me (Q25; Q75), n = 177)

Показник, одиниця вимірювання		D-димер, мг/л	Прокальцитонін, нг/мл
1		2	3
Вік	< 58 років (n = 76)	0,45 (0,25; 0,48)	0,010 (0,008; 0,013)
	> 58 років (n = 101)	0,45 (0,29; 0,48)	0,010 (0,007; 0,013)
p-рівень		p = 0,78	p = 0,27



Продовження таблиці 3.10

1		2	3
ІМТ	< 25 кг/м ² (n = 94)	0,45 (0,22; 0,48)	0,010 (0,008; 0,013)
	> 25 кг/м ² (n = 83)	0,45 (0,29; 0,48)	0,010 (0,007; 0,013)
p-рівень		p = 0,53	p = 0,38

Залежно від віку хворих не було виявлено достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) між підгрупами за рівнями D-димеру і прокальцитоніну. Проведений статистичний аналіз не виявив достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) серед хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), між рівнями D-димеру і прокальцитоніну залежно від ІМТ.

За медіаною SpO₂ хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), розподілили на підгрупи з рівнем < 92 % та > 92 %, аналізували рівні D-димеру і прокальцитоніну цих підгруп. Результати статистичної обробки даних наведено в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11 – Рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від SpO₂ пацієнтів хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (Me (Q25; Q75), n = 177)

Показник, одиниця вимірювання	SpO ₂ , < 92 % (n = 75)	SpO ₂ , > 92 % (n = 102)	p-рівень
D-димер, мг/л	0,41 (0,23; 0,47)	0,45 (0,28; 0,48)	p = 0,30
Прокальцитонін, нг/мл	0,011 (0,008; 0,014)	0,010 (0,007; 0,013)	p = 0,17



Медіани D-димеру не мали достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від рівня $SpO_2 < 92\%$ та $> 92\%$ - 0,41 (0,23; 0,47) мг/л проти 0,45 (0,28; 0,48) мг/л відповідно, ($p > 0,05$). Значення прокальцитоніну не мало достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від рівня $SpO_2 < 92\%$ та $> 92\%$ - 0,011 (0,008; 0,014) нг/мл проти 0,010 (0,007; 0,013) нг/мл відповідно, ($p > 0,05$).

Далі аналізували рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від об'єму ураження легень хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Результати статистичної обробки отриманих даних наведено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від об'єму ураження легень хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, (Me (Q25; Q75), $n = 177$)

Показник, одиниця вимірювання	< 25 % (n = 105)	26-50 % (n = 72)	p-рівень
D-димер, мг/л	0,45 (0,27; 0,48)	0,45 (0,26; 0,49)	p = 0,53
Прокальцитонін, нг/мл	0,010 (0,008; 0,013)	0,010 (0,008; 0,012)	p = 0,65

Значення D-димеру не мали достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від об'єму ураження легень < 25 % та 26-50 % - 0,45 (0,27; 0,48) мг/л проти 0,45 (0,26; 0,49) мг/л відповідно, ($p > 0,05$). Залежно від об'єму ураження легень хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), не було виявлено достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) між підгрупами за рівнем прокальцитоніну.



Аналізували рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від перебігу захворювання тяжкого та середньої тяжкості. Результати статистичної обробки отриманих даних наведено в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13 – Рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від перебігу захворювання у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (Me (Q25; Q75), n = 177)

Показник, одиниця вимірювання	Тяжкий перебіг захворювання (n = 75)	Перебіг середньої тяжкості (n = 102)	p-рівень
D-димер, мг/л	0,45 (0,33; 0,49)	0,43 (0,23; 0,47)	p = 0,02
Прокальцитонін, нг/мл	0,011 (0,008; 0,014)	0,010 (0,007; 0,013)	p = 0,17

Медіана D-димеру 0,45 (0,33; 0,49) мг/л у підгрупі тяжкого перебігу захворювання була достовірно більше на 4,7 % значення 0,43 (0,23; 0,47) мг/л підгрупи перебігу середньої тяжкості НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), ($p < 0,05$). Рівні прокальцитоніну не мали достовірної розбіжності між підгрупами хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від перебігу захворювання тяжкого та середньої тяжкості – 0,011 (0,008; 0,014) нг/мл проти 0,010 (0,007; 0,013) нг/мл відповідно, ($p > 0,05$).

Проводили виявлення взаємозв'язків між маркерами запальної відповіді та рівнями D-димеру й прокальцитоніну у основній групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією. Отримані результати наведені в таблиці 3.14.



Таблиця 3.14 – Кореляції між маркерами запальної відповіді та рівнями D-димеру й прокальцитоніну у основній групі (n = 177)

Показник, одиниця вимірювання	ВЧ-СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	ІЛ-6/ІЛ-10
D-димер, мг/л	r = +0,11	r = +0,07	r = -0,04	r = +0,11
p-рівень	p = 0,13	p = 0,36	p = 0,61	p = 0,16
Прокальцитонін, нг/мл	r = +0,03	r = -0,06	r = +0,05	r = -0,10
p-рівень	p = 0,66	p = 0,44	p = 0,52	p = 0,18

Проведений кореляційний аналіз між маркерами запальної відповіді й рівнями D-димеру та прокальцитоніну не виявив достовірних взаємозв'язків у основній групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією ($p > 0,05$). Далі оцінили взаємозв'язків між маркерами запальної відповіді та рівнями D-димеру й прокальцитоніну у підгрупі важкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, результати представлені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15 – Кореляції між маркерами запальної відповіді та рівнями D-димеру й прокальцитоніну у підгрупі тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (n = 75)

Показник, одиниця вимірювання	ВЧ-СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	ІЛ-6/ІЛ-10
D-димер, мг/л	r = +0,36	r = +0,33	r = -0,01	r = +0,34
p-рівень	p = 0,001	p = 0,004	p = 0,99	p = 0,003
Прокальцитонін, нг/мл	r = +0,02	r = +0,01	r = +0,07	r = -0,03
p-рівень	p = 0,98	p = 0,99	p = 0,56	p = 0,82



У підгрупі тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією були виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнями: ВЧ-СРБ і D-димеру ($r = +0,36$, $p < 0,05$); ІЛ-6 і D-димеру ($r = +0,33$, $p < 0,05$); співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 і D-димеру ($r = +0,34$, $p < 0,05$).

За допомогою кореляційного аналізу були визначені взаємозв'язки між маркерами запальної відповіді та значеннями SpO_2 у основній групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією. Отримані дані представлені в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16 – Кореляції між маркерами запальної відповіді та SpO_2 у основній групі ($n = 177$)

Показник, одиниця вимірювання	ВЧ-СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	ІЛ-6/ІЛ-10
$SpO_2, \%$	$r = -0,06$	$r = -0,16$	$r = -0,13$	$r = -0,02$
p-рівень	$p = 0,41$	$p = 0,03$	$p = 0,07$	$p = 0,83$

У основній групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, за допомогою кореляційного аналізу визначено слабкий зворотний зв'язок між рівнем SpO_2 і ІЛ-6 ($r = -0,16$, $p < 0,05$). Між рівнем SpO_2 та такими показниками, як ВЧ-СРБ, ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-10 не виявили достовірних взаємозв'язків ($p > 0,05$).

Далі оцінили взаємозв'язки між маркерами запальної відповіді та SpO_2 у підгрупі тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Отримані результати представлені в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17 – Кореляції між маркерами запальної відповіді та SpO_2 у підгрупі тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією ($n = 75$)

Показник, одиниця вимірювання	ВЧ-СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	ІЛ-6/ІЛ-10
$SpO_2, \%$	$r = -0,25$	$r = -0,49$	$r = -0,21$	$r = -0,27$
p-рівень	$p = 0,03$	$p = 0,001$	$p = 0,07$	$p = 0,02$



У підгрупі тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, були виявлені достовірні зворотні зв'язки між рівнями: SpO₂ і ВЧ-СРБ ($r = -0,25$, $p < 0,05$); SpO₂ і ІЛ-6 ($r = -0,49$, $p < 0,05$); SpO₂ і співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,27$, $p < 0,05$). Тоді, як між рівнем SpO₂ та ІЛ-10 взаємозв'язок не досягав статистичної достовірності ($p > 0,05$).

Таким чином, виявлений підвищений рівень D-димеру 0,45 (0,26; 0,48) мг/л при НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, порівняно з 0,34 (0,25; 0,45) мг/л при негоспітальній пневмонією іншої етіології ($p < 0,05$), вказує на значну активацію системи згортання крові при COVID-19. Збільшений оборот фібрину призводить до підвищення рівня його продукту деградації – D-димеру.

Вірусні інфекції часто призводять до вироблення інтерферону, який може пригнічувати синтез прокальцитоніну. Тому, хоча тяжке запалення при COVID-19 може призвести до підвищення рівня прокальцитоніну, проте первинна реакція може бути менш вираженою і не давати значного збільшення цього біомаркера. Це підтверджується зіставністю отриманих нами даних щодо рівня прокальцитоніну 0,010 (0,008; 0,013) нг/мл у групі НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, з рівнем 0,010 (0,007; 0,013) нг/мл у групі хворих на НГП без COVID-19, ($p > 0,05$).

Резюме

Встановлено, що рівень ВЧ-СРБ у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, на 27,5 % достовірно преревищував аналогічний показник у хворих на НГП без COVID-19. Найвищий рівень ІЛ-6 виявлено у хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), 9,00 (7,78; 9,94) пг/мл, що достовірно перевищувало аналогічний показник хворих на НГП без COVID-19 (на 9,5 %). Медіана співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 1,86 (1,66; 2,11) і достовірно була вище на 12,1 % значення цього показника в групі хворих на НГП без COVID-19 – 1,66 (1,47; 1,84), ($p < 0,05$).



Проведений кореляційний аналіз продемонстрував наявність прямих достовірних взаємозв'язків між рівнем ІЛ-6 та ВЧ-СРБ ($r = +0,43$); співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ВЧ-СРБ ($r = +0,35$) та між рівнем ІЛ-10 та ІЛ-6 ($r = +0,28$). Рівень ІЛ-6 швидко збільшується у відповідь на інфекцію та пошкодження тканин і сприяє системному запаленню, що спостерігається при НГП, асоційованій з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Він також бере участь у індукції виробництва С-РБ печінкою, що пояснює прямий зв'язок між рівнями ІЛ-6 та ВЧ-СРБ.

Рівень ІЛ-6 достовірно був більшим на 4,5 % у підгрупі $SpO_2 < 92\%$ і склав 9,13 (8,19; 10,27) пг/мл проти значення 8,74 (7,38; 9,87) пг/мл підгрупи $SpO_2 > 92\%$ ($p < 0,05$). За допомогою проведеного кореляційного аналізу визначено слабкий зворотний зв'язок між рівнем SpO_2 і ІЛ-6 ($R = -0,16$) у основній групі хворих. Тоді, як підгрупі тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, були виявлені достовірні зворотні зв'язки між рівнями: SpO_2 і ВЧ-СРБ ($r = -0,25$); SpO_2 і ІЛ-6 ($r = -0,49$); SpO_2 і співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,27$). Виявлені зворотні зв'язки між рівнем SpO_2 та запальними маркерами можуть мати значне клінічне значення для оцінки тяжкості захворювання, прогнозування перебігу та потенційного управління лікуванням пацієнтів з НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Зниження рівня SpO_2 , що супроводжується підвищенням рівнів ВЧ-СРБ та ІЛ-6, може бути використано як індикатор більш тяжкого перебігу захворювання. Пацієнти з нижчою сатурацією кисню та вищими рівнями цих запальних маркерів можуть мати підвищений ризик госпіталізації.

Рівень D-димеру мав найвище значення в групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), – 0,45 (0,26; 0,48) мг/л і достовірно був вищим на 32,4 % у порівнянні з групою хворих на НГП без COVID-19 – 0,34 (0,25; 0,45) мг/л та у 2,5 рази у порівнянні зі значенням 0,18 (0,14; 0,29) мг/л у практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Медіана D-димеру 0,45 (0,33; 0,49) мг/л у підгрупі тяжкого перебігу захворювання була достовірно



більше на 4,7 % значення 0,43 (0,23; 0,47) мг/л підгрупи перебігу середньої тяжкості НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), ($p < 0,05$). Також у підгрупі тяжкого перебігу захворювання були виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнями: ВЧ-СРБ і D-димеру ($r = +0,36$); ІЛ-6 і D-димеру ($r = +0,33$); співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 і D-димеру ($r = +0,34$). Постійне виявлення вищих рівнів D-димеру при тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), підкреслює його роль як маркера тяжкості захворювання, що потенційно відображає ступінь ураження ендотелію та активації коагуляції. Виявлені достовірні прямі зв'язки у підгрупі тяжкого перебігу захворювання пов'язані з більш вираженою системною запальною реакцією, що призводить до більшого ураження ендотелію та сильнішої активації каскаду коагуляції. Це призводить до збільшення обороту фібрину та, як наслідок, до вищих рівнів D-димеру.

У клінічній практиці слід враховувати фактори ризику, специфічні для COVID-19, і розглядати можливість використання альтернативних інструментів оцінки ризику, коли це доцільно. Необхідний подальший математико-статистичний аналіз даних, отриманих у ході дослідження, зокрема, маркерів запальної відповіді й клініко-функціональних характеристик хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, з перебігом середньої тяжкості, щоб визначити прогностичну цінність показників щодо передбачення виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [243, 244, 245].

РОЗДІЛ 4

ПРЕДИКТОРИ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ

З метою визначення предикторів стосовно передбачення розвитку тяжкого перебігу захворювання на етапі амбулаторного лікування проводили ROC-аналіз. Застосували два масиви даних: перший – хворі з перебігом середньої тяжкості захворювання ($n = 32$) і другий ($n = 70$) – ті, в кого виник тяжкий перебіг НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Отримані результати ROC-аналізу представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Предикторна цінність методів діагностики щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДІ AUC
$t, ^\circ\text{C}$	38,2	48,57	68,75	0,56	0,455-0,655
SpO ₂ , %	95	80,00	37,50	0,58	0,477-0,676
Об'єм ураження легень, %	20	64,29	68,75	0,72	0,623-0,805
ЧДР, хв ⁻¹	20	85,71	21,87	0,52	0,416-0,617

Мінімальну площу під ROC-кривою ($AUC = 0,52$) серед досліджуваних діагностичних параметрів щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мала ЧДР. Температура тіла при точці розподілу 38,2 $^\circ\text{C}$ достовірно ($AUC > 0,5$) мала чутливість 48,57 % і специфічність 68,75 % щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Рівень SpO₂ при точці розподілу 95 % достовірно ($AUC > 0,5$) мав чутливість 80,00 % і специфічність

37,50 % щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією.

Визначено, що найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,72$) серед досліджуваних діагностичних параметрів мав об'єм ураження легень, при точці розподілу 20 % об'єм ураження, чутливість складала 64,29 % і специфічність 37,50 % щодо предикції тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Тому, такий метод діагностики, як КТ легень, був обраний за стандартну модель. Наступні аналізовані показники порівнювали зі стандартною моделлю за допомогою методу перекриття довірчих інтервалів для AUC.

Визначали предикторну цінність шкал щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Результати ROC-аналізу представлено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Предикторна цінність шкал щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95 % ДІ AUC
PSI, бали	56	68,57	21,87	0,51	0,409-0,610
quickSOFA, бали	1	100,00	0,00	0,54	0,438-0,638

Шкала PSI мала $AUC = 0,51$, 95% ДІ 0,409-0,610 і поступалася стандартній моделі ($AUC = 0,72$, 95% ДІ 0,623-0,805) щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Високу чутливість (100,0 %) щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мала шкала quickSOFA ($AUC = 0,54$, 95% ДІ 0,438-0,638), однак вона суттєво поступалась стандартній моделі за площею під ROC-кривою ($AUC = 0,72$).

Предикторна цінність рутинних лабораторних показників крові щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, визначали за допомогою ROC-аналізу. Отримані результати представлено в таблиці 4.3.



Таблиця 4.3 – Предикторна цінність лабораторних показників крові щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95 % ДІ AUC
Глюкоза крові, ммоль/л	3,75	7,14	100,00	0,64	0,539-0,733
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,89	27,14	87,50	0,50	0,400-0,602
Гемоглобін, г/л	147	37,14	81,25	0,57	0,467-0,667
АЛТ, Од/л	48,9	28,57	84,37	0,55	0,444-0,645
АСТ, Од/л	31,6	57,14	59,38	0,53	0,427-0,628

Такі лабораторні показники, як кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, активність АЛТ, АСТ мали AUC від 0,50 до 0,57 і суттєво поступались стандартній моделі за площею під ROC-кривою ($AUC = 0,72$, 95 % ДІ 0,623-0,805). Рівень глюкози крові при точці розподілу 3,75 ммоль/л достовірно ($AUC > 0,5$) мав низьку чутливість 7,14 % і високу специфічність 100,00 % щодо передбачення виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією.

Визначали предикторну цінність показників коагулограми щодо виникнення тяжкої НГП, асоційованої з коронавірусною. Результати ROC-аналізу представлено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Предикторна цінність показників коагулограми щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95 % ДІ AUC
ПТЧ, секунд	10,7	52,86	56,25	0,51	0,410-0,611
ПІ, Од	1,3	25,71	93,75	0,62	0,523-0,718
МНВ, Од	0,8	80,00	37,50	0,62	0,522-0,718
Загальний фібриноген, г/л	4,3	14,29	93,75	0,51	0,410-0,611
АЧТЧ, секунд	28,1	72,86	37,50	0,53	0,426-0,627



Такі параметри коагулограми, як ПТЧ, загальний фібриноген, АЧТЧ мали AUC від 0,51 до 0,53 і суттєво поступались стандартній моделі за площею під ROC-кривою ($AUC = 0,72$). Пі при точці розподілу 1,3 Од ($AUC > 0,5$) мав чутливість 25,71 % і специфічність 93,75 % щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Рівень МНВ при точці розподілу 0,8 Од достовірно ($AUC > 0,5$) чутливість склала 80,00 % і специфічність 37,50 %.

Визначення можливостей застосування маркерів запальної відповіді стосовно прогнозування виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), проводили за допомогою ROC-аналізу. Отримані результати представлено у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Предикторна цінність маркерів запальної відповіді щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19)

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДІ AUC
ВЧ-СРБ, мг/л	13,50	85,71	81,25	0,92	0,846-0,963
ІЛ-6, пг/мл	7,49	80,00	46,88	0,65	0,552-0,744
ІЛ-10, пг/мл	5,09	71,43	18,75	0,52	0,414-0,615
ІЛ-6/ІЛ-10	1,51	85,71	37,50	0,62	0,523-0,718

Отримали найменшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,52$) серед досліджуваних маркерів запальної відповіді щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19) для ІЛ-10. Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 при точці розподілу 1,51 достовірно ($AUC > 0,5$) мало чутливість 85,71 % і специфічність 37,50 % щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Рівень ІЛ-6 при точці розподілу 7,49 пг/мл достовірно ($AUC > 0,5$) чутливість склала



80,00 % і специфічність 46,88 %. Отримали найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,92$, 95% ДІ 0,846-0,963), серед аналізованих показників, для ВЧ-СРБ і при точці розподілу 13,50 мг/л чутливість склала 85,71 % і специфічність 81,25 %. Достовірно площа під ROC-кривою для ВЧ-СРБ була більше за площу стандартної моделі $AUC = 0,92$, 95% ДІ 0,846-0,963 проти $AUC = 0,72$, 95% ДІ 0,623-0,805 відповідно.

Таким чином, щодо прогнозування виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, за площею під ROC-кривою рівень ВЧ-СРБ має перевагу над стандартною моделлю. Також за чутливістю і специфічністю ВЧ-СРБ при точці розподілу 13,50 мг/л мав перевагу над стандартною моделлю 85,71 % vs 64,29 % та 81,25 % vs 68,75 % відповідно. Точка розподілу для ВЧ-СРБ щодо прогнозування виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією представлені на рисунку 4.1.

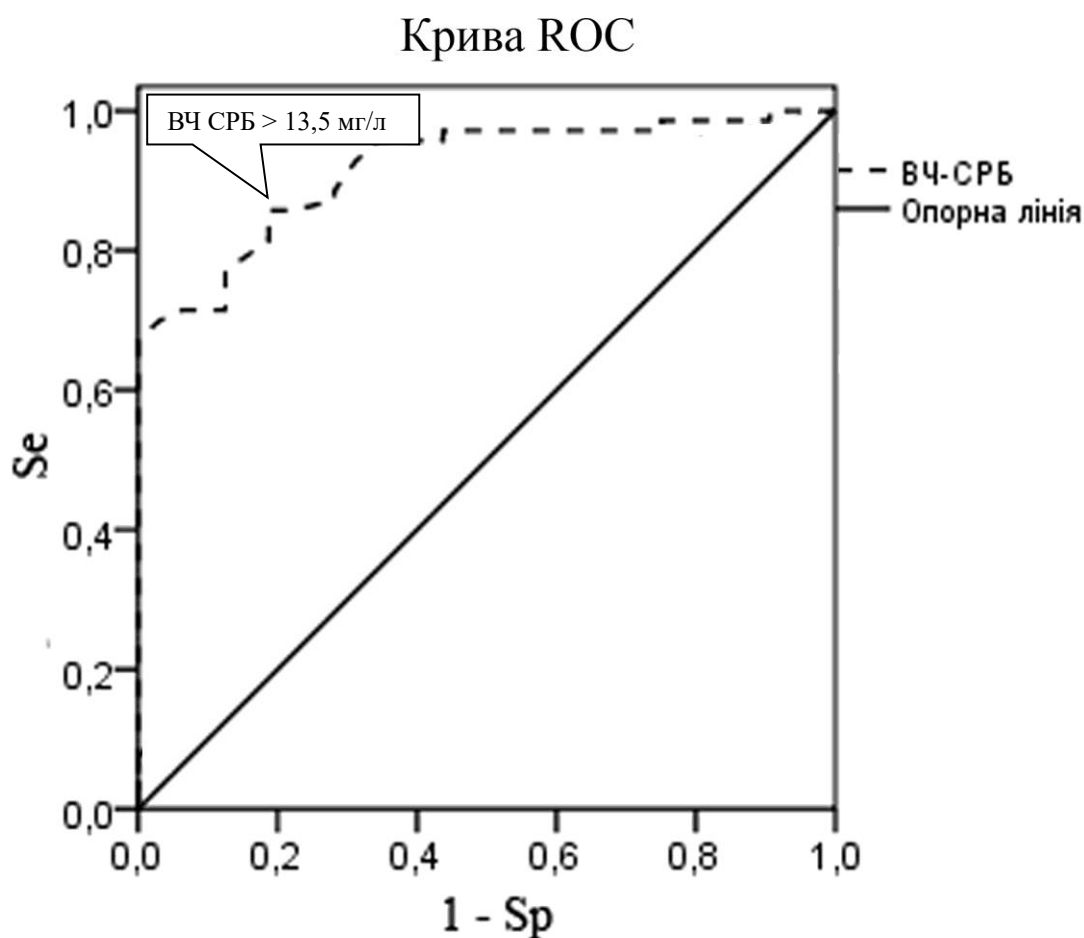


Рисунок 4.1 – ROC-крива для ВЧ-СРБ ($AUC = 0,92$, 95% ДІ 0,846-0,963).

Для D-димеру і прокальцитоніну, за допомогою ROC-аналізу, було визначено цінність їх рівнів щодо прогнозування виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Отримані результати представлено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 – Предикторна цінність рівнів D-димеру і прокальцитоніну щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19)

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДІ AUC
D-димер, мг/л	0,28	28,57	81,25	0,51	0,410-0,611
Прокальцитонін, нг/мл	0,007	81,43	40,63	0,53	0,426-0,627

Такі показники, як рівні D-димеру і прокальцитоніну мали AUC від 0,51 та 0,53 відповідно і суттєво поступались стандартній моделі за площею під ROC-кривою ($AUC = 0,72$). Вище було проаналізовано показники, які надають характеристику хворим на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією. Ми відібрали 8 показників, припустивши, що вони, незалежно від величини їх дисперсії, можуть передбачати виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. З метою оцінки значущості кожного із відібраних показників був застосований метод уніваріантної логістичної регресії з перевіркою за критерієм Вальда (χ^2). Використовували два масиви даних: перший – хворі з перебігом захворювання середньої тяжкості ($n = 32$) і другий ($n = 70$) – ті, в кого виник тяжкий перебіг НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Результати уніваріантного аналізу логістичної регресії найбільш значущих варіанс наведені в таблиці 4.7.



Таблиця 4.7 – Значення варіант щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за результатами однофакторного регресійного аналізу

Показник, одиниця вимірювання	Уніваріантна модель	
	χ^2 Вальда	p-рівень
Вік, років	0,93	p = 0,34
ЧДР, хв ⁻¹	0,06	p = 0,81
SpO ₂ , %	2,44	p = 0,12
Об'єм ураження легень, %	13,54	p < 0,001
Глюкоза крові, ммоль/л	5,67	p = 0,02
ВЧ-СРБ, мг/л	54,37	p < 0,001
ІЛ-6, пг/мл	5,94	p = 0,02
ІЛ-6/ІЛ-10	6,12	p = 0,01

При аналізі уніваріантної моделі логістичної регресії було виявлено, що такі параметри як вік хворих, ЧДР, SpO₂, не мали цінності щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Тільки такі показники, як об'єм ураження легень, рівні глюкози крові, ВЧ-СРБ, ІЛ-6 та співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 можуть мати прогностичну цінність щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Тільки ці показники надалі були включені в мультиваріантну модель логістичної регресії. Результати мультиваріантного аналізу представлені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Значення чинників щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за результатами мультиваріантного регресійного аналізу

Показник, одиниця вимірювання	Мультиваріантна модель		
	Coefficient	Std. Error	p-рівень
1	2	3	4
Об'єм ураження легень, %	0,25	0,07	p < 0,001



Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4
Глюкоза крові, ммоль/л	-2,48	1,27	p = 0,06
ВЧ-СРБ, мг/л	0,80	0,20	p < 0,001
ІЛ-6, пг/мл	0,16	0,39	p = 0,68
ІЛ-6/ІЛ-10	-0,62	1,64	p = 0,71
Constant	-3,861	-	-

Як видно з таблиці 4.8, такі показники як рівні глюкози крові, ІЛ-6 і співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 втратили свою предикторну цінність у мультиваріантній моделі логістичної регресії щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Незалежними предикторами щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), виявилися лише два параметри: об'єм ураження легень за КТ і рівень ВЧ-СРБ. Значення відношення шансів (ВШ) щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, за результатами мультиваріантного регресійного аналізу представлено у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 – Значення відношення шансів щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за результатами мультиваріантного регресійного аналізу

Показник, одиниця вимірювання	Мультиваріантна модель		
	ВШ	95 % ДІ ВШ	p-рівень
Об'єм ураження легень, %	1,28	1,11-1,48	p < 0,001
ВЧ-СРБ, мг/л	2,22	1,50-3,31	p < 0,001

Примітка: ВШ – відношення шансів.

За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу незалежний предиктор виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з



коронавірусною інфекцією, об'єм ураження легень за КТ мав ВШ = 1,28 з 95 % ДІ ВШ 1,11-1,48, тоді як ВЧ-СРБ мав ВШ = 2,22 з 95 % ДІ ВШ 1,50-3,31. Тяжкість перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), значною мірою залежить від балансу та регуляції імунної відповіді. Хоча імунна система є необхідною для боротьби з вірусом, її надмірна активація може призвести до побічного пошкодження легень, сприяючи погіршенню перебігу захворювання. Тож, пацієнти зі збільшенням рівня ВЧ-СРБ мають більший ризик виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19).

Резюме

Таким чином, за результатами ROC-аналізу, визначена роль маркерів запалення як предикторів розвитку тяжкого перебігу НГП у пацієнтів з коронавірусною інфекцією, а саме: для ВЧ-СРБ чутливість склала 85,71 % і специфічність 81,25 % при точці розподілу 13,50 мг/л ($AUC = 0,92$, 95% ДІ 0,846-0,963). Рівень ІЛ-6 при точці розподілу 7,49 пг/мл достовірно ($AUC = 0,65$, 95% ДІ 0,552-0,) мав чутливість 80,00 % і специфічність 46,88 %. Доведено, за результатами логістичного регресійного аналізу, що найбільшу вагу щодо тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мали такі незалежні предиктори: об'єм ураження легень за КТ і ВЧ-СРБ. За отриманими результатами ROC-аналізу, найбільша площа під ROC-кривою була саме у цих показників.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [246, 247].



РОЗДІЛ 5

ПЕРЕБІГ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, НА ГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ

5.1 Динаміка досліджуваних лабораторних показників крові та системної запальної відповіді під впливом лікування

Методом адаптованої рандомізації пацієнтам з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, призначали додатково до базисного лікування гепарин або еноксапарин. Було сформовано дві підгрупи: перша – комбінованої терапії з гепарином ($n = 71$), друга – з еноксапарином ($n = 72$). Оцінка ефективності проведеного лікування здійснювалась через 72 години та 14 діб, термін спостереження за пацієнтами становив 1 місяць. Динаміка лабораторних показників крові через 72 години представлена у таблиці 5.1.

Глюкоза крові при госпіталізації хворих склала 5,02 (4,82; 5,40) ммоль/л у підгрупі гепарину та була порівняною зі значенням 5,08 (4,72; 5,44) ммоль/л у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 72 години під впливом лікування відзначалося достовірне збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 8,02$ (4,22; 14,66) % до 5,60 (5,23; 5,87) ммоль/л у підгрупі гепарину й на $\Delta_2\% = 5,04$ (1,90; 11,23) % до 5,43 (5,10; 5,67) ммоль/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Через 72 години спостереження рівень глюкози крові був порівняним між підгрупами лікування ($p > 0,05$). При госпіталізації хворих рівні еритроцитів, що були порівняним між першою та другою підгрупами спостереження, становили 4,37 (3,90; 4,90) $10^{12}/л$ проти 4,44 [3,98; 4,92) $10^{12}/л$ відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом терапії було статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 3,17$ (-1,40; 7,02) % до 4,51 (4,12; 4,95) $10^{12}/л$ у підгрупі гепарину ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 2,96$ (0,12; 6,33) % у підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей цього показника між підгрупами спостереження через 72 години не виявлено ($p > 0,05$).



3048078163076943

Таблиця 5.1 – Динаміка лабораторних показників крові через 72 години
(Me (Q25; Q75), n = 143)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 71)		Друга з еноксапарином (n = 72)		
	Під час госпіталізації	Через 72 години	Під час госпіталізації	Через 72 години	
	1	2	3	4	
Глюкоза крові, ммоль/л	5,02 (4,82; 5,40)	5,60 (5,23; 5,87)	5,08 (4,72; 5,44)	5,43 (5,10; 5,67)	p ₁₋₃ = 0,56 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,11
	Δ ₁ % = 8,02 (4,22; 14,66)		Δ ₂ % = 5,04 (1,90; 11,23)		
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,37 (3,90; 4,90)	4,51 (4,12; 4,95)	4,44 (3,98; 4,92)	4,69 (4,10; 5,07)	p ₁₋₃ = 0,44 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,31
	Δ ₁ % = 3,17 (-1,40; 7,02)		Δ ₂ % = 2,96 (0,12; 6,33)		
Гемоглобін, г/л	142,00 (132,00; 150,00)	144,00 (136,00; 151,00)	138,00 (126,00; 147,00)	139,00 (131,50; 149,00)	p ₁₋₃ = 0,24 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,15
	Δ ₁ % = 1,43 (0,0; 3,23)		Δ ₂ % = 1,07 (0,0; 3,14)		
АЛТ, Од/л	36,40 (25,40; 49,60)	36,60 (26,10; 50,80)	38,90 (24,90; 57,75)	39,50 (26,25; 58,35)	p ₁₋₃ = 0,46 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,36
	Δ ₁ % = 1,12 (0,0; 4,24)		Δ ₂ % = 2,36 (-0,19; 7,23)		
АСТ, Од/л	31,60 (22,60; 53,70)	32,60 (23,80; 53,40)	41,20 (26,55; 57,10)	43,20 (28,35; 58,65)	p ₁₋₃ = 0,08 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,07
	Δ ₁ % = 2,68 (1,18; 4,78)		Δ ₂ % = 3,18 (1,11; 5,37)		



Рівень гемоглобіну в обох підгрупах на початку дослідження було зіставним і склало у першій 142,00 (132,00; 150,00) г/л і 138,00 (126,00; 147,00) г/л – у другій ($p > 0,05$). Під час спостереження через 72 години цей показник достовірно збільшився у підгрупі гепарину на $\Delta_1\% = 1,43$ (0,0; 3,23) % до 144,00 (136,00; 151,00) г/л ($p < 0,05$), і достовірно збільшився на $\Delta_2\% = 1,07$ (0,0; 3,14) % до 139,00 (131,50; 149,00) г/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Не було статистично значущої відмінності між першою і другою підгрупами спостереження рівня гемоглобіну через 72 години – 144,00 (136,00; 151,00) г/л проти 139,00 (131,50; 149,00) г/л відповідно, ($p > 0,05$).

Активність АЛТ на початку дослідження хворих становила 36,40 (25,40; 49,60) Од/л у першій підгрупі та був порівняним зі значенням 38,90 (24,90; 57,75) Од/л у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 72 години спостереження відзначалося достовірне збільшення рівня АЛТ на $\Delta_1\% = 1,12$ (0,0; 4,24) % до 36,60 (26,10; 50,80) Од/л у підгрупі гепарину й на $\Delta_2\% = 2,36$ (-0,19; 7,23) % до 39,50 (26,25; 58,35) Од/л у другій, ($p < 0,05$). Через 72 години спостереження рівень АЛТ був порівняним між підгрупами лікування ($p > 0,05$).

На початку дослідження активність АСТ була співставною між першою та другою підгрупами спостереження і становила 31,60 (22,60; 53,70) Од/л проти 41,20 (26,55; 57,10) Од/л відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом терапії виявлено статистично значуще збільшення рівня АСТ на $\Delta_1\% = 2,68$ (1,18; 4,78) % до 32,60 (23,80; 53,40) Од/л у підгрупі гепарину ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 3,18$ (1,11; 5,37) % до 43,20 (28,35; 58,65) Од/л у підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей цього показника між підгрупами спостереження через 72 години не встановлено ($p > 0,05$).

Показники коагулограми у пацієнтів підгрупи з гепарином і другої підгрупи оцінювали при госпіталізації хворих та через 72 години лікування. Результати математико-статистичного аналізу представлено в таблиці 5.2.



3048078163078943

Таблиця 5.2 – Динаміка показників коагулограми через 72 години
(Me (Q25; Q75), n = 143)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 71)		Друга з еноксапарином (n = 72)		
	Під час госпіталізації	Через 72 години	Під час госпіталізац ії	Через 72 години	
	1	2	3	4	
ПТЧ, секунд	10,90 (9,60; 11,60)	12,00 (11,00; 13,00)	11,15 (9,30; 11,80)	11,30 (10,00; 12,30)	p ₁₋₃ = 0,64 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ < 0,001
	Δ ₁ % = 12,50 (7,50; 17,27)		Δ ₂ % = 6,03 (2,38; 8,81)		
ПІ, Од	1,30 (1,20; 1,30)	1,30 (1,20; 1,40)	1,20 (1,15; 1,30)	1,30 (1,20; 1,40)	p ₁₋₃ = 0,82 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,56
	Δ ₁ % = 0,0 (0,0; 8,33)		Δ ₂ % = 3,33 (0,0; 8,33)		
МНВ, Од	0,90 (0,80; 1,00)	1,20 (1,10; 1,30)	0,90 (0,80; 1,00)	1,10 (1,00; 1,30)	p ₁₋₃ = 0,91 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,005 p ₂₋₄ = 0,04
	Δ ₁ % = 25,00 (16,67; 30,77)		Δ ₂ % = 19,09 (10,06; 27,27)		
Загальний фібриноген, г/л	4,80 (4,50; 5,40)	4,80 (4,60; 5,50)	4,85 (4,65; 5,50)	4,90 (4,65; 5,60)	p ₁₋₃ = 0,13 p ₁₋₂ = 0,03 p ₃₋₄ = 0,004 p ₂₋₄ = 0,16
	Δ ₁ % = 1,82 (0,0; 2,27)		Δ ₂ % = 1,82 (0,0; 3,93)		
АЧТЧ, секунд	26,70 (26,40; 27,90)	31,00 (29,00; 33,00)	26,80 (26,40; 28,40)	30,00 (28,00; 33,00)	p ₁₋₃ = 0,57 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,35
	Δ ₁ % = 11,82 (6,79; 16,77)		Δ ₂ % = 10,64 (2,17; 16,62)		



При госпіталізації на початку дослідження показник ПТЧ був порівняний між підгрупою з гепарином і підгрупою з еноксапарином і становив 10,90 (9,60; 11,60) секунд проти 11,15 (9,30; 11,80) секунд відповідно, ($p > 0,05$). Через 72 години було виявлено статистично значуще збільшення на $\Delta_1\% = 12,50$ (7,50; 17,27) % даного показника до 12,00 (11,00; 13,00) секунд у підгрупі гепарину, ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 6,03$ (2,38; 8,81) % до 11,30 (10,00; 12,30) секунд у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Значення ПТЧ через 72 години лікування статистично достовірно було вище в підгрупі гепарину – 12,00 (11,00; 13,00) секунд vs 11,30 (10,00; 12,30) секунд у підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). На початку лікування рівень ПП був зіставний між обома підгрупами: 1,30 (1,20; 1,30) Од у першій і 1,20 (1,15; 1,30) Од у другій ($p > 0,05$). У підгрупі гепарину через 72 години лікування зміна даного показника була достовірною, але різнонаправленою на $\Delta_1\% = 0,0$ (0,0; 8,33) %, ($p < 0,05$) тоді як у підгрупі еноксапарину відмічалось достовірне збільшення з 1,20 (1,15; 1,30) Од до 1,30 (1,20; 1,40) Од на $\Delta_2\% = 3,33$ (0,0; 8,33) %, ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей цього показника між підгрупами спостереження через 72 години не було ($p > 0,05$).

Під час госпіталізації пацієнтів рівень МНВ був співставний між обома підгрупами: 0,90 (0,80; 1,00) Од у першій і 0,90 (0,80; 1,00) Од у другій ($p > 0,05$). У підгрупі гепарину через 72 години лікування збільшення даного показника відбулося достовірно до 1,20 (1,10; 1,30) Од на $\Delta_1\% = 25,00$ (16,67; 30,77) %, у другій підгрупі збільшення було на $\Delta_2\% = 19,09$ (10,06; 27,27) %, ($p < 0,05$). Виявлено статистично значуще розходження рівнів МНВ між підгрупами через 72 години лікування, яке склало 1,20 (1,10; 1,30) Од підгрупі гепарину терапії vs 1,10 (1,00; 1,30) Од у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$).

Не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем загального фібриногену на початку дослідження – 4,80 (4,50; 5,40) г/л у підгрупі гепарину проти 4,85 (4,65; 5,50) г/л у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 72 години за час спостереження відзначалося достовірне збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 1,82$ (0,0; 2,27) % до 4,80 (4,60; 5,50) г/л у підгрупі гепарину і на $\Delta_2\% = 1,82$ (0,0; 3,93) % до 4,90 (4,65; 5,60) г/л підгрупі



еноксапарину, ($p < 0,05$). Через 72 години спостереження рівень загального фібриногену був порівнянним між підгрупами лікування ($p > 0,05$).

Під час госпіталізації хворих значення АЧТЧ було порівняним між першою та другою підгрупами спостереження і становило 26,70 (26,40; 27,90) секунд vs 26,80 (26,40; 28,40) секунд відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом терапії було статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 11,82$ (6,79; 16,77) % до 31,00 (29,00; 33,00) секунд у підгрупі гепарину ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 10,64$ (2,17; 16,62) % до 30,00 (28,00; 33,00) секунд у підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей АЧТЧ між підгрупами лікування через 72 години не виявлено ($p > 0,05$).

Динаміка маркерів запальної відповіді була визначена перший раз через 72 години. Результати отримані під час статистичної обробки даних наведено в таблиці 5.3.



3048078163023943

Таблиця 5.3 – Динаміка маркерів запальної відповіді через 72 години (Me (Q25; Q75), n = 143)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 71)		Друга з еноксапарином (n = 72)		
	Під час госпіталізації	Через 72 години	Під час госпіталізації	Через 72 години	
	1	2	3	4	
1	2	3	4	5	6
ВЧ-СРБ, мг/л	19,10 (14,10; 20,00)	19,45 (15,50; 21,44)	18,10 (13,05; 19,85)	18,47 (15,77; 20,69)	p ₁₋₃ = 0,22 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = 5,66 (1,82; 11,82)		Δ ₂ % = 6,91 (0,62; 16,32)		p ₂₋₄ = 0,35
ІЛ-6, пг/мл	9,12 (8,12; 10,12)	8,01 (7,07; 9,00)	9,05 (8,00; 10,17)	8,72 (7,36; 9,55)	p ₁₋₃ = 0,88 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = -12,93 (-16,50; -5,20)		Δ ₂ % = -4,75 (-7,32; -2,37)		p ₂₋₄ = 0,02
ІЛ-10, пг/мл	4,66 (4,24; 5,14)	5,02 (4,56; 5,47)	4,83 (4,28; 5,29)	4,97 (4,53; 5,46)	p ₁₋₃ = 0,14 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = 5,12 (2,16; 9,32)		Δ ₂ % = 1,94 (0,74; 5,25)		p ₂₋₄ = 0,83
ІЛ-6/ІЛ-10	1,91 (1,70; 2,16)	1,58 (1,40; 1,78)	1,87 (1,63; 2,15)	1,70 (1,49; 1,97)	p ₁₋₃ = 0,24 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,03

На початку лікування у стаціонарі не було достовірних відмінностей за таким показником, як ВЧ-СРБ між підгрупами лікування ($p > 0,05$). Збільшення рівня ВЧ-СРБ в обох підгрупах було достовірним і склало $\Delta_1\% = 5,66 (1,82; 11,82) \%$ у підгрупі гепарину на $\Delta_2\% = 6,91 (0,62; 16,32) \%$ у

підгрупі еноксапарину. Статистично значущих відмінностей цього показника між підгрупами через 72 години не було ($p > 0,05$).

У підгрупах лікування при госпіталізації хворих були зіставні значення ІЛ-6: 9,12 (8,12; 10,12) пг/мл у підгрупі гепарину і 9,05 (8,00; 10,17) пг/мл у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 72 години лікування в стаціонарі рівень ІЛ-6 достовірно знизився в першій підгрупі з 9,12 (8,12; 10,12) пг/мл до 8,01 (7,07; 9,00) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = -12,93$ (-16,50; -5,20) %. Тоді як у підгрупі еноксапарину даний показник достовірно знизився на $\Delta_2\% = -4,75$ (-7,32; -2,37) % до рівня 8,72 (7,36; 9,55) пг/мл, ($p < 0,05$). Значення ІЛ-6 через 72 години достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами – 8,01 (7,07; 9,00) пг/мл проти 8,72 (7,36; 9,55) пг/мл відповідно, ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ-10, пг/мл під час госпіталізації був співставний між обома підгрупами: 4,66 (4,24; 5,14) пг/мл і 4,83 (4,28; 5,29) відповідно ($p > 0,05$). При визначенні цього показника через 72 години виявлено статистично значуще підвищення, як у першій підгрупі з 4,66 (4,24; 5,14) пг/мл до 5,02 (4,56; 5,47) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = 5,12$ (2,16; 9,32) %, так і у другій – з 4,83 (4,28; 5,29) пг/мл до 4,97 (4,53; 5,46) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = 1,94$ (0,74; 5,25) %. Не було достовірних відмінностей даного показника через 72 години між обома підгрупами лікування ($p > 0,05$).

Під час госпіталізації хворих не виявлено статистично значущих відмінностей між підгрупами за значенням співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10: у підгрупі гепарину 1,91 (1,70; 2,16) vs 1,87 (1,63; 2,15) – у другій ($p > 0,05$). Через 72 години лікування в обох підгрупах співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно зменшилось у підгрупі гепарину з 1,91 (1,70; 2,16) до 1,58 (1,40; 1,78), ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = -18,96$ (-26,96; -11,44) %, та в підгрупі еноксапарину з 1,87 (1,63; 2,15) до 1,70 (1,49; 1,97), ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = -8,00$ (-11,51; -4,77) %. Було визначене статистично значуще розходження значень співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 між підгрупами через 72 години: 1,58 (1,40; 1,78) проти 1,70 (1,49; 1,97), відповідно ($p < 0,05$).



Перший раз динаміку рівнів D-димеру і прокальцитоніну оцінювали через 72 години лікування. Отримані результати представлено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Динаміка рівнів D-димеру і прокальцитоніну через 72 години (Me (Q25; Q75), n = 143)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 71)		Друга з еноксапарином (n = 72)		
	Під час госпіталізації	Через 72 години	Під час госпіталізації	Через 72 години	
	1	2	3	4	
D-димер, мг/л	0,43 (0,21; 0,48)	0,52 (0,28; 0,62)	0,45 (0,30; 0,48)	0,50 (0,42; 0,56)	p ₁₋₃ = 0,48 p ₁₋₂ = 0,001
	Δ ₁ % = 19,23 (12,86; 28,81)		Δ ₂ % = 13,21 (5,07; 30,17)		p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,83
Прокальцитонін, нг/мл	0,010 (0,008; 0,013)	0,011 (0,010; 0,014)	0,010 (0,008; 0,013)	0,010 (0,008; 0,013)	p ₁₋₃ = 0,76 p ₁₋₂ = 0,001
	Δ ₁ % = 7,14 (0,0; 18,18)		Δ ₂ % = 0,0 (0,0; 9,55)		p ₃₋₄ = 0,03 p ₂₋₄ = 0,11

Під час госпіталізації рівні D-димеру були зіставними між першою і другою підгрупами дослідження та становили – 0,43 (0,21; 0,48) мг/л і 0,45 (0,30; 0,48) мг/л відповідно, ($p > 0,05$). Через 72 години відзначалося достовірне збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 19,23$ (12,86; 28,81) % до 0,52 (0,28; 0,62) мг/л у підгрупі гепарину й на $\Delta_2\% = 13,21$ (5,07; 30,17) % до 0,50 (0,42; 0,56) мг/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем D-димеру через 72 години спостереження ($p > 0,05$).

Не було достовірних відмінностей під час госпіталізації за таким показником, як прокальцитонін, між підгрупами спостереження ($p > 0,05$). Через 72 години було статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 7,14$ (0,0; 18,18) % у підгрупі гепарину ($p < 0,05$) і достовірна різнонаправлена зміна у підгрупі еноксапарину $\Delta_2\% = 0,0$ (0,0; 9,55) %,



3048078163023043

($p < 0,05$). Достовірних відмінностей прокальцитоніну між підгрупами спостереження через 72 години не виявлено ($p > 0,05$).

Протягом 14 діб було 10 летальних випадків, тож кількість пацієнтів у підгрупах спостереження зменшилась. Оцінювали динаміку лабораторних показників крові через 14 діб спостереження. Отримані результати наведено в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Динаміка лабораторних показників крові через 14 діб (Me (Q25; Q75), n = 133)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 67)		Друга з еноксапарином (n = 66)		
	Під час госпіталізації	Через 14 діб	Під час госпіталізації	Через 14 діб	
	1	2	3	4	
1	2	3	4	5	6
Глюкоза крові, ммоль/л	4,98 (31,60; 22,40)	5,35 (4,91; 5,88)	5,06 (4,71; 5,38)	5,43 (5,00; 6,16)	p ₁₋₃ = 0,36 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,002
	Δ ₁ % = 8,84 (-1,28; 14,22)		Δ ₂ % = 8,03 (-2,40; 15,18)		p ₂₋₄ = 0,75
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,37 (3,89; 4,88)	4,05 (3,80; 4,77)	4,54 (3,99; 4,95)	4,25 (3,84; 4,87)	p ₁₋₃ = 0,24 p ₁₋₂ = 0,49 p ₃₋₄ = 0,14
	Δ ₁ % = -1,61 (-16,22; 11,94)		Δ ₂ % = 9,33 (-8,33; 27,78)		p ₂₋₄ = 0,36
Гемоглобін, г/л	142,00 (128,00; 150,00)	135,00 (125,00; 140,00)	137,50 (126,00; 147,00)	135,50 (130,00; 140,00)	p ₁₋₃ = 0,21 p ₁₋₂ = 0,008 p ₃₋₄ = 0,47
	Δ ₁ % = -6,45 (-12,14; 5,19)		Δ ₂ % = -1,53 (-10,29; 7,38)		p ₂₋₄ = 0,56



3048078163025943

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5	6
АЛТ, Од/л	36,30 (25,40; 50,80)	34,70 (30,50; 42,50)	38,95 (25,80; 58,20)	26,85 (18,80; 36,80)	$p_{1-3} = 0,33$ $p_{1-2} = 0,12$ $p_{3-4} = 0,001$
	$\Delta_1\% = -11,98$ (-50,64; 22,56)		$\Delta_2\% = -12,88$ (-55,60; 25,23)		$p_{2-4} = 0,001$
АСТ, Од/л	31,60 (22,40; 53,70)	30,40 (24,90; 37,10)	41,20 (26,90; 58,60)	25,60 (22,50; 33,60)	$p_{1-3} = 0,07$ $p_{1-2} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,001$
	$\Delta_1\% = -20,85$ (-49,76; 21,71)		$\Delta_2\% = -38,83$ (-108,20; 13,20)		$p_{2-4} = 0,006$

Глюкоза крові під час госпіталізації хворих склала 4,98 (31,60; 22,40) ммоль/л у підгрупі гепарину і була порівняною зі значенням 5,06 (4,71; 5,38) ммоль/л у другій підгрупі ($p > 0,05$). Через 14 діб під впливом лікування відзначалося достовірне збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 8,84$ (-1,28; 14,22) % до 5,35 (4,91; 5,88) ммоль/л у підгрупі гепарину і на $\Delta_2\% = 8,03$ (-2,40; 15,18) % до 5,43 (5,00; 6,16) ммоль/л у другій, ($p < 0,05$). Не було виявлено статистично значущих відмінностей між підгрупами дослідження за рівнем глюкози крові через 14 діб спостереження ($p > 0,05$). Рівні гемоглобіну в обох підгрупах під час госпіталізації були зіставними і склали у першій 142,00 (128,00; 150,00) г/л і 137,50 (126,00; 147,00) г/л – у другій ($p > 0,05$). Під впливом лікування через 14 діб цей показник достовірно знизився у підгрупі гепарину на $\Delta_1\% = -6,45$ (-12,14; 5,19) % до 135,00 (125,00; 140,00) г/л, ($p < 0,05$), і не достовірно знизився на $\Delta_2\% = -1,53$ (-10,29; 7,38) % до 135,50 (130,00; 140,00) г/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Між першою і другою підгрупами лікування не було статистично значущої відмінності між рівнями гемоглобіну через 14 діб, ($p > 0,05$).



Активність АЛТ під час госпіталізації хворих становила 36,30 (25,40; 50,80) Од/л у підгрупі гепарину та була співставною зі значенням 38,95 (25,80; 58,20) Од/л у другій підгрупі ($p > 0,05$). У першій підгрупі зміна показника з 36,30 (25,40; 50,80) Од/л до 34,70 (30,50; 42,50) Од/л була недостовірною, ($p > 0,05$). Тоді як у підгрупі еноксапарину зниження на $\Delta_2\% = -12,88$ (-55,60; 25,23) % до 26,85 (18,80; 36,80) Од/л було достовірним ($p < 0,05$). Досягалася статистично значуща відмінність між першою і другою підгрупами за активністю АЛТ: 34,70 (30,50; 42,50) Од/л проти 26,85 (18,80; 36,80) Од/л відповідно ($p < 0,05$).

Під час госпіталізації активність АСТ була зіставною між першою та другою підгрупами спостереження і становила 31,60 (22,40; 53,70) Од/л проти 41,20 (26,90; 58,60) Од/л відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом терапії було статистично значуще зниження цього показника на $\Delta_1\% = -20,85$ (-49,76; 21,71) % до 30,40 (24,90; 37,10) Од/л у першій підгрупі ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = -38,83$ (-108,20; 13,20) % до 25,60 (22,50; 33,60) Од/л у підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). Досягалася статистично значуща відмінність між першою і другою підгрупами за активністю АСТ – 30,40 (24,90; 37,10) Од/л проти 25,60 (22,50; 33,60) Од/л відповідно ($p < 0,05$).

Визначали динаміку показників коагулограми через 14 діб у пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Отримані результати наведено в таблиці 5.6.



3048078163023943

Таблиця 5.6 – Динаміка показників коагулограми через 14 діб
(Me (Q25; Q75), n = 133)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 67)		Друга з еноксапарином (n = 66)		
	Під час госпіталізації	Через 14 діб	Під час госпіталізації	Через 14 діб	
	1	2	3	4	
ПТЧ, секунд	10,90 (9,60; 11,60)	13,00 (12,00; 14,00)	11,10 (9,30; 11,80)	13,00 (12,00; 14,00)	p ₁₋₃ = 0,92 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = 18,46 (9,23; 24,55)		Δ ₂ % = 19,62 (9,23; 27,50)		p ₂₋₄ = 0,44
ПІ, Од	1,30 (1,10; 1,30)	1,20 (1,00; 1,20)	1,20 (1,20; 1,30)	1,20 (1,00; 1,20)	p ₁₋₃ = 0,99 p ₁₋₂ = 0,001
	Δ ₁ % = -10,00 (-18,18; -8,33)		Δ ₂ % = -10,00 (-16,67; -6,25)		p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,70
МНВ, Од	0,90 (0,80; 1,00)	1,10 (1,00; 1,10)	0,90 (0,80; 1,00)	1,10 (1,00; 1,20)	p ₁₋₃ = 0,75 p ₁₋₂ = 0,001
	Δ ₁ % = 11,11 (9,09; 20,00)		Δ ₂ % = 11,81 (9,09; 20,00)		p ₃₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,63
Загальний фібриноген, г/л	4,80 (4,50; 5,40)	4,30 (4,10; 4,60)	4,90 (4,70; 5,50)	4,50 (4,30; 4,90)	p ₁₋₃ = 0,07 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = -9,30 (-13,16; -6,52)		Δ ₂ % = -8,89 (-12,50; -6,52)		p ₂₋₄ = 0,02
АЧТЧ, секунд	26,70 (26,40; 27,90)	26,40 (26,00; 27,40)	26,85 (26,40; 28,40)	26,60 (26,00; 27,00)	p ₁₋₃ = 0,53 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = 0,0 (-3,08; 0,0)		Δ ₂ % = -0,38 (-3,20; 0,0)		p ₂₋₄ = 0,53



Під час госпіталізації показник ПТЧ був порівняний між першою та другою підгрупами дослідження і становив 10,90 (9,60; 11,60) секунд проти 11,10 (9,30; 11,80) секунд відповідно, ($p > 0,05$). Через 14 діб було виявлено статистично значуще збільшення на $\Delta_1\% = 18,46$ (9,23; 24,55) % даного показника до 13,00 (12,00; 14,00) секунд у підгрупі гепарину, ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 19,62$ (9,23; 27,50) % до 13,00 (12,00; 14,00) секунд у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Значення ПТЧ через 14 діб достовірних відмінностей між підгрупами спостереження не мало ($p > 0,05$). На початку лікування рівень ПП був порівняний між обома підгрупами: 1,30 (1,10; 1,30) Од у першій і 11,10 (9,30; 11,80) Од у другій ($p > 0,05$). Як у першій, так і у другій підгрупі через 14 діб була достовірною зміна даного показника на $\Delta_1\% = -10,00$ (-18,18; -8,33) % і на $\Delta_2\% = -10,00$ (-16,67; -6,25) % відповідно, ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей значень ПП через 14 діб не було між підгрупами спостереження ($p > 0,05$).

Рівень МНВ на початку лікування в стаціонарі був порівняний між обома підгрупами: 0,90 (0,80; 1,00) Од у першій і 0,90 (0,80; 1,00) Од у другій ($p > 0,05$). У підгрупі гепарину через 14 діб збільшення даного показника було достовірним на $\Delta_1\% = 11,11$ (9,09; 20,00) % до 1,10 (1,00; 1,10) Од, і у підгрупі еноксапарину на $\Delta_2\% = 11,81$ (9,09; 20,00) % до 1,10 (1,00; 1,20) Од, ($p < 0,05$). Статистично достовірних відмінностей між підгрупами за рівнем МНВ через 14 діб спостереження не було ($p > 0,05$). Також не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем загального фібриногену на початку дослідження – 4,80 (4,50; 5,40) г/л у підгрупі гепарину проти 4,90 (4,70; 5,50) г/л у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 14 діб під впливом лікування відзначалося достовірне зниження цього показника на $\Delta_1\% = -9,30$ (-13,16; -6,52) % до 4,30 (4,10; 4,60) г/л у підгрупі гепарину й на $\Delta_2\% = -8,89$ (-12,50; -6,52) % до 4,50 (4,30; 4,90) г/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Виявлено статистично значуще розходження рівнів фібриногену через 14 діб лікування, яке склало 4,30 (4,10; 4,60) г/л у підгрупі гепарину vs 4,50 (4,30; 4,90) у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$).

На початку лікування в стаціонарі значення АЧТЧ було порівняним між першою та другою підгрупами лікування становило 26,70 (26,40; 27,90) секунд проти 26,85 (26,40; 28,40) секунд відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом лікування



через 14 діб відзначалася різноспрямована зміна показника до 26,40 (26,00; 27,40) секунду в підгрупі гепарину, тоді як у підгрупі еноксапарину зменшення на $\Delta_2\% = -0,38$ (-3,20; 0,0) % до 26,60 (26,00; 27,00) секунду ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей АЧТЧ між підгрупами лікування через 14 діб не виявлено ($p > 0,05$).

Оцінювали динаміку маркерів запальної відповіді через 14 діб під впливом лікування. Отримані результати наведено в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 - Динаміка маркерів запальної відповіді через 14 діб (Me (Q25; Q75), n = 133)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 67)		Друга з еноксапарином (n = 66)		
	Під час госпіталізац ії	Через 14 діб	Під час госпіталізац ії	Через 14 діб	
	1	2	3	4	
ВЧ-СРБ, мг/л	19,00 (14,00; 20,00)	8,44 (6,58; 10,23)	18,10 (13,70; 19,90)	9,25 (7,89; 13,80)	p ₁₋₃ = 0,36 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = -103,60 (-136,97; -78,87)		Δ ₂ % = -68,07 (-102,41; -16,20)		p ₂₋₄ = 0,009
ІЛ-6, пг/мл	9,12 (8,12; 10,12)	6,37 (5,02; 7,13)	9,12 (8,16; 10,22)	6,52 (5,52; 7,24)	p ₁₋₃ = 0,77 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = -49,76 (-77,47; -23,81)		Δ ₂ % = -40,70 (-63,50; -23,58)		p ₂₋₄ = 0,30
ІЛ-10, пг/мл	4,66 (4,26; 5,15)	6,55 (5,64; 7,82)	4,87 (4,30; 5,30)	6,00 (5,23; 6,52)	p ₁₋₃ = 0,15 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = 29,19 (12,74; 40,44)		Δ ₂ % = 16,42 (7,70; 25,04)		p ₂₋₄ = 0,002



304807816303043

Продовження таблиці 5.7

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 67)		Друга з еноксапарином (n = 66)		
	Під час госпіталізац ії	Через 14 діб	Під час госпіталізації	Через 14 діб	
	1	2	3	4	
ІЛ-6/ІЛ-10	1,91 (1,70; 2,16)	0,87 (0,69; 1,23)	1,89 (1,66; 2,15)	1,08 (0,86; 1,34)	p ₁₋₃ = 0,31 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = -107,11 (-180,14; -60,04)		Δ ₂ % = -67,14 (-102,06; -38,71)		p ₂₋₄ = 0,009

В обох підгрупах лікування під час госпіталізації були зіставні значення ВЧ-СРБ: 19,00 (14,00; 20,00) мг/л у підгрупі гепарину й 18,10 (13,70; 19,90) пг/мл у другій підгрупі ($p > 0,05$). Через 14 діб лікування в стаціонарі рівень цього показника знизився в підгрупі гепарину з 19,00 (14,00; 20,00) мг/л до 8,44 (6,58; 10,23) мг/л, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\%$ = -103,60 (-136,97; -78,87) %. Тоді як у підгрупі еноксапарину даний показник достовірно знизився на $\Delta_2\%$ = -68,07 (-102,41; -16,20) % до рівня 9,25 (7,89; 13,80) мг/л, ($p < 0,05$).

Значення ВЧ-СРБ через 14 діб достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами - 8,44 (6,58; 10,23) мг/л проти 9,25 (7,89; 13,80) мг/л відповідно, ($p < 0,05$). На початку лікування не було достовірних відмінностей за таким показником, як ІЛ-6 між підгрупами спостереження ($p > 0,05$).

Зменшення рівня ІЛ-6 в обох підгрупах було достовірним і склало $\Delta_1\%$ = -49,76 (-77,47; -23,81) % у підгрупі гепарину і $\Delta_2\%$ = -40,70 (-63,50; -23,58) % у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей рівня ІЛ-6 між підгрупами через 14 діб лікування не було ($p > 0,05$).



На початку спостереження у стаціонарі рівень ІЛ-10, пг/мл був порівняний між обома підгрупами: 4,66 (4,26; 5,15) пг/мл і 4,87 (4,30; 5,30) пг/мл відповідно ($p > 0,05$). При повторному визначенні цього показника через 14 діб було виявлено статистично значуще підвищення, як у підгрупі гепарину з 4,66 (4,26; 5,15) пг/мл до 6,55 (5,64; 7,82) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = 29,19$ (12,74; 40,44) %, так і у підгрупі еноксапарину – з 4,87 (4,30; 5,30) пг/мл до 6,00 (5,23; 6,52) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = 16,42$ (7,70; 25,04) %. Значення ІЛ-10 через 14 діб достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами, ($p < 0,05$).

Під час госпіталізації хворих не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10: у підгрупі гепарину 1,91 (1,70; 2,16) проти 1,89 (1,66; 2,15) – у другій ($p > 0,05$). Через 14 діб лікування в обох підгрупах значення ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно зменшилось у підгрупі гепарину з 1,91 (1,70; 2,16) до 0,87 (0,69; 1,23), ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = -107,11$ (-180,14; -60,04) %, та в підгрупі еноксапарину з 1,89 (1,66; 2,15) до 1,08 (0,86; 1,34), ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = -67,14$ (-102,06; -38,71) %. Було визначене статистично значуще розходження рівнів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 між підгрупами через 14 діб: першої 0,87 (0,69; 1,23) проти vs 1,08 (0,86; 1,34) другої ($p < 0,05$).

Другий раз динаміку рівнів D-димеру і прокальцитоніну оцінювали через 14 діб лікування. Отримані результати представлено в таблиці 5.8.



3048078163073943

Таблиця 5.8 - Динаміка рівнів D-димеру і прокальцитоніну через 14 діб (Me (Q25; Q75), n = 133)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша з гепарином (n = 67)		Друга з еноксапарином (n = 66)		
	Під час госпіталізації	Через 14 діб	Під час госпіталізації	Через 14 діб	
	1	2	3	4	
D-димер, мг/л	0,43 (0,21; 0,48)	0,18 (0,14; 0,24)	0,45 (0,29; 0,48)	0,29 (0,18; 0,39)	p ₁₋₃ = 0,55 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,007
	Δ ₁ % = -46,51 (-157,90; -11,43)		Δ ₂ % = -32,84 (-73,68; -5,00)		p ₂₋₄ = 0,001
Прокальцитонін, нг/мл	0,010 (0,008; 0,013)	0,020 (0,010; 0,030)	0,010 (0,008; 0,013)	0,020 (0,010; 0,030)	p ₁₋₃ = 0,87 p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
	Δ ₁ % = 50,00 (20,00; 66,67)		Δ ₂ % = 37,50 (0,0; 62,50)		p ₂₋₄ = 0,47

В обох підгрупах лікування на початку спостереження в стаціонарі були зіставні значення D-димеру: 0,43 (0,21; 0,48) мг/л у підгрупі гепарину й 0,45 (0,29; 0,48) пг/мл у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 14 діб лікування в стаціонарі рівень цього показника достовірно знизився, як у підгрупі гепарину на $\Delta_1\%$ = -46,51 (-157,90; -11,43) % до 0,18 (0,14; 0,24) пг/мл, ($p < 0,05$), так і у підгрупі еноксапарину на $\Delta_2\%$ = -32,84 (-73,68; -5,00) % до рівня 0,29 (0,18; 0,39) пг/мл, ($p < 0,05$). Значення D-димеру через 14 діб достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами - 0,18 (0,14; 0,24) мг/л vs 0,29 (0,18; 0,39) мг/л відповідно, ($p < 0,05$). На початку лікування не було достовірних відмінностей за таким показником, як прокальцитонін, між



підгрупами лікування ($p > 0,05$). Через 14 діб у першій підгрупі було статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 50,00$ (20,00; 66,67) % до 0,020 (0,010; 0,030) нг/мл і достовірне збільшення у підгрупі еноксапарину на $\Delta_2\% = 37,50$ (0,0; 62,50) %, ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей прокальцитоніну між підгрупами спостереження через 14 діб не було ($p > 0,05$).

Таким чином, безпосереднє порівняння застосування нефракціонованого гепарину та еноксапарину в пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, показало, що терапія нефракціонованим гепарином була ефективнішою за еноксапарин у зниженні рівня інтерлейкіну-6 протягом 72 годин. Це свідчить про потенційно вищу ранню ефективність нефракціонованого гепарину у зниженні ключового прозапального цитокіну ІЛ-6 порівняно з підшкірним введенням еноксапарину у цій конкретній категорії пацієнтів. Різні типи гепарину можуть мати різний вплив на запальні молекули. Отримані результати дослідження вказують на перевагу нефракціонованого гепарину для зниження ІЛ-6 у короткостроковій перспективі. Плейотропна природа гепарину сприяє його потенційним терапевтичним перевагам при такому складному захворюванні, як НГП, асоційована з коронавірусною інфекцією, що може зменшувати ризик ускладнень більш ефективно, ніж еноксапарин.

5.2 Предиктори ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Для визначення предикторів ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією використовували два набори даних: перший включав тих, хто вижив ($n = 119$), а другий ($n = 24$) включав тих, хто мав ускладнений перебіг захворювання (15 тромботичних ускладнень і 9 з дихальною недостатністю), який закінчився летальним наслідком. Предикторна цінність лабораторних показників крові щодо



ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), була визначена за допомогою ROC-аналізу. Отримані результати представлено в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9 – Предикторна цінність лабораторних показників крові щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДІ AUC
Глюкоза крові Δ3доби, %	4,22	62,5	67,23	0,62	0,540-0,704
Еритроцити Δ3доби, %	16,13	16,67	97,48	0,55	0,467-0,636
Гемоглобін Δ3доби, %	4,83	100,00	18,49	0,51	0,429-0,598
АЛТ Δ3доби, %	2,31	45,83	44,54	0,50	0,418-0,587
АСТ Δ3доби, %	1,99	83,33	43,70	0,63	0,541-0,705

Динамічні зміни таких лабораторних показників, як рівень еритроцитів, гемоглобіну, АЛТ мали AUC від 0,50 до 0,55, свідчать про низьку предикторну цінність щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Динаміка зміни глюкози крові при точці розподілу 4,22 % достовірно ($AUC > 0,5$) мала чутливість 62,5 % і специфічність 67,23 % щодо передбачення щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,63$, 95% ДІ 0,541-0,705) серед аналізованих динамічних змін лабораторних показників крові щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мав рівень АСТ при точці розподілу 1,99 %, чутливість скала 83,33 % і специфічність 43,70 %.

Визначали предикторну цінність показників коагулограми щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з



коронавірусною інфекцією. Результати ROC-аналізу представлено у таблиці 5.10.

Таблиця 5.10 – Предикторна цінність показників коагулограми щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДІ AUC
ПТЧ Δ Здоби, %	3,95	79,17	88,24	0,84	0,765-0,893
ПІ Δ Здоби, %	7,14	33,33	58,82	0,51	0,420-0,589
МНВ Δ Здоби, %	12,5	83,33	82,35	0,88	0,810-0,925
Загальний фібриноген Δ Здоби, %	-4,65	12,50	96,64	0,51	0,420-0,590
АЧТЧ Δ Здоби, %	4,64	54,17	85,71	0,70	0,618-0,774

Найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,88$, 95% ДІ 0,810-0,92) серед аналізованих динамічних змін показників коагулограми щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мав рівень МНВ при точці розподілу 12,5 %, чутливість скала 83,33 % і специфічність 82,35 %. Динамічні зміни таких показників коагулограми, як ПІ й загальний фібриноген мали $AUC = 0,51$, що свідчить про низьку предикторну цінність щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Динамічна зміна рівня АЧТЧ при точці розподілу 4,64 % достовірно ($AUC > 0,5$) мала чутливість 54,17 % і специфічність 85,71 %. Найбільшу специфічність 88,24 % серед аналізованих показників коагулограми щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), достовірно ($AUC > 0,5$) мала динамічна зміна рівня ПТЧ Δ Здоби при точці розподілу 3,95 %.

Визначення можливостей маркерів запальної відповіді стосовно ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією



(COVID-19), проводили за допомогою ROC-аналізу. Отримані результати представлено у таблиці 5.11.

Таблиця 5.11 – Предикторна цінність маркерів запальної відповіді щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДІ AUC
ВЧ-СРБ Δ3доби, %	11,89	58,33	74,79	0,63	0,544-0,708
ІЛ-6 Δ3доби, %	-15,86	100,00	20,17	0,82	0,684-0,834
ІЛ-10 Δ3доби, %	1,07	37,50	80,67	0,56	0,472-0,641
ІЛ-6/ІЛ-10 Δ3доби, %	-9,85	79,17	68,91	0,77	0,688-0,833

Динамічна зміна рівня ІЛ-10 Δ3доби мала $AUC = 0,56$, що свідчить про низьку предикторну цінність щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 при точці розподілу -9,85 % достовірно ($AUC > 0,5$) мало чутливість 79,17 % і специфічність 68,91 % щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Динамічна зміна Δ3доби рівня ВЧ-СРБ при точці розподілу 11,89 % достовірно ($AUC > 0,5$) мала чутливість 58,33 % і специфічність 74,79 % щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,82$, 95% ДІ 0,684-0,834) серед аналізованих динамічних змін маркерів запальної відповіді щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мав рівень ІЛ-6 при точці розподілу -3,84 %, чутливість скала 79,17 % і специфічність 83,19 %.

Для D-димеру і прокальцитоніну, за допомогою ROC-аналізу, було визначено їх цінність щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії,



асоційованої з коронавірусною інфекцією. Отримані результати представлено у таблиці 5.12.

Таблиця 5.12 - Предикторна цінність D-димеру і прокальцитоніну щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією

Метод	Точка розподілу	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДІ AUC
D-димер $\Delta 3$ доби, %	29,79	79,17	89,92	0,86	0,794-0,914
Прокальцитонін $\Delta 3$ доби, %	9,09	25,00	61,34	0,54	0,453-0,622

Найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,86$, 95% ДІ 0,794-0,914) щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мав рівень D-димеру при точці розподілу 29,79 % чутливість скала 79,17 % і специфічність 89,92 %. Динамічна зміна $\Delta 3$ доби мала $AUC = 0,54$, що свідчить про низьку предикторну цінність щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією.

З метою оцінки відносного ризику летального наслідку використовували таблицю 2x2. У першій підгрупі ($n = 71$) було 6 летальних наслідків, тоді як у другій підгрупі з 72 пацієнтів померло 18. Отримані результати представлені у таблиці 5.13.



Таблиця 5.13 – Відносний ризик летального наслідку залежно від комбінованої терапії

Показник	Значення
Відносний ризик (RR)	0,380
Нижня межа 95% ДІ (95% CI)	0,158
Верхня межа 95% ДІ (95% CI)	0,916
Стандартна помилка відносного ризику (S)	0,449
Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR)	0,620

З 71 особи першої підгрупи – 65 пацієнтів вижили та 6 хворих мали летальний наслідок, із 72 осіб другої підгрупі 56 пацієнтів вижили й було 16 летальних наслідків, ВР склав 0,380, 95% ДІ ВР 0,158-0,916. Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR) – відносне зменшення частоти несприятливих наслідків у першій підгрупі у порівнянні з комбінованою терапією у другої підгрупі склало - 0,620.

Ми відібрали 4 показники, які за даними ROC-аналізу мали найбільші площі AUC, припустивши, що вони, незалежно від величини їх дисперсії, можуть предикторами ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. З метою оцінки значущості кожного із відібраних факторів був застосований метод уніваріантної логістичної регресії з перевіркою за критерієм Вальда (χ^2). Для визначення предикторів ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією використовували два набори даних: перший включав тих, хто вижив ($n = 119$), а другий ($n = 24$) включав тих, хто мав ускладнений перебіг захворювання (15 тромботичних ускладнень і 9 з дихальною недостатністю), який закінчився летальним наслідком. Результати уніваріантного аналізу логістичної регресії найбільш значущих варіант наведені в таблиці 5.14.



Таблиця 5.14 - Значення варіант щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за результатами однофакторного регресійного аналізу

Показник, одиниця вимірювання	Уніваріантна модель	
	χ^2 Вальда	p-рівень
АСТ Δ 3доби, %	8,92	p = 0,35
МНВ Δ 3доби, %	18,47	p = 0,02
ІЛ-6 Δ 3доби, %	29,00	p < 0,001
D-димер Δ 3доби, %	21,23	p = 0,007

При аналізі уніваріантної моделі логістичної регресії було виявлено, що такий показник як АСТ не мав цінність щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Тільки такі показники, як динамічна зміна Δ 3доби – МНВ, ІЛ-6, D-димеру можуть мати передбачувану цінність. Тільки ці показники достовірно продемонстрували цінність щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), і надалі були включені в мультиваріантну модель логістичної регресії. Результати мультиваріантного аналізу представлені в таблиці 5.15.

Таблиця 5.15 - Значення чинників щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за результатами мультиваріантного регресійного аналізу

Показник, одиниця вимірювання	Мультиваріантна модель		
	Coefficient	Std. Error	p-рівень
D-димер Δ 3доби, %	0,15	0,045	p = 0,001
ІЛ-6 Δ 3доби, %	0,49	0,155	p = 0,002
МНВ Δ 3доби, %	-0,21	0,068	p = 0,002
Constant	0,0301	-	-



Усі аналізовані динамічні зміни Δ Здоби показники - МНВ, ІЛ-6, D-димеру за результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії були незалежними предикторами щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Значення відношення шансів за результатами мультиваріантного регресійного аналізу представлено у таблиці 5.16.

Таблиця 5.16 - Значення відношення шансів щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за результатами мультиваріантного регресійного аналізу

Показник, одиниця вимірювання	Мультиваріантна модель		
	ВШ	95 % ДІ ВШ	p-рівень
D-димер Δ Здоби, %	1,16	1,06-1,27	p = 0,001
ІЛ-6 Δ Здоби, %	1,63	1,21-2,21	p = 0,002
МНВ Δ Здоби, %	0,81	0,71-0,93	p = 0,002

Примітка: ВШ - відношення шансів.

За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу незалежними предикторами ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19) визначені: D-димер Δ Здоби ВШ = 1,16 з 95 % ДІ ВШ 1,06-1,27, показник ІЛ-6 Δ Здоби значення ВШ = 1,63, 95 % ДІ ВШ 1,21-2,21, тоді як збільшення МНВ Δ Здоби на 12,5 % призводило до зниження ВШ = 0,81, 95 % ДІ ВШ 0,71-0,93.

Кумулятивна доля хворих з тяжкою НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), хто вижив за час спостереження 30 діб, була розрахована за допомогою статистичного методу Каплана-Мейера. Отримані результати наведено на рисинку 5.1.

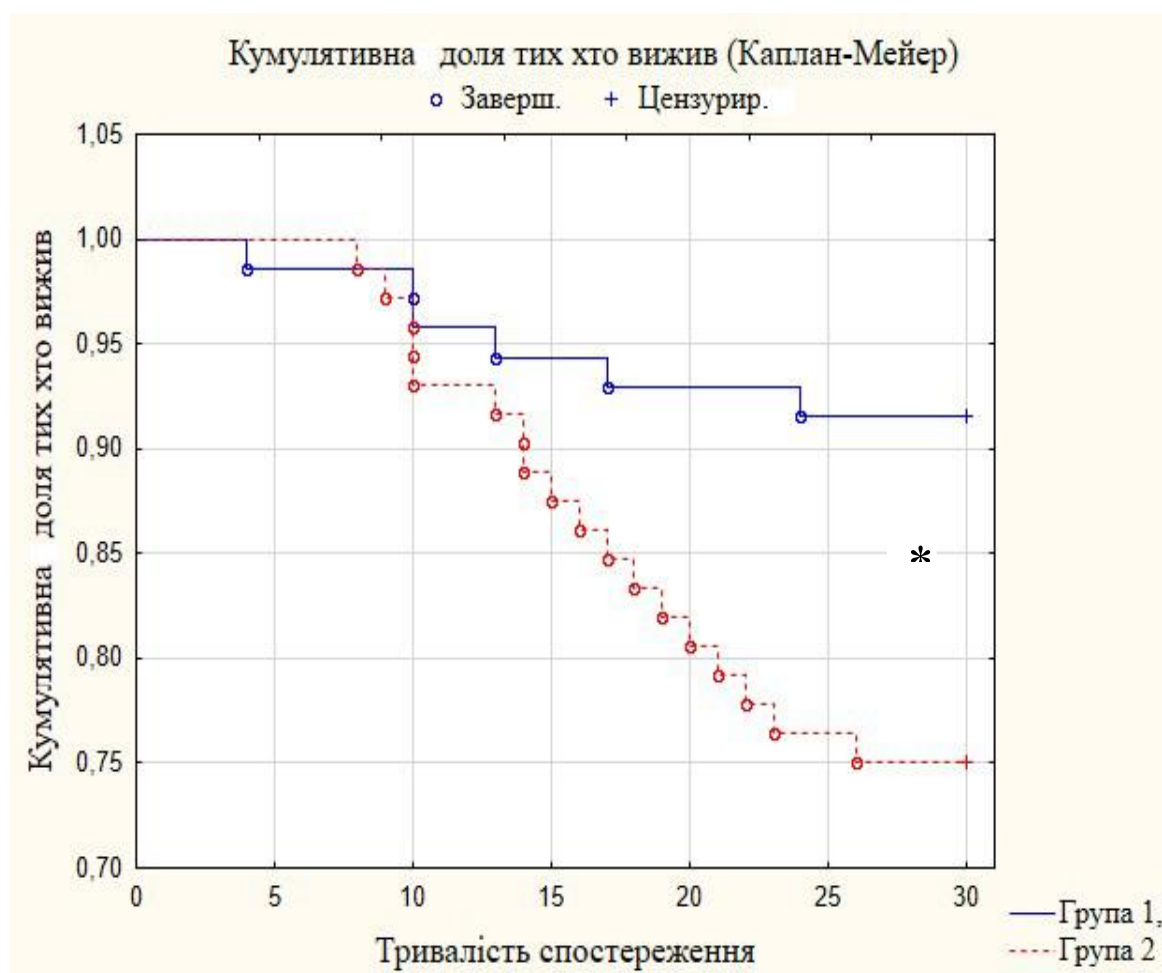


Рисунок 5.1 - Кумулятивна частка хворих з тяжкою НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією (COVID-19), хто вижив за час спостереження 30 діб.

Примітка: * - достовірність відмінностей за критерієм Гехана-Вілкоксона.

Резюме

Через 72 години лікування в стаціонарі рівень ІЛ-6 достовірно знизився в першій підгрупі базисної терапії з гепарином на $\Delta_1\% = -12,93\%$. Тоді як у другій підгрупі базисної терапії з еноксапарином даний показник достовірно знизився на $\Delta_2\% = -4,75\%$. Значення ІЛ-6 через 72 години достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами - 8,01 (7,07; 9,00) пг/мл проти 8,72 (7,36; 9,55) пг/мл відповідно. Ключовим прозапальним цитокіном, який відіграє центральну роль при запаленні, що спостерігається при тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, є ІЛ-6. Зміни рівня ІЛ-6 особливо важливі при оцінці протизапальних ефектів лікування. Різні типи гепарину мають неоднаковий вплив на конкретні запальні цитокіни, а саме ІЛ-



6. Еноксапарину чинити ранні протизапальні ефекти, знижуючи рівень ІЛ-6. Однак тримані результати вказують на перевагу нефракціонованого гепарину для зниження рівня ІЛ-6 у короткостроковій перспективі.

Через 14 діб лікування в стаціонарі зменшення рівня ІЛ-6 в обох підгрупах було достовірним і склало $\Delta_1\% = -49,76\%$ у першій підгрупі базисної терапії з гепарином і $\Delta_2\% = -40,70\%$ у другій підгрупі базисної терапії з еноксапарином. Статистично значущих відмінностей рівнів ІЛ-6 між підгрупами через 14 діб лікування не було. Тоді, як значення ВЧ-СРБ через 14 діб лікування мали достовірну розбіжність між першою підгрупою базисної терапії з гепарином та другою підгрупою базисної терапії з еноксапарином - 8,44 (6,58; 10,23) мг/л проти 9,25 (7,89; 13,80) мг/л відповідно.

Отже, базисна терапія як з гепарином, так і еноксапарином, має стійкий протизапальний ефект протягом двох тижнів. Отримані результати свідчать, що як гепарин, так і еноксапарин призводять до зниження рівня ВЧ-СРБ, що вказує на загальний протизапальний ефект. Однак у пацієнтів з високими рівнями ВЧ-СРБ потрібен більш інтенсивний підхід до лікування з включенням гепарину. Часова динаміка змін різних маркерів запалення у відповідь на лікування гепарином або еноксапарином може відрізнятися. Деякі маркери запалення, такі як ІЛ-6, швидко реагують на втручання, тоді як для зниження рівня ВЧ-СРБ може знадобитися більше часу, щоб показати значні зміни.

Незалежними предикторами ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, за результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії виявились динамічні зміни Δ Здоби показників - ІЛ-6, D-димеру. Збільшення D-димеру й ІЛ-6 збільшує відношення шансів щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), на ВШ = 1,16 з 95 % ДІ ВШ 1,06-1,27 і ВШ = 1,63, 95 % ДІ ВШ 1,21-2,21 відповідно.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [248, 249, 250, 251].



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Поява тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу-2 спричинила пандемію під назвою коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), яка стала найбільшою загрозою для здоров'я у всьому світі цього століття. Пандемія завдала серйозного удару по системах медичного обслуговування, економічному розвитку та соціальній згуртованості в усьому світі. Недавні дослідження розкрили численні таємниці патогенезу SARS-CoV-2 і таким чином значно покращили терапевтичні стратегії проти COVID-19 [252, 253].

Вплив пандемії COVID-19 віддзеркалився в значних зусиллях з розробки стратегій профілактики та лікування. Вчені та медичні працівники інтенсивно працювали над розробкою нових вакцин, які є безпечними та займають менше часу. Наразі ці зусилля призвели до створення кількох успішних вакцин у надзвичайно швидкі терміни, а також до оцінки широкого спектра потенційних методів лікування в ході клінічних випробувань [254, 255].

Докази свідчать про те, що у частини населення, яка страждає на COVID-19, розвивається «цитокіновий шторм», який є станом гіперактивної імунної відповіді, що зазвичай запускається в результаті різних факторів, включаючи вірусні або бактеріальні інфекції, імунотерапію і аутоімунні захворювання. Коли клітина знаходиться в нормальному фізіологічному стані, гомеостаз підтримується серед концентрацій про- і протизапальних цитокінів. Цей баланс порушується під час вірусної інфекції, що призводить до аномальної активації різних імунних клітин. Внаслідок аномальної активації імунних клітин, виробляються значні рівні прозапальних цитокінів, які додатково сприяють активації імунних клітин через позитивний зворотний зв'язок [256, 257].

Така надмірно активована імунна відповідь допомагає знищити титр вірусу та негативно впливає на хазяїна. При «цитокіновому штормі», асоційованому з COVID-19, спостерігається поширене легеневе запалення та пошкодження легенів. Повідомлялося, що майже у 1/6 пацієнтів, які



страждають від вірусу, розвиваються ГРДС, гостре ураження нирок і септичний шок [258, 259].

Запалення та пошкодження ендотелію, специфічна та неспецифічна коагулопатія при COVID-19 є важливими факторами цього патофізіологічного протромботичного стану. Встановлено, що й венозний тромбоз, і тромбоемболія часто спостерігаються при COVID-19, особливо при тяжкому перебігу захворювання. У метааналізі A. Di Minno et al. повідомив, що тромбоз глибоких вен виникає у 19,8 % пацієнтів (95 % ДІ: 10,5-34,0 %) і тромбоемболія легеневої артерії у 18,9 % (95 % ДІ: 14,4-24,3 %) навіть з фармакологічною тромбопрофілактикою [260, 261].

Тромбоцитопенія та подовження протромбінового часу зазвичай спостерігається при коагулопатії, спричиненій бактеріальним сепсисом, але рідко трапляються при початкових проявах COVID-19, при середньому перебігу хвороби. Натомість SARS-CoV-2 посилює тромбоутворення шляхом активації тромбоцитів і ендотелію. Пошкодження ендотеліальних клітин сприяє протромботичному ефекту. Ці зміни сприяють генерації протромботичного стану при COVID-19 [262, 263].

Таким чином, НГП, асоційована з коронавірусною інфекцією, є вкрай складним і небезпечним захворюванням. Хоча вірус SARS-CoV-2 активно вивчається протягом останніх років, він залишається в центрі уваги дослідників. Сама хвороба COVID-19 все ще поширена у світі, а варіативність її клінічної картини та непередбачуваність ускладнень продовжують дивувати медичну спільноту.

Метою дослідження була оптимізація тактики ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці шляхом визначення клінічних, функціональних, візуалізаційних та лабораторних предикторів тяжкого та ускладненого перебігу на етапах лікування.

Для досягнення поставленої мети та розв'язання задач проведено відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з січня 2021 р. по



лютий 2022 р. на базі амбулаторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмонію у віці від 46 до 65 років, з яких 177 мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію. Також у амбулаторних умовах обстежили контрольну групу 35 практично здорових осіб з метою визначення референтних значень біомаркерів.

Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні». Усі досліджувані підлягали анамнестичному, загально клінічному та інструментальному обстеженню з метою верифікації діагнозу та визначення супутньої патології. Методи дослідження були обрані згідно з адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб», 2019 року та № 722 МОЗ України від 28.03.2020 року, з урахуванням рекомендацій Європейського респіраторного товариства (ERS, European Respiratory Society, 2022 р.).

Критеріями включення в дослідження були: пацієнти чоловічої та жіночої статі від 46 до 65 років; виявлена негоспітальна пневмонія; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення із дослідження: вагітні жінки; неконтрольована артеріальна гіпертензія; гіпертонічна хвороба III стадії; наявність декомпенсованого цукрового діабету; вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця; хронічна серцева недостатність II Б - III стадії; онкологічні захворювання; алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Діагноз НГП верифікований на підставі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб», 2019 року. Виявляли COVID-19 згідно з наказом № 722 МОЗ України від 28.03.2020 р. у редакції наказу МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122.

На амбулаторному етапі лікування обстежених осіб після встановлення їх відповідності щодо критеріїв включення/виключення дослідження розподіляли



на групи залежно від наявності COVID-19: основну групу склали 177 хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (медіана віку склала 58,0 (53,0; 62,0) років); у групу порівняння увійшли 79 пацієнтів з НГП без COVID-19 (медіана віку 59,0 (50,0; 63,0) років); у третю групу увійшли 35 практично здорових осіб (медіана віку склала 55,0 (48,0; 59,0) років. На госпітальний етап лікування було направлено 145 хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), з тяжким перебігом захворювання, з яких 2 пацієнти відмовились від подальшої участі в дослідженні. Після рандомізації 71 хворому додатково до базисної терапії було призначено інфузії стандартного гепарину, 72 хворі отримували додатково до базисної терапії еноксапарин. Проводили оцінку досліджуваних показників при надходженні до стаціонару та на 3-тю і 14-ту добу після рандомізації. Період спостереження становив 30 діб, а кінцевою точкою дослідження була 30-денна виживаність.

Для пацієнтів з клінічними ознаками НГП ($n = 256$) визначали частки за віковими групами. Найбільшою серед обстежених хворих була вікова група від 61 до 65 років - 95 осіб (37,11 %), потім група від 55 до 60 років - 77 пацієнтів (30,08 %), від 50 до 54 років - 44 пацієнти (17,19 %), у групі від 46 до 49 років - 40 пацієнтів (15,63 %). У дослідження залучили 139 чоловіків (47,77 %) та 152 жінки (52,23 %).

У ході на початку дослідження при зборі анамнезу обстежених осіб визначали основні клінічні характеристики. Групи обстежених осіб були зіставні за віком і соціальним статусом. Величина індексу маси тіла (ІМТ) в групі НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 24,80 (23,51; 25,95) $\text{кг}/\text{м}^2$, надлишкову вагу мали 83 (46,89 %) пацієнтів. У групі НГП без COVID-19 медіана величини ІМТ склала 24,97 (23,59; 27,25) $\text{кг}/\text{м}^2$, надлишкову вагу мали 39 (49,37 %) осіб. Групи хворих із НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією (COVID-19), та без коронавірусної інфекції були порівняні за ІМТ та часткою пацієнтів з надлишковою вагою ($p > 0,05$). Величина ІМТ у групі практично здорових осіб становила - 23,81 (22,76; 24,30) $\text{кг}/\text{м}^2$. За ЧСС і ЧДР групи хворих були порівняні ($p > 0,05$), ці рівні



достовірно перевищували відповідно значення 68,00 (66,00; 80,00) хв⁻¹ та 12,00 (12,00; 14,00) хв⁻¹ у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Всім хворим на початку дослідження визначали лабораторні показники. Рівень глюкози крові: у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склав 5,09 (4,81; 5,45) ммоль/л, у групі хворих на НГП без COVID-19 - 5,10 (4,80; 5,31) ммоль/л, у здорових осіб - 5,10 (4,40; 5,31) ммоль/л, не мав достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Згідно з отриманими даними, такі показники, як кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, не мали достовірних міжгрупових відмінностей і знаходилися в інтервалі референтних значень ($p > 0,05$).

Визначали такі показники коагулограми крові серед обстежених осіб: протромбіновий час (ПТЧ), протромбіновий індекс (ПІ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), загальний фібриноген, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Не виявлено достовірної відмінності рівнів ПТЧ між групою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), 10,90 (9,50; 11,70) секунд і групою хворих на НГП без COVID-19 - 10,90 (9,80; 11,40) секунд, ($p > 0,05$). Рівень цього показника у групі практично здорових осіб склав 12,60 (11,80; 13,30) секунд і медіана була достовірно вищою на 13,5 %, як у порівнянні з групою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), так і групою хворих на НГП без COVID-19, ($p < 0,05$). Аналогічними були зміни показника ПІ. За результатами дисперсійного аналізу не виявлено достовірної відмінності рівнів МНВ між групами обстежених осіб, ($p > 0,05$).

Медіана загального фібриногену у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 4,80 (4,50; 5,40) г/л і не мала достовірної відмінності порівняно зі значенням 4,60 (4,30; 5,40) г/л у групі НГП без COVID-19 ($p > 0,05$), однак у порівнянні зі здоровими волонтерами - 3,30 (2,50; 3,80) г/л визначено достовірну розбіжність ($p < 0,05$). Аналогічними були зміни рівня АЧТЧ.



З метою стратифікації ризику несприятливих подій застосовували шкали PSI (Pneumonia Severity Index), CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, low Blood pressure) та quickSOFA (Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assessment). Медіана показника PSI у групі НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 52,00 (46,00; 57,00) бали й не мала розбіжності проти значення 52,00 (47,00; 60,00) бали у групі НГП без COVID-19, ($p > 0,05$). Також були порівняні бали шкал CRB-65, quickSOFA між групами хворих, що вказують на їх клінічну зіставність.

Далі проводили візуалізацію ураження легень хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), за допомогою КТ. У першому квартилі було 105 (59,3 %) пацієнтів і 72 (40,7 %) хворих мали об'ємом ураження легень від 26 % до 50 %.

Під час обстеження визначали клінічні прояви у хворих на НГП. За аналізом скарг визначили, що частота поширеності основних симптомів у групі хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, була такою: кашель - 92,66 %, задишка - 50,85 %, напади ядухи - 16,38 %, хрипи в грудях - 27,68 %, стискання в грудях - 88,70 %, слабкість - 98,31 %. У групі хворих на НГП без COVID-19 симптоми були такими: кашель - 88,61 %, задишка - 50,63 %, напади ядухи - 13,92 %, хрипи в грудях - 26,58 %, стискання в грудях - 84,81 %, слабкість - 97,47 %. Клінічною особливістю пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, були більш часті скарги на аносмію: 35,59 % проти 2,53 %, та міалгію: 53,67 % проти 30,38 % відповідно, ($p < 0,05$).

Оцінки глобальної поширеності аносмії, враховуючи дані численних досліджень, показують, що вона спостерігається приблизно у 44,1 % пацієнтів з COVID-19. Важливо зазначити, що ці цифри можуть бути заниженими, оскільки багато досліджень покладалися на те, що пацієнти повідомляли про свої симптоми самостійно, що могло призвести до заниження, особливо в випадках, коли інші симптоми були більш виразними. У роботі A.Y. Han et al. зазначено, що аносмія виникає від 20 % до 85 % пацієнтів пацієнтів з



COVID-19. У цілому отримані намі дані співвідносять з результатами досліджень щодо поширеності аносмії [264, 265].

Ще однією клінічною особливістю пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, була міалгія. Поширеність міалгії серед пацієнтів з COVID-19, про яку повідомляється в різних дослідженнях, значно варіюється. Згідно з деякими даними, міалгія спостерігалася від 30 % до 50 % пацієнтів на початку захворювання. Хоча у роботі Y.E. Özdemir et al. цей симптом мав значення – 61,8 %. Отримані в нашій роботі цілковито вписуються у результати інших досліджень [266, 267].

Інфекція SARS-CoV-2 викликає дисфункціональні імунні реакції та агресивні запальні реакції, які часто пов'язані з серйозними проявами. Перепрофілювання широкого спектра наявних на ринку імуномодуляторів і антикоагулянтів, а також деяких досліджуваних препаратів було широко досліджено для пом'якшення дисфункціональних реакцій у пацієнтів з COVID-19. Однак багато з цих агентів не призвели до суттєвих позитивних ефектів у клінічних випробуваннях [268, 269].

Проводили оцінку маркерів запальної відповіді. Рівень ВЧ-СРБ між групами хворих був достовірно більше на 27,5 % у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), ніж у хворих на НГП без COVID-19 - 17,20 (12,60; 19,70) мг/л проти 13,50 (9,70; 19,00) мг/л відповідно, ($p < 0,05$). Медіани даного показника достовірно вище в обох групах хворих проти значення 1,20 (0,70; 1,40) мг/л групи здорових осіб, ($p < 0,05$). Показник ІЛ-6 мав найвище значення в групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), 9,00 (7,78; 9,94) пг/мл і був достовірно вище на 9,5 % у порівнянні з групою хворих на НГП без COVID-19 - 8,22 (6,94; 9,27) пг/мл та у 3,8 раза у порівнянні зі значенням 2,40 (1,30; 3,10) пг/мл у практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Значення рівня ІЛ-6 також було вище на 22,7 % у групі хворих на НГП без COVID-19 8,22 (6,94; 9,27) пг/мл проти 2,40 (1,30; 3,10) пг/мл практично здорових осіб ($p < 0,05$).



Не виявлено достовірної відмінності рівнів ІЛ-10 між групою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), 4,80 (4,26; 5,14) пг/мл і групою хворих на НГП без COVID-19 - 4,82 (4,32; 5,48) пг/мл, ($p > 0,05$). Рівень цього показника у групі практично здорових осіб склав 5,60 (4,60; 6,60) пг/мл і був достовірно вищим на 14,3 % та 13,9 % у порівнянні з групою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, і групою хворих на НГП без COVID-19 відповідно, ($p < 0,05$). Медіана співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), склала 1,86 (1,66; 2,11) і достовірно була вище на 12,1 % значення цього показника в групі хворих на НГП без COVID-19 - 1,66 (1,47; 1,84), ($p < 0,05$). У порівнянні з групою здорових осіб, де цей показник склав 0,40 (0,28; 0,53), у групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), і в групі хворих на НГП без COVID-19 відзначалося достовірне його збільшення у 4,7 раза та 4,2 раза відповідно, ($p < 0,05$).

Далі розподіляли й аналізували маркери запальної відповіді хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), залежно від таких клінічних характеристик, як вік та ІМТ. Залежно від віку не було виявлено достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) між рівнями ВЧ-СРБ, ІЛ-6 та співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10. Рівень ІЛ-10 4,92 (4,37; 5,30) пг/мл виявився достовірно вищим на 6,7 % у підгрупі >58 років проти значення 4,61 (4,24; 5,08) пг/мл у підгрупі хворих < 58 років, ($p < 0,05$). Проведений статистичний аналіз не виявив достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) серед хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), між рівнями ВЧ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, та співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 залежно від ІМТ.

За допомогою кореляційного аналізу було визначено взаємозв'язки між показниками: прямий зв'язок між ІЛ-6 та ВЧ-СРБ ($R = +0,43$, $p < 0,05$) та прямий зв'язок між ІЛ-6/ІЛ-10 та ВЧ-СРБ ($R = +0,35$, $p < 0,05$). Тоді, як між рівнем ІЛ-10 та ВЧ-СРБ не було достовірного кореляційного зв'язку.

Імунна відповідь організму, зокрема продукція інтерлейкінів, є ключовим фактором, що визначає перебіг та наслідки пневмонії. Як правило, вже на



ранніх стадіях запального процесу рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові значно зростає. Моніторинг динаміки цих цитокінів має важливе прогностичне значення, дозволяючи оцінювати тяжкість захворювання, прогнозувати його наслідки та контролювати ефективність лікування. Пошук специфічних та найбільш інформативних біомаркерів для діагностики та прогнозування пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, залишається актуальним завданням [270, 271].

Одним із широко доступних маркерів запалення є С-реактивний білок, рівень якого підвищується при багатьох інфекційних (бактеріальних, вірусних) та неінфекційних (серцево-судинних, ревматичних) запальних станах. Зв'язок СРБ з тяжкістю захворювання був встановлений, зокрема, для грипу H1N1. Останні дослідження підтверджують аналогічну кореляцію і для COVID-19: вищі концентрації С-РБ асоціюються з більш тяжким перебігом хвороби [272, 273].

Наші власні дані підтверджують результати інших досліджень: С-РБ демонструє сильну кореляцію з прогресуванням COVID-19 і значно підвищується вже на ранній стадії запального процесу. Згідно з L. Wang, С-РБ може слугувати незалежним маркером тяжкості COVID-19, що вказує на його потенційну діагностичну та прогностичну цінність у клінічній практиці для ведення таких пацієнтів [274, 275].

Проводили аналіз рівнів D-димеру і прокальцитоніну серед обстежених осіб. Рівень D-димеру мав найвище значення в групі хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), – 0,45 (0,26; 0,48) мг/л і достовірно був вище на 32,4 % у порівнянні з групою хворих на НГП без COVID-19 - 0,34 (0,25; 0,45) мг/л та у 2,5 раза у порівнянні зі значенням 0,18 (0,14; 0,29) мг/л у практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Значення рівня D-димеру також було вище на 88,9 % у групі хворих на НГП без COVID-19 0,34 (0,25; 0,45) мг/л проти 0,18 (0,14; 0,29) мг/л практично здорових осіб, ($p < 0,05$). За результатами дисперсійного аналізу не виявлено достовірної відмінності рівнів прокальцитоніну між групами обстежених осіб, ($p > 0,05$).



Достовірних розбіжностей за гендерною ознакою хворих на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19), рівнів D-димеру і прокальцитоніну не було виявлено ($p > 0,05$). Аналізували рівні D-димеру і прокальцитоніну залежно від перебігу захворювання тяжкого та середньої тяжкості. Медіана D-димеру 0,45 (0,33; 0,49) мг/л у підгрупі тяжкого перебігу захворювання була достовірно більше на 4,7 % значення 0,43 (0,23; 0,47) мг/л підгрупи перебігу середньої тяжкості НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), ($p < 0,05$). Також у підгрупі тяжкого перебігу захворювання були виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнями: ВЧ-СРБ і D-димеру ($r = +0,36$); ІЛ-6 і D-димеру ($r = +0,33$); співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 і D-димеру ($r = +0,34$).

D-димер, відомий як продукт деградації фібрину та маркер фібринолізу, зазвичай підвищується при тромботичних станах. Поширеним явищем є підвищення рівня D-димеру у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, що підтверджується дослідженням В. Yu et al. Однак, існують дані, що суперечать цьому. Наприклад, дослідження С. Di Mitri et al. показало статистично значуще вищі рівні D-димеру у пацієнтів з non-COVID-19 пневмонією (медіана 705 нг/мл) порівняно з пацієнтами з НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (медіана 417 нг/мл; $p = 0,03$) [276, 277].

Прокальцитонін, попередник гормону кальцитоніну, у здорових осіб присутній у низьких концентраціях і бере участь у регуляції рівня кальцію. Він давно використовується як біомаркер запалення, зокрема при бактеріальних пневмоніях. Проте його клінічна значущість при COVID-19 є предметом дискусій через розбіжні результати досліджень. Так, С. Di Mitri et al. не виявили суттєвих відмінностей у рівнях прокальцитоніну між групами non-COVID-19 та НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19) (медіана 0,28 проти 0,1 нг/мл; $p = 0,05$). Натомість, L. Spiezia et al. повідомили про нижчі рівні прокальцитоніну у пацієнтів з НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19) ($1,5 \pm 6,2$ нг/мл) порівняно з non-COVID-19 пневмонією



($4,4 \pm 6,8$ нг/мл; $p = 0,03$), при цьому рівні D-димеру в обох групах були подібними (1079 ± 666 нг/л проти 1296 ± 8 нг/л відповідно; $p = 0,55$) [278].

Наші результати свідчать про значно вищі рівні D-димеру у хворих на COVID-19 порівняно з COVID-негативними пацієнтами, які мають пневмонію, що характеризується переважно коротшою фазою утворення тромбів. Це дозволяє припустити, що підвищення D-димеру у пацієнтів з COVID-19-асоційованою пневмонією, порівняно з контрольною групою, може бути специфічно пов'язане з інфекцією SARS-CoV-2, а не із самою пневмонією.

З метою визначення предикторів стосовно передбачення розвитку тяжкого перебігу захворювання на етапі амбулаторної етапі лікування проводили ROC-аналіз. Використовували два масиви даних: перший – хворі з перебігом захворювання середньої тяжкості ($n = 32$) і другий ($n = 70$) – ті, в кого виник тяжкий перебіг НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Оскільки такий метод, як КТ легень, мав найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,72$) ніж інші, він був обраний за стандартну модель. Наступні аналізовані показники порівнювали зі стандартною моделлю за допомогою методу перекриття довірчих інтервалів для AUC.

Визначали предикторну цінність шкал щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Шкала PSI мала $AUC = 0,51$, 95% ДІ 0,409-0,610 і поступалася стандартній моделі ($AUC = 0,72$) щодо передбачення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Високу чутливість (100,0 %) щодо тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), мала шкала quickSOFA ($AUC = 0,54$, 95% ДІ 0,438-0,638), однак вона суттєво поступалась стандартній моделі за площею під ROC-кривою ($AUC = 0,72$).

Предикторна цінність лабораторних показників крові щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), була визначена за допомогою ROC-аналізу. Такі лабораторні показники, як рівень еритроцитів, гемоглобіну, АЛТ, АСТ мали AUC від 0,50 до 0,57 і суттєво поступались стандартній моделі за площею під ROC-кривою ($AUC = 0,72$).



Рівень глюкози крові при точці розподілу 3,75 ммоль/л достовірно ($AUC > 0,5$) мав низьку чутливість 7,14 % і високу специфічність 100,00 % щодо передбачення виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією.

Також визначали предикторну цінність показників коагулограми стосовно виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Такі лабораторні показники, як ПТЧ, загальний фібриноген, АЧТЧ мали AUC від 0,51 до 0,53 і суттєво поступались стандартній моделі за площею під ROC-кривою ($AUC = 0,72$, 95% ДІ 0,623-0,805). Протромбіновий індекс при точці розподілу 1,3 Од ($AUC > 0,5$) мав чутливість 25,71 % і специфічність 93,75 % щодо передбачення виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Рівень МНВ при точці розподілу 0,8 Од достовірно ($AUC > 0,5$) мав чутливість 80,00 % і специфічність 37,50 %.

Визначення можливостей маркерів запальної відповіді стосовно виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, проводили за допомогою ROC-аналізу. Визначили, що найменшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,52$) серед аналізованих маркерів запальної відповіді щодо передбачення тяжкої НГП мав ІЛ-10. Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 при точці розподілу 1,51 достовірно ($AUC > 0,5$) мало чутливість 85,71 % і специфічність 37,50 % щодо передбачення тяжкої НГП. Рівень ІЛ-6 при точці розподілу 7,49 пг/мл статистично значущо ($AUC > 0,5$) мав чутливість 80,00 % і специфічність 46,88 %. Визначено, що найбільшу площу під ROC-кривою ($AUC = 0,92$, 95% ДІ 0,846-0,963) серед аналізованих показників мав ВЧ-СРБ і при точці розподілу 13,50 мг/л чутливість склала 85,71 % і специфічність 81,25 %.

Для D-димера і прокальцитоніну, за допомогою ROC-аналізу, було визначено їх цінність щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Такі показники, як рівень D-димеру і прокальцитоніну мали AUC від 0,51 та 0,53 відповідно і суттєво поступались стандартній моделі за площею під ROC-кривою ($AUC = 0,72$). Вище було



проаналізовано показники, які надають характеристику хворим на НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією.

Ми відібрали 8 показників, припустивши, що вони, незалежно від величини їх дисперсії, можуть передбачати виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. З метою оцінки значущості кожного із відібраних показників був застосований метод уніваріантної логістичної регресії з перевіркою за критерієм Вальда (χ^2). Використовували два масиви даних: перший – хворі з перебігом захворювання середньої тяжкості ($n = 32$) і другий ($n = 70$) – ті, в кого виник тяжкий перебіг НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). При аналізі уніваріантної моделі логістичної регресії було виявлено, що такі показники як вік хворих, ЧДР, SpO_2 не мали цінність щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Тільки такі показники, як об'єм ураження легень, глюкоза крові, ВЧ-СРБ, ІЛ-6, співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 можуть мати передбачувану цінність. Тільки ці показники достовірно продемонстрували цінність щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, і надалі були включені в мультиваріантну модель логістичної регресії. Такі показники, як глюкоза крові, ІЛ-6, співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 втратили свою предикторну цінність у мультиваріантній моделі логістичної регресії щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Незалежними предикторами щодо виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з COVID-19, виявилися показники: об'єм ураження легень за КТ і ВЧ-СРБ.

За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу незалежними предикторам виникнення тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, були такі показники, як: об'єм 20 % ураження легень за даними КТ, відношення шансів 1,28 з 95 % ДІ (1,11-1,48), та рівень ВЧ-СРБ 13,50 мг/л з відношенням шансів 2,22 з 95 % ДІ (1,50-3,31).

Таким чином, усім пацієнтам із клінічними симптомами НГП і підтвердженою коронавірусною інфекцією для визначення об'єму ураження



легень необхідно зробити КТ. Коли об'єм ураження легенів досягає 20 % і більше та клінічний перебіг захворювання середньої тяжкості, необхідно визначити рівень ВЧ-СРБ для більш точної оцінки ризику розвитку тяжкого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). При рівні $>13,50$ мг/л підвищується ризик тяжкого перебігу захворювання з ВШ 2,22 і 95 % довірчим інтервалом 1,50-3,31.

Багато досліджень, присвячених вивченню факторів, що зумовлюють тяжкий перебіг COVID-19, виділяють низку супутніх захворювань як несприятливі прогностичні ознаки. Серед них часто згадуються ожиріння, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні патології, цукровий діабет, хронічні захворювання нирок та легень, онкологічні та інші хронічні стани. Клінічні прояви COVID-19 відрізняються значною варіабельністю, оскільки вплив вірусу на організм може бути різним. Це залежить як від прямої дії вірусу на клітини, так і від імунної реакції організму, яка може призвести до розвитку надмірної запальної відповіді, так званого «цитокінового шторму», що спричиняє ураження багатьох органів і систем [279, 280].

Наразі зростає кількість даних про імунопатологію COVID-19, і особливого значення набуває імунний статус пацієнтів. Полі органне ураження є результатом дисфункціональної імунної відповіді на вірус і може зберігатися в умовах, подібних до синдрому вивільнення цитокінів; повідомлялося про підвищені рівні деяких інтерлейкінів і хемокінів у плазмі крові у пацієнтів з COVID-19, але закономірності, пов'язані з поганим прогнозом, виявити було важко. Серед цитокінів у пацієнтів з COVID-19 постійно повідомлялося про підвищений рівень ІЛ-6, що корелює з тяжкістю захворювання [281, 282].

Дослідження М. Riveiro-Barciela et al. продемонструвало, що динаміка рівнів ІЛ-6 та феритину може бути корисною для ідентифікації пацієнтів з COVID-19, які мають підвищений ризик розвитку тяжких форм захворювання. Наші дані щодо ІЛ-6 виявили меншу прогностичну цінність порівняно з високочутливим С-реактивним білком у прогнозуванні тяжкості негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією [283].



Результати нашого статистичного аналізу узгоджуються з даними, представленими у роботі M. Ahnach et al., які показали, що площа під ROC-кривою для С-РБ на рівні 0,87 була значно вищою за AUC інших досліджуваних параметрів. Крім того, було встановлено незалежний зв'язок між рівнем С-РБ та тяжкістю перебігу COVID-19 (відношення шансів (OR) = 1,11, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01-1,22). Аналіз ROC-кривих та рівнів ВЧ-СРБ у нашому дослідженні підтверджує його надійність як предиктора несприятливого перебігу захворювання. Крім того, ВЧ-СРБ виявився незалежним предиктором тяжкості захворювання порівняно з іншими досліджуваними факторами [284].

На етапі госпітальному етапі лікування методом адаптованої рандомізації пацієнтам з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, призначали додатково до лікування гепарин або еноксапарин. Було сформовано дві підгрупи: перша – з комбінованою терапією з гепарином ($n = 71$), друга - з еноксапарин ($n = 72$). Оцінка ефективності проведеного лікування здійснювалась через 72 години та 14 діб, термін спостереження за пацієнтами становив 1 місяць.

Глюкоза крові при госпіталізації хворих склала 5,02 (4,82; 5,40) ммоль/л у підгрупі гепарину та була порівняною зі значенням 5,08 (4,72; 5,44) ммоль/л у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 72 години під впливом лікування відзначалося достовірне збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 8,02$ (4,22; 14,66) % до 5,60 (5,23; 5,87) ммоль/л у підгрупі гепарину й на $\Delta_2\% = 5,04$ (1,90; 11,23) % до 5,43 (5,10; 5,67) ммоль/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Через 72 години спостереження рівень глюкози крові був порівняним між підгрупами лікування ($p > 0,05$). При госпіталізації хворих рівні еритроцитів, що були порівняним між першою та другою підгрупами спостереження, становили 4,37 (3,90; 4,90) $10^{12}/л$ проти 4,44 [3,98; 4,92) $10^{12}/л$ відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом терапії було статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 3,17$ (-1,40; 7,02) % до 4,51 (4,12; 4,95) $10^{12}/л$ у підгрупі гепарину ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 2,96$ (0,12; 6,33) % у



підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей цього показника між підгрупами спостереження через 72 години не виявлено ($p > 0,05$).

Рівень гемоглобіну в обох підгрупах на початку дослідження було зіставним і склало у першій 142,00 (132,00; 150,00) г/л і 138,00 (126,00; 147,00) г/л - у другій ($p > 0,05$). Під час спостереження через 72 години цей показник достовірно збільшився у підгрупі гепарину на $\Delta_1\% = 1,43$ (0,0; 3,23) % до 144,00 (136,00; 151,00) г/л ($p < 0,05$), і достовірно збільшився на $\Delta_2\% = 1,07$ (0,0; 3,14) % до 139,00 (131,50; 149,00) г/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Не було статистично значущої відмінності між першою і другою підгрупами спостереження рівня гемоглобіну через 72 години - 144,00 (136,00; 151,00) г/л проти 139,00 (131,50; 149,00) г/л відповідно, ($p > 0,05$).

Багато пацієнтів із COVID-19, особливо з тяжким перебігом захворювання, мають високий ризик розвитку тромбоемболії, пов'язаної з поганими клінічними результатами та навіть смертю. Чистий ефект гепарину, ймовірно, залежить від стану пацієнта, тяжкості захворювання та часу початку лікування, але зростає консенсус щодо клінічного використання низькомолекулярного гепарину для зниження ризику тромбоемболії та ускладнень кровотечі у певних хворих на COVID-19. Еноксапарин є низькомолекулярним гепарином, якому надають перевагу для зменшення тромбоемболії серед стаціонарних пацієнтів із COVID-19 середнього та критичного ступеня тяжкості. Оптимальні дози та час застосування антикоагулянтів потребують додаткового дослідження [285, 286].

Однією з головних проблем щодо антикоагулянтної терапії при COVID-19, попри потенційну роль активації тромбоцитів, може додатково загрожувати ризиком кровотечі. Необхідно оцінити такі фактори: стан пацієнта, який терапевтичний засіб і дозування використати, коли починати, і тривалість прийняття [287, 288].

Показники коагулограми у пацієнтів підгрупи з гепарином і другої підгрупи оцінювали при госпіталізації хворих та через 72 години лікування.



При госпіталізації на початку дослідження показник ПТЧ був порівняний між підгрупою з гепарином і підгрупою з еноксапарином і становив 10,90 (9,60; 11,60) секунд проти 11,15 (9,30; 11,80) секунд відповідно, ($p > 0,05$). Через 72 години було виявлено статистично значуще збільшення на $\Delta_1\% = 12,50$ (7,50; 17,27) % даного показника до 12,00 (11,00; 13,00) секунд у підгрупі гепарину, ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 6,03$ (2,38; 8,81) % до 11,30 (10,00; 12,30) секунд у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Значення ПТЧ через 72 години лікування статистично достовірно було вище в підгрупі гепарину - 12,00 (11,00; 13,00) секунд проти 11,30 (10,00; 12,30) секунд у підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). На початку лікування рівень ПП був зіставний між обома підгрупами: 1,30 (1,20; 1,30) Од у першій і 1,20 (1,15; 1,30) Од у другій ($p > 0,05$). У підгрупі гепарину через 72 години лікування зміна даного показника була достовірною, але різнонаправленою на $\Delta_1\% = 0,0$ (0,0; 8,33) %, ($p < 0,05$) тоді як у підгрупі еноксапарину відмічалось достовірне збільшення з 1,20 (1,15; 1,30) Од до 1,30 (1,20; 1,40) Од на $\Delta_2\% = 3,33$ (0,0; 8,33) %, ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей цього показника між підгрупами спостереження через 72 години не було ($p > 0,05$).

Під час госпіталізації пацієнтів рівень МНВ був співставний між обома підгрупами: 0,90 (0,80; 1,00) Од у першій і 0,90 (0,80; 1,00) Од у другій ($p > 0,05$). У підгрупі гепарину через 72 години лікування збільшення даного показника відбулося достовірно до 1,20 (1,10; 1,30) Од на $\Delta_1\% = 25,00$ (16,67; 30,77) %, у другій підгрупі збільшення було на $\Delta_2\% = 19,09$ (10,06; 27,27) %, ($p < 0,05$). Виявлено статистично значуще розходження рівнів МНВ між підгрупами через 72 години лікування, яке склало 1,20 (1,10; 1,30) Од підгрупі гепарину терапії проти 1,10 (1,00; 1,30) Од у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$).

Не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем загального фібриногену на початку дослідження - 4,80 (4,50; 5,40) г/л у підгрупі гепарину проти 4,85 (4,65; 5,50) г/л у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 72 години за час спостереження відзначалося достовірне збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 1,82$ (0,0; 2,27) % до 4,80 (4,60; 5,50) г/л у підгрупі гепарину



і на $\Delta_2\% = 1,82 (0,0; 3,93) \%$ до $4,90 (4,65; 5,60)$ г/л підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Через 72 години спостереження рівень загального фібриногену був порівняним між підгрупами лікування ($p > 0,05$).

Під час госпіталізації хворих значення АЧТЧ було порівняним між першою та другою підгрупами спостереження і становило $26,70 (26,40; 27,90)$ секунд проти $26,80 (26,40; 28,40)$ секунд відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом терапії було статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 11,82 (6,79; 16,77) \%$ до $31,00 (29,00; 33,00)$ секунд у підгрупі гепарину ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 10,64 (2,17; 16,62) \%$ до $30,00 (28,00; 33,00)$ секунд у підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей АЧТЧ між підгрупами лікування через 72 години не виявлено ($p > 0,05$).

На початку лікування у стаціонарі не було достовірних відмінностей за таким показником, як ВЧ-СРБ між підгрупами лікування ($p > 0,05$). Збільшення рівня ВЧ-СРБ в обох підгрупах було достовірним і склало $\Delta_1\% = 5,66 (1,82; 11,82) \%$ у підгрупі гепарину на $\Delta_2\% = 6,91 (0,62; 16,32) \%$ у підгрупі еноксапарину. Статистично значущих відмінностей цього показника між підгрупами через 72 години не було ($p > 0,05$).

У підгрупах лікування при госпіталізації хворих були зіставні значення ІЛ-6: $9,12 (8,12; 10,12)$ пг/мл у підгрупі гепарину і $9,05 (8,00; 10,17)$ пг/мл у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 72 години лікування в стаціонарі рівень ІЛ-6 достовірно знизився в першій підгрупі з $9,12 (8,12; 10,12)$ пг/мл до $8,01 (7,07; 9,00)$ пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = -12,93 (-16,50; -5,20) \%$. Тоді як у підгрупі еноксапарину даний показник достовірно знизився на $\Delta_2\% = -4,75 (-7,32; -2,37) \%$ до рівня $8,72 (7,36; 9,55)$ пг/мл, ($p < 0,05$). Значення ІЛ-6 через 72 години достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами - $8,01 (7,07; 9,00)$ пг/мл проти $8,72 (7,36; 9,55)$ пг/мл відповідно, ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ-10, пг/мл під час госпіталізації був співставний між обома підгрупами: $4,66 (4,24; 5,14)$ пг/мл і $4,83 (4,28; 5,29)$ відповідно ($p > 0,05$). При визначенні цього показника через 72 години виявлено статистично значуще



підвищення, як у першій підгрупі з 4,66 (4,24; 5,14) пг/мл до 5,02 (4,56; 5,47) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = 5,12$ (2,16; 9,32) %, так і у другій – з 4,83 (4,28; 5,29) пг/мл до 4,97 (4,53; 5,46) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = 1,94$ (0,74; 5,25) %. Не було достовірних відмінностей даного показника через 72 години між обома підгрупами лікування ($p > 0,05$).

Під час госпіталізації хворих не виявлено статистично значущих відмінностей між підгрупами за значенням співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10: у підгрупі гепарину 1,91 (1,70; 2,16) проти 1,87 (1,63; 2,15) – у другій ($p > 0,05$). Через 72 години лікування в обох підгрупах співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно зменшилось у підгрупі гепарину з 1,91 (1,70; 2,16) до 1,58 (1,40; 1,78), ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = -18,96$ (-26,96; -11,44) %, та в підгрупі еноксапарину з 1,87 (1,63; 2,15) до 1,70 (1,49; 1,97), ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = -8,00$ (-11,51; -4,77) %. Було визначене статистично значуще розходження значень співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 між підгрупами через 72 години: 1,58 (1,40; 1,78) проти 1,70 (1,49; 1,97), відповідно ($p < 0,05$).

Перший раз динаміку рівнів D-димеру і прокальцитоніну оцінювали через 72 години лікування. Під час госпіталізації рівні D-димеру були зіставними між першою і другою підгрупами дослідження та становили - 0,43 (0,21; 0,48) мг/л і 0,45 (0,30; 0,48) мг/л відповідно, ($p > 0,05$). Через 72 години відзначалося достовірне збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 19,23$ (12,86; 28,81) % до 0,52 (0,28; 0,62) мг/л у підгрупі гепарину й на $\Delta_2\% = 13,21$ (5,07; 30,17) % до 0,50 (0,42; 0,56) мг/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем D-димеру через 72 години спостереження ($p > 0,05$).

Не було достовірних відмінностей під час госпіталізації за таким показником, як прокальцитонін, між підгрупами спостереження ($p > 0,05$). Через 72 години було статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 7,14$ (0,0; 18,18) % у підгрупі гепарину ($p < 0,05$) і достовірна різнонаправлена зміна у підгрупі еноксапарину $\Delta_2\% = 0,0$ (0,0; 9,55) %,



($p < 0,05$). Достовірних відмінностей прокальцитоніну між підгрупами спостереження через 72 години не виявлено ($p > 0,05$).

Протягом 14 діб було 10 летальних випадків, тож кількість пацієнтів у підгрупах спостереження зменшилась. Оцінювали динаміку показників через 14 діб спостереження.

Глюкоза крові під час госпіталізації хворих склала 4,98 (31,60; 22,40) ммоль/л у підгрупі гепарину і була порівняною зі значенням 5,06 (4,71; 5,38) ммоль/л у другій підгрупі ($p > 0,05$). Через 14 діб під впливом лікування відзначалося достовірне збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 8,84$ (-1,28; 14,22) % до 5,35 (4,91; 5,88) ммоль/л у підгрупі гепарину і на $\Delta_2\% = 8,03$ (-2,40; 15,18) % до 5,43 (5,00; 6,16) ммоль/л у другій, ($p < 0,05$). Не було виявлено статистично значущих відмінностей між підгрупами дослідження за рівнем глюкози крові через 14 діб спостереження ($p > 0,05$). Рівні гемоглобіну в обох підгрупах під час госпіталізації були зіставними і склали у першій 142,00 (128,00; 150,00) г/л і 137,50 (126,00; 147,00) г/л - у другій ($p > 0,05$). Під впливом лікування через 14 діб цей показник достовірно знизився у підгрупі гепарину на $\Delta_1\% = -6,45$ (-12,14; 5,19) % до 135,00 (125,00; 140,00) г/л, ($p < 0,05$), і не достовірно знизився на $\Delta_2\% = -1,53$ (-10,29; 7,38) % до 135,50 (130,00; 140,00) г/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Між першою і другою підгрупами лікування не було статистично значущої відмінності між рівнями гемоглобіну через 14 діб, ($p > 0,05$).

Активність АЛТ під час госпіталізації хворих становила 36,30 (25,40; 50,80) Од/л у підгрупі гепарину та була співставною зі значенням 38,95 (25,80; 58,20) Од/л у другій підгрупі ($p > 0,05$). У першій підгрупі зміна показника з 36,30 (25,40; 50,80) Од/л до 34,70 (30,50; 42,50) Од/л була недостовірною, ($p > 0,05$). Тоді як у підгрупі еноксапарину зниження на $\Delta_2\% = -12,88$ (-55,60; 25,23) % до 26,85 (18,80; 36,80) Од/л було достовірним ($p < 0,05$). Досягалася статистично значуща відмінність між першою і другою підгрупами за активністю АЛТ: 34,70 (30,50; 42,50) Од/л проти 26,85 (18,80; 36,80) Од/л відповідно ($p < 0,05$).



Під час госпіталізації активність АСТ була зіставною між першою та другою підгрупами спостереження і становила 31,60 (22,40; 53,70) Од/л проти 41,20 (26,90; 58,60) Од/л відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом терапії було статистично значуще зниження цього показника на $\Delta_1\% = -20,85$ (-49,76; 21,71) % до 30,40 (24,90; 37,10) Од/л у першій підгрупі ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = -38,83$ (-108,20; 13,20) % до 25,60 (22,50; 33,60) Од/л у підгрупі еноксапарину ($p < 0,05$). Досягалася статистично значуща відмінність між першою і другою підгрупами за активністю АСТ - 30,40 (24,90; 37,10) Од/л проти 25,60 (22,50; 33,60) Од/л відповідно ($p < 0,05$).

Визначали динаміку показників коагулограми через 14 діб у пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією.

Під час госпіталізації показник ПТЧ був порівняний між першою та другою підгрупами дослідження і становив 10,90 (9,60; 11,60) секунд проти 11,10 (9,30; 11,80) секунд відповідно, ($p > 0,05$). Через 14 діб було виявлено статистично значуще збільшення на $\Delta_1\% = 18,46$ (9,23; 24,55) % даного показника до 13,00 (12,00; 14,00) секунд у підгрупі гепарину, ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 19,62$ (9,23; 27,50) % до 13,00 (12,00; 14,00) секунд у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Значення ПТЧ через 14 діб достовірних відмінностей між підгрупами спостереження не мало ($p > 0,05$). На початку лікування рівень ПП був порівняний між обома підгрупами: 1,30 (1,10; 1,30) Од у першій і 11,10 (9,30; 11,80) Од у другій ($p > 0,05$). Як у першій, так і у другій підгрупі через 14 діб була достовірною зміна даного показника на $\Delta_1\% = -10,00$ (-18,18; -8,33) % і на $\Delta_2\% = -10,00$ (-16,67; -6,25) % відповідно, ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей значень ПП через 14 діб не було між підгрупами спостереження ($p > 0,05$).

Рівень МНВ на початку лікування в стаціонарі був порівняний між обома підгрупами: 0,90 (0,80; 1,00) Од у першій і 0,90 (0,80; 1,00) Од у другій ($p > 0,05$). У підгрупі гепарину через 14 діб збільшення даного показника було достовірним на $\Delta_1\% = 11,11$ (9,09; 20,00) % до 1,10 (1,00; 1,10) Од, і у підгрупі еноксапарину на $\Delta_2\% = 11,81$ (9,09; 20,00) % до 1,10 (1,00; 1,20) Од, ($p < 0,05$).



Статистично лрстовірних відмінностей між підгрупами за рівнем МНВ через 14 діб спостереження не було ($p > 0,05$). Також не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем загального фібриногену на початку дослідження - 4,80 (4,50; 5,40) г/л у підгрупі гепарину проти 4,90 (4,70; 5,50) г/л у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 14 діб під впливом лікування відзначалося достовірне зниження цього показника на $\Delta_1\% = -9,30$ (-13,16; -6,52) % до 4,30 (4,10; 4,60) г/л у підгрупі гепарину й на $\Delta_2\% = -8,89$ (-12,50; -6,52) % до 4,50 (4,30; 4,90) г/л у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Виявлено статистично значуще розходження рівнів фібриногену через 14 діб лікування, яке склало 4,30 (4,10; 4,60) г/л у підгрупі гепарину проти 4,50 (4,30; 4,90) у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$).

На початку лікування в стаціонарі значення АЧТЧ було порівняним між першою та другою підгрупами лікування становило 26,70 (26,40; 27,90) секунд проти 26,85 (26,40; 28,40) секунд відповідно, ($p > 0,05$). Під впливом лікування через 14 діб відзначалася різноспрямована зміна показника до 26,40 (26,00; 27,40) секунду в підгрупі гепарину, тоді як у підгрупі еноксапарину зменшення на $\Delta_2\% = -0,38$ (-3,20; 0,0) % до 26,60 (26,00; 27,00) секунду ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей АЧТЧ між підгрупами лікування через 14 діб не виявлено ($p > 0,05$).

В обох підгрупах лікування під час госпіталізації були зіставні значення ВЧ-СРБ: 19,00 (14,00; 20,00) мг/л у підгрупі гепарину й 18,10 (13,70; 19,90) пг/мл у другій підгрупі ($p > 0,05$). Через 14 діб лікування в стаціонарі рівень цього показника знизився в підгрупі гепарину з 19,00 (14,00; 20,00) мг/л до 8,44 (6,58; 10,23) мг/л, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = -103,60$ (-136,97; -78,87) %. Тоді як у підгрупі еноксапарину даний показник достовірно знизився на $\Delta_2\% = -68,07$ (-102,41; -16,20) % до рівня 9,25 (7,89; 13,80) мг/л, ($p < 0,05$). Значення ВЧ-СРБ через 14 діб достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами - 8,44 (6,58; 10,23) мг/л проти 9,25 (7,89; 13,80) мг/л відповідно, ($p < 0,05$). На початку лікування не було достовірних відмінностей за таким показником, як ІЛ-6 між підгрупами спостереження ($p > 0,05$).



Зменшення рівня ІЛ-6 в обох підгрупах було достовірним і склало $\Delta_1\% = -49,76$ (-77,47; -23,81) % у підгрупі гепарину і $\Delta_2\% = -40,70$ (-63,50; -23,58) % у підгрупі еноксапарину, ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей рівня ІЛ-6 між підгрупами через 14 діб лікування не було ($p > 0,05$).

На початку спостереження у стаціонарі рівень ІЛ-10, пг/мл був порівняний між обома підгрупами: 4,66 (4,26; 5,15) пг/мл і 4,87 (4,30; 5,30) пг/мл відповідно ($p > 0,05$). При повторному визначенні цього показника через 14 діб було виявлено статистично значуще підвищення, як у підгрупі гепарину з 4,66 (4,26; 5,15) пг/мл до 6,55 (5,64; 7,82) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = 29,19$ (12,74; 40,44) %, так і у підгрупі еноксапарину – з 4,87 (4,30; 5,30) пг/мл до 6,00 (5,23; 6,52) пг/мл, ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = 16,42$ (7,70; 25,04) %. Значення ІЛ-10 через 14 діб достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами, ($p < 0,05$).

Під час госпіталізації хворих не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10: у підгрупі гепарину 1,91 (1,70; 2,16) проти 1,89 (1,66; 2,15) – у другій ($p > 0,05$). Через 14 діб лікування в обох підгрупах значення ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно зменшилось у підгрупі гепарину з 1,91 (1,70; 2,16) до 0,87 (0,69; 1,23), ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = -107,11$ (-180,14; -60,04) %, та в підгрупі еноксапарину з 1,89 (1,66; 2,15) до 1,08 (0,86; 1,34), ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = -67,14$ (-102,06; -38,71) %. Було визначене статистично значуще розходження рівнів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 між підгрупами через 14 діб: першої 0,87 (0,69; 1,23) проти значення 1,08 (0,86; 1,34) другої ($p < 0,05$).

В обох підгрупах лікування на початку спостереження в стаціонарі були зіставні значення D-димеру: 0,43 (0,21; 0,48) мг/л у підгрупі гепарину й 0,45 (0,29; 0,48) пг/мл у підгрупі еноксапарину ($p > 0,05$). Через 14 діб лікування в стаціонарі рівень цього показника достовірно знизився, як у підгрупі гепарину на $\Delta_1\% = -46,51$ (-157,90; -11,43) % до 0,18 (0,14; 0,24) пг/мл, ($p < 0,05$), так і у підгрупі еноксапарину на $\Delta_2\% = -32,84$ (-73,68; -5,00) % до рівня 0,29 (0,18;



0,39) пг/мл, ($p < 0,05$). Значення D-димеру через 14 діб достовірно мали розбіжність між першою та другою підгрупами - 0,18 (0,14; 0,24) мг/л проти 0,29 (0,18; 0,39) мг/л відповідно, ($p < 0,05$). На початку лікування не було достовірних відмінностей за таким показником, як прокальцитонін, між підгрупами лікування ($p > 0,05$). Через 14 діб у першій підгрупі було статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 50,00$ (20,00; 66,67) % до 0,020 (0,010; 0,030) нг/мл і достовірне збільшення у підгрупі еноксапарину на $\Delta_2\% = 37,50$ (0,0; 62,50) %, ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей прокальцитоніну між підгрупами спостереження через 14 діб не було ($p > 0,05$).

Таким чином, безпосереднє порівняння застосування нефракціонованого гепарину та еноксапарину в пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, показало, що терапія нефракціонованим гепарином була ефективнішою за еноксапарин у зниженні рівня інтерлейкіну-6 протягом 72 годин. Це свідчить про потенційно вищу ранню ефективність нефракціонованого гепарину у зниженні ключового прозапального цитокіну ІЛ-6 порівняно з підшкірним введенням еноксапарину у цій конкретній категорії пацієнтів. Різні типи гепарину можуть мати різний вплив на запальні молекули. Отримані результати дослідження вказують на перевагу нефракціонованого гепарину для зниження ІЛ-6 у короткостроковій перспективі. Плейотропна природа гепарину сприяє його потенційним терапевтичним перевагам при такому складному захворюванні, як НГП, асоційована з коронавірусною інфекцією, що може зменшувати ризик ускладнень більш ефективно, ніж еноксапарин.

Зусилля вчених щодо розробки ліків від COVID-19 та схем лікування хворих були ретельно перевірені клініцистами протягом пандемії, хоча було важко, щоб такі дослідження були своєчасними протягом короткого часу, враховуючи виняткову швидкість, з якою повідомлялося про нові результати. Тепер, завдяки накопиченим за останні 3 роки доказам, є можливість узагальнити прогрес, розглянути потреби та виклики, що залишаються, і



поміркувати над отриманими уроками. Наразі висвітлено клінічні дані щодо запальної відповіді та коагулопатії [289, 290].

З метою оцінки відносного ризику летальних наслідків використовували таблицю 2x2. У першій підгрупі ($n = 71$) було 6 летальних наслідків, тоді як у другій підгрупі з 72 пацієнтів померло 18. З 71 особи першої підгрупи – 65 пацієнтів вижили й 6 хворих мали летальний наслідок, із 72 осіб другої підгрупи 56 пацієнтів вижили та було 16 летальних наслідків, ВР склав 0,380, 95% ДІ ВР 0,158-0,916. Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR) – відносне зменшення частоти несприятливих наслідків у першій підгрупі у порівнянні з комбінованою терапією у другій підгрупі склало - 0,620.

Ми відібрали 4 показники, які, за даними ROC- аналізу, мали найбільші площі AUC, припустивши, що вони, незалежно від величини їх дисперсії, можуть бути предикторами ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. З метою оцінки значущості кожного із відібраних факторів був застосований метод уніваріантної логістичної регресії з перевіркою за критерієм Вальда (χ^2). Для визначення предикторів ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, використовували два набори даних: перший включав тих, хто вижив ($n = 119$), а другий ($n = 24$) включав тих, хто мав ускладнений перебіг захворювання (15 тромботичних ускладнень і 9 з дихальною недостатністю), який закінчився летальним наслідком.

При аналізі уніваріантної моделі логістичної регресії було виявлено, що такий показник, як АСТ не мав цінність щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Тільки такі показники, як динамічна зміна Δ Здоби – ІЛ-6, D-димеру можуть мати передбачувану цінність. Тільки ці показники достовірно продемонстрували цінність щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), і надалі були включені в мультиваріантну модель логістичної регресії. Аналізовані динамічні зміни за Δ Здоби показників - ІЛ-6, D-димер за результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії були



незалежними предикторами щодо ускладненого перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Рівень D-димеру за Δ3доби мав відношення шансів 1,16 з 95 % ДІ (1,06-1,27), у показника ІЛ-6 за Δ3доби значення відношення шансів склало 1,63, 95 % ДІ (1,21-2,21).

Висока поширеність тромбоемболічних ускладнень у порівнянні з хворими на сепсис викликає здивування, тому що глобальні біомаркери коагуляції є більш помітними при сепсисі порівняно з коагулопатією, пов'язаною з COVID-19, де кількість тромбоцитів і протромбіновий час змінюються менш помітно за початковими проявами та збільшенням рівня фібриногену. Попри мінімальні зміни при COVID-19 у звичайних тестах на коагуляцію, що пов'язані з гострою інфекцією, у хворих є підвищений ризик тромбоемболії та часті ускладнення артеріального тромбозу [291, 292, 293].

Терапія гепарином пригнічує реакції, які призводять до згортання крові та утворення фібринових тромбів. Крім впливу на каскад згортання, гепарин має багато переваг, включано протизапальні властивості та захист ендотелію. Крім того, гепарин має багато переваг, і потенційно може мати противірусні властивості. За результатами наукових досліджень, гепарин різко знижує кількість медіаторів запалення внаслідок «цитокінового шторму», зменшує запалення в легенях, а також запобігає коагулопатіям та тромботичним ускладненням. Враховуючи підвищений ризик коагулопатії, маркерів запалення та смертності, пов'язаних із COVID-19, а також відзначені переваги гепарину, його використання в лікуванні пацієнтів із COVID-19 середньої тяжкості стало важливою темою для дискусій у сучасній літературі [294, 295].

Існують відмінності між відносним інгібуванням низькофракціонованого гепарину та низькомолекулярними гепаринами тромбіну (фактора Іа) і фактора Ха. Завдяки меншій довжині ланцюга і молекулярній масі (4500-5000 Дальтон) НМГ мають відносно вищу активність проти фактора Ха і меншою мірою інгібують тромбін. Не зрозуміло, чи пропоновані переваги гепарину також присутні з низькомолекулярними гепаринами, однак НМГ мають нижчу частоту ускладнень, тому еноксапарин найбільш використовуваний препарат у



дослідженнях, присвячених коронавірусній інфекції. При застосуванні один або два рази на добу він має більш передбачуваний антикоагулянтний ефект, ніж гепарин, що зменшує потребу в регулярному лабораторному моніторингу [296, 297].

Отримані нами результати збігаються з даними С. Shietal., де статистичний аналіз рівнів запальних цитокінів у двох групи пацієнтів показав, що ІЛ-6 значно знизився в групі гепарину порівняно з контрольною групою, тоді як зміни інших факторів запалення не були статистично значущими. Було встановлено, що зменшення рівнів ІЛ-6 може запобігти синдрому «цитокінового шторму», спричиненого вірусом, тим самим покращуючи стан пацієнтів із COVID-19. Такі висновки узгоджуються з наведеними вище [298].

Загальновідомо, що у пацієнтів з COVID-19 спостерігаються значні зміни в системі згортання крові, що підвищує ризик тромботичних ускладнень, особливо при тяжкому перебігу, і корелює з вищою летальністю. На сьогоднішній день, застосування профілактичних доз низькомолекулярного гепарину у лікуванні госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 ґрунтується на обмежених клінічних даних [299].

Вважається, що гіперкоагуляційний стан при COVID-19 зумовлений дисфункцією ендотеліальних клітин внаслідок прямого вірусного ушкодження, що призводить до надмірного утворення тромбіну та розвитку тромботичної мікроангіопатії, яка виявляється при патологоанатомічних дослідженнях. Інфекція COVID-19 асоціюється з інтенсивною прозапальною реакцією, яка додатково сприяє гіперкоагуляції, відповідно до класичної тріади Вірхова [300].

У нашому дослідженні більш виражене зниження рівня загального фібриногену спостерігалось у пацієнтів, які отримували високоінтенсивну терапевтичну антикоагулянтну терапію, що свідчить про її потенційну ефективність як у первинній профілактиці тромбозу, так і в обмеженні його подальшого розвитку. Отримані нами результати, у контексті сучасних знань про профілактику тромбоемболічних ускладнень, обґрунтовують необхідність



застосування високоінтенсивної антикоагулянтної терапії. Це узгоджується з висновками інших дослідників [301, 302].

Проте залишається невирішеним питання безпеки застосування високоінтенсивної антикоагулянтної терапії при тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Пацієнти з високим ризиком кровотеч можуть бути більш схильними до розвитку побічних ефектів при інтенсивній антикоагуляції. Фактори, що підвищують ймовірність кровотеч у пацієнтів з НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, включають наявність в анамнезі порушень згортання крові, порушення функції нирок та печінки, а також супутнє застосування нестероїдних протизапальних засобів та антиагрегантів [303].

Таким чином, імунна система реагує на розвиток пневмонії, причому характер змін цитокінового профілю залежить від збудника. У пацієнтів з НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, рівні маркерів запальної відповіді значно вищі. Однак механізми, що лежать в основі дисбалансу цитокінів, та їх вплив на перебіг захворювання потребують подальшого вивчення. Нерегульовані імунні реакції, такі як «цитокіновий шторм» або тромбоз, можуть призвести до летального наслідку.

Наші дані дозволяють стверджувати, що посилення прокоагулянтної активності при COVID-19 може адитивно або синергічно збільшувати ризик тромботичних ускладнень. Раннє визначення параметрів коагуляції та рівня D-димеру на початку захворювання може бути корисним для моніторингу перебігу та лікування пацієнтів з НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Враховуючи діагностичну цінність D-димеру, майбутні дослідження повинні оцінити його вплив на профілактику та частоту тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19.

Результати нашого дослідження показали, що гепарин суттєво знижує 30-денну смертність у хворих на НГПз COVID-19 і значно зменшує рівні медіаторів запалення. Наш аналіз показує, що гепарин може покращити прогноз пацієнтів. Попри те, що дослідження має обмеження, оскільки включає



3048078163073943

невелику кількість пацієнтів і відсутність хворих з коморбідністю, розумно рекомендувати застосування гепарину для пацієнтів з низьким ризиком кровотеч, тоді як іншим - еноксапарин для профілактики тромботичних ускладнень.

Застосування гепарину може бути прийнятною стратегією для більш інтенсивної високодозової антикоагулянтної терапії у пацієнтів з НГП, асоційовану з коронавірусною інфекцією (COVID-19). Однак остаточна оцінка користі високоінтенсивної антикоагуляції потребує підтвердження у майбутніх проспективних клінічних дослідженнях з більшою статистичною потужністю.



ВИСНОВКИ

Перебіг негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією, може мати тяжкі наслідки для хворого. Залишається актуальним визначення предикторів тяжкого та ускладненого перебігу захворювання на етапах лікування пацієнтів. У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального завдання в загальноклінічній практиці шляхом визначення клінічних, функціональних, візуалізаційних та лабораторних показників запропоновано спосіб оптимізації тактики ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією.

1. Під час первинного клінічного обстеження пацієнтів на амбулаторному етапі лікування визначили, що найбільш поширеними симптомами у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, є слабкість - 98,31 %, кашель - 92,66 %, стискання в грудях - 88,70 %, задишка - 50,85 %, при цьому не було виявлено достовірних відмінностей частот клінічних ознак з групою порівняння ($p > 0,05$). Клінічною особливістю пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, були більш часті скарги на аносмію (35,59 % проти 2,53 %) та міалгію (53,67 % проти 30,38 %) відповідно ($p < 0,05$). Виявлено, що 75 (42,4 %) хворих з НГП на тлі коронавірусної інфекції мали тяжкий та 102 (57,6 %) пацієнта - середньої тяжкості перебіг захворювання.

2. У хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, рівень високочутливого С-реактивного достовірно більше на 27,5 %, інтерлейкіну-6 на 9,5 %, D-димеру на 32,4 %, ніж у хворих на негоспітальну пневмонію без COVID-19 ($p < 0,05$). У хворих з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, виявлені достовірні зворотні кореляційні зв'язки між рівнями SpO_2 і ВЧ-СРБ ($r = -0,25$); SpO_2 і ІЛ-6 ($r = -0,49$); SpO_2 і співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,27$). Медіана D-димеру у хворих з тяжким перебігом захворювання була достовірно більше на 4,7 % у порівнянні із пацієнтами середньої тяжкості НГП, асоційованої з



коронавірусною інфекцією (COVID-19) ($p < 0,05$). У підгрупі тяжкого перебігу захворювання були виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнями ВЧ-СРБ і D-димеру ($r = +0,36$); ІЛ-6 і D-димеру ($r = +0,33$); співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 і D-димеру ($r = +0,34$).

3. За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу незалежними предикторами виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, є об'єм ураження легень за даними комп'ютерної томографії (відношення шансів 1,28 з 95 % ДІ ВШ 1,11-1,4) та високочутливий С-реактивний білок (відношення шансів 2,22 з 95 % ДІ ВШ 1,50-3,31). При цьому рівень С-реактивного білку понад 13,50 мг/л з чутливістю 85,71 % та специфічністю 81,25 % (при площі під ROC-кривою 0,92, з ДІ 0,846-0,963), є предиктором виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, що потребує госпіталізації таких пацієнтів.

4. На госпітальному етапі лікування комбінована терапія з включенням гепарину та еноксипарину сприяють редукції імунотоксичної відповіді у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією, проте схема лікування з включенням гепарину є більш ефективною щодо зниження рівня інтерлейкіну-6 через 72 години ($\Delta_1\% = -12,93\%$ проти $\Delta_2\% = -4,75\%$ відповідно, $p < 0,05$) та рівня ВЧ-СРБ через 14 діб від моменту госпіталізації ($\Delta_1\% = -103,60\%$ проти $\Delta_2\% = -68,07\%$ відповідно, $p < 0,05$) у порівнянні з терапією із включенням еноксапарину.

5. За результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії виявлено, що незалежними предикторами ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, є динамічні зміни за Δ Здоби інтерлейкіну-6 та D-димеру. Зростання рівня D-димеру і інтерлейкіну-6 збільшує відношення шансів щодо ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією на 1,16 (95 % ДІ ВШ 1,06-1,27) та на 1,63 (95 % ДІ ВШ 1,21-2,21) відповідно.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою визначення тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії на тлі підтвердженої коронавірусної інфекції на амбулаторному етапі лікування при погіршенні клінічного стану хворих необхідно провести комп'ютерну томографію та визначити рівень високочутливого С-реактивного білка. При об'ємі ураження легень понад 20 % та рівні високочутливого С-реактивного білка понад 13,50 мг/л (з чутливістю 85,71% і специфічністю 81,25 %) перебіг негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, слід вважати тяжким, що обґрунтовує доцільність негайної госпіталізації пацієнта.

2. При виборі лікування пацієнтам з тяжким перебігом негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, необхідно визначати рівень ІЛ-6 та при його значенні понад 9,12 пг/мл доцільно у складі базисної терапії призначати гепарин, який має перевагу над еноксапарином щодо корекції системної запальної відповіді у короткостроковій перспективі. При відсутності зниження рівня ІЛ-6 протягом трьох діб менше, ніж на 15,86 % (з чутливістю 100,00 % і специфічністю 20,17 %) комбінована терапія є малофективною, що можна вважати додатковим маркером ефективності лікувальної програми.

3. З метою стратифікації ризику важкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, на госпітальному етапі лікування, поряд із D-димером слід визначати рівень інтерлейкіну-6, який є незалежним предиктором ускладнень. При недостатньому зниженні рівня інтерлейкіну-6 за $\Delta 3$ доби менше, ніж на 15,86 % збільшується відношення шансів на 1,63, 95 % ДІ ВШ 1,21-2,21 щодо ускладненого перебігу захворювання, що потребує скерування пацієнта для подальшого лікування до відділення реанімації та інтенсивної терапії.



ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. A novel simple scoring model for predicting severity of patients with SARS•CoV•2 infection / Y. Dong, H. Zhou, M. Li et al. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2020. DOI:10.1111/tbed.13651.
2. Defining the epidemiology of Covid-19 – studies needed / M. Lipsitch, D.L. Swerdlow, L. Finelli *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. P. 1194-1196. DOI: 10.1056/NEJMp2002125.
3. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (Covid-19) outbreak / H.A. Rothan, S.N. Byrareddy *J Autoimmun*. 2020. Vol. 109. P. 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433
4. Real estimates of mortality following Covid-19 infection / D. Baud, X. Qi, K. Nielsen-Saines et al. *Lancet Infect Dis*. 2020. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30195-X.
5. Coronavirus Disease (COVID-19): Pathogenetic Characteristics of the Disease, Diagnosis, Treatment and Preventive Measures / O. Golubovska, O. Bezrodna, L. Kondratiuk et al. *Clinical infectology and parasitology*. 2020. Vol. 9(1). P. 6-17. DOI: 10.34883/PI.2020.9.1.001.
6. A literature review on impact of COVID-19 pandemic on teaching and learning / S. Pokhrel, R. Chhetri *Higher education for the future*. 2021. Vol. 8(1). P. 133-141. DOI: 10.1177/2347631120983481.
7. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395(10223). P. 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
8. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / W. Wu, A. Wang, M. Liu *Lancet*. 2020. Vol. 395(10223). P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
9. Management of COVID-19 Respiratory distress / J.J. Marini, L. Gattinoni *JAMA*. 2020. Vol. 323(22). P. 2329-2330. DOI:10.1001/jama.2020.6825.



10. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu et al. *JAMA*. 2020. Vol. 323(11). P. 1061-1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585.

11. Клініко-лабораторні особливості коронавірусної хвороби та фактори ризику смерті у пацієнтів, що потребували госпіталізації у третю хвилю COVID-19 в Україні: одноцентрове ретроспективне дослідження / Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, В. В. Рудакова та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2022. № 4. С. 6-18. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-4-6-18.

12. SARS-CoV-2 pathogenesis / M.M. Lamers, B.L. Haagmans *Nature reviews microbiology*. 2022. Vol. 20(5). P. 270-284. DOI: 10.1038/s41579-022-00713-0.

13. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran et al. *Nature*. 2020. Vol. 584(7821). P. 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.

14. Clinical and epidemiological features of the course of coronavirus infection depending on the period of illness / O.S. Saienko, M.D. Chemych. *Infectious Diseases – Infektsiyni Khvoroby*. 2024. № 3. P. 28-34. DOI: 10.11603/1681-2727.2024.3.14874.

15. Зміни нейрогуморального статусу в хворих на не госпітальну пневмонію в асоціації з коронавірусною інфекцією COVID-19 / С.Я. Доценко *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024. № 4(88). С. 314-322. DOI: 10.31718/2077-1096.24.4.314.

16. Risk factors for hospitalization and mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil / R.C.M. Soares, L.R. Mattos, L.M. Raposo *Am J Trop Med Hyg*. 2020. Vol. 103(3). P. 1184-1190. DOI:10.4269/ajtmh.20-0483.

17. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model / A.S. Yadaw, Y. Li, S. Bose et al. *Lancet Digit Health*. 2020. Vol. 2(10). P. 516-525. DOI:10.1016/S2589-7500(20)30217-X.



18.Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19 / Y. Nguyen, F.Corre, V. Honsel et al. *Journal of Infection*. 2020. Vol. 81(3). P. e96-e98. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.049.

19.Validation of PSI/PORT, CURB-65 and SCAP scoring system in COVID-19 pneumonia for prediction of disease severity and 14-day mortality / A. Anurag, M. Preetam *The Clinical Respiratory Journal*. 2021. Vol. 15(5). P. 467-471. DOI: 10.1111/crj.13326.

20.Performance of CURB-65, PSI, and APACHE-II for predicting COVID-19 pneumonia severity and mortality / J. Chen, B. Liu, H. Du et al. *European Journal of Inflammation*. 2021. Vol. 19. P. 1-12. DOI:10.1177/20587392211027083.

21.Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections / Y.Y. Luan, C.H. Yin, Y.M. Yao *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 720363. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720363.

22.Risk factors and a scoring system to predict ARDS in patients with COVID-19 pneumonia in Korea: a Multicenter Cohort Study / J.W. Seo, S.E. Kim, E.Y. Choi et al. *Disease Markers*. 2021, ID 8821697. 1-7. DOI:10.1155/2021/8821697.

23.Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy / G. Bonetti, F. Manelli, A. Patroni et al. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020. Vol. 58(7), P. 1100-1105. DOI: 10.1515/cclm-2020-0459.

24.D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study / Y. Yao, J. Cao, Q. Wang et al. *Journal of intensive care*. 2020. Vol. 8. P. 1-11. DOI: 10.1186/s40560-020-00466-z.

25.D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19 / A. Poudel, Y. Poudel, A. Adhikari et al. *Plos one*. 2021. Vol. 16(8), P. e0256744. DOI: 10.1371/journal.pone.0256744.

26.Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / B.



Gungor, A. Atici, O.F. Baycan et al. *The American journal of emergency medicine*. 2021. Vol. 39. P. 173-179. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.018.

27.Вплив коронавірусної хвороби на ризик розвитку та клінічний перебіг захворювань серцево-судинної системи / О.Б. Волошина, Л.І. Ковальчук, І.В. Балашова та ін. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 2(183). С. 98-103. DOI: 10.32782/2226-2008-2023-2-18.

28.Risk factors for illness severity in patients with COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study / N. Zhang, H. Zhang, Y. Tang et al. *International journal of medical sciences*. 2021. Vol. 18(4). P. 921-928. DOI: 10.7150/ijms.51205.

29.The impact of comorbidity burden and age on the health-related quality-of-life of individuals one year after COVID-19 pneumonia / M. Marushchak, I. Krynytska, T. Homeliuk et al. *KONTAKT-Journal of Nursing & Social Sciences related to Health & Illness*. 2023. Vol. 25(4). P. 255-265. DOI: 10.32725/kont.2023.044.

30.Фактори ризику тромбозу у осіб, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19) / Т.О. Перцева, Н.О. Габшидзе *Український пульмонологічний журнал*. 2023. № 2. С. 24-28. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-24-28.

31.Whole-genome sequencing of human clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates reveals misidentification and misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae* / S.W. Long, S.E. Linson, M. Ojeda Saavedra et al. *Msphere*. 2017. Vol. 2(4). P. e00290-17. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00290-17.

32.Community-acquired pneumonia / S. Aliberti, C.S.D. Cruz, F. Amati et al. *The Lancet*. 2021. Vol. 398(10303). P. 906-919. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00630-9.

33.Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia / G. Olson, A.M. Davis *JAMA*. 2020. Vol. 323(9). P. 885-886. DOI: 10.1001/jama.2019.21118.



34. Community-acquired pneumonia / E. Prina, O.T. Ranzani, A. Torres *The Lancet*. 2015. Vol. 386(9998). P. 1097-1108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.

35. Community-acquired pneumonia in the United Kingdom: a call to action / J. Chalmers, J. Campling, G. Ellsbury et al. *Pneumonia*. 2017. Vol. 9. P. 1-6. DOI: 10.1186/s41479-017-0039-9.

36. Adherence to guidelines for hospitalized community-acquired pneumonia over time and its impact on health outcomes and mortality / E. Costantini, E. Allara, F. Patrucco et al. *Internal and emergency medicine*. 2016. Vol. 11. P. 929-940. DOI: 10.1007/s11739-016-1445-3.

37. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU / G.B. Nair, M.S. Niederman *Pharmacology & therapeutics*. 2021. Vol. 217. P. 107663. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107663.

38. Стандарти ведення пацієнтів із захворюваннями органів дихання у загальнолікарській практиці / В.М. Ждан, М. Ю. Бабаніна О. А. Кир'ян та ін. - Полтава : Дивосвіт, 2018. - 252 с.
<https://repository.pdmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/365721cb-64c5-46bd-b96b-9ecdbf9ee2ca/content>

39. Принципы диагностики и лечения внебольничной пневмонии у взрослых иммунокомпетентных больных в современных условиях / А.Я. Дзюблик *Український пульмонологічний журнал*. 2018. № 4. С. 21-24.
<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/18/pdf18-4/21.pdf>

40. Imaging of community-acquired pneumonia / T. Franquet *Journal of thoracic imaging*. 2018. Vol. 33(5). P. 282-294. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000347.

41. Community-acquired pneumonia / A.C. Rider, B.W. Frazee *Emergency Medicine Clinics*. 2018. Vol. 36(4). P. 665-683. DOI: 10.1016/j.emc.2018.07.001.

42. Мікробіологічні особливості негоспітальної пневмонії / К. Гуманець, В. Сухова, Л. Краснікова *Матеріали конференцій МЦНД*. 2020. С. 88-90. DOI:10.36074/22.05.2020.v2.12.

43. Integrative physiology of pneumonia / L.J. Quinton, A.J. Walkey, J.P. Mizgerd *Physiological reviews*. 2018. Vol. 98(3). P. 1417-1464. DOI: 10.1152/physrev.00032.2017.

44. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury / M.E. Long, R.K. Mallampalli, J.C. Horowitz *Clinical Science*. 2022. Vol. 136(10). P. 747-769. DOI: 10.1042/CS20210879.

45. Сучасний погляд на муколітичну терапію / М. Кочуєва, І. Грек, Г. Кочуєв та ін. *Ліки України*. 2019. № 7(233). С. 35-40. http://www.health-medicx.com/articles/liki_ukr/2019-09-11/5.pdf

46. Community-acquired pneumonia: A focused review / J.H. Ticona, V.M. Zacccone, I.M. McFarlane *Am J Med Case Rep*. 2021. Vol. 9(1). P. 45-52. DOI: 10.12691/ajmcr-9-1-12.

47. Respiratory barrier as a safeguard and regulator of defense against influenza A virus and *Streptococcus pneumoniae* / K.S. LeMessurier, M. Tiwary, N.P. Morin Long et al. *Frontiers in immunology*. 2020. Vol. 11(3). P. 1-15. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00003.

48. Emerging roles of inflammasomes in acute pneumonia / S. Ravi Kumar, S. Paudel, L. Ghimire et al. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018. Vol. 197(2). P. 160-171. DOI: 10.1164/rccm.201707-1391PP.

49. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia / C. Cillóniz, C. Cardozo, C. García-Vidal *Ann Res Hosp*. 2018. Vol. 2(1). P. 1-11. DOI: 10.21037/arh.2017.12.03.

50. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review / S. Shoar, D.M. Musher *Pneumonia*. 2020. Vol. 12(1). P. 1-10. DOI: 10.1186/s41479-020-00074-3.

51. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults / S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink et al. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373(5). P. 415-427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.



52.Етіологічні особливості негоспітальної пневмонії у хворих різних вікових груп / Т.Ю. Декун, І.Є. Соколова, А.В. Ювко та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. № 2. С. 241-245.
<https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/11674>

53.MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia / Y. Yin, R.G. Wunderink *Respirology*. 2018. Vol. 23(2). P. 130-137. DOI: 10.1111/resp.13196.

54.Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study / R.H. Du, L.R. Liang, C.Q. Yang et al. *European Respiratory Journal*. 2020. Vol. 55(5). P. 2000524. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020.

55.From virus to inflammation, how influenza promotes lung damage / M. Klomp, S. Ghosh, S. Mohammed et al. *Journal of leukocyte biology*. 2021. Vol. 110(1). P 115-122. DOI: 10.1002/JLB.4RU0820-232R.

56.The immunology of influenza virus-associated bacterial pneumonia / K.M. Robinson, J.K. Kolls, J.F. Alcorn *Current opinion in immunology*. 2015. Vol. 34. P. 59-67. DOI: 10.1016/j.coi.2015.02.002.

57.Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus / D.M. Musher, M.S. Abers, J.G. Bartlett *Clinical Infectious Diseases*. 2017. Vol. 65(10). P. 1736-1744. DOI: 10.1093/cid/cix549.

58.Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia: a population-based study / A. Bjarnason, J. Westin, M. Lindh et al. *Open forum infectious diseases*. 2018. Vol. 5(2). P. 1-9. DOI: 10.1093/ofid/ofy010.

59.Atypical Pathogens in Adult Community-Acquired Pneumonia and Implications for Empiric Antibiotic Treatment: A Narrative Review / N. Garin, C. Marti, A. Skali Lami et al. *Microorganisms*. 2022. Vol. 10(12). P. 2326. DOI:10.3390/microorganisms10122326.



60. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America / J.P. Metlay, G.W. Waterer, A.C. Long et al. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019. Vol. 200(7). P. e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

61. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America / A.H. Shoushtari, K. Nugent *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*. 2020. Vol. 8(33). P. 1-6. DOI: 10.12746/swrccc.v8i33.625.

62. Incidence, mortality, and cost trends in nonventilator hospital-acquired pneumonia in medicaid beneficiaries, 2015-2019 / K.K. Giuliano, D. Baker, M. Thakkar-Samtani et al. *American journal of infection control*. 2023. Vol. 51(2). P. 227-230. DOI: 10.1016/j.ajic.2022.06.016.

63. Підходи до лікування захворювань нижніх дихальних шляхів: вибір антибактеріального препарату з урахуванням міжнародних рекомендацій / С.О. Крамарьов Л.В. Закордонець *Актуальна інфектологія*. 2018. № 6. С. 314-319. DOI: 10.22141/2312-413x.6.6.2018.151479.

64. Viral pneumonia: etiologies and treatment / D. Dandachi, M.C. Rodriguez-Barradas *Journal of Investigative Medicine*. 2018. Vol. 66(6). P. 957-965. DOI: 10.1136/jim-2018-000712.

65. Early, short and long-term mortality in community-acquired pneumonia / D. Viasus, C. Cillóniz, C.G. Cardozo et al. *Ann Res Hosp*. 2018. Vol. 2(5). P. 10-21037. DOI: 10.21037/arh.2018.04.02.

66. Severe community-acquired pneumonia / W.I. Sligl, T.J. Marrie *Critical Care Clinics*. 2013. Vol. 29(3). P. 563-601. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.03.009.

67. Management of community-acquired pneumonia: essential tips for the physician on call / M. Avari, J.S. Brown *British Journal of Hospital Medicine*. 2020. Vol. 81(5). P. 1-9. DOI: 10.12968/hmed.2020.0124.



68.Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review / A. Torres, J. D. Chalmers, C.S. Dela Cruz et al. *Intensive care medicine*. 2019. Vol. 45. P. 159-171. DOI: 10.1007/s00134-019-05519-y.

69.New guidelines for severe community-acquired pneumonia / I. Martin-Loeches, A. Torres *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2021. Vol. 27(3). P. 210-215. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000760.

70.Twenty-year trend in mortality among hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia / C. Cillóniz, A. Liapikou, I. Martin-Loeches et al. *PloS one*. 2018. Vol. 13(7). P. e0200504. DOI:10.1371/journal.pone.0200504.

71.SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / De Wit, N. Van Doremalen, D. Falzarano et al. *Nature reviews microbiology*. 2016. Vol. 14(8). P. 523-534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.

72.Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis / Y. Chen, Q. Liu, D. Guo *Journal of medical virology*. 2020. Vol. 92(4). P. 418-423. DOI: 10.1002/jmv.25681.

73.M-BLUE protocol for coronavirus disease-19 (COVID-19) patients: interobserver variability and correlation with disease severity / H. Xue, C. Li, L. Cui et al. *Clinical radiology*. 2021. Vol. 76(5). P. 379-383. DOI: 10.1016/j.crad.2021.02.003.

74.COVID-19 diagnosis - A review of current methods / M. Yüce, E. Filiztekin, K.G. Özkaya *Biosensors and Bioelectronics*. 2021. Vol. 172. P. 112752. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112752.

75.Obesity is associated with severe COVID-19 but not death: a dose – response meta-analysis / L. Deng, J. Zhang, M. Wang et al. *Epidemiology & Infection*. 2021. Vol.149. P. e144. DOI: 10.1017/S0950268820003179.

76.Вікові особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів у полтавській області / А.І. Ваценко, О.Г. Марченко *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної*



3048078163083043

стоматологічної академії. 2022. № 1(77). С. 13-17.

<https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/19522>

77. Transmissibility and transmission of respiratory viruses / N.H. Leung
Nature Reviews Microbiology. 2021. Vol. 19(8). P. 528-545. DOI: 10.1038/s41579-021-00535-6.

78. Mild or moderate Covid-19 / R.T. Gandhi, J.B. Lynch, C. Del Rio
New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 383(18). P. 1757-1766.
DOI: 10.1056/NEJMcp2009249.

79. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al.
The lancet. 2020. Vol. 395(10223). P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

80. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu et al.
JAMA. 2020. Vol. 323(11). P. 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

81. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia / Y.H. Jin, L. Cai, Z.S. Cheng et al.
Military medical research. 2020. Vol. 7(1). P. 1-23. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.

82. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19 / L.F. García
Frontiers in immunology. 2020. Vol. 11. P. 1441. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01441.

83. Pathological changes of fatal coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the lungs: report of 10 cases by postmortem needle autopsy / J.H. Wu, X. Li, B. Huang
Zhonghua et al. *Bing Li Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 49(6). P. 568-575. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200405-00291.

84. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel et al.
New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 383(2). P. 120-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.



85.A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang et al. *Nature*. 2020. Vol. 579(7798). P. 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.

86.Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / A.R. Bourgonje, A.E. Abdulle, W. Timens et al. *The Journal of pathology*. 2020. Vol. 251(3). P. 228-248. DOI: 10.1002/path.5471.

87.Analysis of Characteristics in Death Patients with COVID-19 Pneumonia without Underlying Diseases / Y. Hu, H. Deng, L. Huang et al. *Academic radiology*. 2020. Vol. 27(5). P. 752. DOI: 10.1016/j.acra.2020.03.023.

88.An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D.M. Del Valle, S. Kim-Schulze, H.H. Huang et al. *Nature medicine*. 2020. Vol. 26(10). P. 1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.

89.Venous thromboembolism in COVID-19 patients / A. Porfidia, R. Pola *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18(6). P. 1516-1517. DOI: 10.1111/jth.14842.

90.Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du et al. *The lancet*. 2020. Vol. 395(10229). P. 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

91.Coagulopathy in COVID-19 / T. Iba, J.H. Levy, M. Levi et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18(9). P. 2103-2109. DOI: 10.1111/jth.14975.

92.Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang et al. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020. Vol. 18(4). P. 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768.



93. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry *Clinica chimica acta*. 2020. Vol. 506. P. 145-148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

94. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study / C.T. Rentsch, J.A. Beckman, L. Tomlinson et al. *BMJ*. 2021. Vol. 372. P. n311. DOI: 10.1136/bmj.n311.

95. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura, A. Vecchié, L. Dagna et al. *Nature Reviews Immunology*. 2021. Vol. 21(5). P. 319-329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.

96. Understanding COVID-19-associated coagulopathy / E.M. Conway, N. Mackman, R.Q. Warren et al. *Nature Reviews Immunology*. 2022. Vol. 22(10). P. 639-649. DOI: 10.1038/s41577-022-00762-9.

97. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395(10234). P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

98. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities / F.R. Millar, C. Summers, M.J. Griffiths et al. *Thorax*. 2016. Vol. 71(5). P. 462-473. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207461.

99. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer / S. Tian, W. Hu, L. Niu et al. *Journal of thoracic oncology*. 2020. Vol. 15(5). P. 700-704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.

100. Postmortem examination of patients with COVID-19 / T. Schaller, K. Hirschtbühl, K. Burkhardt et al. *JAMA*. 2020. Vol. 323(24). P. 2518-2520. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.

101. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease / L. Chen, G. Hao *Cardiovascular research*. 2020. Vol. 116(12). P. 1932-1936. DOI: 10.1093/cvr/cvaa093.



102. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19 / H. Zhang, P. Zhou, Y. Wei et al. *Annals of internal medicine*. 2020. Vol. 172(9). P. 629-632. DOI: 10.7326/M20-0533.

103. COVID-19: the vasculature unleashed / L.A. Teuwen, V. Geldhof, A. Pasut et al. *Nature Reviews Immunology*. 2020. Vol. 20(7). P. 389-391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.

104. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study / D. Wichmann, J.P. Sperhake, M. Lütgehetmann et al. *Annals of internal medicine*. 2020. Vol. 173(4). P. 268-277. DOI: 10.7326/M20-2003.

105. Lung compartmentalization of inflammatory biomarkers in COVID-19-related ARDS / Y. Jouan, T. Baranek, M. Si-Tahar et al. *Critical Care*. 2021. Vol. 25(1). P. 1-3. DOI: 10.1186/s13054-021-03513-9.

106. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A.B. Pine, M.L. Meizlish et al. *The Lancet Haematology*. 2020. Vol. 7(8). P. e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.

107. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19 / L. Perico, A. Benigni, F. Casiraghi et al. *Nature Reviews Nephrology*. 2021. Vol. 17(1). P. 46-64. DOI: 10.1038/s41581-020-00357-4.

108. Role of endothelial dysfunction in the thrombotic complications of COVID-19 patients / E. Falcinelli, E. Petito, C. Becattini et al. *Journal of Infection*. 2021. Vol. 82(5). P. 186-230. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.041.

109. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy / L. Nicolai, A. Leunig, S. Brambs et al. *Circulation*. 2020. Vol. 142(12). P. 1176-1189. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.

110. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 / E.D. Hottz, I.G.



Azevedo-Quintanilha, L. Palhinha et al. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020. Vol. 136(11). P. 1330-1341. DOI: 10.1182/blood.2020007252.

111. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia / C.W. Lanks, A.I. Musani, D.W. Hsia *Medical Clinics*. 2019. Vol. 103(3). P. 487-501. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.008.

112. Predicting the need for ICU admission in community-acquired pneumonia / A.M. Gearhart, S. Furmanek, C. English et al. *Respiratory Medicine*. 2019. Vol. 155. P. 61-65. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.007.

113. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance / S. Eccles, C. Pincus, B. Higgins et al. *BMJ*. 2014. Vol. 349. P. g6722. DOI: 10.1136/bmj.g6722.

114. Updated concepts in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia / R. Hunton. *JAAPA*. 2019. Vol. 32(10). P. 18-23. DOI: 10.1097/01.JAA.0000580528.33851.0c.

115. Community-acquired pneumonia / E. Prina, O.T. Ranzani, A. Torres *The Lancet*. 2015. Vol. 386(9998). P. 1097-1108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.

116. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Community-acquired Pneumonia: A Meta-analysis / M.H. Ebell, H. Chupp, X. Cai et al. *Academic Emergency Medicine*. 2020. Vol. 27(7). P. 541-553. DOI: 10.1111/acem.13965.

117. Clinical features for diagnosis of pneumonia among adults in primary care setting: A systematic and meta-review / T.P. Htun, Y. Sun, H.L. Chua et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9(1). P. 7600. DOI: 10.1038/s41598-019-44145-y.

118. Signs and symptoms that rule out community-acquired pneumonia in outpatient adults: a systematic review and meta-analysis / C.S. Marchello, M.H. Ebell, A.P. Dale et al. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2019. Vol. 32(2). P. 234-247. DOI: 10.3122/jabfm.2019.02.180219.

119. Prognosis of hospitalized patients with community-acquired pneumonia / F.T. Akyil, M. Yalcinsoy, A. Hazar et al. *Pulmonology*. 2018. Vol. 24(3). P. 164-169. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.07.010.

120. Incidence and mortality of adults hospitalized with community-acquired pneumonia according to clinical course / P. Peyrani, F.W. Arnold, J. Bordon et al. *Chest*. 2020. Vol. 157(1). P. 34-41. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.022.

121. Use of chest X-ray in the assessment of community acquired pneumonia in primary care - an intervention study / A.B. Moberg, M. Kling, J. Paues et al. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2020. Vol. 38(3). P. 323-329. DOI: 10.1080/02813432.2020.1794404.

122. Community-acquired pneumonia – use of chest x-rays for diagnosis in family practice / S. Eilat-Tsanani, C. Kasher, H. Levine-Kremer *BMC Primary Care*. 2022. Vol. 23(1). P. 1-7. DOI: 10.1186/s12875-022-01872-y.

123. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 4. С. 5-17. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/13/pdf13-3/5.pdf>

124. Evaluating the Correlation of Mortality and Biochemical Parameters in Community-acquired and Hospital-acquired Pneumonia / B. Çeltikçi, E.Gülensoy *Acta Medica*. 2023. Vol. 54(1). P. 71-79. DOI: 10.32552/2023.ActaMedica.887.

125. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia / C. Cilloniz, M. Ferrer, A. Liapikou et al. *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 51(3). P. 1702215. DOI: 10.1183/13993003.02215-2017.

126. Functional status and mortality prediction in community-acquired pneumonia / K. Jeon, H. Yoo, B.H. Jeong et al. *Respirology*. 2017. Vol. 22(7). P. 1400-1406. DOI: 10.1111/resp.13072.

127. Etiology and characteristics of community-acquired pneumonia in an influenza epidemic period / C. Lin, H. Chen, P. He et al. *Comparative Immunology*,



Microbiology and Infectious Diseases. 2019. Vol. 64. P. 153-158.
DOI: 10.1016/j.cimid.2019.03.004.

128. Етіологія і фактори ризику позалікарняної пневмонії / О.С. Більченко, Т.С. Оспанова, О.В. Веремєєнко та ін. *Вісник Харківського національного університету імені ВН Каразіна. Серія: Біологія*. 2016. № 27. С. 99-105. http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2016_27_14.

129. Clinical Practice Guidelines Versus Actual Clinical Practice: The Pneumonia Paradigm / J. Rello, G.W. Waterer *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 73(7). P. e1611-e1612. DOI: 10.1093/cid/ciaa1452.

130. Clinical role of viral identification by a polymerase chain reaction-based diagnostic panel in adults hospitalized with community-acquired pneumonia / F. Lagi, S. Pollini, L. Zammarchi *Internal and Emergency Medicine*. 2020. Vol. 15. P. 563-565. DOI: 10.1007/s11739-020-02282-7.

131. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia in the Medicare fee-for-service population / H. Yu, J. Rubin, S. Dunning et al. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012. Vol. 60(11). P. 2137-2143. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04208.x.

132. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization / S. Jain, L. Finelli, & CDC EPIC Study Team *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 372(22). P. 2167-2168. DOI: 10.1056/NEJMc1504028.

133. Relationship between time to clinical response and outcomes among Pneumonia Outcomes Research Team (PORT) risk class III and IV hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received ceftriaxone and azithromycin / E. Zasowski, J.M. Butterfield, L.A. McNutt et al. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014. Vol. 58(7). P. 3804-3813. DOI: 10.1128/AAC.02632-13.

134. Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults / M.A. Kim, J.S. Park, C.W. Lee et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14(3). P. e0210102. DOI: 10.1371/journal.pone.0210102.



135. Performance of the CURB-65 score in predicting critical care interventions in patients admitted with community-acquired pneumonia / A. Ilg, A. Moskowitz, V. Konanki et al. *Annals of emergency medicine*. 2019. Vol. 74(1). P. 60-68. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.06.017.

136. Meta-analysis of calibration, discrimination, and stratum-specific likelihood ratios for the CRB-65 score / M.H. Ebell, M.E. Walsh, T. Fahey et al. *Journal of General Internal Medicine*. 2019. Vol. 34. P. 1304-1313. DOI: 10.1007/s11606-019-04869-z.

137. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia / P.G. Charles, R. Wolfe, M. Whitby et al. *Clinical infectious diseases*. 2008. Vol. 47(3). P. 375-384. DOI: 10.1086/589754.

138. Validity of SMART-COP score in prognosis and severity of community acquired pneumonia in the emergency department / B. Ehsanpoor, E. Vahidi, J. Seyedhosseini et al. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2019. Vol. 37(8). P. 1450-1454. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.10.044.

139. The prognostic performance of qSOFA for community-acquired pneumonia / F. Tokioka, H. Okamoto, A. Yamazaki et al. *Journal of intensive care*. 2018. Vol. 6. P. 1-8. DOI: 10.1186/s40560-018-0307-7.

140. External validation of the qSOFA score in emergency department patients with pneumonia / N. George, M.C. Elie-Turenne, R.R. Seethala et al. *The Journal of Emergency Medicine*. 2019. Vol. 57(6). P. 755-764. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.08.043.

141. The predictors of 3-month mortality in community-acquired pneumonia / S. Avci, G. Perincek *Ann Med Res*. 2021. Vol. 28(1). P. 163-171. DOI: 10.5455/annalsmedres.2020.04.367.

142. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia / M.S. Niederman *Respirology*. 2009. Vol. 14(3). P. 327-335. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01494.x.



143. Шкалы для оценки тяжести состояния больных внегоспитальной пневмонией / Т.А. Перцева, В.В. Дмитриченко *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 1. С. 24-30. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/13/pdf13-1/24.pdf>

144. Severe community-acquired pneumonia: optimal management / D. Leoni, J. Rello *Current opinion in infectious diseases*. 2017. Vol. 30(2). P. 240-247. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000349.

145. Correlation of Pneumonia Severity Index and CURB-65 Score with Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, and Monocyte/Lymphocyte Ratio in Predicting In-Hospital Mortality for Community-Acquired Pneumonia: Observational Study / A.G. Calis, B. Karaboga, F. Uzer et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14(3). P. 728. DOI: 10.3390/jcm14030728.

146. Predict community-acquired pneumonia outcome using time series data and machine learning / D. Lozano-Rojas, M. Richardson, G. Woltmann et al. *medRxiv*. 2025. 2025-03. DOI: 10.1101/2025.03.11.25323764.

147. Pneumonia Severity Index and CURB-65 scores are poor predictors for long-term mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / T.R. Chandler, S. Furmanek, J. Ramirez Norton *Healthcare Medical Journal*. 2024. Vol. 1(1). DOI:10.59541/001c.115517.

148. Usefulness of CURB-65, pneumonia severity index and MuLBSTA in predicting COVID-19 mortality / C. Preti, R. Biza, L. Novelli et al. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2022. Vol. 92(4). DOI: 10.4081/monaldi.2022.2054.

149. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19 / C. Satici, M.A. Demirkol, E.S. Altunok et al. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 98. P. 84-89. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.038.

150. The battle of the Pneumonia predictors: a Comprehensive Meta-Analysis comparing the Pneumonia Severity Index (PSI) and the CURB-65 score in Predicting

Mortality and the need for ICU support / H.A. Zaki, B.H. Alkahlout, E. Shaban et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15(7). P. e42672. DOI: 10.7759/cureus.42672.

151. Негоспітальна пневмонія і COVID-19: дискусійні питання / Я.О. Дзюблик *Український пульмонологічний журнал*. 2020. № 4. С. 12-14. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-110-4-12-14.

152. Coronavirus disease 2019: What we know? / F. He, Y. Deng, W. Li *Journal of medical virology*. 2020. Vol. 92(7). P. 719-725. DOI: 10.1002/jmv.25766.

153. A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias / D. Zhao, F. Yao, L. Wang et al. *Clinical infectious diseases*. 2020. Vol. 71(15). P. 756-761. DOI: 10.1093/cid/ciaa247.

154. COVID-19 is distinct from SARS-CoV-2-negative community-acquired pneumonia / Y. Zhou, S. Guo, Y. He et al. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020. Vol. 10. P. 322. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00322.

155. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells / C.B. Jackson, M. Farzan, B. Chen et al. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2022. Vol. 23(1). P. 3-20. DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x.

156. Two years into the COVID-19 pandemic: lessons learned / S.J.R. da Silva, J.C.F. do Nascimento, R.P. Germano Mendes et al. *ACS infectious diseases*. 2022. Vol. 8(9). P. 1758-1814. DOI: 10.1021/acsinfecdis.2c00204.

157. Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report / P. Paliogiannis, A. Zinellu, V. Scano et al. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2020. Vol. 14(07). P. 685-690. DOI: 10.3855/jidc.12879.

158. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection / G. Lippi, & M. Plebani *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020. Vol. 58(7). P. 1131-1134. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.



159. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden et al. *The lancet*. 2020. Vol. 395(10223). P. 470-473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

160. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) / W. Yang, A. Sirajuddin, X. Zhang et al. *European radiology*. 2020. Vol. 30. P. 4874-4882. DOI: 10.1007/s00330-020-06827-4.

161. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / H. Shi, X. Han, N. Jiang et al. *The Lancet infectious diseases*. 2020. Vol. 20(4). P. 425-434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

162. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China / Y. Pan, H. Guan, S. Zhou et al. *European radiology*. 2020. Vol. 30. P. 3306-3309. DOI: 10.1007/s00330-020-06731-x.

163. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia / F. Song, N. Shi, F. Shan et al. *Radiology*. 2020. Vol. 295(1). P. 210-217. DOI: 10.1148/radiol.2020200274.

164. Chest imaging in patients hospitalized with COVID-19 infection - a case series / R. Bhat, A. Hamid, J.R. Kunin et al. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2020. Vol. 49(4). P. 294-301. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2020.04.001.

165. Outbreak of novel coronavirus (COVID-19): What is the role of radiologists? / H. Kim *European radiology*. 2020. Vol. 30(6). P. 3266-3267. DOI: 10.1007/s00330-020-06748-2.

166. Small solitary ground-glass nodule on CT as an initial manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia / T. Xia, J. Li, J. Gao et al. *Korean Journal of Radiology*. 2020. Vol. 21(5). P. 545-549. DOI: 10.3348/kjr.2020.0240.

167. Systematic review and meta-analysis of the CT imaging characteristics of infectious pneumonia / Y. Liu, X. Zhou, X. Liu et al. *Annals of Palliative Medicine*. 2021. Vol. 10(10). P. 10414-10424. DOI: 10.21037/apm-21-2101.



168. Ultra-low-dose chest CT protocol during the second wave of COVID-19 pandemic: A double-observer prospective study on 250 patients to evaluate its detection accuracy / A. Samir, R.M. El-Husseiny, R.A. Sweed et al. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 52(1). P. 1-11. DOI: 10.1186/s43055-021-00512-2.

169. Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019 / Z. Kang, X. Li, S. Zhou *European Radiology*. 2020. Vol. 30(8). P. 4356-4357. DOI: 10.1007/s00330-020-06809-6.

170. The outlook for diagnostic purposes of the 2019-novel coronavirus disease / S. Tahmasebi, E. Khosh, A. Esmaeilzadeh *Journal of cellular physiology*. 2020. Vol. 235(12). P. 9211-9229. DOI: 10.1002/jcp.29804.

171. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: the value of CT images in the course of the disease / C. Lin, Y. Ding, B. Xie et al. *Clinical imaging*. 2020. Vol. 63. P. 7-9. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.02.008.

172. A case of imported COVID-19 diagnosed by PCR-positive lower respiratory specimen but with PCR-negative throat swabs / R. Hase, T. Kurita, E. Muranaka et al. *Infectious Diseases*. 2020. Vol. 52(6). P. 423-426. DOI: 10.1080/23744235.2020.1744711.

173. COVID-19-assoziierte Pneumonie trotz persistierend negativen PCR-Tests aus oropharyngealen Abstrichen / D. Hornuss, K. Laubner, C. Monasterio et al. *Pneumologie*. 2020. Vol. 74(09). P. 615-620. DOI: 10.1055/a-1178-7275.

174. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges / A. Afzal *Journal of advanced research*. 2020. Vol. 26. P. 149-159. DOI: 10.1016/j.jare.2020.08.002.

175. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19) / C. Lin, J. Xiang, M. Yan et al. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. Vol. 58(7). P. 1089-1094. DOI: 10.1515/cclm-2020-0187.



176. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J.F.W. Chan, S. Yuan, K.H. Kok et al. *The lancet*. 2020. Vol. 395(10223). P. 514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

177. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period / P. Yu, J. Zhu, Z. Zhang et al. *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 221(11). P. 1757-1761. DOI: 10.1093/infdis/jiaa077.

178. Case report: walking pneumonia in novel coronavirus disease (COVID-19): mild symptoms with marked abnormalities on chest imaging / C. Sivakorn, V. Luvira, S. Muangnoicharoen et al. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020. Vol. 102(5). P. 940-942. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0203.

179. COVID-19 and the role of imaging: early experiences in Central Switzerland / C. Fechner, K. Strobel, T. Treumann et al. *Swiss Medical Weekly*. 2020. Vol. 150(2526). P. w20304-w20304. DOI: 10.4414/smw.2020.20304.

180. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? / C. Long, H. Xu, Q. Shen et al. *European journal of radiology*. 2020. Vol. 126. P. 108961. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.

181. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR / Y. Fang, H. Zhang, J. Xie et al. *Radiology*. 2020. Vol. 296(2). P. E115-E117. DOI: 10.1148/radiol.2020200432.

182. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases / T. Ai, Z. Yang, H. Hou et al. *Radiology*. 2020. Vol. 296(2). P. E32-E40. DOI: 10.1148/radiol.2020200642.

183. The importance of chest CT scan in COVID-19: A case series / E.D. Tenda, M. Yulianti, M.M. Asaf et al. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*. 2020. Vol. 52(1). P. 68-73.
<https://actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/1430>



184. The diagnosis of pandemic coronavirus pneumonia: A review of radiology examination and laboratory test / Z. Zheng, Z. Yao, K. Wu et al. *Journal of clinical virology*. 2020. Vol. 128. P. 104396. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104396.

185. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia / A. Ito, & T. Ishida *Annals of Translational Medicine*. 2020. Vol. 8(9). P. 609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.

186. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: a meta-analysis / M.H. Ebell, M. Bentivegna, X. Cai et al. *Academic Emergency Medicine*. 2020. Vol. 27(3). P. 195-206. DOI: 10.1111/acem.13889.

187. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review / M. Kermali, R.K. Khalsa, K. Pillai et al. *Life sciences*. 2020. Vol. 254. P. 117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788.

188. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis / P. Malik, U. Patel, D. Mehta et al. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2021. Vol. 26(3). P. 107-108. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111536.

189. Mediastinal emphysema, giant bulla, and pneumothorax developed during the course of COVID-19 pneumonia / R. Sun, H. Liu, & X. Wang *Korean Journal of Radiology*. 2020. Vol. 21(5). 541-544. DOI: 10.3348/kjr.2020.0180.

190. Spontaneous pneumomediastinum: a probable unusual complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia / J. Wang, X. Su, T. Zhang et al. *Korean Journal of Radiology*. 2020. Vol. 21(5). P. 627-628. DOI: 10.3348/kjr.2020.0281.

191. Treatment of community-acquired pneumonia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic / J.P. Metlay, & G.W. Waterer *Annals of internal medicine*. 2020. Vol. 173(4). P. 304-305. DOI: 10.7326/M20-2189.

192. Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики / М.І. Дзедман *Практикуючий лікар*. 2020. № 2. С. 25-43. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/591>.



193. To clarify the safety profile of paracetamol for home-care patients with COVID-19: a real-world cohort study, with nested case–control analysis, in primary care / F. Lapi, E. Marconi, I. Grattagliano et al. *Internal and emergency medicine*. 2022. Vol. 17(8). P. 2237-2244. DOI: 10.1007/s11739-022-03054-1.

194. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients / E. Rinott, E. Kozler, Y. Shapira et al. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. Vol. 26(9). P. 1259.e5-1259.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.003.

195. Hypotheses about sub-optimal hydration in the weeks before coronavirus disease (COVID-19) as a risk factor for dying from COVID-19 / J.D. Stookey, P.K. Allu, D. Chabas et al. *Medical hypotheses*. 2020. Vol. 144. P. 110237. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110237.

196. COVID-19 and nutrition: summary of official recommendations / P. Detopoulou, C. Tsouma, & V. Papamikos *Topics in Clinical Nutrition*. 2022. Vol. 37(3). P. 187-202. DOI: 10.1097/TIN.0000000000000286.

197. Benefits and safety of nasal saline irrigations in a pandemic—washing COVID-19 away / N.F. Farrell, C. Klatt-Cromwell, & J.S. Schneider *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2020. Vol. 146(9). P. 787-788. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.1622.

198. Nasal sprays for treating COVID-19: a scientific note / V.P. Chavda, K.P. Baviskar, D.A. Vaghela et al. *Pharmacological Reports*. 2023. Vol. 75(2). P. 249-265. DOI: 10.1007/s43440-023-00463-7.

199. Drug repurposing approach to fight COVID-19 / T.U. Singh, S. Parida, M.C. Lingaraju et al. *Pharmacological Reports*. 2020. Vol. 72. P. 1479-1508. DOI: 10.1007/s43440-020-00155-6.

200. Drug repositioning in the COVID-19 pandemic: fundamentals, synthetic routes, and overview of clinical studies / E.S. Vaz, S.V. Vassiliades, J. Giarolla et al. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2023. Vol. 79. P. 723-751. DOI: 10.1007/s00228-023-03486-4.



201. A global picture: therapeutic perspectives for COVID-19 / V.P. Chavda, C. Kapadia, S. Soni et al. *Immunotherapy*. 2022. Vol. 14(5). P. 351-371. DOI: 10.2217/imt-2021-0168.
202. Протівірусні препарати при лікуванні COVID-19 / А.Г. Сидоренко *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023. № 2(23). С. 156-159. DOI: 10.31718/2077–1096.23.2.2.156.
203. Oral antiviral treatments for COVID-19: opportunities and challenges / L. Rahmah, S.O. Abarikwu, A.G. Arero et al. *Pharmacological Reports*. 2022. Vol. 74(6). P. 1255-1278. DOI: 10.1007/s43440-022-00388-7.
204. COVID-19: characteristics and therapeutics / R. Chilamakuri, & S. Agarwal *Cells*. 2021. Vol. 10(2). P. 206. DOI: 10.3390/cells10020206.
205. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19 / J. S. Khalili, H. Zhu, N.S.A. Mak et al. *Journal of medical virology*. 2020. Vol. 92(7). P. 740-746. DOI: 10.1002/jmv.25798.
206. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study / S. Tong, Y. Su, Y. Yu et al. *International journal of antimicrobial agents*. 2020. Vol. 56(3). P.106114. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106114.
207. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature / A.K. Singh, A. Singh, R. Singh et al. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021. Vol. 15(6). P. 102329. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102329.
208. Efficacy and safety of molnupiravir for COVID-19 patients / M. Fatima, S. Azeem, J. Saeed et al. *European Journal of Internal Medicine*. 2022. Vol. 102. P. 118-121. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.024.
209. Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial / H. Zhao, C. Zhang, Q. Zhu et al. *International Immunopharmacology*. 2021. Vol. 97. P. 107702. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107702.



210. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 / S. Joshi, J. Parkar, A. Ansari et al. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021. Vol. 102. P. 501-508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.

211. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19. «Жива» клінічна настанова МОЗ України / ДЕЦ МОЗ України, ДНУ «Науково-практичний Центр профілактичної і клінічної медицини», ДУС. 2021. 146 с.

212. Antibiotics use in COVID-19 patients: a systematic literature review / G. Granata, F. Schiavone, G. Pipitone et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11(23). P. 7207. DOI: 10.3390/jcm11237207.

213. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial / C. Crimi, A. Noto, F. Madotto et al. *Thorax*. 2023. Vol. 78(4). P. 354-361. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2022-218806.

214. Oxygen use and saturation targets in patients with COVID-19: Are we giving too much or aiming too low? / R. Cajanding *Nursing in Critical Care*. 2022. Vol. 27(2). P. 282-285. DOI: 10.1111/nicc.12709.

215. Management of SARS-CoV-2 pneumonia / C. Sagnelli, B. Celia, C. Monari et al. *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93(3). P. 1276-1287. DOI: 10.1002/jmv.26470.

216. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units / S. Möhlenkamp, H. Thiele *Herz*. 2020. Vol. 45(4). P. 329-331. DOI: 10.1007/s00059-020-04923-1.

217. Corticosteroids for COVID-19 / D. Annane *Journal of Intensive Medicine*. 2021. Vol. 1(01). P. 14-25. DOI: 10.1016/j.jointm.2021.01.002.

218. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review / G. El-Saber Batiha, A.I. Al-Gareeb, H.M. Saad et al. *Inflammopharmacology*. 2022. Vol. 30(4). P. 1189-1205. DOI: 10.1007/s10787-022-00987-z.



219. Remdesivir for the treatment of Covid-19 / J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd et al. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383(19). P. 1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.

220. COVID-19: a review of potential treatments (corticosteroids, remdesivir, tocilizumab, bamlanivimab/etesevimab, and casirivimab/imdevimab) and pharmacological considerations/ S. Nhean, M.E. Varela, Y.N. Nguyen et al. *Journal of pharmacy practice*. 2023. Vol. 36(2). P. 407-417. DOI: 10.1177/08971900211048139.

221. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia / S. Zhang, L. Li, A. Shen et al. *Clinical drug investigation*. 2020. Vol. 40. P. 511-518. DOI: 10.1007/s40261-020-00917-3.

222. The cytokine storm and COVID-19 / B. Hu, S. Huang, & L. Yin *Journal of medical virology*. 2021. Vol. 93(1). P. 250-256. DOI: 10.1002/jmv.26232.

223. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis / M.B. Malas, I.N. Naazie, N. Elsayed et al. *EclinicalMedicine*. 2020. no. 29. P. 100639. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.

224. Anticoagulation in patients with COVID-19: JACC review topic of the week / M.E. Farkouh, G.W. Stone, A. Lala et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. Vol. 79(9). P. 917-928. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.023.

225. Low molecular weight heparin in COVID-19: benefits and concerns / A. Makarem, R. Zareef, J. Abourjeili et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2023. Vol. 14. P. 1159363. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159363.

226. Low molecular weight heparin is associated with better outcomes than unfractionated heparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis / M.Y. Alsagaff, E.P.B. Mulia, I. Maghfirah et al. *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2022. Vol. 8(8). 909-918. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac046.



227. Effect of anticoagulant administration on the mortality of hospitalized patients with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis / L. Jiang, Y. Li, H. Du et al. *Frontiers in medicine*. 2021. no. 8. P. 698935. DOI: 10.3389/fmed.2021.698935.

228. What is the Optimal Treatment Regimen of Low-Molecular-Weight Heparin in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia? / Ö.S. Unat, Z. Karimov, D.S. Unat et al. *Thoracic Research and Practice*. 2024. Vol. 25(1). P. 5-10. DOI: 10.5152/ThoracResPract.2023.23039.

229. Роль антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією / І.М. Фуштей, В.О. Мочоний, О.В. Соловійов *Запорізький медичний журнал*. 2025. №1(148). С. 95-100. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316504.

230. RAPID Trial Investigators. Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: a meta-analysis / M. Sholzberg, B.R. da Costa, G.H. Tang et al. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2021. Vol. 5(8). P. e12638. DOI: 10.1002/rth2.12638.

231. Severe COVID-19 / D.A. Berlin, R.M. Gulick, & F.J. Martinez *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383(25). P. 2451-2460. DOI: 10.1056/NEJMcsp2009575.

232. Editorial Commentary: Community-acquired pneumonia, comparison of three mortality prediction scores in the emergency department / L. Barrera *Colombia Médica*. 2022. Vol. 53(3). P. e1015377. DOI: 10.25100/cm.v53i3.5377.

233. Індекс маси тіла як ключовий фактор тривалості життя та способи його корекції / Л.В. Наумова, У.О. Наумова, & Т.І. Крицький *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. №3. С. 13-18. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i3.14070.

234. Протоколи медичної сестри (фельдшера, акушерки) з догляду за пацієнтом і виконання основних медичних процедур та маніпуляцій:



навчально-методичний посібник (ВНЗ I-III р. а.) / М.К. Хобзей, Т.І. Чернишенко, В.Г. Апшай та ін. К. ВСВ «Медицина» - 2-е вид., випр. 2015. 256с.

235. COVID-19: efficacy of prehospital pulse oximetry for early detection of silent hypoxemia / V. Quaresima, & M. Ferrari *Critical Care*. 2020. Vol. 24. P. 1-2. DOI: 10.1186/s13054-020-03185-x.

236. The clinical utility of chest radiography for identifying pneumonia: accounting for diagnostic uncertainty in radiology reports / A. Makhnevich, L. Sinvani, S.L. Cohen et al. *American Journal of Roentgenology*. 2019. Vol. 213(6). P. 1207-1212. DOI: 10.2214/AJR.19.21521.

237. Chest CT practice and protocols for COVID-19 from radiation dose management perspective / M.K. Kalra, F. Homayounieh, C. Arru et al. *European Radiology*. 2020. Vol. 30. P. 6554-6560. DOI: 10.1007/s00330-020-07034-x.

238. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» / Д. Мотрук *Ліки України*. 2020. № 4(240). С. 7-13.
https://scholar.google.com/scholar?cluster=8328837434236190536&hl=ru&as_sdt=0.5

239. Методи обробки статистичних даних: курс лекцій / О.М. Серікова. - Х.: НУЦЗУ, 2019. - 198 с.

240. Статистична обробка даних: навчальний посібник / В.Я. Данілов К.: 2019. - 156 с.

241. Основи медичної статистики / І. Голованова, І. Белікова, Н. Ляхова – Полтава. 2017. - 113с.

242. Пакет статистичного аналізу даних Statistica: навчальний посібник / В.С. Фетісов - Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя. 2018. -114с.

243. Авгайтис С.С., Сідь Є.В. Активація імунотрансдукційної відповіді у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з коронавірусною інфекцією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2024. №1. С. 4-9. DOI: 10.31718/2077-1096.24.1.4. (Сідь Є. В. – концепція та дизайн, редагування



рукопису, остаточне затвердження рукопису; Авгайтис С.С. – збір та узагальнення даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису).

244. Avhaitis S.S. Peculiarities of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. Матеріали XI міжнародної науково-практичної конференції: «*Science and society: modern trends in a changing world*» (1-3 October 2024, Vienna, Austria). С. 34-40.

245. Avhaitis S.S. Levels of D-dimer and procalcitonin in patients with community-acquired pneumonia at the initial visit to a family doctor. Матеріали IX міжнародної науково-практичної конференції: «*Science and society: modern trends in a changing world*» (5-7 August 2024, Vienna, Austria). С. 29-34.

246. Avhaitis S.S. Predictors of severe community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. *Modern medical technology*. 2024. Т.16, N4. С. 255–259. DOI: 10.14739/mmt.2024.4.301780.

247. Avhaitis S.S. Predictors of adverse course of severe communityacquired pneumonia associated with coronavirus infection. Матеріали VIII міжнародної науково-практичної конференції: «*European congress of scientific achievements*» (12-14 August 2024, Barcelona, Spain). С. 21-26.

248. Avhaitis S.S. Influence of anticoagulant therapy on immune and inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. *Pathologia*. 2024. Vol.21, N3. С. 238-43. DOI: 10.14739/2310-1237.2024.3.303643.

249. Avhaitis S.S. The impact of anticoagulants on coagulation parameters in the treatment of patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024. Vol.24, N3. С. 16–22. DOI: 31718/2077-1096.24.3.16.

250. Avhaitis S.S. Dynamics of d-dimer level in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection under the influence of



treatment. Матеріали XII міжнародної науково-практичної конференції: «*Topical aspects of modern scientific research*» (8-10 August 2024, Tokyo, Japan). С. 21-26.

251. Avhaitis S.S. Dynamics of interleukin-6 in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection under the influence of treatment. Матеріалах XI міжнародної науково-практичної конференції: «*Innovative development of science, technology and education*» (1-3 August 2024, Vancouver, Canada). С. 40-44.

252. The development of COVID-19 treatment / Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu et al. *Frontiers in immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1125246. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1125246.

253. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned / G. Li, R. Hilgenfeld, R. Whitley et al. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023. Vol. 22(6). P. 449-475. DOI: 10.1038/s41573-023-00672-y.

254. Dolgin E. Pan-coronavirus vaccine pipeline takes form / E. Dolgin, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022. Vol. 21(5). P. 324-326. DOI: 10.1038/d41573-022-00074-6.

255. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation / N. Chaudhary, D. Weissman, K.A. Whitehead *Nature reviews Drug discovery*. 2021. Vol. 20(11). P. 817-838. DOI: 10.1038/s41573-021-00283-5.

256. Controlling cytokine storm is vital in COVID-19 / L. Tang, Z. Yin, Y. Hu et al. *Frontiers in immunology*. 2020. Vol. 11. P. 570993. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570993.

257. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? / D. Darif, I. Hammi, A. Kihel et al. *Microbial pathogenesis*. 2021. Vol. 153. P.104799. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104799.

258. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown et al. *The lancet*. 2020. Vol. 395(10229). P. 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

259. Innate immunity in protection and pathogenesis during coronavirus infections and COVID-19 / R.S. Malireddi, B.R. Sharma, T.D. Kanneganti et al.



Annual Review of Immunology. 2024. Vol. 42(1). P. 615-645. DOI: 10.1146/annurev-immunol-083122-043545.

260. Coagulopathy in COVID-19 / T. Iba, J.H. Levy, M. Levi et al. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020. Vol. 18(9). P. 2103-2109. DOI: 10.1111/jth.14975.

261. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies / A. Di Minno, P. Ambrosino, I. Calcaterra et al. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2020. Vol. 46(07). P. 763-771. DOI: 10.1055/s-0040-1715456.

262. Lamers M.M. SARS-CoV-2 pathogenesis / M.M. Lamers, B.L. Haagmans. *Nature reviews microbiology*. 2022. Vol. 20(5). P. 270-284. DOI: 10.1038/s41579-022-00713-0.

263. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system / M.G. Lazzaroni, S. Piantoni, S. Masneri et al. *Blood reviews*. 2021. Vol. 46. P. 100745. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100745.

264. Butowt R. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection / R. Butowt, C.S. von Bartheld *The Neuroscientist*. 2021. Vol. 27(6). P. 582-603. DOI: 10.1177/1073858420956905.

265. Anosmia in COVID-19: mechanisms and significance / A.Y.Han, L. Mukdad, J.L. Long et al. *Chemical senses*. 2020. Vol. 45(6). P. 423-428. DOI: 10.1093/chemse/bjaa040.

266. A review: the manifestations, mechanisms, and treatments of musculoskeletal pain in patients with COVID-19 / L. Wang, N. Yang, J. Yang et al. *Frontiers in Pain Research*. 2022. No 3. P. 826160. DOI: 10.3389/fpain.2022.826160.

267. Clinical characteristics of mild-moderate COVID-19 patients and risk factors for the development of pneumonia / Y.E. Özdemir, I.I. Balkan, O.F. Bayramlar et al. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2021. Vol. 55(3). P. 342-356. DOI: 10.5578/mb.20219805.



268. A living WHO guideline on drugs for covid-19 / R. Siemieniuk, B. Rochwerg, T. Agoritsas et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2020. Vol. 370. P. 1-14. DOI: 10.1136/bmj.m3379.

269. A guide to immunotherapy for COVID-19 / F.L. van de Veerdonk, E. Giamarellos-Bourboulis, P. Pickkers et al. *Nature medicine*. 2022. Vol. 28(1). P. 39-50. DOI: 10.1038/s41591-021-01643-9.

270. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini et al. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020. Vol. 57(6). P. 389-399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685.

271. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers / Y. Tjendra, A.F. Al Mana, A.P. Espejo et al. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020. Vol. 144(12). P. 1465-1474. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA.

272. Vasileva D. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza / D. Vasileva, A. Badawi *Inflammation Research*. 2019. Vol. 68. P. 39-46. DOI: 10.1007/s00011-018-1188-x.

273. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Y. Gao, T. Li, M. Han et al. *J Med Virol*. 2020. Vol. 92. P. 791-796. DOI: 10.1002/jmv.25770.

274. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19 / N. Ali *Journal of medical virology*. 2020. Vol. 92(11). P. 2409-2411. DOI: 10.1002/jmv.26097.

275. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19 / L. Wang *Medecine et maladies infectieuses*. 2020. Vol. 50(4). P. 332-334. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.007.

276. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis / B. Yu, X. Li, J. Chen et al. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020. Vol. 50. P. 548-557. DOI: 10.1007/s11239-020-02171-y.



277. COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia: a comparison / C. Di Mitri, G. Arcoleo, E. Mazzuca et al. *Annals of Medicine*. 2021. Vol. 53(1). P. 2321-2331. DOI: 10.1080/07853890.2021.2010797.

278. More severe hypercoagulable state in acute COVID-19 pneumonia as compared with other pneumonia / L. Spiezia, E. Campello, M. Cola et al. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2020. Vol. 4(6). P. 696-702. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.09.002.

279. Predictors of COVID-19 severity: a literature review / B. Gallo Marin, G. Aghagoli, K. Lavine et al. *Reviews in medical virology*. 2021. Vol. 31(1). P. 1-10.

280. A review of COVID-19 in relation to metabolic syndrome: obesity, hypertension, diabetes, and dyslipidemia / E. Makhoul, J.L. Aklinski, J. Miller et al. *Cureus*. 2022. Vol. 14(7). P. e27438. DOI: 10.7759/cureus.27438.

281. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. *The lancet*. 2020. Vol. 395(10223). P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

282. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown et al. *The lancet*. 2020. Vol. 395(10229). P. 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

283. Simple predictive models identify patients with COVID-19 pneumonia and poor prognosis / M. Riveiro-Barciela, M. Labrador-Horrillo, L. Camps-Relats et al. *PLoS One*. 2020. Vol. 15(12). P. e0244627. DOI: 10.1371/journal.pone.0244627.

284. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity / M. Ahnach, S. Zbiri, S. Nejari et al. *Journal of medical biochemistry*. 2020. Vol. 39(4). P. 500-507. DOI: 10.5937/jomb0-27554.

285. Thromboprophylaxis in patients with COVID-19: a brief update to the CHEST guideline and expert panel report / L.K. Moores, T. Tritschler, S. Brosnahan et al. *Chest*. 2022. Vol. 162(1). P. 213-225. DOI: 10.1016/j.chest.2022.02.006.

286. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies / A. Chandra, U. Chakraborty, S. Ghosh et al. *Postgraduate Medical Journal*. 2022. Vol. 98(1159). P. 395-402. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-139923.

287. Effect of anticoagulation on the incidence of venous thromboembolism, major bleeding, and mortality among hospitalized COVID-19 patients: an updated meta-analysis / X. Chen, S. Zhang, H. Liu et al. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024. Vol. 11. P. 1381408. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1381408.

288. Russu E. Special Issue “COVID-19 Coagulopathy: Advances on Pathophysiology and Therapies” / E. Russu, E.M. Arbănași, A. Șchiopu *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25(6). P. 3548. DOI: 10.3390/ijms25063548.

289. The longitudinal characterization of immune responses in COVID-19 patients reveals novel prognostic signatures for disease severity, patients' survival and long COVID / M. Noviello, R. De Lorenzo, R. Chimienti et al. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1381091. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1381091.

290. COVID-19 Coagulopathy / A. Rettew, I. Garrahy, S. Rahimian et al. *Life*. 2024. Vol. 14(8). P. 953. DOI: 10.3390/life14080953.

291. Роль коронавірусною інфекції в ураженні легень, що сприяє виникненню ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії / С.С. Авгайтис, Є.В. Сідь. *ВНМУ ім. М.І. Пирогова*. 2024. №3(28). С. 545-549. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-28.

292. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients / C. De Roquetaillade, B.G. Chousterman, D. Tomasoni et al. *International Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 323. P. 281-284. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.08.103.

293. Gerber G.F. How to recognize and manage COVID-19-associated coagulopathy / G.F. Gerber, S. Chaturvedi *Hematology*. 2021. Vol. (1). P. 614-620. DOI: 10.1182/hematology.2021000297.

294. Thachil, J. The versatile heparin in COVID-19 / J. Thachil *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18(5). P. 1020-1022. DOI: 10.1111/jth.14821.

295. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia / D. McGonagle, J.S. O'Donnell, K. Sharif et al. *Lancet Rheumatol*, 2020. Vol. 2(7). P. e437-e445. DOI: 10.1016/s2665-9913(20)30121-1.



296. Erratum to: pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism / E.A. Nutescu, A. Burnett, J. Fanikos et al. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016. Vol. 42(2). P. 296-311. DOI: 10.1007/s11239-016-1363-2.

297. Thrombosis in COVID-19 / T.C. Hanff, A.M. Mohareb, J. Giri et al. *American journal of hematology*. 2020. Vol. 95(12). P. 1578-1589. DOI: 10.1002/ajh.25982.

298. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective cohort study / C. Shi, C. Wang, H. Wang et al. *Clinical and translational science*. 2020. Vol. 13(6). P. 1087-1095. DOI: 10.1111/cts.12880medRxiv.

299. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America / J.P. Metlay, G.W. Waterer, A.C. Long et al. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019. Vol. 200(7). P. e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

300. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities / J.A. Hippensteel, W.B. LaRiviere, J.F. Colbert et al. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020. Vol. 319(2). P. L211-L217. DOI: 10.1152/ajplung.00199.2020.

301. Should we consider heparin prophylaxis in COVID-19 patients? a systematic review and meta-analysis / M. Abdel-Maboud, A. Menshawy, A. Elgebaly et al. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021. Vol. 51. P. 830-832. DOI: 10.1007/s11239-020-02253-x.

302. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19 / J. Thachil *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18(5). P. 1020-1022. DOI: 10.1111/jth.14821.

303. High-dose prophylactic anticoagulation for COVID-19 pneumonia: A review of benefits and risks / Y. Kattakola, R. Prasad, R. Sharma et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15(4). P. e37705. DOI: 10.7759/cureus.37705.



3048078163073943

Додаток А1



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор

КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені О.С. Лучанського»

Федотов А.О.

2024р.



Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб передбачення виникнення важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П. автора:** Кафедра загальної практики - сімейної медицини ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Авгайтис С.С.
3. **Джерело інформації:** Авгайтис С.С. Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією. Сучасні медичні технології. 2024 р., Том 24, Випуск 1 (85). - с. 4-9.
4. **Назва лікувально закладу:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ХЕРСОНСЬКА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ІМЕНІ О. С. ЛУЧАНСЬКОГО» ХЕРСОНСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ, Україна, 73005, Україна Херсонська обл., місто Херсон, вулиця Кримська, будинок, 138
5. **Термін впровадження:** 04.2024 р. – 09.2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35.
7. **Заключення:** Встановлено доцільність визначення біомаркера запальної відповіді ВЧ-СРБ у хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією, який здатен передбачити виникнення важкого перебігу захворювання.

Зауваження, пропозиції: немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

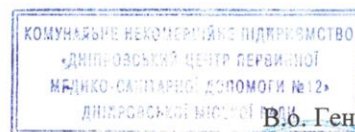
Генеральний директор:

Федотов Андрій Олександрович



3048078163012943

ДОДАТОК А2



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. Генерального директора

КНП «ДЦПМСД 12» ДМР

Кушнір Д. В.



10 червня

2024р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб передбачення виникнення важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П. автора:** Кафедра загальної практики - сімейної медицини ННІПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Авгайтис С.С.
- 3. Джерело інформації:** Авгайтис С.С. Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією. Сучасні медичні технології. 2024 р., Том 24, Випуск 1 (85). - с. 4-9.
- 4. Назва лікувально закладу:** Комунальне некомерційне підприємство «Дніпровський центр первинної медико-санітарної допомоги №12, вулиця Футбольна, 12, Дніпро, Дніпропетровська область, 49000
- Термін впровадження:** 04.2024 р. – 09.2024 р.
- 5. Загальна кількість спостережень:** 35.
- 7. Заключення:** Встановлено доцільність визначення біомаркера запальної відповіді ВЧ-СРБ у хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією, який здатен передбачити виникнення важкого перебігу захворювання.

Зауваження, пропозиції: немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

В.о Генерального директора:



Кушнір Дмитро Володимирович



3048078163013943

ДОДАТОК АЗ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор

КНП “ШИРОКІВСЬКИЙ ЦЕНТР ПМД”

Балагура О. М.



“29” січня 2025 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб передбачення виникнення важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П. автора:** Кафедра загальної практики - сімейної медицини ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Авгайтис С.С.
- 3. Джерело інформації:** Авгайтис С.С. ВПЛИВ АНТИКОАГУЛЯНТІВ НА ПОКАЗНИКИ КОАГУЛОГРАМІ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЩО АСОЦІЙОВАНА З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024 р., Том 24, Випуск 3(87) с. 16-23.
- 4. Назва лікувально закладу:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО “ШИРОКІВСЬКИЙ ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ” ШИРОКІВСЬКОЇ СЕЛИЩНОЇ РАДИ, вул. Казбек, 17, Широке, Дніпропетровська область, 53700
- 5. Термін впровадження:** 12.2024 р. – 01.2025 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 31.
- 7. Заключення:** Встановлено доцільність призначення антикоагулянтів у хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією, для запобігання важкого перебігу захворювання.

Зауваження, пропозиції: немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:**Медичний директор:**

Кокул Марина Станіславівна



3048078163073043

ДОДАТОК А4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

КНП «Клініка «Сімейний лікар» Широківської с/р

Начальник структурного підрозділу «Поліклініка»

Добриця Т.І.



січня 2025 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб передбачення виникнення важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** Кафедра загальної практики - сімейної медицини, психіатрії та неврології ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Авгайтис С.С.
- 3. Джерело інформації:** Авгайтис С.С. Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією. Сучасні медичні технології. 2024 р., Том 24, Випуск 1 (85). - С. 255-259.
- 4. Назва лікувально закладу:** Комунальне некомерційне підприємство «Клініка «Сімейний лікар» Широківської сільської ради Запорізького району Запорізької області, 69089, Україна, м. Запоріжжя, вул. Лікарняна, 18.
- 5. Термін впровадження:** 12.2024 р. – 02.2025 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30.
- 7. Заключення:** Встановлено доцільність визначення біомаркера запальної відповіді високо чутливого С-реактивного білку в хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією, який здатен передбачити виникнення важкого перебігу захворювання.

Зауваження, пропозиції: немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

завідувач амбулаторії ЦПМСД

О.В. Павленко



3048078163015943

ДОДАТОК А5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”Медичний директор
Гришина Н.І.

“01” Січня 2025р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб передбачення виникнення важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** Кафедра загальної практики - сімейної медицини, психіатрії та неврології ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, Авгайтис С.С.
- 3. Джерело інформації:** Авгайтис С.С. Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією. Сучасні медичні технології. 2024 р., Том 24, Випуск 1 (85). - С. 255-259.
- 4. Назва лікувально закладу:** Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги №9», 69000, Україна, м. Запоріжжя, вул. Дудикіна, 6
- 5. Термін впровадження:** 12.2024 р. – 02.2025 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 50.
- 7. Заключення:** Встановлено доцільність визначення біомаркера запальної відповіді високо чутливого С-реактивного білку в хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією, який здатен передбачити виникнення важкого перебігу захворювання.

Зауваження, пропозиції: немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

завідувач амбулаторії ЗП-СМ №5

І.В. Мироненко



3048078163016943

ДОДАТОК А6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Генеральний директор

КНП "АЦ ПМСД"

Норенко В.С.

25 грудня 2024р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб передбачення виникнення важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П. автора:** Кафедра загальної практики - сімейної медицини ННІПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Авгайтис С.С.
- 3. Джерело інформації:** Авгайтис С.С. Авгайтис С.С. Вплив терапії, що включала антикоагулянти, на показники імунотзапальної відповіді у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією. Патологія. 2024. Т. 21, № 3(62). С. 238-243.
- 4. Назва лікувально закладу:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО "АПСТОЛІВСЬКИЙ ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ" АПОСТОЛІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ АПОСТОЛІВСЬКОГО РАЙОНУ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, 53802 Дніпропетровська обл., м.Апостолове, вул.Фрунзе, 63
- 5. Термін впровадження:** 12.2024 р. – 01.2025 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 18.
- 7. Заключення:** Встановлено доцільність призначення антикоагулянтів у хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією, для запобігання важкого перебігу захворювання.

Зауваження, пропозиції: немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

Генеральний директор:



Норенко Валентина Степанівна



3048078163013943

ДОДАТОК А7



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету

д.мед.н., професор Візір В.А.

« 03 » 02 2025 р.

Акт

впровадження у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб передбачення виникнення важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:**
Кафедра загальної практики - сімейної медицини, психіатрії та неврології ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, Авгайтис С.С.
3. **Джерело інформації:** Авгайтис С.С. Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією. Сучасні медичні технології. 2024 р., Том 24, Випуск 1 (85). - С. 255-259.
4. **Де впроваджено (назва начального закладу):**
В навчальний процес кафедри загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведені практичних занять для лікарів за темою «Гострі респіраторні вірусні інфекції. COVID-19».
5. **Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри загальної практики –
сімейної медицини, психіатрії та неврології
к.мед.н., доц.

О.С. Кульбачук



3048078163078943

ДОДАТОК А8


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету

д.мед.н., професор Візір В.А.
« 03 » _____ 02 2025 р.

Акт

впровадження у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Спосіб передбачення виникнення важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавців:**
Кафедра загальної практики - сімейної медицини, психіатрії та неврології ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, Авгайтис С.С.
3. **Джерело інформації:** Авгайтис С.С. Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією. Сучасні медичні технології. 2024 р., Том 24, Випуск 1 (85). - С. 255-259.
4. **Де впроваджено (назва начального закладу):**
В навчальний процес кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять з спеціалізації по пульмонології для лікарів за темою «Пневмонії при вірусних інфекціях».
5. **Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології
д.мед.н., професор

 Н.О. Скороходова



ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Авгайтис С.С., Сідь Є.В. Активация імунізапальної відповіді у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з коронавірусною інфекцією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2024. №1. С. 4-9. DOI: 10.31718/2077-1096.24.1.4. (Сідь Є. В. – концепція та дизайн, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису; Авгайтис С.С. – збір та узагальнення даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису).

2. Avhaitis S.S. Predictors of severe community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. *Modern medical technology*. 2024. T.16, N4. С. 255–259. DOI: 10.14739/mmt.2024.4.301780.

3. Avhaitis S.S. Influence of anticoagulant therapy on immune and inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. *Pathologia*. 2024. Vol.21, N3. С. 238-43. DOI: 10.14739/2310-1237.2024.3.303643.

4. Avhaitis S.S. The impact of anticoagulants on coagulation parameters in the treatment of patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024. Vol.24, N3. С. 16–22. DOI: 31718/2077-1096.24.3.16.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

5. Avhaitis S.S. Peculiarities of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. Матеріали XI міжнародної науково-практичної конференції: «*Science and society: modern trends in a changing world*» (1-3 October 2024, Vienna, Austria). С. 34-40.

6. Avhaitis S.S. Levels of D-dimer and procalcitonin in patients with community-acquired pneumonia at the initial visit to a family doctor. Матеріали IX міжнародної науково-практичної конференції: «*Science and society: modern trends in a changing world*» (5-7 August 2024, Vienna, Austria). С. 29-34.

7. Avhaitis S.S. Dynamics of d-dimer level in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection under the influence of



treatment. Матеріали XII міжнародної науково-практичної конференції: «*Topical aspects of modern scientific research*» (8-10 August 2024, Tokyo, Japan). С. 21-26.

8. Avhaitis S.S. Predictors of adverse course of severe communityacquired pneumonia associated with coronavirus infection. Матеріали VIII міжнародної науково-практичної конференції: «*European congress of scientific achievements*» (12-14 August 2024, Barcelona, Spain). С. 21-26.

9. Avhaitis S.S. Dynamics of interleukin-6 in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection under the influence of treatment. Матеріалах XI міжнародної науково-практичної конференції: «*Innovative development of science, technology and education*» (1-3 August 2024, Vancouver, Canada). С. 40-44.

10. Авгайтис С.С. Роль D-Дімеру і прокальцитоніну у визначенні важкості перебігу COVID-19-асоційованої пневмонії. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених : «*Медична наука – 2024*» (5 грудня 2024, Полтава). С. 36-40.

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Avhaitis S.S., Sid E.V. The role of coronavirus infection in lung injury, which contributes to the occurrence of complicated course of community-acquired pneumonia. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024. Vol.28, N.3. P. 545–549. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3). (Авгайтис С.С. – збір та узагальнення даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису; Сідь Є. В. – концепція та дизайн, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису).

12. Сідь Є.В., Авгайтис С.С. Проблема стратифікації ризику важкого перебігу негоспітальної пневмонії коронавірусною інфекцією. The 8th International scientific and practical conference : «*Modern science: innovations and prospects*» (1-3 May 2022, Stockholm, Sweden). С. 101-103. (Сідь Є. В. – концепція та дизайн, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису; Авгайтис С.С. – збір та узагальнення даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису).



3048078163023943

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XI міжнародна науково-практична конференція «Science and society: modern trends in a changing world», 1-3 October 2024; Vienna, Austria. (публікація)
2. IX міжнародна науково-практична конференція «Science and society: modern trends in a changing world», 5-7 August 2024; Vienna, Austria. (публікація)
3. XII міжнародна науково-практична конференція «Topical aspects of modern scientific research» 8-10 August 2024; Tokyo, Japan. (публікація)
4. VIII міжнародна науково-практична конференція «European congress of scientific achievements» 12-14 August 2024; Barcelona, Spain. (публікація, усна доповідь)
5. XI міжнародна науково-практичної конференції «Innovative development of science, technology and education» 1-3 August 2024; Vancouver, Canada. (публікація)
6. The 8 th International scientific and practical conference «Modern science: innovations and prospects» 1-3 May 2022; Stockholm, Sweden. (публікація)
7. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2024» 5 грудня 2024; Полтава. (публікація, стендова доповідь)

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



3048078163073943



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: АВГАЙТІС СЕРГІЙ СЕРГІЙОВИЧ 2963709753;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2963709753;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000004280520153640F06;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 14:01 18.04.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 14:01 18.04.2025;