

**DYNAMICS OF CERTAIN CLINICAL-BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL PNEUMONIA AFTER COVID-19 CORONAVIRUS DISEASE**<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University (Zaporizhzhia, Ukraine)<sup>2</sup>Educational and Research Medical Center «University Clinic»  
of Zaporizhzhia State Medical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

svitlytska.ok@gmail.com

*The aim of the study was to evaluate the effectiveness of treatment of patients with interstitial pneumonia after coronavirus disease COVID-19 with infusion therapy of L-arginine hydrochloride for 10 days according to the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), serum fibrinogen and D-dimer. We examined 72 patients with community-acquired bilateral polysegmental interstitial pneumonia, divided into two groups: Group I – 36 patients who received in combination therapy L-arginine hydrochloride 100 ml iv drip once a day for 10 days; Group II – 36 patients who did not receive L-arginine hydrochloride. Subgroups were comparable in age and gender ( $p > 0.05$ ). The mean age of patients was 64 years (52; 72). The observation groups did not differ in age, gender composition and concomitant somatic diseases ( $p > 0.05$ ). In addition, patients in both groups received antibiotic therapy, antithrombotic therapy, systemic glucocorticosteroids. The dynamics of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), serum fibrinogen and D-dimer levels were assessed against the background of treatment with L-arginine hydrochloride infusion therapy for 10 days. In patients with interstitial pneumonia after coronavirus COVID-19, there is an increase in the ratio of NLS, which correlates with pro-inflammatory markers and hemostasis factors. In the pathogenetic therapy of interstitial pneumonia after coronavirus disease COVID-19, it is advisable to use L-arginine aspartate to reduce the activity of inflammatory processes, improve the hemostasis system.*

**Key words:** interstitial pneumonia, neutrophil-lymphocyte ratio, fibrinogen, D-dimer, L-arginine aspartate.

**Relationship of the publication with the planned research works.** This article is part of the research work of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Zaporizhzhia State Medical University on «Development of new effective ways of diagnosis and endogenous cytoprotection of ischemic damage to coronary and cerebral circulation» (№ state registration 2301020).

**Introduction.** Pneumonia is a serious public health problem worldwide and is the second leading cause of death [1]. However, despite significant progress in the study of treatment problems and the development of preventive measures, research on the pathogenesis of this disease continues to identify the most effective treatment scheme. One of the most serious diseases at the present stage is coronavirus COVID-19, which is accompanied by the development of interstitial pneumonia, and in 15 % of patients has a severe course due to the development of pulmonary insufficiency on the background of acute respiratory distress syndrome [2].

COVID-19 groups at increased risk for coronavirus disease include people with comorbidities (cardiovascular disease, diabetes, respiratory disease, malignancies) and the elderly, people with immunodeficiency (HIV, low CD 4 levels), and pregnant women. At this stage in the fight against COVID-19 is very important to determine laboratory predictors that will stratify the risk of lung damage and severe disease, to determine the high risk of mortality, which will optimize treatment [3].

To date, some inflammatory cells and mediators have been shown to predict the progression of infectious diseases [4]. This indicator reflects the strength of

stress and/or systemic inflammation in critical patients who have suffered shock, polytrauma, major surgery or sepsis [4]. Previous studies have reported serum levels of procalcitonin, interleukin-6, interleukin-10, troponin, C-reactive protein (CRP), and platelets level, which have been considered potential predictors of the severity of inflammatory diseases [4].

In addition, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a widely available marker of inflammation. In recent years, the ratio of neutrophils to lymphocytes has gained popularity as an indicator of the prognosis of disease or injury. This indicator reflects the strength of stress and/or systemic inflammation in critical patients, and an increase in the number of neutrophils against a background of reduced lymphocyte pool is a sign of infection, sepsis, trauma [5].

The decrease in the number of lymphocytes in coronavirus disease COVID-19 is probably due to the progression of the infectious disease. It is unclear why lymphopenia is associated with severe disease. It has been hypothesized that COVID-19 may affect T-lymphocytes and that T-lymphocyte damage is essential in the patient's deterioration due to impaired immune function [6]. In addition, an increase in white blood cell count is typical in critically ill patients, as damaged cells cause congenital pneumonia, which is primarily mediated by pro-inflammatory macrophages and granulocytes [7].

The human response to viral infections depends on cytotoxic lymphocytes, such as T-lymphocytes and natural killer cells [8]. Patients with low baseline lymphocyte counts may deplete antiviral immunity early, leading to disease progression and poor outcomes

[8]. The ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR), which considers the relative number of neutrophils and lymphocytes, has been studied in many disease processes [9]. A higher rate was associated with poor prognosis, reflecting either an increase in neutrophils (acute hyperinflammatory response) or a decrease in lymphocytes (decreased expansion and/or increased apoptosis).

NLR has been a widely used marker to assess the severity of bacterial infections and the prognosis of patients with pneumonia and tumors [10, 11].

Studies in China during the fight against coronavirus infection have shown that the limit value of NLR is equal to 3.13 (sensitivity – 0.87, specificity – 0.71) [12]. In addition, the baseline ratio of neutrophils to lymphocytes has been confirmed as a potential short-term prognostic indicator for patients with acute and chronic liver failure with hepatitis B [11].

Age-specific risk stratification of NLR facilitates patient management. Patients aged <50 years with NLR <3.13 are doubtful to develop severe disease, patients with NLR  $\geq$  3.13 have a high chance of developing severe disease and therefore require general isolation treatment and close monitoring [13].

There is limited data on the prognostic rate of NLR after severe acute respiratory syndrome in coronavirus disease (SARS-CoV-2) [14].

**The aim of the study:** to evaluate the effectiveness of treatment of patients with interstitial pneumonia after coronavirus disease COVID-19 with infusion therapy of L-arginine hydrochloride during 10 days according to neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), serum fibrinogen and D-dimer.

**Object and methods of research.** The study was conducted on the basis of the Department of Multimodal Pathology of the Educational and Research Medical Center «University Clinic» of Zaporizhzhia State Medical University; 72 patients with community-acquired bilateral polysegmental interstitial pneumonia were examined, men – 29, women – 43. All patients were diagnosed with COVID-19 coronavirus disease at the previous stage of treatment. At the time of hospitalization in the department of multimodal pathology in all patients PCR to SARS CoV-2 was negative (analysis was performed on the eve of hospitalization no more than 72 hours).

The criteria for inclusion in the study were:

- complaints, anamnestic data and clinical signs of pneumonia;
- confirmation of the presence of pneumonia radiologically;
- history of positive PCR test for COVID-19;
- negative PCR test for COVID-19 at the time of hospitalization;
- age – over 18 years;
- providing informed patient consent to participate in the study.

The exclusion criteria were:

- oncological pathology;
- age less than 18 years;
- no confirmation of COVID-19 coronavirus disease;
- Lack of informed patient consent to participate in the study.

All patients were collected complaints, medical history, general clinical examination. Blood saturation was assessed at hospitalization on the 5th and 10th day of observation. Verification of pneumonia by chest radiography was performed at the prehospital stage. Subsequently, X-ray control was performed on the 10th day of observation. Patients underwent general blood test with NLR assessment, biochemical blood test for ALT, AST, GGT, alkaline phosphatase, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, and D-dimer by Immunochemiluminescent analysis.

By randomization, patients were divided into two groups: Group I – 36 patients who in combination therapy received L-arginine hydrochloride 100 ml iv once a day for 10 days; Group II – 36 patients who did not receive L-arginine hydrochloride. Subgroups were comparable in age and gender ( $p > 0.05$ ).

Patients in both groups received antibiotic therapy, antithrombotic therapy, systemic glucocorticosteroids. There was no statistically significant difference in the proportion of patients receiving this therapy between the study groups ( $p > 0.05$ ) (**table 1**).

**Table 1 – Medications received by patients with interstitial pneumonia**

Medications	I group	II group
Antibiotics, abs. number of patients (% in group)	12 (30)	10 (28)
Antithrombotic therapy (% in group)	36 (100)	35 (97)
Systemic glucocorticosteroids, abs. number of patients (% in group)	15 (42)	14 (39)
L-arginine, abs. number of patients (% in group)	36 (100)	-

Statistical data processing was performed using Statistica 6.1 (StatSoft Inc., USA). The hypothesis of the normality of the distribution of the studied indicators was tested using the Shapiro-Wilk test. Given that most parameters had an asymmetric distribution, the values were presented as Me (Q25 %; Q75 %), and group comparisons were performed using the Wilcoxon test. Statistically significant differences were considered at  $p < 0.05$ .

**Research results and their discussion.** In order to assess the general condition of patients, a general clinical study was performed (**table 2**).

Thus, the average age of patients was 64 years (52; 72), in both groups women predominated – in group I 58 % of women, 42 % of men, in group II – 61 % of women, 39 % of men. The observation groups did not differ in age and gender ( $p > 0.05$ ).

Patients were hospitalized to the Department of Multimodal Pathology on average on day 12 (9; 22) of the disease, had an average saturation of 92 %, oxygen

therapy was required in group I 36.4 % of patients in group II – 41.7 %, the difference between groups was statistically insignificant ( $p > 0.05$ ).

**Table 2 – Clinical characteristics of the examined patients**

Indicator	I group	II group	p
Age			
18–29,9	1	1	>0,05
30–39,9	2	2	
40–49,9	5	6	
50–59,9	5	4	
60–69,9	13	12	
70 and older	10	10	
Distribution by sex, abs. (% in group):			>0,05
- Men	14	15	
- Women	21	22	
Day of illness during hospitalization	12 (9; 22)	11 (9;21)	>0,05
Blood saturation at the time of hospitalization,%	92 (89; 96)	92 (90; 95)	>0,05
Body temperature at the time of hospitalization, °C	37,8 (37,5; 38,5)	37,7 (37,3; 38,8)	>0,05
Heart rate for 1 minute at the time of hospitalization	92 (85; 110)	94 (87; 112)	>0,05
Frequency of respiratory movements for 1 minute at the time of hospitalization	20 (18; 24)	19 (17; 23)	>0,05
A number of patients with need of oxygen therapy, abs. (% in group)	12 (33)	15 (42)	>0,05

The examined patients had concomitant diseases: 13.9 % of patients had coronary heart disease, 48.6 % of patients had hypertension, COPD and bronchial asthma were diagnosed in 5.6 % and 6.9 % of patients, respectively, diabetes mellitus – in 22, 2 % of patients and 26.4 % of patients were obese. The composition of comorbidities did not differ between the observation groups ( $p > 0.05$ ) (**table 3**).

**Table 3 – The presence of comorbidities and comorbid conditions in patients with interstitial pneumonia**

Concomitant diseases and conditions	I group	II group
Ischemic heart disease, abs. (% in group)	4 (11)	6 (18)
Hypertension, abs. (% in group)	19 (53)	16 (44)
COPD, abs. (% in group)	2 (6)	2 (6)
Bronchial asthma, abs. (% in group)	3 (6)	2 (6)
Diabetes mellitus, abs. (% in group)	9 (25)	7 (19)
Obesity, abs. (% in group)	10 (28)	9(25)

Analysis of the parameters of the complete blood count is given in a **table 4**.

Most of the examined patients had a standard total number of leukocytes without a rod shift to the left. Also, the ESR figures were mostly within normal limits. Given the fact that the usual number of lymphocytes is in the range of 1–3 g/l, in patients, the absolute number of neutrophils and lymphocytes was within normal limits in groups I and II, the groups were uniform according to the studied indicators of general blood test ( $p > 0.05$ ) (**table 4**).

Of particular interest is NLS in patients with interstitial pneumonia – it was 3.43. It is well known

that the NLR parameter is considered normal at values up to 3.13, its growth reflects the strength of stress and/or systemic inflammation [5].

**Table 4 – Indicators of the general analysis of blood in patients with interstitial pneumonia**

Indicators	I group	II group
Total number of leukocytes, g/l	6,2 (5,2; 8,3)	6,4 (5,1; 8,2)
Absolute amount of neutrophils, g/l	4,2 (1,8; 5,1)	4,0 (2,0; 5,3)
Relative number of band neutrophils,%	4 (2; 5)	3 (1; 5)
Relative number of segmental neutrophils,%	47 (33; 51)	45 (38; 48)
Relative number of lymphocytes,%	26 (20; 32)	28 (21; 31)
Absolute number of lymphocytes, g/l	1,2 (1,0; 2,0)	1,1 (0,9; 2,2)
NLR, IU.	3,47 (1,91; 4,30)	3,38 (1,82; 3,96)
ESR, mm/hour	9 (8; 15)	8 (7; 16)

Thus, in the examined patients without pathological leukocytosis, an increase in NLR was found, which, as is known from the literature, worsens the prognosis [15].

Analysis of blood biochemical parameters revealed a significant increase in CRP levels in both groups of patients (**table 5**). According to many studies, CRP is a highly sensitive and nonspecific acute inflammatory marker, but markedly elevated CRP levels are most often associated with an infectious cause [16], which is confirmed in our study.

**Table 5 – Indicators of biochemical analysis of blood in patients with interstitial pneumonia**

Indicators	I group	II group
ALT, IU/L	34 (22; 49)	35 (20; 51)
AST, IU/L	29 (18; 59)	27 (17; 55)
GGT, IU/L	39 (17; 65)	42 (21; 61)
Alkaline phosphatase, IU/L	58 (52; 66)	56 (47; 60)
CRP, IU	39,1 (5,4; 92,6)	42,3 (7,2; 100,1)
Fibrinogen, g/l	4,7 (3,8; 5,6)	4,4 (3,3; 4,9)
D-dimer, IU/L	(336; 1256)	802 (385; 1378)

The examined patients also observed increased fibrinogen levels (2–4 g/l) and serum D-dimer concentrations (below 550 U/l). According to researchers, increased fibrinogen levels are an almost universal sign of tissue damage and are observed in the activation of the coagulation system and fibrin deposition in inflammatory disease models [17]. On the other hand, high levels of D-dimer in the blood are observed in the presence of coagulopathies and are directly related to the activation of inflammatory processes, which was confirmed in the study of patients with coronavirus COVID-19 [18], which is confirmed in our study. The studied biochemical parameters in groups I and II patients were statistically equivalent ( $p > 0.05$ ).

When conducting correlation analysis, the weak positive correlation of NLR with ESR, moderate positive relationship with CRP, D-dimer ( $p < 0.05$ ) ( $p < 0.05$ ) is noteworthy (**table 6**).

CRP levels have direct moderate correlations with absolute neutrophil count, relative lymphocyte count, band and segment neutrophil count, ESR, and fibrinogen concentration ( $p < 0.05$ ). CRP levels have direct moderate correlations with NLR ( $r = + 0.66$ ,  $p < 0.05$ ) and moderate negative relationships with absolute lymphocyte counts ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.05$ ).

**Table 6 – Correlation analysis of some parameters in patients with interstitial pneumonia**

Indicator	NLR	CRP	D-dimer	Fibrinogen
Absolute amount of neutrophils	+0,80*	+0,31*	+0,27*	+0,22*
Relative number of band neutrophils	+0,38*	+0,35*	+0,42*	+0,36*
Relative number of segmental neutrophils	+0,60*	+0,52*	+0,47*	+0,38*
Absolute number of lymphocytes	-0,87*	-0,39*	-0,37*	-0,33*
ESR	+0,25*	+0,35*	+0,30*	+0,32*
CRP	+0,66*	-	+0,82*	+0,77*
D-dimer	+0,64*	+0,82*	-	+0,78*
Fibrinogen	+0,56*	+0,77*	*0,78*	-

Note: \* – statistically significant correlation ( $p < 0.05$ ).

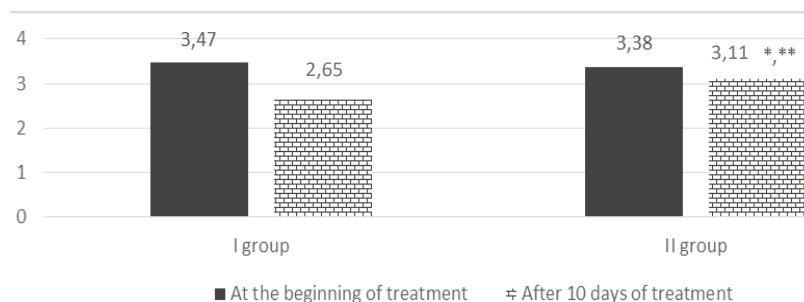
Serum levels of D-dimer and fibrinogen had weak positive relationships with absolute neutrophil counts ( $r = + 0.27$ ,  $p < 0.05$  and  $r = + 0.22$ ,  $p < 0.05$ , respectively) and moderate relationships with the relative number of band and segmental neutrophils, ESR, moderate negative relationships with the absolute number of lymphocytes (respectively  $r = -0.37$ ,  $p < 0.05$  and  $r = -0.33$ ,  $p < 0.05$ ).

It should be noted that the concentration of CRP and D-dimer in the serum of the examined patients have a strong positive interaction ( $r = + 0.82$ ,  $p < 0.05$ ), and the fibrinogen level.

Against the treatment background, there was an improvement in clinical symptoms and radiological picture, but no difference was found between groups of patients ( $p > 0.05$ ).

The study of laboratory tests revealed a significant decrease in NLR in group I of patients receiving L-arginine (**fig. 1**).

Thus, NLR in group I decreased by 23.6 % ( $p < 0.05$ ). At the same time, in group II NLR was also slightly reduced by 8.0 %, but the difference was insignificant



**Figure 1 – Dynamics of NLR in patients with interstitial pneumonia under the influence of pathogenetic therapy with L-arginine.**

Note 1: \* – the probability of the difference between the initial level ( $p < 0,05$ ).

Note 2: \*\* – the probability of differences in groups I and I after 10 days of treatment ( $p < 0,05$ ).

( $p > 0.05$ ). After 10 days of treatment, the level of NLR in group I was 14.8 % lower than in patients of group II ( $p < 0.05$ ).

Qin et al. (2019) reported that among patients with severe COVID-19, the mean NLR was 5.5 versus 3.2 in mild cases. NLS is increased due to a decrease in lymphocytes, especially CD 4 + T cells, which are responsible for stimulating other immune cells to fight infection and coordinate the immune response [19]. King A.N. et al. (2021) had similar results in our cohort, where 84.6 % of patients with high NLR levels had low lymphocyte counts ( $ALC < 1.00 \times 10^9/l$ ) [20].

Other studies have compared low lymphocyte counts with worse outcomes after COVID-19 coronavirus disease. In one study, early functional depletion of cytotoxic lymphocytes increased disease progression [17]. Yang A.P. et al. (2020) found elevated NLR levels and old age to predict poor clinical outcome in 93 patients with COVID-19 [18]. Finally, a study of 222 patients conducted by Liu W.J. et al. (2017), found an initial response to NLR and IgG; both had prognostic capabilities to distinguish between severe and mild patients with COVID-19 [12, 21].

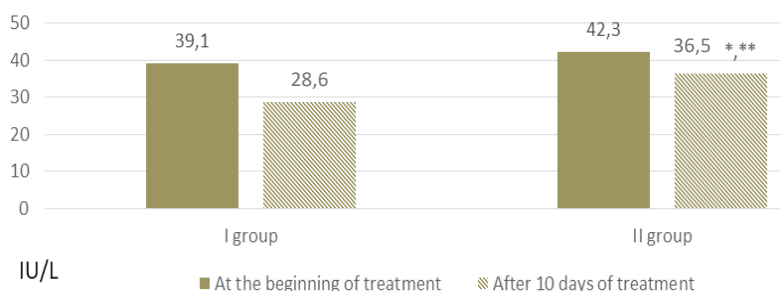
In patients of group I there was a decrease in serum CRP by 26.9 % ( $p < 0.05$ ), which is less than in group II by 21.6 % ( $p < 0.05$ ) (**fig. 2**).

It is known from the literature that CRP is a reactive protein of the acute phase, primarily induced by the action of IL-6 on the gene responsible for the transcription of CRP during the acute phase of the inflammatory/infectious process [22]. According to many studies, a decrease in the activity of inflammatory processes, particularly in coronavirus disease COVID-19, is accompanied by a decrease in CRP concentration [22, 23].

Previous studies showed a decrease in the concentration of CRP on the background of L-arginine in patients with hypertension [5]. The obtained data indicate the indirect effect of L-arginine aspartate on the activity of inflammation in infectious processes and other diseases in the pathogenesis in which inflammatory mechanisms are involved.

Results Fiorentino G. et al. (2021) indicate a positive effect of L-arginine aspartate not only on the inflammatory process in COVID-19 but also on the length of hospital stay and the need for oxygen therapy [24]. In contrast, a study by Nazarian B. et al. (2019) determined increased CRP levels in patients older than 60 years when adding L-arginine aspartate to the diet [25].

Thus, there is a need for additional research to determine the effect of L-arginine aspartate on inflammatory processes in various pathological conditions. Analysis of liver function tests did not reveal significant changes



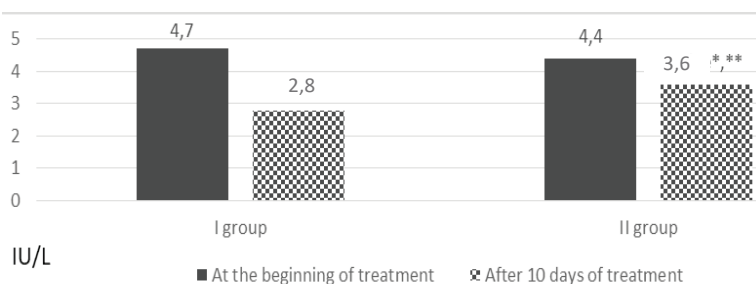
**Figure 2 – Dynamics of CRP in patients with interstitial pneumonia under the influence of pathogenetic therapy with L-arginine.**

**Note 1:** \* – the probability of the difference between the initial level ( $p < 0,05$ ).

**Note 2:** \*\* – the probability of differences in groups I and I after 10 days of treatment ( $p < 0,05$ ).

in the dynamics on the background of L-arginine therapy between groups I and II ( $p > 0,05$ ).

Patients receiving additional pathogenetic therapy with L-arginine (group I) had a significant decrease in serum fibrinogen concentration by 40.4 % ( $p < 0,05$ ), while patients in group II fibrinogen level at the end of follow-up was 22,2 % higher than in group I ( $p < 0,05$ ) (fig. 3).

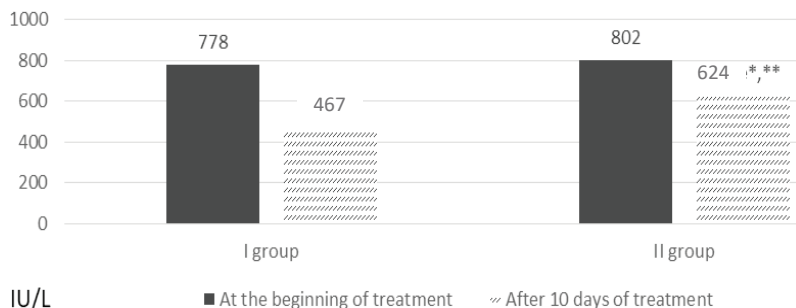


**Figure 3 – Dynamics of fibrinogen levels in patients with interstitial pneumonia under pathogenetic therapy with L-arginine.**

**Note 1:** \* – the probability of the difference between the initial level ( $p < 0,05$ ).

**Note 2:** \*\* – the probability of differences in groups I and I after 10 days of treatment ( $p < 0,05$ ).

At the beginning of treatment, the level of D-dimer was slightly increased in both observation groups, however, at the end of therapy, there was a significant decrease in its concentration in group I by 40.0 % ( $p < 0,05$ ), which exceeded the content of D-dimer in the blood of patients Group II at the end of therapy by 25.2 % ( $p < 0,05$ ) (fig. 4).



**Figure 4 – Dynamics of D-dimer levels in patients with interstitial pneumonia under the influence of pathogenetic therapy with L-arginine.**

**Note 1:** \* – the probability of the difference between the initial level ( $p < 0,05$ ).

**Note 2:** \*\* – the probability of differences in groups I and I after 10 days of treatment ( $p < 0,05$ ).

According to the literature, L-arginine aspartate drugs reduce fibrinogen levels and improve the hemostasis system in hypertension associated with hyperuricemia [26]. In the treatment of pneumonia on the background of coronavirus disease COVID-19 there was a decrease in the level of D-dimer on the background of oral preparations of L-arginine aspartate [25], but the significant effect of this dosage form requires further study. Linnik MI etc.

(2020) conducted a study of patients with coronavirus COVID-19, and postcovid syndrome used complex pathogenetic therapy (reosorbilact, edaravon, a fixed combination of L-arginine and L-carnitine), which was accompanied by improved clinical picture, acceleration of a decrease in acute inflammatory markers and D-dimer levels has been reported [27]. In addition, many studies have shown that the course of coronavirus disease COVID-19 is accompanied by endothelial dysfunction, imbalance of all types of NO synthases, and increased toxic forms of peroxynitrite. L-arginine can modulate endothelial NO synthase activity, thereby increasing nitric oxide availability and reducing endothelial dysfunction's effects [23, 24, 25].

**Conclusions.** Thus, patients with interstitial pneumonia after coronavirus COVID-19 have an increase in the ratio of

NLR, which correlates with pro-inflammatory markers and hemostasis factors. In the pathogenetic therapy of interstitial pneumonia after coronavirus disease COVID-19, it is advisable to use L-arginine aspartate to reduce the activity of inflammatory processes, improve the hemostasis system. The NLR can serve as an integral marker for the prognosis of coronavirus disease COVID-19, as well as screening for the effectiveness of pharmacotherapy.

**Prospects for further research.** Given the impact of COVID-19 coronavirus disease on all organs and systems, our study will continue to identify specific changes in clinical and laboratory studies to help stratify the risk of severe disease.

## References

1. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 16;17(12):2120. DOI: 10.3390/ijms17122120.
2. Feshchenko Yul, Dzyublik OYa, Dzyublik MN. Nehospital'na pnevmoniya, asotsiyovana z COVID-19: pohlyad na likuvannya. *Ukrayins'kyi pul'monolohichnyy zhurnal.* 2020;2:5–12. DOI: 10.31215/2306–4927–2020–108–2–5–12. [in Ukrainian].
3. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/ccclm-2020–0369.
4. Kiryeyeva TV, Basina BO. Rol' neytrofil'no-limfotsytarnoho spivvidnoshennya pry zahostrennyakh khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen'. *Ukr. pul'monol. zhurnal. Dodatok.* 2018;3. [in Ukrainian].
5. Kondratyuk VM. Znachennya neytrofil'no-limfotsytarnoho spivvidnoshennya dlya prohnouzuvannya zatrymky zahoyennya boyovykh poranen'. *Travma.* 2016;17;5:67–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/1608–1706.5.17.2016.83878>. [in Ukrainian].
6. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 2017 Jan;137:82–92. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006.
7. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020 May;27(5):1451–1454. DOI: 10.1038/s41418–020–0530–3.
8. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020 May;17(5):533–535. DOI: 10.1038/s41423–020–0402–2.
9. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul;84:106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
10. Berhane M, Melku M, Amsalu A, Enawgaw B, Getaneh Z, Asrie F. The Role of Neutrophil to Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia: a Cross-Sectional Study at Ayder and Mekelle Hospitals, Ethiopia. *Clin Lab.* 2019 Apr 1;65(4). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180833.
11. Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat.* 2014 Jul;21(7):499–507. DOI: 10.1111/jvh.12160.
12. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020 Jun;95(6): E 131–E 134. DOI: 10.1002/ajh.25774.
13. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020 May 20;18(1):206. DOI: 10.1186/s12967–020–02374–0.
14. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
15. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry.* 2020 Jun;21(5):326–338. DOI: 10.1080/15622975.2019.1583371.
16. Darooghegi Mofrad M, Milajerdi A, Koohdani F, Surkan PJ, Azadbakht L. Garlic Supplementation Reduces Circulating C-reactive Protein, Tumor Necrosis Factor, and Interleukin-6 in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Nutr.* 2019 Apr 1;149(4):605–618. DOI: 10.1093/jn/nxy310.
17. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood.* 2019 Feb 7;133(6):511–520. DOI: 10.1182/blood-2018-07-818211.
18. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020 Nov 13;16:455–462. DOI: 10.2147/VHRM.S 280962.
19. Netyazhenko VZ, Mal'chevs'ka TY, Valihura MS. Vplyv preparatu Tivortin® aspartat na trombotsytarno-plazmovyy hemostaz u patsiyentiv iz hipertoničnoy khvoroboyu. *Ukr. med. Chasopys.* 2016;3(113):89–91 [in Ukrainian].
20. Nazarian B, Fazeli Moghadam E, Asbaghi O, Zeinali Khosroshahi M, Choghakhori R, Abbasnezhad A. Effect of L-arginine supplementation on C-reactive protein and other inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2019 Dec;47:102226. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102226.
21. Fiorentino G, Coppola A, Izzo R, Annunziata A, Bernardo M, Lombardi A, et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EClinicalMedicine.* 2021 Oct;40:101125. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101125.
22. Valihura MS. Vplyv L-argininu aspartat na plazmovyy hemostaz u patsiyentiv z hipertoničnoy khvoroboyu II stadiyi iz suputn'oyu hiperurykemiyyu. *Semeynaya medytsyna.* 2018;5(79):75–79. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307–5112.5.2018.166716>. [in Ukrainian].
23. Lynnyk MI, Ihnat'yeva VI, Humenyuk HL, Tarasenko OR, Opimakh SH, Chumak IV, et al. Otsinka efektyvnosti likuvannya khvorykh na nehospital'nu pnevmoniyu virusnoyi etiologiyi (COVID-19) iz zastosuvannyam syndromno-patohenetychnoyi maloob'yemnoyi infuziynoyi terapiyi za danymy komp'yuternoyi tomohrafiyi. Infusion & chemotherapy. 2021;2:31–38. DOI: 10.32902/2663–0338–2021–2–31–38. [in Ukrainian].
24. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol.* 2019 Dec 3;10:2752. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02752.
25. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S 0140–6736(20)30211–7.
26. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
27. King AH, Mehkri O, Rajendram P, Wang X, Vachharajani V, Duggal A. A High Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Associated With Increased Morbidity and Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2021 May 17;3(5): e0444. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000444.

### ДИНАМІКА ДЕЯКИХ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ З ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

Павлов С.В., Котлярєвська Е.В., Світлицька О.А., Кікнадзе Т.І.

**Резюме.** Метою дослідження стала оцінка ефективності лікування хворих на інтерстиціальну пневмонію після коронавірусної хвороби COVID-19 із застосуванням інфузійної терапії L-аргініну гідрохлориду протягом 10 днів за даними нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС), сироваткового рівня фібриногену та D-дімеру. Середній вік пацієнтів склав 64 роки (52; 72). Групи спостереження не відрізнялись між собою за віком та гендерним складом ( $p>0,05$ ). Обстежені хворі мали супутні захворювання: 13,9 % пацієнтів мали ішемічну хворобу серця, у 48,6 % пацієнтів була гіпертонічна хвороба, ХОЗЛ та бронхіальна астма були у 5,6 % та 6,9 % пацієнтів, цукровий діабет – у 22,2 % хворих, а 26,4 % пацієнтів мали ожиріння. Склад супутніх захворювань між групами спостереження не відрізнявся ( $p>0,05$ ). У пацієнтів, що досліджувались, відбувається підвищення співвідношення НЛС до 3,43, що відображає силу стресу чи/або системного запалення. Рівень НЛС має позитивні кореляційні зв'язки з D-дімером ( $r=+0,64$ ,  $p<0,05$ ), C-реактивним протеїном (СРП) ( $r=+0,66$ ,  $p<0,05$ ) та фібриногеном ( $r=+0,56$ ,  $p<0,05$ ). На тлі лікування через 10 днів рівень НЛС в групі хворих, які отримували L-аргініну гідрохлорид (I група) був на 14,8 % менше, ніж у хворих II групи (пацієнти, що не отримували L-аргініну гідрохлорид) ( $p<0,05$ ). Пацієнти I групи мали достовірне зниження сироваткової концентрації СРП на 26,9 % ( $p<0,05$ ), що менше, ніж в II групі на 21,6 % ( $p<0,05$ ); рівня фібриногену на 40,4 % ( $p<0,05$ ), в той же час у пацієнтів II групи рівень фібриногену наприкінці спостереження був на 22,2 % вище, ніж в I групі ( $p<0,05$ ). Наприкінці терапії відмічалось достовірне зниження концентрації D-дімеру в I групі на 40,0 % ( $p<0,05$ ), що перевищувало вміст в крові у хворих II групи наприкінці терапії на 25,2 % ( $p<0,05$ ). В патогенетичній терапії інтерстиціальної пневмонії після коронавірусної хвороби COVID-19 доцільно використовувати L-аргініну аспартат для зменшення активності запальних процесів, покращення системи гемостазу.

**Ключові слова:** інтерстиціальна пневмонія, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, фібриноген, D-дімер, L-аргініну аспартат.

### DYNAMICS OF CERTAIN CLINICAL-BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL PNEUMONIA AFTER COVID-19 CORONAVIRUS DISEASE

Pavlov S.V., Kotlyarevska E.V., Svitlytska O.A., Kiknadze T.I.

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the treatment effectiveness in patients with interstitial pneumonia after coronavirus disease COVID-19 using infusion therapy of L-arginine aspartate for 10 days according to neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), serum fibrinogen and D-dimer ratio. The mean age of patients was 64 years (52; 72). The observation groups did not differ in age and gender ( $p>0.05$ ). The examined patients had concomitant diseases: 13.9 % of patients had coronary heart disease, 48.6 % of patients had hypertension, COPD and bronchial asthma were in 5.6 % and 6.9 % of patients, diabetes mellitus – in 22.2 % of patients and 26.4 % of patients were obese. The composition of comorbidities did not differ between the observation groups ( $p>0.05$ ). In the patients that were studied, the NLR increased to 3.43, which reflects the strength of stress and/or systemic inflammation. The level of NLR has positive correlations with D-dimer ( $r=+0.64$ ,  $p<0.05$ ), C-reactive protein (CRP) ( $r=+0.66$ ,  $p<0.05$ ) and fibrinogen ( $r=+0.56$ ,  $p<0.05$ ). At the background of treatment after 10 days, the level of NLR in the group of patients receiving L-arginine hydrochloride (group I) was 14.8 % lower than in patients of group II (patients not receiving L-arginine hydrochloride) ( $p<0.05$ ). Patients in group I had a significant decrease in serum CRP concentration by 26.9 % ( $p<0.05$ ), which is less than in group II by 21.6 % ( $p<0.05$ ); fibrinogen level by 40.4 % ( $p<0.05$ ), at the same time in patients of group II the level of fibrinogen at the end of the treatment was 22.2 % higher than in group I ( $p<0.05$ ). At the end of therapy, there was a significant decrease in the concentration of D-dimer in group I by 40.0 % ( $p<0.05$ ), which exceeded the serum level in patients of group II at the end of therapy by 25.2 % ( $p<0.05$ ). In the pathogenetic therapy of interstitial pneumonia after coronavirus disease COVID-19 it is advisable to use L-arginine aspartate to reduce the activity of inflammatory processes, improve the hemostasis system.

**Key words:** interstitial pneumonia, neutrophil-lymphocyte ratio, fibrinogen, D-dimer, L-arginine aspartate.

#### ORCID and contributionship:

Pavlov S.V.: 0000–0003–3924–4515<sup>DEF</sup>

Kotlyarevska E.V.: 0000–0001–8595–8389<sup>BD</sup>

Svitlytska O.A.: 0000–0003–4987–8458<sup>ABC</sup>

Kiknadze T.I.: 0000–0001–7462–4201<sup>BD</sup>

## Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

## Corresponding author

Svitlytska Oksana Anatoliyivna

Educational and Research Medical Center «University Clinic» of Zaporizhzhia State Medical University

Ukraine, 69063, Zaporizhzhia, 83 Akademika Amosova str.

Tel.: 0950180987.

Email: svitlytska.ok@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 02.12.2021

Accepted 06.05.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-225-239

УДК 616.24-002.17:[616.98:578.834.1COV]-036.8-06]-092-074/-076:577.1

<sup>1</sup>Павлов С. В., <sup>2</sup>Котляревська Е. В., <sup>1,2</sup>Світлицька О. А., <sup>2</sup>Кікнадзе Т. І.

## ДИНАМІКА ДЕЯКИХ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ З ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя, Україна)

<sup>2</sup>Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, Україна)

svitlytska.ok@gmail.com

Метою дослідження було оцінити ефективність лікування хворих на інтерстиціальну пневмонію після коронавірусної хвороби COVID-19 із застосуванням інфузійної терапії L-аргініну гідрохлориду протягом 10 днів за даними нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС), сироваткового рівня фібриногену та D-дімеру. Було обстежено 72 пацієнта із негоспітальною двобічною полісегментарною інтерстиціальною пневмонією, які були поділені на дві групи: I група – 36 хворих, які в комплексній терапії отримували L-аргініну гідрохлорид 100 мл в/в крапельно один раз на добу протягом 10 днів; II група – 36 хворих, які не отримували L-аргініну гідрохлорид. Підгрупи були співставними за віком та гендерним складом ( $p > 0,05$ ). Середній вік пацієнтів склав 64 роки (52; 72). Групи спостереження не відрізнялись між собою за віком, гендерним складом та супутніми соматичними захворюваннями ( $p > 0,05$ ). Окрім того, пацієнти обох груп отримували антибіотикотерапію, антитромботичну терапію, системні глюкокортикостероїдні препарати. Оцінювалась динаміка нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС), сироваткового рівня фібриногену та D-дімеру на тлі лікування із застосуванням інфузійної терапії L-аргініну гідрохлориду протягом 10 днів. У пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією після коронавірусної хвороби COVID-19 відбувається підвищення співвідношення НЛС, що корелює з прозапальними маркерами та факторами гемостазу. В патогенетичній терапії інтерстиціальної пневмонії після коронавірусної хвороби COVID-19 доцільно використовувати L-аргініну аспартат для зменшення активності запальних процесів, покращення системи гемостазу.

**Ключові слова:** інтерстиціальна пневмонія, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, фібриноген, D-дімер, L-аргініну аспартат.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана стаття є частиною науково-дослідної роботи кафедри клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету на тему «Розробка нових ефективних шляхів діагностики та ендогенної цитопротекції ішемічних пошкоджень коронарного і церебрального кровообігу» (№ державної реєстрації 2301020).

**Вступ.** У всьому світі пневмонія є серйозною проблемою громадського здоров'я та займає друге місце як причина смертності [1]. Однак, незважаючи на значний прогрес у вивченні проблем терапії та

розробці профілактичних заходів, продовжуються дослідження патогенезу даного захворювання для виявлення найефективнішої схеми терапії. Одним з найбільш тяжких захворювань на сучасному етапі стала коронавірусна хвороба COVID-19, яка супроводжується розвитком інтерстиціальної пневмонії, а у 15 % хворих має тяжкий перебіг через розвиток легеневої недостатності на тлі гострого респіраторного дістрес-синдрому [2].

До груп підвищеного ризику розвитку коронавірусної хвороби COVID-19 відносяться особи з коморбідними захворюваннями (серцево-судинні



захворювання, цукровий діабет, респіраторні захворювання, злоякісні пухлини) і літні люди, особи з імунodefіцитом (ВІЛ-інфекція, низький рівень CD 4), вагітні жінки. На даному етапі в боротьбі з COVID-19 дуже важливим є визначення лабораторних предикторів, які дозволять стратифікувати ризик розвитку ураження легень і важких форм захворювання, визначити високий ризик смертності, що надасть можливість оптимізувати лікування [3].

На сьогоднішній день вже встановлено, що деякі запальні клітини та медіатори пов'язані з прогнозуванням прогресії інфекційних захворювань [4]. Цей показник відображає силу стресу чи/або системного запалення у критичних хворих, які перенесли шок, політравму, великі хірургічні втручання або сепсис [4]. В попередніх дослідженнях доповідалось про вивчення сироваткового рівня прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, тропоніну, С-реактивного протеїну (СРП), рівня тромбоцитів, які розглядались як потенційні предиктори тяжкості запальних захворювань [4].

Крім того, відомо, що нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) є широко доступним маркером запалення. Останніми роками співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів отримало популярність як показник, що визначає прогноз захворювання або травми. Цей показник відображає силу стресу чи/або системного запалення у критичних хворих, а зростання кількості нейтрофілів на фоні зниження пулу лімфоцитів є ознакою інфекції, сепсису, травми [5].

Зменшення кількості лімфоцитів при коронавірусній хворобі COVID-19, вірогідно, пов'язано з прогресуванням інфекційного захворювання. Незрозуміло, чому лімфопенія асоціюється з важкими захворюваннями. Було висунуто гіпотезу, що COVID-19 може впливати на Т-лімфоцити, а пошкодження Т-лімфоцитів є важливим фактором, що викликає погіршення стану пацієнта через порушення його імунних механізмів захисту [6]. Крім того, зростання кількості лейкоцитів поширена у важкохворих пацієнтів, оскільки пошкоджені клітини викликають вроджене запалення в легенях, яке значною мірою опосередковується прозапальними макрофагами та гранулоцитами [7].

Відповідь людини на вірусні інфекції залежить від цитотоксичних лімфоцитів, таких як Т-лімфоцити та природні клітини-кілери [8]. Пацієнти з низькою вихідною кількістю лімфоцитів можуть виснажити противірусний імунітет на ранній стадії, що призводить до прогресування захворювання та поганих результатів [8]. Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (НЛС), що враховує відносну кількість нейтрофілів та лімфоцитів, вивчалось у багатьох хворобових процесах [9]. Більш високий коефіцієнт, що відображає або збільшення нейтрофілів (гостра гіперзапальна відповідь), або зниження лімфоцитів (зменшення експансії та/або збільшення апоптозу),

був пов'язаний з поганими прогнозами.

НЛС був широко використовуваним маркером для оцінки тяжкості бактеріальних інфекцій та прогнозу пацієнтів з пневмонією та пухлинами [10, 11].

Дослідження в Китаї в період боротьби з коронавірусною інфекцією показали, що граничне значення НЛС дорівнює до 3,13 (чутливість – 0,87, специфічність – 0,71) [12]. Крім того, вихідне співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів було підтверджено як потенційний короткостроковий прогностичний показник для пацієнтів з гострою та хронічною печінковою недостатністю при гепатиті В [11].

Стратифікація ризику НЛС відповідно до віку полегшує ведення пацієнтів. У пацієнтів у віці <50 років з НЛС <3,13 дуже мало ймовірний розвиток важкої хвороби, пацієнти з НЛС  $\geq 3,13$  мають високі шанси на розвиток важкого захворювання, тому потребують лікування у відділенні загальної ізоляції та ретельного спостереження [13].

На сьогодні є обмежені дані про прогностичний показник НЛС після важкого гострого респіраторного синдрому при коронавірусній хворобі (SARS-CoV-2) [14].

**Мета роботи:** оцінити ефективність лікування хворих на інтерстиціальну пневмонію після коронавірусної хвороби COVID-19 із застосуванням інфузійної терапії L-аргініну гідрохлориду протягом 10 днів за даними нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС), сироваткового рівня фібриногену та D-дімеру.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження було проведено на базі відділення мультимодальної патології Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету; було обстежено 72 пацієнта з негоспітальною двобічною полісегментарною інтерстиціальною пневмонією, чоловіків – 29, жінок – 43. У всіх пацієнтів була виявлена коронавірусна хвороба COVID-19 на попередньому етапі лікування. На момент госпіталізації до відділення мультимодальної патології у всіх пацієнтів ПЛР до SARS CoV-2 був негативний (аналіз проводився напередодні госпіталізації не більше, ніж за 72 години).

Критеріями включення до дослідження були:

- скарги, анамнестичні дані та клінічні ознаки пневмонії;
  - підтвердження наявності пневмонії рентгенологічно;
  - наявність позитивного ПЛР-тесту до COVID-19 в анамнезі;
  - негативний ПЛР-тест до COVID-19 на момент госпіталізації;
  - вік – старше 18 років;
  - надання інформованої згоди пацієнта на участь в дослідженні.
- Критеріями виключення були:
- онкологічна патологія;

- вік менше 18 років;
- відсутність підтвердження перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19;
- відсутність інформованої згоди пацієнта на участь в дослідженні.

Всім пацієнтам проводили збір скарг, анамнезу, загальноклінічне дослідження. Проводилась оцінка сатурації крові при госпіталізації, на 5-й та 10-й день спостереження. Верифікація пневмонії методом рентгенографії органів грудної клітки проводилась ще на догоспітальному етапі. В подальшому рентген-контроль проводився на 10-й день спостереження. Пацієнтам виконувался аналіз загального аналізу крові з оцінкою НЛС, біохімічного аналізу крові з визначенням АлАТ, АсАТ, ГГТ, лужної фосфатази, С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену, а також визначення D-дімеру за допомогою імунохемилюмінісцентного дослідження.

Методом рандомізації пацієнти були поділені на дві групи: I група – 36 хворих, які в комплексній терапії отримували L-аргінину гідрохлорид 100 мл в/в крапельно один раз на добу протягом 10 днів; II група – 36 хворих, які не отримували L-аргінину гідрохлорид. Підгрупи були співставними за віком та гендерним складом ( $p > 0,05$ ).

Пацієнти обох груп отримували антибіотикотерапію, антитромботичну терапію, системні глюкокортикостероїдні препарати. Статистично значущої різниці питомою вагою хворих, які отримували вказану терапію, між досліджуваними групами не було ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

**Таблиця 1 – Медикаменти, які отримували пацієнти з інтерстиціальною пневмонією**

Медикаменти	I група	II група
Антибіотики, абс. кількість пацієнтів (% в групі)	12 (30)	10 (28)
Антитромботична терапія (% в групі)	36 (100)	35 (97)
Системні глюкокортикостероїди, абс. кількість пацієнтів (% в групі)	15 (42)	14 (39)
L-аргінин, абс. кількість пацієнтів (% в групі)	36 (100)	-

Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Враховуючи те, що більшість параметрів мала асиметричний розподіл, значення представляли у вигляді Me (Q25 %; Q75 %), а порівняння груп проводили з використанням тесту Вілкоксона. Статистично значущими відмінностями вважали при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** З метою оцінки загального стану пацієнтів, проводилось загальноклінічне дослідження (табл. 2).

**Таблиця 2 – Клінічна характеристика обстежених пацієнтів**

Показник	I група	II група	p
Вік, роки:			
18–29,9	1	1	>0,05
30–39,9	2	2	
40–49,9	5	6	
50–59,9	5	4	
60–69,9	13	12	
70 та старше	10	10	
Розподіл за статтю, абс. (% у групі):			>0,05
- Чоловіки	14	15	
- Жінки	21	22	
День хвороби при госпіталізації	12 (9; 22)	11 (9; 21)	>0,05
Сатурація крові на момент госпіталізації, %	92 (89; 96)	92 (90; 95)	>0,05
Температура тіла на момент госпіталізації, °C	37,8 (37,5; 38,5)	37,7 (37,3; 38,8)	>0,05
ЧСС на 1 хвилину на момент госпіталізації	92 (85; 110)	94 (87; 112)	>0,05
ЧДР на 1 хвилину на момент госпіталізації	20 (18; 24)	19 (17; 23)	>0,05
Кількість пацієнтів з потребою в кисневій терапії, абс. (% в групі)	12 (33)	15 (42)	>0,05

Отже, середній вік пацієнтів склав 64 роки (52; 72), в обох групах переважали жінки – в I групі 58 % жінок, 42 % чоловіків, в II групі – 61 % жінок, 39 % чоловіків. Групи спостереження не відрізнялись між собою за віком та гендерним складом ( $p > 0,05$ ).

Пацієнти були госпіталізовані до відділення мультимодальної патології в середньому на 12 (9; 22) день захворювання, мали середню сатурацію 92 %, киснева терапія була необхідна в I групі 36,4 % хворих, в II групі – 41,7 %, різниця між групами була статистично недостовірною ( $p > 0,05$ ).

Обстежені хворі мали супутні захворювання: 13,9 % пацієнтів мали ішемічну хворобу серця, у 48,6 % пацієнтів була гіпертонічна хвороба, ХОЗЛ та бронхіальна астма були діагностовані відповідно у 5,6 % та 6,9 % пацієнтів, цукровий діабет – у 22,2 % хворих, а 26,4 % пацієнтів мали ожиріння. Склад супутніх захворювань між групами спостереження не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

**Таблиця 3 – Наявність супутніх захворювань і коморбідних станів у хворих з інтерстиціальною пневмонією**

Супутні хвороби і стани	I група	II група
Ішемічна хвороба серця, абс. (% у групі)	4 (11)	6 (18)
Гіпертонічна хвороба, абс. (% у групі)	19 (53)	16 (44)
ХОЗЛ, абс. (% у групі)	2 (6)	2 (6)
Бронхіальна астма, абс. (% у групі)	3 (6)	2 (6)
Цукровий діабет, абс. (% у групі)	9 (25)	7 (19)
Ожиріння, абс. (% у групі)	10 (28)	9 (25)

Аналіз параметрів загального аналізу крові наданий в табл. 4.

У більшості обстежених пацієнтів відмічалась нормальна загальна кількість лейкоцитів, без палоч-

кядерного зсуву вліво. Також цифри ШЗЕ знаходились здебільшого в межах нормальних величин. Враховуючи той факт, що нормальна кількість лімфоцитів знаходиться в межах 1–3 г/л, у пацієнтів абсолютна кількість нейтрофілів та лімфоцитів знаходилась в межах норми в I та II групах, групи були рівномірними за досліджуваними показниками загального аналізу крові ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

**Таблиця 4 – Показники загального аналізу крові у хворих на інтерстиціальну пневмонію**

Показник	I група	II група
Загальна кількість лейкоцитів, г/л	6,2 (5,2; 8,3)	6,4 (5,1; 8,2)
Абсолютна кількість нейтрофілів, г/л	4,2 (1,8; 5,1)	4,0 (2,0; 5,3)
Відносна кількість палочкоядерних нейтрофілів, %	4 (2; 5)	3 (1; 5)
Відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів, %	47 (33; 51)	45 (38; 48)
Відносна кількість лімфоцитів, %	26 (20; 32)	28 (21; 31)
Абсолютна кількість лімфоцитів, г/л	1,2 (1,0; 2,0)	1,1 (0,9; 2,2)
НЛС, ум. од.	3,47 (1,91; 4,30)	3,38 (1,82; 3,96)
ШЗЕ, мм/год.	9 (8; 15)	8 (7; 16)

Особливий інтерес викликає НЛС у хворих з інтерстиціальною пневмонією – він склав 3,43. Загальновідомо, що параметр НЛС вважається нормальним при значеннях до 3,13, його зростання відображає силу стресу чи/або системного запалення [5].

Таким чином, у обстежених пацієнтів при відсутності патологічного лейкоцитозу було виявлено збільшення НЛС, що, як відомо з літератури, погіршує прогноз захворювання [15].

Аналіз біохімічних параметрів крові виявив істотне збільшення рівня СРП в обох групах пацієнтів (табл. 5). За даними багатьох досліджень, СРП є високочутливим та неспецифічним гострозапальним маркером, однак помітно підвищений рівень СРП найчастіше пов'язаний з інфекційною причиною [16], що підтверджується в нашому дослідженні.

**Таблиця 5 – Показники біохімічного аналізу крові у хворих з інтерстиціальною пневмонією**

Показник	I група	II група
АлАт, ОД/л	34 (22; 49)	35 (20; 51)
АсАт, ОД/л	29 (18; 59)	27 (17; 55)
ГГТП, ОД/л	39 (17; 65)	42 (21; 61)
Лужна фосфатаза, ОД/л	58 (52; 66)	56 (47; 60)
СРП, ОД	39,1 (5,4; 92,6)	42,3 (7,2; 100,1)
Фібриноген, г/л	4,7 (3,8; 5,6)	4,4 (3,3; 4,9)
D-дімер, ОД/л	(336; 1256)	802 (385; 1378)

У обстежених пацієнтів відмічалось також зростання рівня фібриногену (норма 2–4 г/л) та сироваткової концентрації D-дімеру (норма нижче 550 ОД/л).

Згідно з даними дослідників, підвищення рівня фібриногену є майже універсальною ознакою пошкодження тканин та спостерігається при активації системи згортання та відкладення фібрину у моделях запального захворювання [17]. З іншого боку, високі рівні D-дімеру крові спостерігаються при наявності коагулопатій, а також безпосередньо пов'язані з активацією запальних процесів, що було підтверджено при обстеженні хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 [18], що підтверджується в нашому дослідженні. Досліджені біохімічні параметри у хворих I та II груп були статистично рівнозначними ( $p > 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу звертає на себе увагу слабкий позитивний кореляційний зв'язок НЛС з ШЗЕ, помірний позитивний зв'язок – з СРП, D-дімером ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

**Таблиця 6 – Кореляційний аналіз деяких параметрів у хворих з інтерстиціальною пневмонією**

Показник	НЛС	СРП	D-дімер	Фібриноген
Абсолютна кількість нейтрофілів	+0,80*	+0,31*	+0,27*	+0,22*
Відносна кількість палочкоядерних нейтрофілів	+0,38*	+0,35*	+0,42*	+0,36*
Відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів	+0,60*	+0,52*	+0,47*	+0,38*
Абсолютна кількість лімфоцитів	-0,87*	-0,39*	-0,37*	-0,33*
ШЗЕ	+0,25*	+0,35*	+0,30*	+0,32*
СРП	+0,66*	-	+0,82*	+0,77*
D-дімер	+0,64*	+0,82*	-	+0,78*
Фібриноген	+0,56*	+0,77*	*0,78*	-

Примітка: \* – статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).

Рівень СРП має прямі помірні кореляційні зв'язки з абсолютною кількістю нейтрофілів, відносною кількістю лімфоцитів, палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, ШЗЕ, концентрацією фібриногену ( $p < 0,05$ ). Рівень СРП має прямі помірні взаємозв'язки з НЛС ( $r = +0,66$ ,  $p < 0,05$ ) та помірні негативні зв'язки з абсолютною кількістю лімфоцитів ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ).

Сироватковий рівень D-дімеру та фібриногену мав слабкі позитивні зв'язки з абсолютною кількістю нейтрофілів (відповідно  $r = +0,27$ ,  $p < 0,05$  та  $r = +0,22$ ,  $p < 0,05$ ) та помірні взаємозв'язки з відносною кількістю палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, ШЗЕ, помірні негативні зв'язки з абсолютною кількістю лімфоцитів (відповідно  $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$  та  $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

Необхідно відмітити, що концентрація СРП та D-дімеру в сироватці крові обстежених пацієнтів мають сильну позитивну взаємодію ( $r = +0,82$ ,  $p < 0,05$ ), а рівень фібриногену.

На тлі проведеного лікування відмічалось покращення клінічної симптоматики, рентгенологічної картини, але різниці між групами пацієнтів не було виявлено ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні лабораторних аналізів було виявлено достовірне зменшення НЛС в I групі хворих, які отримували L-аргінін (**рис. 1**).



**Рисунок 1 – Динаміка НЛС у пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією під впливом патогенетичної терапії L-аргініном.**

**Примітка 1:** \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,05$ ).

**Примітка 2:** \*\* – вірогідність різниці показників в I та II групах через 10 днів лікування ( $p < 0,05$ ).

Отже, НЛС в I групі зменшився на 23,6 % ( $p < 0,05$ ). В той же час в II групі НЛС дещо також зменшився на 8,0 %, однак різниця виявилась недостовірною ( $p > 0,05$ ). Через 10 днів лікування рівень НЛС в I групі був на 14,8 % менше, ніж у хворих II групи ( $p < 0,05$ ).

Qin та співавт. (2019) повідомляли, що серед пацієнтів з тяжким COVID-19 середній НЛС становив 5,5 проти 3,2 при неважких випадках. НЛС підвищується через зниження лімфоцитів, особливо CD 4+ T-клітин, які відповідають за стимулювання інших імунних клітин до боротьби з інфекцією та координацію імунної відповіді [19]. King A.H. et al. (2021) мали подібні результати у нашій когорті, де 84,6 % пацієнтів з високим рівнем НЛР мали низьку кількість лімфоцитів ( $ALC < 1,00 \times 10^9 / л$ ) [20].

Інші дослідження порівнювали низьку кількість лімфоцитів з гіршими результатами після коронавірусної хвороби COVID-19. В одному дослідженні раннє функціональне виснаження цитотоксичних лімфоцитів посилювало прогресування захворювання [17]. Yang A.P. et al. (2020) виявили підвищений рівень НЛР та похилий вік для прогнозування поганого клінічного результату у 93 пацієнтів з COVID-19 [18]. Нарешті, дослідження 222 пацієнтів, проведене Liu W.J. et al. (2017), виявило вихідну відповідь на НЛС та IgG; обидва мали прогностичні можливості для розрізнення тяжких та нетяжких пацієнтів з COVID-19 [12, 21].

У хворих I групи відмічалось зменшення сироваткового рівня СРП

на 26,9 % ( $p < 0,05$ ), що менше, ніж в II групі на 21,6 % ( $p < 0,05$ ) (**рис. 2**).

З літератури відомо, що СРП – це реактивний білок гострої фази, який в першу чергу індукується дією IL-6 на ген, відповідальний за транскрипцію CRP під час гострої фази запального/інфекційного

процесу [22]. Згідно з багатьма дослідженнями, зменшення активності запальних процесів, зокрема при коронавірусній хворобі COVID-19, супроводжується зменшенням концентрації СРП [22, 23].

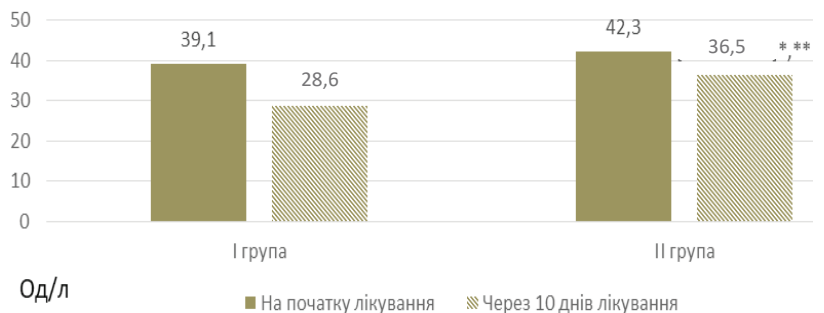
Щодо проведених раніше досліджень, було виявлено зменшення концентрації СРП на тлі прийому препаратів L-аргініну у хворих з гіпертонічною хворобою [5]. Отримані дані свідчать про опосередкований вплив L-аргініну аспартату на активність запалення не тільки при інфекційних

процесах, але й при інших захворюваннях, в патогенезі яких приймають участь запальні механізми.

Результати Fiorentino G. et al. (2021) вказують на позитивний вплив L-аргініну аспартату не тільки на запальний процес при COVID-19, але й на строки перебування пацієнтів в стаціонарі та потребу в кисневій терапії [24]. Навпаки, в дослідженні Nazarian B. et al. (2019) визначалось підвищення рівня СРП у пацієнтів віком старше 60 років при додаванні до раціону L-аргініну аспартату [25].

Таким чином, існує потреба в проведенні додаткових досліджень для визначення впливу L-аргініну аспартату на запальні процеси при різних патологічних станах. Аналіз печінкових проб не виявив достовірних змін в динаміці на тлі терапії L-аргініном між I та II групою ( $p > 0,05$ ).

Пацієнти, які отримували додаткову патогенетичну терапію L-аргініном (I група), мали достовірне зниження сироваткової концентрації фібриногену на 40,4 % ( $p < 0,05$ ), в той же час у пацієнтів II групи



**Рисунок 2 – Динаміка СРП у пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією під впливом патогенетичної терапії L-аргініном.**

**Примітка 1:** \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,05$ ).

**Примітка 2:** \*\* – вірогідність різниці показників в I та II групах через 10 днів лікування ( $p < 0,05$ ).

рівень фібриногену наприкінці спостереження був на 22,2 % вище, ніж в I групі ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).



**Рисунок 3 – Динаміка рівня фібриногену у пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією під впливом патогенетичної терапії L-аргініном.**

**Примітка 1:** \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,05$ ).

**Примітка 2:** \*\* – вірогідність різниці показників в I та II групах через 10 днів лікування ( $p < 0,05$ ).

На початку лікування рівень D-дімеру був незначно підвищений в обох групах спостереження, однак, наприкінці терапії відмічалось достовірне зниження його концентрації в I групі на 40,0 % ( $p < 0,05$ ), що перевищувало вміст D-дімеру в крові у хворих II групи наприкінці терапії на 25,2 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).



**Рисунок 4 – Динаміка рівня D-дімеру у пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією під впливом патогенетичної терапії L-аргініном.**

**Примітка 1:** \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,05$ ).

**Примітка 2:** \*\* – вірогідність різниці показників в I та II групах через 10 днів лікування ( $p < 0,05$ ).

За даними літератури, препарати L-аргініну аспартату сприяють зниженню рівня фібриногену та покращенню системи гемостазу при гіпертонічній хворобі, поєднаній з гіперурікемією [26]. При лікуванні пневмонії на тлі коронавірусної хвороби COVID-19 спостерігалось зниження рівня D-дімеру на тлі пероральних препаратів L-аргініну аспартату [25], але достовірний вплив вказаної лікарської

форми потребує подальшого вивчення. Линник М.І. та ін. (2020) проводили дослідження пацієнтів з

коронавірусною хворобою COVID-19, та постковідним синдромом використовували комплексну патогенетичну терапію (реосорбілакт, едаравон, фіксована комбінація L-аргініну й L-карнітину), що супроводжувалось покращенню клінічної картини захворювання, прискоренню регресування рентгенологічних змін, а також було зафіксовано зниження гострофазових запальних маркерів та рівня D-дімеру [27]. Крім того, багатьма дослідженнями встановлено, що перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, дисбалансом всіх видів NO-синтаз, та як наслідком збільшення токсичних форм пероксинітриту. L-аргінін здатен модулювати активність ендотеліальної NO- синтази, тим самим, збільшуючи доступність оксиду азоту та зменшуючи явища ендотеліальної дисфункції [23, 24, 25].

**Висновки.** Таким чином, у пацієнтів з інтерстиціальною пневмонією після коронавірусної хвороби COVID-19 відбувається підвищення співвідношення НЛС, що корелює з прозапальними маркерами та факторами гемостазу. В патогенетичній терапії інтерстиціальної пневмонії після коронавірусної хвороби COVID-19 доцільно використовувати L-аргініну аспартат для зменшення активності запальних процесів, покращення системи гемостазу. Співвідношення НЛС може слугувати інтегральним маркером прогнозу перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, а також скринінгу ефективності фармакотерапії.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи вплив коронавірусної хвороби COVID-19 на всі органи та системи, наше дослідження буде продовжено для виявлення можливих специфічних змін в клініко-лабораторних дослідженнях для допомоги стратифікації ризику тяжкого перебігу захворювання.

## Література

- Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 16;17(12):2120. DOI: 10.3390/ijms17122120.
- Feshchenko Yul, Dzyublik OYa, Dzyublik MN. Nehospital'na pnevmoniya, asotsiyovana z COVID-19: pohlyad na likuvannya. *Ukrayins'kyu pul'monolohichnyy zhurnal.* 2020;2:5–12. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12. [in Ukrainian].
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/ccclm-2020-0369.
- Kiryeyeva TV, Basina BO. Rol' neytrofil'no-limfotsytarnoho spivvidnoshennya pry zahostrennyakh khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen'. *Ukr. pul'monol. zhurnal. Dodatok.* 2018;3. [in Ukrainian].

5. Kondratyuk VM. Znachennya neytrofil'no-limfotsytarnoho spivvidnoshennya dlya prohnouzuvannya zatrymky zahoyennya boyovykh poranen'. *Travma*. 2016;17;5:67–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.5.17.2016.83878>. [in Ukrainian].
6. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res*. 2017 Jan;137:82–92. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006.
7. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May;27(5):1451–1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.
8. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.
9. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul;84:106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
10. Berhane M, Melku M, Amsalu A, Enawgaw B, Getaneh Z, Asrie F. The Role of Neutrophil to Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia: a Cross-Sectional Study at Ayder and Mekelle Hospitals, Ethiopia. *Clin Lab*. 2019 Apr 1;65(4). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180833.
11. Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat*. 2014 Jul;21(7):499–507. DOI: 10.1111/jvh.12160.
12. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020 Jun;95(6): E 131-E 134. DOI: 10.1002/ajh.25774.
13. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020 May 20;18(1):206. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0.
14. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
15. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Jun;21(5):326–338. DOI: 10.1080/15622975.2019.1583371.
16. Darooghegi Mofrad M, Milajerdi A, Koohdani F, Surkan PJ, Azadbakht L. Garlic Supplementation Reduces Circulating C-reactive Protein, Tumor Necrosis Factor, and Interleukin-6 in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Nutr*. 2019 Apr 1;149(4):605–618. DOI: 10.1093/jn/nxy310.
17. Luyendyk JP, Schoencker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):511–520. DOI: 10.1182/blood-2018-07-818211.
18. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020 Nov 13;16:455–462. DOI: 10.2147/VHRM.S 280962.
19. Netyazhenko VZ, Mal'chevs'ka TY, Valihura MS. Vplyv preparatu Tivortin® aspartat na trombotsytarno-plazmovyy hemostaz u patsiyentiv iz hipertoničnoy khvoroboyu. *Ukr. med. Chasopys*. 2016;3(113):89–91 [in Ukrainian].
20. Nazarian B, Fazeli Moghadam E, Asbaghi O, Zeinali Khosroshahi M, Choghakhori R, Abbasnezhad A. Effect of L-arginine supplementation on C-reactive protein and other inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2019 Dec;47:102226. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102226.
21. Fiorentino G, Coppola A, Izzo R, Annunziata A, Bernardo M, Lombardi A, et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct;40:101125. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101125.
22. Valihura MS. Vplyv L-argininu aspartat na plazmovyy hemostaz u patsiyentiv z hipertoničnoy khvoroboyu II stadiyi iz suputn'oyu hiperurykemiyyu. *Semeynaya medytsyna*. 2018;5(79):75–79. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.5.2018.166716>. [in Ukrainian].
23. Lynnyk MI, Ihnat'yeva VI, Humenyuk HL, Tarasenko OR, Opimakh SH, Chumak IV, et al. Otsinka efektyvnosti likuvannya khvorykh na nehospital'nu pnevmoniyu virusnoyi etiologiyi (COVID-19) iz zastosuvannyam syndromno-patohenetychnoy maloob'yemnoyi infuziyanoi terapiyi za danymy komp'yuternoyi tomohrafiyi. *Infusion & chemotherapy*. 2021;2:31–38. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-2-31-38. [in Ukrainian].
24. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol*. 2019 Dec 3;10:2752. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02752.
25. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S 0140-6736(20)30211-7.
26. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
27. King AH, Mehkri O, Rajendram P, Wang X, Vachharajani V, Duggal A. A High Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Associated With Increased Morbidity and Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2021 May 17;3(5): e0444. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000444.

### ДИНАМІКА ДЕЯКИХ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ З ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

Павлов С.В., Котляревська Е.В., Світлицька О.А., Кікнадзе Т.І.

**Резюме.** Метою дослідження стала оцінка ефективності лікування хворих на інтерстиціальну пневмонію після коронавірусної хвороби COVID-19 із застосуванням інфузійної терапії L-аргініну гідрохлориду протягом 10 днів за даними нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС), сироваткового рівня фібриногену та D-дімеру. Середній вік пацієнтів склав 64 роки (52; 72). Групи спостереження не відрізнялись між собою за віком та гендерним складом ( $p > 0,05$ ). Обстежені хворі мали супутні захворювання: 13,9 % пацієнтів мали ішемічну хворобу серця, у 48,6 % пацієнтів була гіпертонічна хвороба, ХОЗЛ та бронхіальна астма були у 5,6 % та 6,9 % пацієнтів,

цукровий діабет – у 22,2 % хворих, а 26,4 % пацієнтів мали ожиріння. Склад супутніх захворювань між групами спостереження не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів, що досліджувались, відбувається підвищення співвідношення НЛС до 3,43, що відображає силу стресу чи/або системного запалення. Рівень НЛС має позитивні кореляційні зв'язки з D-дімером ( $r = +0,64$ ,  $p < 0,05$ ), С-реактивним протеїном (СРП) ( $r = +0,66$ ,  $p < 0,05$ ) та фібриногеном ( $r = +0,56$ ,  $p < 0,05$ ). На тлі лікування через 10 днів рівень НЛС в групі хворих, які отримували L-аргініну гідрохлорид (I група) був на 14,8 % менше, ніж у хворих II групи (пацієнти, що не отримували L-аргініну гідрохлорид) ( $p < 0,05$ ). Пацієнти I групи мали достовірне зниження сироваткової концентрації СРП на 26,9 % ( $p < 0,05$ ), що менше, ніж в II групі на 21,6 % ( $p < 0,05$ ); рівня фібриногену на 40,4 % ( $p < 0,05$ ), в той же час у пацієнтів II групи рівень фібриногену наприкінці спостереження був на 22,2 % вище, ніж в I групі ( $p < 0,05$ ). Наприкінці терапії відмічалось достовірне зниження концентрації D-дімеру в I групі на 40,0 % ( $p < 0,05$ ), що перевищувало вміст в крові у хворих II групи наприкінці терапії на 25,2 % ( $p < 0,05$ ). В патогенетичній терапії інтерстиціальної пневмонії після коронавірусної хвороби COVID-19 доцільно використовувати L-аргініну аспартат для зменшення активності запальних процесів, покращення системи гемостазу.

**Ключові слова:** інтерстиціальна пневмонія, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, фібриноген, D-дімер, L-аргініну аспартат.

### DYNAMICS OF CERTAIN CLINICAL-BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL PNEUMONIA AFTER COVID-19 CORONAVIRUS DISEASE

Pavlov S.V., Kotlyarevska E.V., Svitlytska O.A., Kiknadze T.I.

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the treatment effectiveness in patients with interstitial pneumonia after coronavirus disease COVID-19 using infusion therapy of L-arginine aspartate for 10 days according to neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), serum fibrinogen and D-dimer ratio. The mean age of patients was 64 years (52; 72). The observation groups did not differ in age and gender ( $p > 0,05$ ). The examined patients had concomitant diseases: 13.9 % of patients had coronary heart disease, 48.6 % of patients had hypertension, COPD and bronchial asthma were in 5.6 % and 6.9 % of patients, diabetes mellitus – in 22.2 % of patients and 26.4 % of patients were obese. The composition of comorbidities did not differ between the observation groups ( $p > 0,05$ ). In the patients that were studied, the NLR increased to 3.43, which reflects the strength of stress and/or systemic inflammation. The level of NLR has positive correlations with D-dimer ( $r = +0.64$ ,  $p < 0,05$ ), C-reactive protein (CRP) ( $r = +0.66$ ,  $p < 0,05$ ) and fibrinogen ( $r = +0.56$ ,  $p < 0,05$ ). At the background of treatment after 10 days, the level of NLR in the group of patients receiving L-arginine hydrochloride (group I) was 14.8 % lower than in patients of group II (patients not receiving L-arginine hydrochloride) ( $p < 0,05$ ). Patients in group I had a significant decrease in serum CRP concentration by 26.9 % ( $p < 0,05$ ), which is less than in group II by 21.6 % ( $p < 0,05$ ); fibrinogen level by 40.4 % ( $p < 0,05$ ), at the same time in patients of group II the level of fibrinogen at the end of the treatment was 22.2 % higher than in group I ( $p < 0,05$ ). At the end of therapy, there was a significant decrease in the concentration of D-dimer in group I by 40.0 % ( $p < 0,05$ ), which exceeded the serum level in patients of group II at the end of therapy by 25.2 % ( $p < 0,05$ ). In the pathogenetic therapy of interstitial pneumonia after coronavirus disease COVID-19 it is advisable to use L-arginine aspartate to reduce the activity of inflammatory processes, improve the hemostasis system.

**Key words:** interstitial pneumonia, neutrophil-lymphocyte ratio, fibrinogen, D-dimer, L-arginine aspartate.

#### ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Pavlov S.V.: 0000–0003–3924–4515<sup>DEF</sup>

Kotlyarevska E.V.: 0000–0001–8595–8389<sup>BD</sup>

Svitlytska O.A.: 0000–0003–4987–8458<sup>ABC</sup>

Kiknadze T.I.: 0000–0001–7462–4201<sup>BD</sup>

#### Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Світлицька Оксана Анатоліївна

Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

Адреса: Україна, 69063, м. Запоріжжя, вул. Академіка Амосова 83

Тел.: 0950180987.

Email: svitlytska.ok@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 02.12.2021 року  
Стаття прийнята до друку 06.05.2022 року