



8524686007596444

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

ЧЕРКАСЬКИЙ ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 616.98:578.834:[616.24-008.64:546.21]-053-06]]-071-036-085.37

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПРОГНОЗУВАННЯ
ПЕРЕБІГУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ
У КИСНЕВОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ
ХВОРОБУ (COVID-19)**

222 – Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ В.В. Черкаський

Науковий керівник - **Рябокоть Олена Вячеславівна**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2024



АНОТАЦІЯ

Черкаський В.В. Клініко-параклінічні особливості, прогнозування перебігу та ефективності імунотропної терапії у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). – 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, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

З метою підвищення ефективності прогнозування перебігу COVID-19 та результативності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих шляхом встановлення нових інформативних предикторів ризику летального результату на підставі з'ясування клініко-патогенетичної ролі коморбідності, змін імунологічних показників та параметрів гемостазу в динаміці хвороби було проведено комплексне обстеження та лікування 211 кисневозалежних хворих на COVID-19 із тяжким та критичним перебігом хвороби на базі КНП «ОІКЛ» ЗОР у 2020-2021 р.р. У всіх хворих діагноз підтверджено виділенням RNA-SARS-CoV-2 з носоглоткового слизу методом ПЛР. Усі хворі включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою. Спеціальні дослідження включали визначення MCP-1, IL-2, IL-4, IL-6 в сироватці крові методом ІФА на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у кисневозалежних хворих на COVID-19 вік пацієнта та коморбідність мали чіткий взаємозв'язок із наслідком хвороби. Пацієнти старчого віку частіше реєструвалися в групі з летальним результатом COVID-19, ніж серед хворих, що одужали (25,6 % проти 8,5 %, $p=0,001$). Серед хворих з летальним результатом частіше реєструвалися ішемічна хвороба серця ($p=0,0001$),



інфаркт міокарду в анамнезі ($p=0,03$), застійна серцева недостатність ($p=0,02$) та хронічна хвороба нирок III-IV стадій ($p=0,0006$). Прогностичне значення при оцінці ризику летального результату мали вік пацієнта >66 років ($AUC=0,636$, $p=0,002$) та показник $CCI >5$ ($AUC=0,652$, $p<0,001$).

Частота розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 становила 16,6 %, серед яких найчастіше були ТЕЛА (6,6 %), інфаркт міокарду (6,2 %), ішемічний інсульт (3,2 %). Тромботичні ускладнення частіше реєструвалися у хворих з летальним результатом хвороби, (29,9 % проти 2,1 %, $p<0,0001$). Прижиттєва діагностика тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 мала місце у 45,9 % хворих. ТЕЛА прижиттєво діагностовано рідше, ніж ішемічний інсульт (7,1 % проти 71,4 %, $p=0,002$) та інфаркт міокарду (7,1 % проти 46,2 %, $p=0,02$).

При розвитку кисневої залежності та надходженні до ВАІТ на 9,0 [8,0; 11,0] добу хвороби зміни в системі гемостазу характеризувалися як протромботичні з підвищеним рівнем фібриногену та D-димеру у пацієнтів всіх досліджуваних груп. Рівень CRP у хворих із подальшим летальним результатом хвороби незалежно від розвитку тромботичних ускладнень був вищим ($p<0,05$). В динаміці лікування через 5 діб діагностичне значення щодо прогнозування подальшого розвитку тромботичних ускладнень мали рівні фібриногену $> 4,6$ г/л ($AUC= 0,600$, $p =0,042$), D-димеру $> 2,1$ мкг/мл ($AUC= 0,704$, $p=0,001$) та CRP $> 89,3$ мг/л ($AUC= 0,720$, $p<0,001$).

Патоморфологічні зміни легень у померлих внаслідок COVID-19 характеризувалися виразним інтерстиційним і інтерстиційно-альвеолярним набряком, наявністю в легневих мікросудинах стазу еритроцитів, мікрозгортків крові та гіперфузійних лейкоцитарних стазів, наявністю “гіалінових мембран”. У більшості померлих були наявні морфологічні ознаки хронічної ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.

У кисневозалежних хворих на COVID-19 вміст прозапальних цитокінів IL-2 та IL-6 та хемокіну MCP-1 були значно підвищені ($p<0,01$). Прогностичне



значення щодо визначення ризику летального результату на момент госпіталізації мали рівні IL-2 (AUC=0,698, p=0,030) та MCP-1 (AUC=0,691, p=0,008), а в динаміці як IL-2 (AUC= 0,745, p =0,015), так і IL-6 (AUC= 0,850, p <0,001). Рівень підвищення IL-4 не мав прогностичного значення.

При прогнозуванні ефективності проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19 мали значення певні клінічні та імунологічні параметри в динаміці. За умов появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності та поєднання фебрильної лихоманки із тривалістю кисневої залежності не більше 4 діб на момент введення тоцилізумабу, ефективність лікування була вище (p<0,01). Динаміка імунологічних параметрів через 5 діб від моменту проведення терапії тоцилізумабом мала діагностичне значення щодо прогнозування її ефективності. Збереження абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ (AUC= 0,631, p=0,039), рівня підвищення CRP >67,5 mg/l (AUC=0,670, p=0,020), феритину > 443,55 ng/ml (AUC=0,736, p=0,026), вмісту IL-2 >309,45 pg/ml (AUC=0,761, p=0,013) та IL-6 >4,66 pg/ml (AUC=0,871, p<0,001) свідчили про високу ймовірність ризику летального результату.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові наукові дані щодо прогнозування ефективності додаткового імунотропного лікування тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19. Доведено, що слід враховувати клінічні та імунологічні параметри. За умов появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності (71,8 % проти 30,0 %, $\chi^2=13,8$, p=0,0002), тривалості кисневої залежності не більше 4 діб на момент введення тоцилізумабу (AUC=0,756, p<0,001) та поєднання зазначених факторів (66,7 % проти 20,0 %, $\chi^2=21,36$, p=0,0001) ефективність додаткової імунотропної терапії вище. Оцінка імунологічних параметрів має прогностичне значення щодо ефективності додаткового застосування тоцилізумабу в динаміці через 5 діб від моменту проведення додаткової імунотропної терапії. Збереження абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ (AUC= 0,631, p=0,039), рівня підвищення CRP >67,5 mg/l (AUC=0,670, p=0,020), феритину > 443,55 ng/ml



(AUC=0,736, p=0,026), вмісту IL-2 >309,45 pg/ml (AUC=0,761, p=0,013) та IL-6 >4,66 pg/ml (AUC=0,871, p<0,001) має діагностичне значення щодо прогнозування ймовірності летального результату хвороби.

Отримано нові наукові дані щодо діагностичної значущості імунологічних показників в прогнозуванні ймовірності летального результату у кисневозалежних хворих на COVID-19. Доведено, що у кисневозалежних хворих на COVID-19 в сироватці крові вміст хемокіну MCP-1 та прозапальних цитокінів IL-2 та IL-6 значно підвищені, порівняно зі здоровими людьми (p<0,01). Діагностичне значення щодо визначення високої ймовірності розвитку летального результату COVID-19 на момент госпіталізації має рівень підвищення IL-2 >96,65 pg/ml (AUC= 0,698, p =0,030) та хемокіну MCP-1 >46,41 pg/ml (AUC= 0,691, p =0,008), а в динаміці лікування через 5 діб рівень підвищення IL-2 > 338,03 pg/ml (AUC=0,745, p=0,015) та IL-6 >7,34 pg/ml (AUC=0,850, p<0,001). Доведено, що рівень підвищення IL-4 не має діагностичного значення щодо визначення ймовірності розвитку летального результату COVID-19 у кисневозалежних хворих на всіх етапах спостереження.

Уточнено наукові дані щодо прогностичної значущості демографічних показників та коморбідності кисневозалежних хворих на COVID-19 в оцінці ризику летального результату. Показано, що серед хворих з летальним результатом хвороби частіше, ніж серед пацієнтів, що одужали, реєструються хворі старчого віку (25,6 % проти 8,5 %, p=0,001), а також хворі із наявністю супутньої ішемічної хвороби серця (84,6 % проти 43,2 %, p=0,0001), інфаркту міокарду в анамнезі (12,8 % проти 4,3 %, p=0,03), застійної серцевої недостатності (13,7 % проти 4,3 %, p=0,02) та хронічної хвороби нирок III-IV стадій (70,1 % проти 46,8 %, p=0,0006). У кисневозалежних хворих на COVID-19 прогностичне значення при оцінці ризику летального результату мають вік пацієнта та показник індексу коморбідності Чарлсона. За умов віку >66 років (AUC=0,636, p=0,002) та індексу коморбідності Чарлсона >5 (AUC=0,652, p<0,001) ймовірність летального результату хвороби є значимою.



Доповнені наукові дані щодо частоти та спектру тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19, а також прогностичної значущості параметрів гемостазу в їх розвитку. Доведено, що частота тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 становить 16,6 %, найчастіше мають місце тромбоемболія легеневої артерії (6,6 %), інфаркт міокарду (6,2 %), ішемічний інсульт (3,2 %). Тромботичні ускладнення частіше реєструються у кисневозалежних хворих з летальним результатом хвороби, порівняно із пацієнтами, які одужали (29,9 % проти 2,1 %, $p < 0,0001$). Прижиттєва діагностика тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 має місце у 45,9 % хворих на 18 [16,0; 24,0] день хвороби. Тромбоемболія легеневої артерії прижиттєво діагностується рідше, ніж ішемічний інсульт (7,1 % проти 71,4 %, $p = 0,002$) та інфаркт міокарду (7,1 % проти 46,2 %, $p = 0,02$). При розвитку кисневої залежності зміни в системі гемостазу характеризуються як протромботичні з підвищеним рівнем фібриногену та D-димеру у пацієнтів всіх досліджуваних груп незалежно від ризику подальшого розвитку тромботичних ускладнень. В динаміці лікування кисневозалежних хворих через 5 діб діагностичне значення щодо прогнозування подальшого розвитку тромботичних ускладнень мають рівень фібриногену $> 4,6$ г/л (AUC= 0,600, $p = 0,042$), D-димеру $> 2,1$ мкг/мл (AUC=0,704, $p = 0,001$) та CRP $> 89,3$ мг/л (AUC= 0,720, $p < 0,001$).

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано практичним лікарям для прогнозування ризику несприятливого перебігу COVID-19 у кисневозалежних хворих враховувати вік пацієнтів та коморбідність за індексом коморбідності Чарлсона. За умов віку хворих > 66 років ($p = 0,002$) та показника індексу коморбідності Чарлсона > 5 ($p < 0,001$) ймовірність летального результату хвороби є значимою.

Запропоновано для прогнозування ризику розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 оцінювати в динаміці лікування рівень фібриногену, D-димеру, С-реактивного протеїну. За умов



рівню фібриногену $> 4,6$ г/л ($p=0,042$), D-димеру $> 2,1$ мкг/мл ($p=0,001$) та C-реактивного протеїну $> 89,3$ мг/л ($p<0,001$) через 5 діб лікування вважати ймовірність розвитку тромботичних ускладнень значимою.

Рекомендовано для визначення високої ймовірності розвитку летального результату COVID-19 у кисневозалежних хворих враховувати імунологічні параметри, а саме на момент госпіталізації рівень підвищення IL-2 $>96,65$ pg/ml ($p=0,030$) та хемокіну MCP-1 $>46,41$ pg/ml ($p=0,008$), а в динаміці лікування через 5 діб лікування рівень підвищення IL-2 $> 338,03$ pg/ml ($p=0,015$) та IL-6 $>7,34$ pg/ml ($p<0,001$).

Запропоновано для прогнозування ефективності додаткового імунотропного лікування тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19 враховувати клінічні та імунологічні параметри. За умов появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності ($p=0,0002$), тривалості кисневої залежності не більше 4 діб на момент введення тоцилізумабу ($p<0,001$) та поєднання зазначених факторів ($p=0,0001$), ефективність цієї терапії вище. Імунологічні параметри для прогнозу ефективності застосування тоцилізумабу рекомендовано враховувати через 5 діб від моменту застосування тоцилізумабу. Збереження абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9$ /л ($p=0,039$), рівня підвищення CRP $>67,5$ mg/l ($p=0,020$), феритину $> 443,55$ ng/ml ($p=0,026$), вмісту IL-2 $>309,45$ pg/ml ($p=0,013$) та IL-6 $>4,66$ pg/ml ($p<0,001$) свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з них 6 статей у фахових наукових виданнях України, які відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»; 13 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, вірусна інфекція, коморбідність, киснева залежність, клініка, діагностика, цитокіни, лікування, прогноз.



SUMMARY

Cherkaskyi V.V. Clinical and paraclinical features, prediction of the course and efficacy of immunotropic therapy in oxygen-dependent patients with coronavirus disease COVID-19 – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of PhD in Medicine, speciality 222 "Medicine" (22 "Health care"). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University MoH of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

In order to improve the effectiveness of predicting the course of COVID-19 and the effectiveness of additional immunotropic therapy with tocilizumab in oxygen-dependent patients by establishing new informative predictors of the risk of death based on the clinical and pathogenetic role of comorbidity, changes in immunological parameters and haemostasis parameters in the dynamics of the disease, a comprehensive examination and treatment of 211 oxygen-dependent patients with COVID-19 with severe and critical illness was carried out at the MNPE "RICH ZRC" in 2020-2021. In all patients, the diagnosis was confirmed by the isolation of RNA-SARS-CoV-2 from nasopharyngeal mucus by PCR. All patients were included in the study on a random basis and with informed written consent. Special studies included the determination of MCP-1, IL-2, IL-4, IL-6 in blood serum by ELISA at the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

The study found that in oxygen-dependent patients with COVID-19, the patient's age and comorbidity had a clear relationship with the outcome of the disease. Older patients were more often registered in the group with a fatal outcome of COVID-19 than among patients who recovered (25.6% vs. 8.5%, $p=0.001$). Among patients with a fatal outcome, coronary heart disease ($p=0.0001$), a prior myocardial infarction ($p=0.03$), congestive heart failure ($p=0.02$) and chronic kidney disease of stages III-IV ($p=0.0006$) were more frequently recorded. The patient's age



>66 years (AUC=0.636, p=0.002) and CCI score >5 (AUC=0.652, p<0.001) were prognostic in assessing the risk of death.

The frequency of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with COVID-19 was 16.6%, of which the most common were PE (6.6%), myocardial infarction (6.2%), and ischemic stroke (3.2%). Thrombotic complications were more frequently recorded in patients with a fatal outcome (29.9% vs. 2.1%, p<0.0001). Lifetime diagnosis of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with COVID-19 occurred in 45.9% of patients. PE was diagnosed less frequently than ischemic stroke (7.1% vs 71.4%, p=0.002) and myocardial infarction (7.1% vs 46.2%, p=0.02).

With the development of oxygen dependence and admission to the ICU on day 9.0 [8.0; 11.0] of the disease, changes in the haemostatic system were characterised as prothrombotic with increased levels of fibrinogen and D-dimer in patients of all study groups. The level of CRP in patients with subsequent fatal outcome of the disease, regardless of the development of thrombotic complications, was higher (p<0.05). In the dynamics of treatment after 5 days, the diagnostic value for predicting the further development of thrombotic complications was the levels of fibrinogen > 4.6 g/l (AUC= 0.600, p = 0.042), D-dimer > 2.1 µg/ml (AUC= 0.704, p=0.001) and CRP > 89.3 mg/l (AUC= 0.720, p<0.001).

Pathological changes in the lungs of those who died as a result of COVID-19 were characterized by severe interstitial and interstitial-alveolar edema, the presence of erythrocyte stasis, blood microclots and hypoperfused leukocyte stasis in the pulmonary microcirculatory system, and the presence of hyaline membranes. Most of the deceased had morphological signs of chronic coronary heart disease and hypertension.

In oxygen-dependent patients with COVID-19, the levels of proinflammatory cytokines IL-2 and IL-6 and the chemokine MCP-1 were significantly increased (p<0.01). The levels of IL-2 (AUC=0.698, p=0.030) and MCP-1 (AUC=0.691, p=0.008) were prognostic for determining the risk of death at



the time of hospitalization, and in the dynamics of both IL-2 (AUC=0.745, p=0.015) and IL-6 (AUC=0.850, p<0.001). The level of IL-4 increase had no prognostic value.

In predicting the effectiveness of additional immunotropic therapy with tocilizumab in oxygen-dependent patients with COVID-19, certain clinical and immunological parameters in the dynamics were important. In the setting of febrile fever with the development of oxygen dependence and the combination of febrile fever with a duration of oxygen dependence of no more than 4 days at the time of tocilizumab administration, the treatment efficacy was higher (p<0.01). The dynamics of immunological parameters in 5 days after tocilizumab therapy was relevant for the diagnosis of its effectiveness. The preservation of the absolute number of blood lymphocytes $\leq 1.2 \times 10^9/l$ (AUC=0.631, p=0.039), the level of CRP increase >67.5 mg/l (AUC=0.670, p=0.020), ferritin >443.55 ng/ml (AUC=0.736, p=0.026), IL-2 >309.45 pg/ml (AUC=0.761, p=0.013) and IL-6 >4.66 pg/ml (AUC=0.871, p<0.001) indicated a high probability of death risk.

Scientific novelty of the obtained results. New scientific data on predicting the effectiveness of additional immunotropic treatment with tocilizumab in oxygen-dependent patients with COVID-19 have been obtained. It was proved that clinical and immunological parameters should be taken into account. In the setting of febrile fever in the development of oxygen dependence (71.8% vs. 30.0%, $\chi^2=13.8$, p=0.0002), duration of oxygen dependence not exceeding 4 days at the time of tocilizumab administration (AUC=0.756, p<0.001) and the combination of these factors (66.7% vs. 20.0%, $\chi^2=21.36$, p=0.0001), the effectiveness of additional immunotropic therapy is higher. The assessment of immunological parameters is prognostic of the efficacy of additional tocilizumab in the dynamics 5 days after the start of additional immunotropic therapy. Preservation of the absolute number of blood lymphocytes $\leq 1.2 \times 10^9/l$ (AUC=0.631, p=0.039), CRP >67.5 mg/l (AUC=0.670, p=0.020), ferritin >443.55 ng/ml (AUC=0.736, p=0.026), IL-2 >309.45 pg/ml (AUC=0.761, p=0.013) and IL-6 >4.66 pg/ml (AUC=0.871, p<0.001) has diagnostic value in predicting the probability of fatal outcome.



New scientific data on the diagnostic significance of immunological parameters in predicting the probability of death in oxygen-dependent patients with COVID-19 have been obtained. It has been proven that in oxygen-dependent patients with COVID-19, the serum levels of the chemokine MCP-1 and proinflammatory cytokines IL-2 and IL-6 are significantly elevated compared to healthy individuals ($p < 0.01$). The diagnostic value for determining the high probability of developing a lethal outcome of COVID-19 at the time of hospitalisation is the level of IL-2 elevation > 96.65 pg/ml (AUC=0.698, $p = 0.030$) and chemokine MCP-1 > 46.41 pg/ml (AUC=0.691, $p = 0.008$), and in the dynamics of treatment after 5 days, the level of IL-2 > 338.03 pg/ml (AUC=0.745, $p = 0.015$) and IL-6 > 7.34 pg/ml (AUC=0.850, $p < 0.001$). It has been proven that the level of IL-4 elevation has no diagnostic value in determining the probability of developing a lethal outcome of COVID-19 in oxygen-dependent patients at all stages of observation.

The scientific data on the prognostic significance of demographic indicators and comorbidity of oxygen-dependent patients with COVID-19 in assessing the risk of death have been clarified. It has been shown that among patients with a fatal outcome of the disease, older patients (25.6 % vs. 8.5 %, $p = 0.001$) and patients with concomitant coronary heart disease (84.6 % vs. 43.2 %, $p = 0.0001$), prior myocardial infarction (12.8 % vs. 4.3 %, $p = 0.03$), congestive heart failure (13.7 % vs. 4.3 %, $p = 0.02$) and chronic kidney disease of stages III-IV (70.1 % vs. 46.8 %, $p = 0.0006$). In oxygen-dependent patients with COVID-19, the patient's age and Charlson comorbidity index are prognostic in assessing the risk of death. With age > 66 years (AUC=0.636, $p = 0.002$) and Charlson comorbidity index > 5 (AUC=0.652, $p < 0.001$), the probability of death is significant.

The scientific data on the frequency and spectrum of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with COVID-19, as well as the prognostic significance of haemostatic parameters in their development, have been updated. It has been proven that the frequency of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with COVID-19 is 16.6 %, most commonly pulmonary



embolism (6.6 %), myocardial infarction (6.2 %), and ischemic stroke (3.2 %). Thrombotic complications are more frequently recorded in oxygen-dependent patients with a fatal outcome compared with patients who recovered (29.9 % vs. 2.1 %, $p < 0.0001$). Lifetime diagnosis of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with COVID-19 occurred in 45.9 % of patients on day 18 [16.0; 24.0] of illness. Pulmonary embolism was diagnosed less frequently than ischemic stroke (7.1% vs. 71.4%, $p = 0.002$) and myocardial infarction (7.1% vs. 46.2%, $p = 0.020$). With the development of oxygen dependence, changes in the haemostatic system are characterized as prothrombotic with increased levels of fibrinogen and D-dimer in patients of all study groups, regardless of the risk of further development of thrombotic complications. In the dynamics of treatment of oxygen-dependent patients after 5 days, the diagnostic value for predicting the further development of thrombotic complications is fibrinogen level > 4.6 g/l (AUC= 0.600, $p=0.042$), D-dimer > 2.1 μ g/ml (AUC=0.704, $p=0.001$) and CRP > 89.3 mg/l (AUC= 0.720, $p<0.001$).

The practical significance of the obtained results. It is recommended that practical physicians take into account the age of patients and comorbidity according to the Charlson Comorbidity Index to predict the risk of adverse COVID-19 in oxygen-dependent patients. If the patient's age is >66 years ($p=0.002$) and the Charlson Comorbidity Index score is >5 ($p<0.001$), the probability of a fatal outcome is significant.

It is proposed to assess the level of fibrinogen, D-dimer, and C-reactive protein in the dynamics of treatment to predict the risk of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with COVID-19. If the level of fibrinogen is > 4.6 g/l ($p=0.042$), D-dimer > 2.1 μ g/mL ($p=0.001$) and C-reactive protein > 89.3 mg/l ($p<0.001$) after 5 days of treatment, the probability of developing thrombotic complications is considered significant.

It is recommended to take into account immunological parameters to determine the high probability of developing a lethal outcome of COVID-19 in oxygen-dependent patients, namely, at the time of hospitalization, the level of IL-2



elevation >96.65 pg/ml ($p=0.030$) and chemokine MCP-1 >46.41 pg/ml ($p=0.008$), and in the dynamics of treatment after 5 days of treatment, the level of IL-2 elevation >338.03 pg/ml ($p=0.015$) and IL-6 >7.34 pg/ml ($p<0.001$).

It is proposed to take into account clinical and immunological parameters to predict the effectiveness of additional immunotropic treatment with tocilizumab in oxygen-dependent patients with COVID-19. The effectiveness of this therapy is higher when febrile fever occurs with the development of oxygen dependence ($p=0.0002$), the duration of oxygen dependence is less than 4 days at the time of tocilizumab administration ($p<0.001$) and the combination of these factors ($p=0.0001$). Immunological parameters for predicting the effectiveness of tocilizumab are recommended to be taken into account 5 days after tocilizumab administration. Preservation of the absolute number of blood lymphocytes $\leq 1.2 \times 10^9/l$ ($p=0.039$), CRP >67.5 mg/l ($p=0.020$), ferritin >443.55 ng/ml ($p=0.026$), IL-2 >309.45 pg/ml ($p=0.013$) and IL-6 >4.66 pg/ml ($p<0.001$) indicates a high probability of fatal outcome.

Publications of research results. Based on the materials of the dissertation, 19 scientific papers were published, including 6 articles in professional scientific journals of Ukraine, which are included in the international scientometric database “Web of Science”; 13 abstracts in the materials of congresses and conferences.

Keywords: *coronavirus disease, COVID-19, viral infection, comorbidity, oxygen dependence, clinic, diagnosis, cytokines, treatment, prognosis.*



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Features of comorbid pathology spectrum and age structure of oxygen-dependent patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on outcomes of the disease / Riabokon O. V., Cherkaskyi V. V., Onishchenko T. Ye., Riabokon Yu. Yu. *Запорожский медицинский журнал*. 2021. Т. 23, № 2 (125). С. 214–219. DOI : 10.14739/2310-1210.2021.2.228712. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно критеріям включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті; Рябоконт О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Оніщенко Т.Є. – технічне оформлення статті; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних)

2. Clinical and pathomorphological analysis of deaths from COVID-19 in 2020 / Riabokon O. V., Tumanska L. M., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 3. С. 269–277. DOI : 10.14739/2310-1237.2021.3.242247. (Дисертантом проведено аналіз та інтерпретацію даних патоморфологічних досліджень, написання статті; Рябоконт О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Туманська Л.М. – патоморфологічні дослідження; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних)

3. Cherkaskyi V. V., Riabokon O. V., Riabokon Yu. Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Патологія*. 2022. Т. 19, № 3 (56). С. 214–220. DOI : 10.14739/2310-1237.2022.3.266544. (Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, розрахунок індексу коморбідності Чарлсона, статистичну обробку, написання статті; Рябоконт О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження



статті; Туманська Л.М. – патоморфологічні дослідження; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних)

4. Cherkaskyi V. V., Riabokon O. V., Riabokon Yu. Yu. The clinical and prognostic role of changes in parameters of the hemostasis system and C-reactive protein in the development of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Патологія*. 2023. Т. 20, № 1 (57). С. 27–35. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.1.274921. *(Дисертантом проведено курацію хворих, статистичну обробку, аналіз результатів дослідження системи гемокоагуляції, написання статті; Рябоконт О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних)*

5. Clinical and prognostic value of parameters of cytokine regulation in oxygen-dependent patients with the coronavirus disease COVID-19 / Riabokon O. V., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu., Shcherbyna R. O. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 2 (58). С. 126–134. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.2.283531. *(Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, забір крові для імуноферментних досліджень, статистичну обробку, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Рябоконт О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних; Щербіна Р.О. – проведення імуноферментних досліджень).*

6. The role of clinical and immunological parameters in predicting the effectiveness of additional immunotropic therapy in oxygen-dependent patients with COVID-19 coronavirus disease / Riabokon O. V., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu., Vynokurova A. V. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 3 (59). С. 207–217. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.3.287448. *(Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, забір крові для імуноферментних досліджень, аналіз результатів додаткового імунотропного лікування, написання статті; Рябоконт О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці*



даних, аналізі та інтерпретації даних; Вінокурова А.В. – проведення імуноферментних досліджень)

7. Пак К. А., Черкаський В. В. Особливості вікової структури та супутньої патології у хворих на коронавірусну хворобу COVID 19 залежно від тяжкості перебігу. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки - 2020* : зб. тез доп. наук. конф. ЗДМУ (on-line), м. Запоріжжя, 16 груд. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 17. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

8. Порівняння спектра коморбідної патології у хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 залежно від наслідків хвороби / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Оніщенко Т. Є., Рябоконт Ю. Ю. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9, № 1 : матеріали третьої наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (12-13 бер. 2021 р., м. Одеса). С. 83–84. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

9. Пак К. А., Черкаський В. В. Випадок вкрай тяжкого перебігу COVID-19 у вагітної, який завершився летально. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 48. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

10. Аналіз патоморфологічних даних померлих хворих внаслідок коронавірусної хвороби (COVID-19) / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Кулеш І. О., Рябоконт Ю. Ю. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали X з'їзду інфекціоністів України (6-7 жовт. 2021 р.). Суми, 2021. С. 133–134. *(Дисертантом проведено аналіз*



літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

11. Черкаський В. В. Динаміка клініко-лабораторних параметрів у хворих з летальним результатом коронавірусної хвороби COVID-19. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези за матеріалами XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (19 листоп. 2021 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 322–323.

12. Пак К. А., Черкаський В. В. Частота позалегеневої симптоматики коронавірусної хвороби (COVID-19) у госпіталізованих хворих. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки - 2022* : тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (4 лют. 2022 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 22–23. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

13. Черкаський В. В., Савченко Д. О. Динаміка показників гемокоагуляції та частота розвитку тромботичних ускладнень у померлих хворих внаслідок COVID-19. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. С. 10. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

14. Пак К. А., Черкаський В. В. Клінічний випадок SARS-CoV-2-асоційованого орхоепідіміту. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. С. 31. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*



15. Динаміка показників гемокоагуляції та частота розвитку фатальних тромботичних ускладнень при критичному перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Кулеш І. О., Рябоконт Ю. Ю. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Т. 18, № 4 : тези четвертої наук.-практ. конф. «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 22-23 вер. 2022 р.). С. 74–75. URL : <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.4.2022.1503> (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

16. Аналіз випадку мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу у нещепленої пацієнтки із наявністю коморбідної патології / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Калашник К. В., Андрієнко О. І., Рябоконт Ю. Ю. *Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 трав. 2023 р., м. Ужгород). К : ДЕЛЬТА, 2023. С. 57–58. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

17. Черкаський В. В., Рябоконт О. В. Прогностичне значення змін параметрів системи гемостазу та С-реактивного протеїну в розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). *Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 трав. 2023 р., м. Ужгород). К : ДЕЛЬТА, 2023. С. 71–72. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

18. Черкаський В. В. Прогностична роль змін показників системи гемостазу у взаємозв'язку із рівнем С-реактивного протеїну в розвитку



8524686007596444

тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023* : зб. тез доп. 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2023. С. 4.

19. Черкаський В. В., Рябоконт Ю. Ю. Роль гострофазових показників в прогнозуванні ефективності додаткової імунотропної терапії у кисневозалежних хворих на COVID-19. *Мечниковські читання - 2023* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського нац. мед. ун-ту (03 листоп. 2023 р., м. Харків). Харків : ХНМУ, 2023. С. 81–83. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*



ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Перелік умовних позначень, символів, скорочень | 22 |
| Вступ..... | 24 |
| Розділ 1 Сучасні уявлення про клінічні прояви та імунопатогенетичні особливості прогресування коронавірусної хвороби (COVID-19), підходи до лікування | 36 |
| 1.1 Сучасні уявлення про етіопатогенетичні та клінічні закономірності коронавірусної хвороби (COVID-19) | 36 |
| 1.2 Коморбідні стани як фактори ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)..... | 44 |
| 1.3 Сучасні уявлення про імунопатогенетичні механізми COVID-19 у взаємозв'язку із клінічними проявами | 49 |
| 1.4 Сучасні обґрунтування підходів до лікування COVID-19 ... | 55 |
| Розділ 2 Матеріали та методи дослідження..... | 64 |
| 2.1 Загальна характеристика хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) та здорових осіб контрольної групи, включених в дослідження | 64 |
| 2.2 Імунологічні методи дослідження | 72 |
| 2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень | 73 |
| Розділ 3 Клініко-параклінічна характеристика хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) залежно від наслідків хвороби, прогнозування ризику летального результату та патоморфологічні зміни | 74 |
| 3.1 Демографічні показники та коморбідність хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) за індексом коморбідності Чарлсона у кисневозалежних пацієнтів та прогнозування ризику летального результату | 74 |
| 3.2 Параметри системи гемостазу та С-реактивного протеїну у кисневозалежних хворих на COVID-19 залежно від розвитку | |



8524686007596444

| | |
|---|-----|
| тромботичних ускладнень та прогнозування ризику летального результату | 87 |
| 3.3 Клініко-патоморфологічний аналіз летальних випадків від коронавірусної хвороби (COVID-19)..... | 103 |
| Розділ 4 Параметри цитокінової регуляції у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) залежно від наслідку хвороби та прогнозування ймовірності летального результату | 118 |
| Розділ 5 Динаміка імунологічних параметрів кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) на тлі додаткового імунотропного лікування тоцилізумабом та прогнозування ефективності терапії на підставі клініко-імунологічних даних..... | 127 |
| Розділ 6 Аналіз та узагальнення отриманих результатів..... | 144 |
| Висновки..... | 166 |
| Практичні рекомендації..... | 169 |
| Список використаних джерел..... | 170 |
| Додаток А Акти впровадження | 201 |
| Додаток Б Список публікацій | 209 |
| Додаток В Апробація результатів дисертації | 215 |



8524686007596444

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------------------|--|
| ACE2 | ангіотензинперетворюючий фермент 2 |
| COVID-19 | коронавірусна хвороба 2019 року |
| CCI | індекс коморбідності Чарлсона |
| CRP | C-реактивний протеїн |
| IL-2 | інтерлейкін-2 |
| IL-4 | інтерлейкін-4 |
| IL-6 | інтерлейкін-6 |
| MCP-1 | моноцитарний хемотактичний протеїну-1 |
| NIV | неінвазивна вентиляція легень |
| PCT | прокальцитонін |
| SatO ₂ | сатурація кисню |
| TMPRSS2 | трансмембранна серинова протеаза 2 |
| RNA | рібонуклеїнова кислота |
| SARS-CoV-2 | коронавірус 2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром |
| BAIT | відділення анестезіології та інтенсивної терапії |
| ГРДС | гострий респіраторний дистрес синдром |
| ІМТ | індекс маси тіла |
| КНП «ОІКЛ» ЗОР | Комунальне некомерційне підприємство «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради |
| МНС | міжнародне нормалізоване співвідношення |
| НМГ | низькомолекулярний гепарин |
| ПЛР | полімеразна ланцюгова реакція |
| ПТІ | протромбіновий індекс |
| ТЕЛА | тромбоемболія легеневої артерії |
| УЗД | ультразвукове дослідження |



8524686007596444

| | |
|-----|----------------------------------|
| ШВЛ | штучна вентиляція легень |
| ШКФ | швидкість клубочкової фільтрації |
| ШОЕ | швидкість осідання еритроцитів |



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Коронавірусна хвороба (COVID-19), етіологічними чинниками якої є SARS-CoV-2, має широкий спектр клінічних проявів, починаючи від майже безсимптомного до вкрай тяжкого зі значним ризиком летального результату [1]. Проте показник летальності від COVID-19 в різних країнах світу під час пандемії мав суттєві розбіжності від 7,2-8,0 % в Італії до 0,6% у Південній Кореї [2, 3]. Одразу ж було звернута увага на роль демографічних показників та коморбідної патології як факторів ризику розвитку тяжкого перебігу цієї інфекції та летальних наслідків. Було доведено, що збільшення віку пацієнтів із COVID-19 чітко асоціювалося із гіршим прогнозом [4, 5]. На сьогодні чітко усвідомлено, що наявність коморбідних станів має негативний вплив на перебіг COVID-19 та її наслідки [4-9]. Проте результати досліджень, які присвячені визначенню цих факторів ризику, є неоднозначними. Так, авторами [10] звернута увага на ризик несприятливого результату COVID-19 у пацієнтів при поєднанні артеріальної гіпертензії та діабету [10]. Інші дослідники [11] в той же період часу при аналізі пацієнтів, які потребували госпіталізації з приводу COVID-19, визначили, що найчастішими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія (56,6 %) та ожиріння (41,7 %) [11, 12]. Дані двох мета-аналізів довели, що рак, хронічні захворювання нирок, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет і артеріальна гіпертензія незалежно пов'язані зі значно більшим ризиком смерті від COVID-19 [13, 14]. На сьогодні продовжується пошук інформативних способів оцінки демографічних показників та коморбідних станів в прогнозуванні перебігу COVID-19. У зв'язку з чим привертає увагу застосування індексів коморбідності [15, 16]. Тому, на наш погляд, особливу актуальність має з'ясування цього питання у кисневозалежних хворих на COVID-19.

На сьогодні вважається, що розвиток гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) при COVID-19, що є однією з головних причин летального



результату, пов'язаний не стільки із вірусним навантаженням, скільки з формуванням надмірної імунної відповіді, що призводить до значного вивільнення прозапальних цитокінів із розвитком так званого «цитокінового шторму» [17, 18]. Наявність в структурі вірусу S-білку, що є головною детермінантною вірулентності, визначає тропізм SARS-CoV-2 не лише до альвеоцитів II типу, а й до інших клітин з експресією на мембрані рецептору ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (ACE2), зокрема клітин слизової оболонки кишечника, епітеліальних клітин дистальних каналців нирок, клітини ендотелію тощо [19]. Тому гостра неконтрольована гіперпродукція прозапальних цитокінів має мультисистемний характер та спричиняє розвиток не лише ГРДС, а й поліорганної недостатності, що потребує госпіталізації цих хворих у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) [17, 20].

На сьогодні триває вивчення імунопатогенетичних механізмів, які є основою формування «цитокінового шторму». Одним з пояснень є розвиток вірусіндукованого піроптозу клітин, що являє собою потужну запальну форму літично-запрограмованої смерті клітин, що супроводжується вивільненням прозапальних цитокінів та обумовлює міграцію макрофагів і лімфоцитів [21, 22]. Значна міграція лімфоцитів в тканину легень пояснює розвиток лімфопенії у тяжких та критичних хворих [23]. Є певні докази змін вродженого імунітету, а саме зниження дії інтерферону під час реплікації SARS-CoV-2, що пояснює, чому макрофаги, дендритні клітини та нейтрофіли починають імунну відповідь як першорядний захист організму [21, 24]. Доказом цього є також значна інфільтрація макрофагами легень та слизової оболонки бронхів при патоморфологічному дослідженні померлих [25]. В дослідженнях, в яких вивчаються особливості «цитокінового шторму» при COVID-19, звертається увага саме на суттєве підвищення вмісту інтерлейкіну-6 (IL-6) [26-28]. Вважається, що головна роль IL-6 в імунопатогенезі COVID-19 пов'язана з формуванням прозапальної CD4⁺ Т-клітинної відповіді, стимуляцією цитотоксичної активності CD8⁺-лімфоцитів, диференціюванням В-



лімфоцитів в плазматичні клітини з подальшою продукцією антитіл [27, 29]. Сучасні дослідження демонструють численні докази ролі високих рівнів різних прозапальних цитокінів в формуванні несприятливого прогнозу COVID-19 [20, 30-32]. Тому на сьогодні тривають дослідження щодо з'ясування клініко-патогенетичної ролі певних імунних змін та пошуку найбільш інформативних прогностичних імунологічних параметрів у хворих з COVID-19.

Розуміння провідної ролі імунозалежних механізмів прогресування COVID-19 обумовило швидкий пошук варіантів ефективною імуотропною терапії цієї хвороби для кисневозалежних пацієнтів. Однак в умовах пандемії COVID-19 лише перепрофілювання ліків як метод розробки лікарських засобів для лікування хворих із SARS-CoV-2-інфекцією давало змогу суттєво скоротити період часу, порівняно із створенням та дослідженнями ліків *de novo* [33]. За результатами першого рандомізованого дослідження до стандартів лікування кисневозалежних хворих на COVID-19 були введені кортикостероїди [34-36]. Однак, з одного боку, недостатня ефективність застосування кортикостероїдів у кисневозалежних пацієнтів в клінічній практиці, а з іншого боку поява численних досліджень, в яких доведена асоціація високого рівня ІЛ-6 із розвитком тяжкого перебігу COVID-19 та ризиком летального результату [26, 37, 38], обумовило актуальність застосування цитокін-таргетної терапії як додаткового до кортикостероїдів лікування [39]. Тому досить швидко в клінічну практику лікування тяжких форм COVID-19 увійшов інгібітор рецептору ІЛ-6 (тоцилізумаб), який являє собою рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до рецепторів ІЛ-6 [40]. Тоцилізумаб був включений до ряду міжнародних рекомендацій [41, 42], а також внесений до Протоколу надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) та затверджений Наказом МОЗ України як додаткова терапія до кортикостероїдів при тяжкому та критичному перебігу хвороби, коли відзначається швидка декомпенсація дихання. Це дало змогу застосовувати такий варіант імуотропного лікування у хворих, які



відносяться до групи ризику за рахунок наявності коморбідних станів [43, 44]. Проте результати різних досліджень щодо ефективності застосування тоцилізумабу в клінічній практиці мають певні розбіжності. В ряді досліджень продемонстровано зниження показника летальності серед хворих на COVID-19, які отримували додаткове лікування тоцилізумабом [45, 46]. За результатами інших досліджень доведено відсутність переваг додаткового лікування тоцилізумабом [47]. Тому на сьогодні тривають дослідження щодо пошуку найбільш інформативних прогностичних клініко-імунологічних параметрів ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19.

Отже, зазначене вище обумовлює доцільність нашого дослідження щодо з'ясування клініко-прогностичної ролі коморбідної патології та імунологічних змін в оцінці перебігу хвороби та пошуку інформативних клініко-імунологічних критеріїв для прогнозування ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Удосконалення підходів до діагностики та лікуванню хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології» (№ державної реєстрації 0122U002570). Дисертант є співвиконавцем цієї роботи. Дисертантом особисто проведений відбір пацієнтів до дослідження, комплексне клініко-лабораторне обстеження, спостереження в динаміці та лікування хворих на COVID-19.

Мета дослідження: Підвищити ефективність прогнозування перебігу COVID-19 та результативності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих шляхом встановлення нових інформативних предикторів ризику летального результату на підставі з'ясування клініко-патогенетичної ролі коморбідності, змін імунологічних показників та параметрів гемостазу в динаміці хвороби.

**Задачі:**

1. Порівняти демографічні показники та коморбідність за індексом коморбідності Чарлсона у кисневозалежних хворих на COVID-19 залежно від наслідку хвороби та визначити інформативні предиктори летального результату.

2. Визначити частоту та спектр тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 та порівняти частоту прижиттєвої діагностики фатальних тромбозів.

3. З'ясувати діагностичну значущість параметрів гемостазу та С-реактивного протеїну в прогнозуванні ймовірності летального результату COVID-19 у кисневозалежних хворих в динаміці лікування.

4. Проаналізувати патоморфологічні зміни померлих внаслідок критичного перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19).

5. Визначити діагностичну значимість імунологічних показників в прогнозуванні ймовірності летального результату COVID-19 у кисневозалежних хворих в динаміці лікування.

6. Оцінити значення клініко-імунологічних параметрів у кисневозалежних хворих на COVID-19 в прогнозуванні ефективності додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом.

Об'єкт дослідження: коронавірусна хвороба (COVID-19) з кисневою залежністю.

Предмет дослідження: клінічні та лабораторні особливості COVID-19 у кисневозалежних пацієнтів при різних наслідках хвороби, вплив демографічних показників та коморбідних станів на результат хвороби, динаміка параметрів гемостазу залежно від розвитку фатальних тромбозів, патоморфологічні зміни померлих, динаміка змін цитокінової регуляції, динаміка клініко-імунологічних параметрів на тлі додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом залежно від наслідків хвороби.

Методи дослідження: В роботі були застосовані загально-клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограма, D-



димер, печінкові проби, креатинін крові, сечовина крові, загальний білок, глюкоза крові, С-реактивний протеїн, феритин прокальцитонін), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження легень), імуноферментні (MCP-1, IL-2, IL-4, IL-6 в сироватці крові) та статистичні (непараметричні) методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримано нові наукові дані щодо прогнозування ефективності додаткового імунотропного лікування тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19. Доведено, що слід враховувати клінічні та імунологічні параметри. За умов появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності (71,8 % проти 30,0 %, $\chi^2=13,8$, $p=0,0002$), тривалості кисневої залежності не більше 4 діб на момент введення тоцилізумабу ($AUC=0,756$, $p<0,001$) та поєднання зазначених факторів (66,7 % проти 20,0 %, $\chi^2=21,36$, $p=0,0001$) ефективність додаткової імунотропної терапії вище. Оцінка імунологічних параметрів має прогностичне значення щодо ефективності додаткового застосування тоцилізумабу в динаміці через 5 діб від моменту проведення додаткової імунотропної терапії. Збереження абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ ($AUC=0,631$, $p=0,039$), рівня підвищення CRP $>67,5 \text{ mg/l}$ ($AUC=0,670$, $p=0,020$), феритину $> 443,55 \text{ ng/ml}$ ($AUC=0,736$, $p=0,026$), вмісту IL-2 $>309,45 \text{ pg/ml}$ ($AUC=0,761$, $p=0,013$) та IL-6 $>4,66 \text{ pg/ml}$ ($AUC=0,871$, $p<0,001$) має діагностичне значення щодо прогнозування ймовірності летального результату хвороби.

Отримано нові наукові дані щодо діагностичної значущості імунологічних показників в прогнозуванні ймовірності летального результату у кисневозалежних хворих на COVID-19. Доведено, що у кисневозалежних хворих на COVID-19 в сироватці крові вміст хемокіну MCP-1 та прозапальних цитокінів IL-2 та IL-6 значно підвищені, порівняно зі здоровими людьми ($p<0,01$). Діагностичне значення щодо визначення високої ймовірності розвитку летального результату COVID-19 на момент госпіталізації має рівень підвищення IL-2 $>96,65 \text{ pg/ml}$ ($AUC=0,698$, $p=0,030$) та хемокіну MCP-1 $>46,41$



pg/ml (AUC= 0,691, p=0,008), а в динаміці лікування через 5 діб рівень підвищення IL-2 >338,03 pg/ml (AUC=0,745, p=0,015) та IL-6 >7,34 pg/ml (AUC=0,850, p<0,001). Доведено, що рівень підвищення IL-4 не має діагностичного значення щодо визначення ймовірності розвитку летального результату COVID-19 у кисневозалежних хворих на всіх етапах спостереження.

Уточнено наукові дані щодо прогностичної значущості демографічних показників та коморбідності кисневозалежних хворих на COVID-19 в оцінці ризику летального результату. Показано, що серед хворих з летальним результатом хвороби частіше, ніж серед пацієнтів, що одужали, реєструються хворі старчого віку (25,6 % проти 8,5 %, p=0,001), а також хворі із наявністю супутньої ішемічної хвороби серця (84,6 % проти 43,2 %, p=0,0001), інфаркту міокарду в анамнезі (12,8 % проти 4,3 %, p=0,03), застійної серцевої недостатності (13,7 % проти 4,3 %, p=0,02) та хронічної хвороби нирок III-IV стадій (70,1 % проти 46,8 %, p=0,0006). У кисневозалежних хворих на COVID-19 прогностичне значення при оцінці ризику летального результату мають вік пацієнта та показник індексу коморбідності Чарлсона. За умов віку >66 років (AUC=0,636, p=0,002) та показника CCI >5 (AUC=0,652, p<0,001) ймовірність летального результату хвороби є значимою.

Доповнені наукові дані щодо частоти та спектру тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19, а також прогностичної значущості параметрів гемостазу в їх розвитку. Доведено, що частота тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 становить 16,6 %, найчастіше мають місце тромбоемболія легеневої артерії (6,6 %), інфаркт міокарду (6,2 %), ішемічний інсульт (3,2 %). Тромботичні ускладнення частіше реєструються у кисневозалежних хворих з летальним результатом хвороби, порівняно із пацієнтами, які одужали (29,9 % проти 2,1 %, p<0,0001). Прижиттєва діагностика тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 має місце у 45,9 % хворих на 18 [16,0; 24,0] день хвороби. Тромбоемболія легеневої артерії прижиттєво



діагностується рідше, ніж ішемічний інсульт (7,1 % проти 71,4 %, $p=0,002$) та інфаркт міокарду (7,1 % проти 46,2 %, $p=0,02$). При розвитку кисневої залежності зміни в системі гемостазу характеризуються як протромботичні з підвищеним рівнем фібриногену та D-димеру у пацієнтів всіх досліджуваних груп незалежно від ризику подальшого розвитку тромботичних ускладнень. В динаміці лікування кисневозалежних хворих через 5 діб діагностичне значення щодо прогнозування подальшого розвитку тромботичних ускладнень мають рівень фібриногену $>4,6$ г/л ($AUC=0,600$, $p=0,042$), D-димеру $>2,1$ мкг/мл ($AUC=0,704$, $p=0,001$) та C-реактивного протеїну $>89,3$ мг/л ($AUC=0,720$, $p<0,001$).

Практичне значення одержаних результатів

Рекомендовано практичним лікарям для прогнозування ризику несприятливого перебігу COVID-19 у кисневозалежних хворих враховувати вік пацієнтів та коморбідність за індексом коморбідності Чарлсона. За умов віку хворих >66 років ($p=0,002$) та показника індексу коморбідності Чарлсона >5 ($p<0,001$) ймовірність летального результату хвороби є значимою.

Запропоновано для прогнозування ризику розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 оцінювати в динаміці лікування рівень фібриногену, D-димеру, C-реактивного протеїну. За умов рівню фібриногену $>4,6$ г/л ($p=0,042$), D-димеру $>2,1$ мкг/мл ($p=0,001$) та C-реактивного протеїну $>89,3$ мг/л ($p<0,001$) через 5 діб лікування вважати ймовірність розвитку тромботичних ускладнень значимою.

Рекомендовано для визначення високої ймовірності розвитку летального результату COVID-19 у кисневозалежних хворих враховувати імунологічні параметри, а саме на момент госпіталізації рівень підвищення IL-2 $>96,65$ pg/ml ($p=0,030$) та хемокіну MCP-1 $>46,41$ pg/ml ($p=0,008$), а в динаміці лікування через 5 діб лікування рівень підвищення IL-2 $>338,03$ pg/ml ($p=0,015$) та IL-6 $>7,34$ pg/ml ($p<0,001$).

Запропоновано для прогнозування ефективності додаткового імунотропного лікування тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на



COVID-19 враховувати клінічні та імунологічні параметри. За умов появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності ($p=0,0002$), тривалості кисневої залежності не більше 4 діб на момент введення тоцилізумабу ($p<0,001$) та поєднання зазначених факторів ($p=0,0001$), ефективність цієї терапії вище. Імунологічні параметри для прогнозу ефективності застосування тоцилізумабу рекомендовано враховувати через 5 діб від моменту застосування тоцилізумабу. Збереження абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,039$), рівня підвищення CRP $>67,5 \text{ mg/l}$ ($p=0,020$), феритину $> 443,55 \text{ ng/ml}$ ($p=0,026$), вмісту IL-2 $>309,45 \text{ pg/ml}$ ($p=0,013$) та IL-6 $>4,66 \text{ pg/ml}$ ($p<0,001$) свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи Комунального некомерційного підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради м. Запоріжжя, Комунального неприбуткового підприємства «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради м. Дніпро, Комунального некомерційного підприємства «Обласна дитяча інфекційна лікарня» Харківської обласної ради м. Харків, Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня» Полтавської обласної ради м. Полтава.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у педагогічний процес та науково-дослідну роботу кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету.

Особистий внесок автора

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз сучасної літератури за темою дисертації, визначено напрям наукового



дослідження, проведено підбір кисневозалежних хворих на COVID-19, здійснено комплексне клінічне обстеження здорових осіб контрольної групи, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень. Автором сформовано комп'ютерну базу даних пацієнтів, що включені в дослідження, виконано статистичну обробку отриманих результатів із застосуванням сучасних методів, самостійно здійснено аналіз отриманих даних та проведено теоретичне їх узагальнення. Автором самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, забезпечено впровадження результатів дослідження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені та здійснені виступи на конференціях. Висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи сформульовано разом із науковим керівником. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було.

Визначення загальноклінічних показників проводилось в лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради; проаналізовано результати патоморфологічних досліджень померлих хворих за даними Комунальної установи «Запорізьке обласне бюро судово-медичної експертизи» Запорізької обласної ради; імуноферментні дослідження проводили на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи і результати дослідження висвітлені на Науковій конференції студентів та молодих вчених Запорізького державного медичного університету «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020» (16 грудня 2020 р., м. Запоріжжя); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (12-13 березня 2021 р., м. Одеса); 81-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної



медицини і фармації – 2021» (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська організація інфекціоністів»: «Природно-осередкові, емерджентні та ремерджентні інфекції» (13-14 травня 2021 р., Тернопіль 2021); X з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: Здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (6-7 жовтня 2021 р., м. Суми); XV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя); 82 науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2022» (17 травня 2022 р., м. Запоріжжя); Науково-практичній конференції «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (22-23 вересня 2022 р., м. Одеса); Науково-практичній конференції «Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани» (4-5 травня 2023 р., м. Ужгород); 83-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя); 5-му Національному конгресі з клінічної імунології, алергології та інфектології (27-29 вересня 2023 р., м. Київ); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мечніковські читання – 2023» до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (3 листопада 2023 року, м. Харків); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (21-22 березня 2024 р., м. Одеса).



8524686007596444

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з них 6 статей у фахових наукових виданнях України, які відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»; 13 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 216 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (із них кирилицею – 14, латиницею – 255), та додатків. Роботу ілюстровано 14 таблицями, 34 рисунками.



РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19), ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

1.1 Сучасні уявлення про етіопатогенетичні та клінічні закономірності коронавірусної хвороби (COVID-19)

Коронавіруси являють собою велику родину RNA-вмісних вірусів, які представлені α , β , γ і δ , коронавірусами, при цьому лише α і β -коронавіруси є патогенними для людини. До виникнення в 2002-2003 роках спалаху SARS-CoV-інфекції коронавіруси не вважалися високопатогенними для людини [48]. Проте в подальшому вже в 2012 році в країнах Близького Сходу був зафіксований спалах коронавірусної інфекції, збудником якої став новий MERS-CoV. А вже в грудні 2019 року був ідентифікований новий коронавірус SARS-CoV-2, який обумовив формування пандемії та отримав власну назву COVID-19 [48, 49]. Геном SARS-CoV-2 містить 29903 нуклеотидів, йому був наданий реєстраційний номер в GenBank MN908947 [49, 50]. В ході проведення філогенетичних досліджень було встановлено, що всі три високопатогенних коронавіруси (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) належать до β -коронавірусів [48-51].

Визначення особливостей структури геному нового SARS-CoV-2 довело, що він має 79,6 % ідентичність геномної послідовності з SARS-CoV [50, 52]. SARS-CoV і SARS-CoV-2 використовують одну й туж систему проникнення вірусу всередину клітини-мішені, яка запускається завдяки зв'язуванню поверхневого S-білка вірусу з ACE2 на мембрані клітини-мішені [19, 53, 54]. На відміну від SARS-CoV та SARS-CoV-2, коронавірус MERS-CoV використовує для проникнення в клітину інший рецептор на поверхні клітини-мішені, а саме дипептидилпептидазу 4 [48, 51].



При вивченні патогенезу COVID-19 постало питання кореляції вірусного ураження з експресією рецептора ACE2 в різних органах. При імуногістохімічних дослідженнях продемонстровано експресію ACE2 є в легенях, нирках, серці, островках підшлункової залози тощо. Дослідники вважають, що ураження цих органів корелює з експресією ACE2. Експресія рецепторів ACE2 має місце на мембранах клітин серця (7,5 % клітин міокарду), кишечника (30 %), нирок (4 %), дихальних шляхів (2 %) тощо [55]. Вважається, що всі клітини, на яких експресія ACE2 перевищує 1 %, можуть стати мішенню для вірусу SARS CoV-2 [54].

S-білок є головною детермінантною вірулентності, визначаючи тропізм збудника до пневмоцитів II типу, клітин слизової оболонки кишечника, епітеліальних клітин дистальних каналців нирок та клітин ендотелію [19, 56]. Саме домен S1 цього білка відповідає за зв'язування з рецептором ACE2 на поверхні клітини-мішені, тоді як домен S2 має вирішальне значення при проникненні вірусу всередину клітини завдяки ко-рецептору, роль якого виконує трансмембранна серинова протеаза (TMPRSS2), яка, в свою чергу сприяє злиттю вірусної мембрани з мембраною клітини-мішені та потраплянню вірусу безпосередньо у цитоплазму [19, 48, 56]. Домен S1 зв'язується з ACE2 на поверхні клітини мішені через рецептор-зв'язуючий домен, який кодується найбільш варіабельною часткою геному вірусу. Рецептор-зв'язуючий домен S-білка SARS-CoV-2 більш компактний за структурою, ніж у SARS-CoV та здатний зв'язуватися із ACE2 в чотири рази ефективніше за SARS-CoV [57]. Ця особливість SARS-CoV-2 виникла за рахунок мутації, внаслідок якої ці віруси відрізняються один від одного п'ятью з шести амінокислот, які мають вирішальне значення для зв'язування вірусу із ACE2 [58]. Цей факт пояснює більш високу афінність зв'язування S-білка SARS-CoV-2 з ACE2 [52]. Незважаючи на те, що рецептор-зв'язуючий домен SARS-CoV-2 більш ефективний та менш уразливий дією специфічних антитіл. Цей парадокс на сьогодні має певне пояснення, а саме за допомогою криоелектронної мікроскопії встановили два стани рецептор-зв'язуючого



домену SARS-CoV-2: прихований, який важко нейтралізується специфічними антитілами, та оголений, який легко нейтралізується під дією специфічних антитіл [59]. Тому переважання прихованого стану рецептор-зв'язуючого домену SARS-CoV-2 може певною мірою пояснити неефективність імунної відповіді та тривалий період одужання при COVID-19 [60].

Важливим фактором, що визначає етіопатогенез COVID-19, є активація протеази у клітинах-мішенях хазяїна, оскільки потрапляння вірусу всередину клітини суворо регулюється експресією та активацією протеаз. Присутність сайту протеолітичного розщеплення S-білку обумовлює можливість злиття мембран, тобто є визначальним у клітинному тропізмі та патогенезі COVID-19 [61]. Особливістю механізму проникнення SARS-CoV-2 в клітину-мішень є наявність фурин-подібного сайту розщеплення, що також є одним з пояснень більш високої вірулентності збудника [61]. Зазначений сайт розщеплення фурином є консервативним у всіх виділених віріонів SARS-CoV-2, а його блокування знижує ефективність проникнення вірусу в клітину-мішень [57, 59]. TMPRSS2 та лізосомальні катепсини у поєднанні з фурином мають кумулятивний ефект щодо активації проникнення SARS-CoV-2 в клітини-мішені. Попередня активація фурину в клітинах-мішенях дозволяє SARS-CoV-2 бути менш залежним від протеаз та дозволяє вірусу проникати у клітини з відносно низькою експресією TMPRSS2 [59, 62].

Вже протягом перших місяців пандемії COVID-19 було з'ясовано, що близько 80 % людей мають легкі прояви захворювання або навіть безсимптомний перебіг, тоді як інші потребують стаціонарного лікування за рахунок появи дихальної недостатності та необхідності проведення кисневої підтримки. Такі розбіжності у ступені виразності клінічно маніфестації пояснюють як факторами вірусу, так і особливостями імунної відповіді кожного пацієнта [60]. До вірусних факторів відносять тип вірусу, вірусне навантаження та його мутації, а до імунних факторів хазяїна стать, вік, коморбідну патологію, генетичні фактори, що в сукупності буде визначати тяжкість перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) та її наслідки [63].



На початку пандемії було доведено, що найбільш поширеним був підтип L ($\approx 70\%$) SARS-CoV-2, ніж підтип S ($\approx 30\%$), який мав більшу спорідненість з коронавірусами тварин [64]. Під час пандемії з'явилися нові варіанти SARS-CoV-2 внаслідок мутацій. Проте на особливу увагу експертів ВООЗ заслуговують ті мутації вірусу, що призводять до підвищеної передачі збудника та нижчої нейтралізуючої здатності антитіл, тобто викликають занепокоєння. Під час пандемії стало відомо про п'ять варіантів SARS-CoV-2, які викликали занепокоєння [65-69]:

- Альфа: В.1.1.7, з'явився у Сполученому Королівстві у вересні 2020 року, була доведена його підвищена передача та вірулентність.
- Бета: В.1.351, з'явився в Південній Африці в травні 2020 року, було доведено збільшення трансмісії, зміни антигенності та не виключалася його здатність знижувати ефективність поствакцинальних антитіл.
- Гамма: Р.1, з'явився в Бразилії в листопаді 2020 року, було доведено підвищення інтенсивності передачі та вірулентності, обговорювався можливий вплив на ефективність поствакцинальних антитіл.
- Дельта: В.1.617.2, з'явився в Індії в жовтні 2020 року з доказами збільшення передачі та змінами антигенності, що призвело до певних змін в клінічному перебігу COVID-19 та зменшення ефективності поствакцинальних антитіл.
- Омикрон: В.1.1.529, з'явився в листопаді 2021 р. у Південно-Африканській Республіці. На сьогодні ця мутація асоціюється із більш легким перебігом хвороби та збільшенням інтенсивності передачі.

Вважається, що характер експресії ACE2 в різних тканинах може визначати тропізм, сприйнятливість, особливості клінічної симптоматики та результат хвороби [70]. Епітеліальні клітини легень експресують на мембрані як ACE2, так і TMPRSS2, що обумовлює так званий «ранній» шлях входу, який є переважаючим способом проникнення SARS-CoV-2 в респіраторну тканину [48, 51, 71]. Хоча експресія ACE2 переважно має місце в альвеолярних клітинах II типу, цей рецептор також експресується й іншими позалегеневими



клітинами респіраторного тракту, включаючи слизову ротової порожнини. Тобто, в дебюті COVID-19 у пацієнтів може виявлятися широкий спектр симптомів з боку верхніх і нижніх дихальних шляхів [72].

Інфіковані альвеоцити II типу піддаються запрограмованій загибелі як результат цитопатогенної дії збудника під час реплікації [73, 74]. Оскільки саме ці клітини є основними продуцентами сурфактанту, загибель їх призводить до колапсу альвеол, розвитку пневмонії та ГРДС у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 [73, 75]. Незважаючи на зниження вірусного навантаження у носоглотковому слизу через 10-15 днів після появи симптомів, альвеолярні ушкодження тривають, що супроводжується погіршенням стану у пацієнтів з тяжким перебігом, що свідчить про переважання імунозалежного механізму ураження легень [60]. Вірусне навантаження в носоглотковому слизу у частини хворих може значно відрізнятись від рівня вірусного навантаження в легенях, а іноді й в інших органах [60]. Розвиток тяжкого ГРДС у пацієнтів з COVID-19 може бути також пов'язаним із доступом SARS-CoV-2 до клітин центральної нервової системи, індукуючи ураження дихального центру, що може суттєво ускладнювати лікування [76]. У розвитку та прогресуванні ураження легень суттєве значення має також розвиток ендотеліїту, прогресуючий мікрovasкулярний тромбоз судин легень [77].

Серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 у 53,4 % виявлявся RNA-SARS-CoV2 в калі тривалістю від 1 до 12 діб, а у 23,3 % хворих позитивний результат при дослідженні калу зберігався навіть після негативації RNA-SARS-CoV2 в носоглотковому слизу [78]. Однак ендоскопічне дослідження не показало значущих уражень слизової оболонки стравоходу, шлунку, 12-ти палої та прямої кишки. При гістологічному дослідженні в плоскому епітелії стравоходу було встановлено наявність рідких лімфоцитарних інфільтратів, а у власній пластинці шлунку, 12-ти палої та прямої кишки були виявлені численні лімфоцитарні інфільтрати та інтерстиціальний набряк [78]. Автори зазначають, що це чітко пояснюється наявністю експресії рецептора ACE2 саме на залізистих епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту, що



підтверджується імуногістохімічно появою забарвлення вірусних включень в цитоплазмі клітин шлунку, 12-ти палої та прямої кишки у пацієнтів із позитивним результатом RNA-SARS-CoV-2 в калі [78]. До того ж, наявність ко-експресії TMPRSS2 на мембрані зрілих ентероцитів тонкого кишечника значно полегшує проникнення SARS-CoV-2 в ці клітини [79]. Вважається, що виявлення RNA-SARS-CoV-2 у калі хворих на COVID-19 є доказом прямого ураження вірусом клітин кишечника, пояснюючи розвиток діарейного синдрому в дебюті хвороби у частини пацієнтів, проте не виключається й роль ішемії слизової оболонки кишечника внаслідок ураження вірусом ендотелію судин мікроциркуляції [56].

У 36,4 % хворих на COVID-19 виникає неврологічна симптоматика із широким спектром клінічних ознак уражень з боку центральної нервової системи [80]. Про ураження центральної нервової системи вже на ранніх стадіях хвороби свідчить поява аносмії та головного болю [76]. Вірус SARS-CoV-2 може викликати ураження нервової системи завдяки як прямої дії вірусу, так і імунних механізмів [81, 82]. Висловлюється припущення, що SARS-CoV-2 може викликати дегенерацію клітин нервової системи та стати потенційним тригером виникнення в майбутньому нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Паркінсона та розсіяного склерозу [83].

У частини хворих на COVID-19, окрім домінуючих проявів ураження легень, має місце ураження серцево-судинної системи, при цьому за наявності коморбідної серцево-судинної патології значно підвищується ризик смертності [72]. На початку вивчення COVID-19 було висунуте припущення, що ураження серця може бути пов'язаним із високою експресією ACE2 в кардіоміоцитах [84]. Проте незважаючи на експресію ACE2 клітинами серця, ураження міокарду при COVID-19 вважають вторинним по відношенню до системних проявів, а не результатом прямої вірусної дії [85], оскільки клітини серця експресують ACE2, однак не здатні до експресії TMPRSS2 [85]. Саме поєднання «цитокінового шторму» з респіраторною дисфункцією та гіпоксемією призводить до ураження клітин міокарду [72]. При цьому



ураження міокарду, що може клінічно проявитися появою аритмії або гострого коронарного синдрому, чітко пов'язано із тяжким перебігом COVID-19 та погіршенням прогнозу [3, 24, 72]. Так, 80 % пацієнтів з підвищеним рівнем в крові тропонину I вище 28 пг/мл потребували лікування в ВАІТ, а відсоток летального результату при підвищенні рівня тропонину I збільшувався до 37,5%, а за умов поєднання коморбідної серцево-судинної патології з підвищенням рівня тропонину I летальність збільшувалася до 69,4 % [24].

Незважаючи на те, що респіраторна система є основною мішенню при COVID-19, особливу увагу привертає гостре ураження нирок, що також може мати суттєвий вплив на прогноз захворювання. На сьогодні накопичуються дані щодо морфологічних змін, які виникають в нирках у хворих з критичним перебігом цієї інфекції. Були проаналізовані патологічні зміни в тканині нирок 26 померлих внаслідок прогресування дихальної недостатності та синдрому поліорганної недостатності при COVID-19 [86]. У 34,6 % пацієнтів прижиттєво були виявлені лабораторні ознаки ураження нирок у вигляді підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та/або протеїнурії, яка виникла вперше [86]. Електронно-мікроскопічне дослідження продемонструвало скупчення коронавірусоподібних частинок в канальцевом епітелії і подоцитах. Тобто основними мішенями для SARS-CoV-2 були тубулярні і гломерулярні вісцеральні епітеліальні клітини нирок [86].

По мірі вивчення основних клінічних проявів цієї хвороби стало очевидним, що типовим для її ускладненого перебігу є унікальна схильність до тромбоутворення без подальшого розвитку процесів генералізованого фібринолізу [87, 88]. Літературні дані демонструють значні розбіжності в частоті діагностики тромботичних ускладнень у хворих на COVID-19 навіть при урахуванні тяжкості перебігу. Так, серед хворих на COVID-19 легкого та середнього ступеню тяжкості венозні тромботичні події реєструються з частотою від 0,09 % до 8 %. Серед хворих на COVID-19, які лікуються у ВАІТ частота тромботичних подій зростає, проте частота їх діагностики коливається від 24 % до 85 % [89-91] навіть, незважаючи на антикоагулянтну терапію [92].



Якщо за даними більшості дослідників в спектрі тромботичних ускладнень COVID-19 є домінуючими тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) та тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок [93, 94], то статистичні дані щодо частоти розвитку ішемічних інсультів та артеріальних тромбозів різняться в межах від 0,9 % до 5,6 % [95, 96]. При вивченні патогенетичних механізмів розвитку тромбозів при COVID-19 звертається увага дослідників на аномальність змін в системі гемостазу при прогресуванні цієї хвороби. Зміни в системі гемостазу характеризуються високими рівнями D-димеру, фібриногену та продуктів розпаду фібрину, більш тривалим протромбіновим часом та активованим частковим тромбoplastиновим часом, розвитком тромбоцитозу або тромбоцитопенії [96-98].

У квітні 2020 року Міжнародне товариство з тромбозу та гемостазу опублікувало проміжні рекомендації щодо діагностики та лікування COVID-19-асоційованої коагулопатії [99]. В цьому документі особлива увага була звернута на тісний зв'язок між рівнем D-димеру $>2,0$ мкг/мл та лікарняною смертністю [99]. Дійсно, згідно літературних джерел, високі значення фібриногену та D-димеру мають прямий зв'язок зі значним ризиком розвитку системного тромбоутворення та смерті [100-102]. При цьому предиктори розвитку венозних тромботичних ускладнень досі залишаються недостатньо визначеними. Лише в поодиноких роботах звертається увага на те, що лише у разі поєднаного зростання С-реактивного протеїну (CRP), як маркеру системного запалення, та D-димеру, як продукту деградації фібрину, має місце суттєве зростання ризиків розвитку венозних тромбозів [103].

Таким чином, на сьогодні триває вивчення етіопатогенетичних та клінічних закономірностей прогресування COVID-19. З урахуванням тропізму вірусу не лише до альвеоцитів, а й ряду інших клітин, зокрема ендотелію судин, для клінічно значущих форм COVID-19 притаманним є ризик поліорганності уражень та формування тромботичних ускладнень, зокрема й фатальних. Тому залишається відкритим питання пошуку інформативних



предикторів несприятливого результату COVID-19 у хворих при появі кисневої залежності.

1.2 Коморбідні стани як фактори ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19)

З моменту розвитку глобальної пандемії COVID-19 стало зрозумілим, що фактори ризику критичного перебігу цієї хвороби багатовекторні та представлені різними соціально-демографічними чинниками та численною коморбідну патологію. Вже з перших тижнів пандемії з'ясувалося, що зі зростанням вікової категорії хворих зростає не лише частота різних ускладнень, а й частота летального наслідку хвороби. Вік за 50 років тісно корелював з необхідністю проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) внаслідок розвитку тяжкої гострої дихальної недостатності та зростанням 28-денної смертності [8]. До ВАІТ, в основному, були госпіталізовані пацієнти літнього віку з супутніми захворюваннями [5, 104], а рівень летальності серед них сягав від 49 % до 67 % [4, 5, 105]. З'ясувалося, що серед хворих на COVID-19 вік за 70 років був незалежним від супутньої патології фактором ризику летальності [9] із найвищим її рівнем у пацієнтів старше 85 років [2, 4]. Навпаки, серед хворих у віці від 20 до 54 років смертність становила менше 1%, а у пацієнтів віком до 19 років, летальні випадки майже не реєструвалися [105, 106].

На сьогодні чітко усвідомлено, що наявність коморбідних станів має негативний вплив на перебіг COVID-19 та її наслідки. Ретроспективний аналіз перебігу COVID-19 показав, що хворі, які були госпіталізовані до ВАІТ, у 2-3 рази частіше мали супутню артеріальну гіпертензію, серцево-судинні, церебросудинні захворювання та цукровий діабет, порівняно з пацієнтами середнього ступеню тяжкості [107, 108]. Різні порушення серцевого ритму реєструвалися у 44 % пацієнтів ВАІТ [107]. Зі стрімко зростаючим ризиком смерті та рівнем летальності внаслідок COVID-19 тісно корелювали рак,



хронічна хвороба нирок, тяжкі хронічні захворювання печінки, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет та ожиріння [9, 109]. Згідно даних Китайського центру контролю та профілактики захворювань, серед пацієнтів з вже існуючими захворюваннями серця летальність сягала 10 %. Діабет виявився другим фактором за ризиком смертності, за наявності якого летальність від COVID-19 сягала майже 7 %, а за наявності артеріальної гіпертензії - близько 6 %. При цьому, ризик несприятливого розвитку COVID-19 був суттєво вищим у пацієнтів, які мали два та більше коморбідних стани. Поєднання таких коморбідних факторів як артеріальна гіпертензія та діабет у пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, сприяло розвитку ГРДС [10]. Летальність серед пацієнтів, які на момент розвитку COVID-19 мали два коморбідних стани, становила 15,4 %, порівняно з летальністю 5,6 % пацієнтів із одним супутнім захворюванням або відсутністю жодного. Зі звітів Італійського Національного інституту охорони здоров'я відомо, що у пацієнтів без супутньої патології рівень смертності становив 0,8 % та стрімко зростав до 48,5 % у разі поєднання трьох або більше коморбідних станів [105].

Але, водночас надходили і дослідження, при проведенні яких не було виявлено зв'язку між тією чи іншою супутньою патологією та тяжкістю перебігу COVID-19. Так, ретроспективне дослідження, яке включало аналіз 144279 випадків COVID-19 у Сполученому Королівстві, не виявило різниці у процентному співвідношенні летального наслідку, який виникав у пацієнтів з супутньою ішемічною хворобою серця –11,4 % та без неї – 12 % [110]. А спостереження за ветеранами США, що були інфіковані вірусом SARS-CoV-2 та потребували стаціонарного лікування показало, що ожиріння, чорна раса, латиноамериканська етнічна приналежність, хронічна обструктивна хвороба легень, гіпертонія та куріння не були пов'язані зі зростанням смертності серед них внаслідок такого інфікування [111]. В інших дослідженнях було показано, що артеріальна гіпертензія сприяє зростанню ускладнень та рівню смертності внаслідок COVID-19 лише у разі її поєднання з іншими коморбідними факторами, такими як діабет, вік та чоловіча стать [112].



А тому, під час пандемії COVID-19, з метою вивчення інтегральної ролі супутніх захворювань та демографічних показників у формуванні перебігу COVID-19 науковці почали використовувати індекс коморбідності Чарлсона (CCI) [113-118]. З моменту введення в клінічну практику CCI виявився надійним та простим у використанні методом оцінки ролі супутньої патології та створеного нею спільного ризику несприятливого перебігу захворювання та смерті [119-123]. Цей індекс об'єднує в собі вік пацієнтів, 19 різних хронічних неінфекційних захворювань та інфікування вірусом імунодефіциту людини. При використанні CCI кожному із коморбідних станів надають ваговий коефіцієнт від одного до шести, а вік пацієнтів оцінюється в 1 бал за кожне десятиліття старше 50 років, але не більше, ніж 4 бали. Визначення впливу коморбідності проводиться шляхом підсумовування зазначених станів, які виявлені у хворого [119]. При вивченні впливу сукупної коморбідної патології на перебіг COVID-19 з'ясувалося, що прогресивне зростання CCI на один бал супроводжується зростанням ризику смертності на 16 % [124], а CCI ≥ 3 корелює як зі зростанням рівня ускладнень, так і смертності внаслідок COVID-19 [111, 123, 124].

Ожиріння та пов'язані з ним кардіометаболічні порушення є другим за поширеністю коморбідним захворюванням, яке було виявлено у критично хворих на COVID-19 та яке не входить до критеріїв CCI [125-127]. Порушення обміну ліпідів, яке виникає у пацієнтів з ожирінням, характеризується накопиченням абдомінального надлишкового жиру та супроводжується розвитком інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії. У людей із ожирінням відкладення жиру в середостінні та черевній порожнині змінює механічні взаємодії легень і грудної стінки, обмежуючи їхній рух та створюючи нову біомеханічну модель зовнішнього дихання [128]. Встановлено, що ризик смерті, пов'язаної з COVID-19, пропорційно зростає на одиницю збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та є найвищим у людей 40–59 років [127]. Значення ІМТ понад > 30 кг/м², вважається одним із найважливіших незалежних факторів ризику тяжкої форми COVID-19 [129]. У



США пацієнти віком до 60 років з ІМТ від 30 до 35 кг/м² і > 35 кг/м² мали в 1,8 і 3,6 рази відповідно мали більше шансів потрапити до ВАІТ, порівняно з хворими з ІМТ < 30 кг/м² [130, 131]. Проведені дослідження переконливо демонструють суттєве зростання ризику застосування інвазивної ШВЛ пацієнтам з ІМТ >35 кг/м², навіть, після поправки на інші основні захворювання, такі як діабет і гіпертонія [132, 133].

Певна кількість досліджень була присвячена і визначенню ролі гендерних відмінностей в перебігу COVID-19. Було зроблено загальноновизнаний висновок, що чоловіча стать також є фактором ризику критичного перебігу цієї хвороби. Розвиток COVID-19 у чоловіків носив більш тяжкий перебіг та асоціювався з майже втричі зростаючими ризиками госпіталізації до ВАІТ та значно вищою летальністю [110, 134, 135]. Летальність у чоловіків була майже вдвічі вищою, ніж у жінок [110]. Патогенетичні пояснення залишаються до кінця не з'ясованими. Одна із точок зору, яка пояснює більш сприятливий розвиток COVID-19 у жінок базується на статевих відмінностях рівнів естрогену, який на відміну від андрогенів має імуностимулюючу дію та протективний вплив на процеси старіння [136].

Але, основну увагу в патогенезі критичного перебігу COVID-19 на сьогодні, приділяють розвитку неконтрольованої та надмірної імунної відповіді, яка призводить до ГРДС та поліорганної недостатності [137]. Вважається, що потрапляючи до організму людини вірус SARS-CoV-2 заражає клітини господаря які мають високу експресію рецепторів ACE2 та починає розмножуватися в них [138]. Цей фермент рецептор представлений на ендотеліальних клітинах, епітеліальних клітинах легень - альвеолоцитах 2 типу, епітелії ниркових каналців, клітинах Лейдіга в сім'яниках та шлунково-кишковому тракті [137]. Виходячи із сучасної моделі патогенезу COVID-19 висловлюється думка про те, що на сприйнятливість та перебіг можуть впливати як зміни в експресії рецепторів ACE2, так і зміни безпосередньої активності цього ферменту та пов'язаної з ним ренін-ангіотензинової системи. Розвиток цих змін може виникати внаслідок фізіологічних процесів



пов'язаних з віком, несприятливих факторів повсякденного життя, хронічних захворювань, або ж бути статево упередженим [137, 139-142].

Зростання рівню експресії ACE2 можливе в різних органах при розвитку певних патологічних станів. Так, наприклад, у пацієнтів з цукровим діабетом та ожирінням підвищений рівень інсуліну, та гіперглікемія створюють умови до зростаючої експресії ACE2 у жировій тканині. Водночас, в адипоцитах зростає і рівень TMPRSS2, завдяки якій SARS-CoV-2 має можливість вільно проникати до клітин [143]. Значна загальна маса жирової тканини експресує високі рівні рецепторів ACE2, кількість яких значно перевищує їхні значення у легенях. У людей літнього віку та у чоловіків експресія ACE2 стрімко зростає на поверхні альвеолоцитів 2 типу, особливо під впливом активного тютюнопаління, перевищуючи таку у молодих людей, дітей та жінок [139-142, 144]. Така надмірна експресія ACE2 у людей літнього віку, чоловіків та осіб з ожирінням сприяє агресивному вірусному навантаженню вже на етапі інфікування SARS-CoV-2 [128, 142-144].

З іншого боку, у людей похилого віку та у людей з хронічними захворюваннями, такими як ожиріння, цукровий діабет, хронічні захворювання нирок та печінки має місце морфологічна та функціональна дезорганізація імунної системи [4, 8, 9, 109, 128, 145]. Інволюція тимусу супроводжується накопиченням старіючих CD4⁺, CD8⁺ та В-лімфоцитів [146]. Алостатичне навантаження супроводжується порушенням здатності усіх клітин організму до регенерації та придбанням клітинами прозапального секреторного фенотипу. Цей фенотип характеризується надмірним синтезом прозапальних цитокінів, хемокінів, факторів окисного стресу та білків гострої фази. У разі розвитку COVID-19 неспецифічна імунна відповідь на вірусне навантаження проявляє себе надходженням до легень імунних клітин, особливо макрофагів і моноцитів. Вірус здатний ефективно надходити до моноцитів та посилювати в них експресію ACE2. Було з'ясовано, що цей процес має дозозалежний від рівню глюкози ефект при якому зростання рівню глюкози супроводжується зростанням вірусного навантаження та



підвищенням експресії ACE2 та інтерлейкіну-1 β в SARS-CoV-2-інфікованих моноцитах. Водночас відбувається посилене виділення інфікованими моноцитами низькі інших прозапальних цитокінів. В сукупності, все це призводить до неспроможності формування ефективного контрольованого противірусного імунітету, дисрегуляції імунної відповіді та розвитку «цитокінового шторму» [145, 147-151].

Залишаються до кінця не з'ясованими патогенетичні механізми, які сприяють критичному перебігу COVID-19 у пацієнтів з хронічними серцево-судинними захворюваннями. Незважаючи на експресію ACE2 клітинами серця, прямої цитопатичної дії вірусу на міокард виявлено не було [85]. Висловлюється думка, що погіршення стану цих пацієнтів після інфікування SARS-CoV-2 відбувається внаслідок посилення вже існуючого дисбалансу ренін-ангіотензинової системи [137].

Таким чином, на сьогодні в літературі немає однозначної думки щодо значущості ролі певної супутньої патології в перебігу COVID-19, що можна пояснити наявністю у більшості пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби поєднання декількох коморбідних станів. Тому продовжується пошук способів оцінки ступеня ризику несприятливого результату COVID-19 у пацієнтів із коморбідною патологією, зокрема й при застосуванні різних індексів коморбідності.

1.3 Сучасні уявлення про імунопатогенетичні механізми COVID-19 у взаємозв'язку із клінічними проявами

На сьогодні значні розбіжності у ступені виразності клінічного перебігу COVID-19 від легкого та майже безсимптомного до важкого та критичного, що вимагає тривалої кисневої підтримки, пов'язують не лише із особливостями збудника, а й головним чином із особливостями імунної відповіді на реплікацію SARS-CoV-2 у кожного пацієнта. Припускається, що



різні рівні смертності хворих внаслідок COVID-19 пов'язані саме із різною реакцією імунної системи на цю інфекцію [152].

COVID-19 має чітку тенденцію до тривалого інкубаційного періоду до 14 днів, що на сьогодні пояснюють здатністю вірусу вислизати з-під імунного визначення на ранніх стадіях інфекції [153]. При інфікуванні SARS-CoV-2 зв'язується із ACE2 на епітеліальних клітинах носа та починає реплікацію, в цей час незважаючи на низьке вірусне навантаження вірус за 72 години до початку клінічної симптоматики вже можна виявити в мазках з носу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [154, 155]. В подальшому вірус реплікується та мігрує в нижні дихальні шляхи, запускаючи більш стійку вроджену імунну відповідь. В цей час з'являються клінічні ознаки COVID-19 та виявляється підвищення ранніх маркерів вродженого імунітету, зокрема хемокінів [154]. Макрофаги CD68⁺ та CD169⁺ експресують на своїй мембрані ACE2, тому можуть діяти як клітини-носії вірусу та можуть сприяти розповсюдженню SARS-CoV-2 у хворих на COVID-19, провокуючи розвиток гіперімунного запалення [156]. Хемокіни розглядають як одні з ранніх інформативних біохімічних маркерів прогнозування перебігу інших інфекційних захворювань [157]. При вірусних інфекціях значно підвищується експресія хемокіну інтерферон- γ індукованого протеїну 10 в альвеолярних клітинах 2 типу у відповідь на вірусне ураження легень, зокрема вірусом грипу [158], SARS-CoV [159] та SARS-CoV-2 [75].

У хворих на COVID-19 формування тяжких та критичних форм відбувається за рахунок розвитку так званого «цитокінового шторму» - неконтрольованої системної запальної реакції, що призводить до розвитку та прогресування ГРДС, поліорганної недостатності та летального результату хвороби [160]. У хворих з тяжким перебігом COVID-19 в сироватці крові значно підвищені рівні прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6, інтерферон- γ індукованого протеїну 10, туморнекротизуючого фактору- α та інших. Відомо, що при інфекційних хворобах вірусного генезу клітинна ланка імунітету відіграє провідну роль у перебігу захворювання. Продукція певного



набору цитокінів антигенпрезентуючими клітинами спрямовує формування імунних реакцій у бік Т-клітинної відповіді. В ряді досліджень [153, 161, 162] було доведено взаємозв'язок змін показників клітинної імунної відповіді із тяжкістю перебігу хвороби. Було продемонстровано, що підвищення кількості CD8⁺ Т-лімфоцитів в ранній термін хвороби корелювало із тяжкістю перебігу [153], при цьому CD8⁺ Т-лімфоцити містили велику кількість цитотоксичних гранул та були гіперактивовані, про що свідчила експресія на їх мембрані HLA-DR і CD38⁺, підтверджуючи, що ці клітини можуть спричинити серйозне імунне пошкодження тканин. Лабораторним підтвердженням тяжкого пошкодження легень внаслідок імунного запалення є більш значне зниження кількості CD8⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів в периферичній крові хворих на COVID-19, які потребували лікування в умовах ВАІТ, порівняно із пацієнтами, які не потребували відповідного лікування, а також значне зниження рівня зазначених показників асоціювалося із ризиком летального результату [162]. У хворих з тяжким перебігом COVID-19 більш низькі рівні Т-лімфоцитів CD4⁺ та CD8⁺ в крові поєднувалися із більш високим вмістом ІЛ-6 та інтерлейкіну-10 [161, 162]. Зазначені імунні зміни пояснюють певні зміни в загальному аналізі крові хворих з маніфестними клінічними формами COVID-19, які мають прогностичне значення, а саме, виразність нейтрофіліозу та лімфопенії, що корелює з тяжкістю захворювання та ризиком летального результату [153].

Останнім часом з'являється все більше повідомлень про більш серйозну клінічну симптоматику та значно вищу смертність внаслідок COVID-19 у пацієнтів чоловічої статі [163, 164]. Ці особливості COVID-19 на сьогодні вивчаються, однак вже звернута увага рядом дослідників на певні гендерні відмінності динаміки вірусного навантаження та імунологічних змін. В дослідженнях [165, 166] продемонстровано більш тривале виділення RNA SARS-CoV-2 у пацієнтів чоловічої статі. Проте найбільшу увагу привертають дослідження, які демонструють певні гендерні відмінності імунної відповіді на SARS-CoV-2. В дослідженні [167] продемонстровано, що у пацієток жіночої статі прогресування COVID-19 корелює з більш високими рівнями



цитокінів вродженого імунітету, зокрема інтерлейкіном-8 та інтерлейкіном-18, а при аналізі із поправкою на вік корелюють також вміст $CD8^+$ Т-лімфоцитів та вміст інтерферону- γ . У пацієнтів чоловічої статі з прогресуючим перебігом COVID-19 корелює не лише вік та ІМТ, а й низька активність $CD8^+$ Т-лімфоцитів та низький рівень інтерферону- γ [167].

При вивченні імунопатогенезу COVID-19 особливу увагу привертає надмірна продукція деяких цитокінів, зокрема ІЛ-6 [156]. ІЛ-6 за хімічною будовою є глікопротеїном, який може проявляти як прозапальні, так і протизапальні властивості. ІЛ-6 здатні продукувати стромальні, майже всі імунні клітини, ендотеліальні клітини, фібробласти тощо. ІЛ-6 відіграє вирішальну роль у диференціюванні В-клітин і продукції антитіл. Імуномодуюча роль ІЛ-6 пов'язана з розвитком прозапальної $CD4^+$ Т-клітинної відповіді, стимуляцією цитотоксичної активності Т-лімфоцитів, регуляцією Т-хелперів 17 типу і регуляторним балансом Т-клітин [29, 168]. Відомо, що ІЛ-6 здатний впливати впливає на імунні та неімунні клітини через гормоноподібну дію. Крім того, ІЛ-6 відіграє важливу регуляторну роль у гомеостазі, зокрема у відповіді гострої фази та гемопоезі [169]. В дослідженнях, присвячених вивченню імунопатогенезу COVID-19, доведений взаємозв'язок підвищеного рівня ІЛ-6 з синдромом вивільнення цитокінів, тобто визначення рівня ІЛ-6 у сироватці крові може певною мірою передбачити прогресування COVID-19 [26, 27] та розвиток ускладнень [26], а поступове зменшення рівня цього цитокіну спостерігається у хворих на COVID-19, що одужають [170].

ІЛ-6 здатний передавати сигнали міжклітинних взаємодій головним чином через цис- і транс-сигнальні шляхи, які відрізняються в клітинному розподілі [171]. ІЛ-6 спочатку зв'язується зі своїм розчинним рецептором (sIL-6R), а потім комплекс ІЛ-6/sIL-6R зв'язується з трансдукуючим сигналом мембранним білком gp130, щоб ініціювати внутрішньоклітинну передачу сигналів. Якщо gp130 експресується більшістю клітин організму, то експресія



sIL-6R обмежена моноцитами-макрофагами, специфічними лімфоцитами та гепатоцитами [172].

Після зв'язування IL-6 з його рецептором комплекс взаємодіє з gp130, що призводить до активації шляху янус-кінази/перетворювача сигналу та активатора транскрипції. Оскільки різні ефекторні клітини мають високу експресію gp130, то це певною мірою пояснює здатність IL-6 викликати гіперактивацією імунної системи. Цис-активація IL-6 спричиняє кілька впливів на імунні системи з точки зору набутих (В- і Т-клітини) і вроджених (макрофаги, нейтрофіли та природні клітини-кілери) систем, спричиняючи синдром вивільнення цитокінів [173]. Наслідки активації шляху янус-кінази/перетворювача сигналу призводять до системного «цитокінового шторму» і вивільнення різних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-8, IL-6, судинного ендотеліального фактору росту, моноцитарного хемотактичного білку 1 (MCP-1) та інших, що призводить до розвитку дихальної та поліорганної недостатності [174].

«Цитокіновий шторм» характеризується підвищенням рівня багатьох прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну-1, IL-6, інтерлейкіну-7, туморнекротизуючого фактору- α , інтерферону- γ , IL-2 тощо [17, 20, 28, 175]. Вважається, що IL-2, використовуючи сигнальний шлях IL-2R-JAK-STAT5, індукує диференціювання CD4⁺ Т-лімфоцитів, CD8⁺ Т-лімфоцитів та нормальних кіллерів [176]. Це пояснює виявлення високого рівня IL-2 та розчинних рецепторів до нього при тяжкому перебігу COVID-19 [30]. Однак роль IL-2 в імунопатогенезі COVID-19 поки залишається недостатньо з'ясованою. Існують також дослідження, які демонструють навпаки, зниження вмісту IL-2 при тяжкому перебігу COVID-19 [177].

Значно менше робіт присвячено з'ясуванню ролі протизапальних цитокінів в імунопатогенезі COVID-19. Проте в дослідженні [24] було звернута увага на те, що SARS-CoV-2-інфекція ініціювала значно більш виражену секрецію цитокінів Т-хелперів 2 типу, зокрема IL-4 та інтерлейкіну-10, на відміну від SARS-CoV-інфекції, при якій не спостерігалось значного



підвищення рівня зазначених цитокінів [178]. Вважається, що антигени SARS-CoV-2 сприяють вивільненню інтерферонів I і III типів, інтерлейкіну-1 β , IL-4, IL-6 і інтерферону- γ [179]. При оцінці цитокінового профілю у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 було виявлено низькі концентрації інтерферонів I типу та підвищені рівні туморнекротизуючого фактору- α , інтерферону- γ , інтерлейкіну-1 β , IL-4, IL-6, інтерлейкіну-7 та хемокинів [180].

Залишається відкритим питання щодо стійкості імунологічної пам'яті після перенесеної інфекції COVID-19, яка б могла захистити від повторного зараження. Не з'ясованими є питання термін збереження постінфекційних протективних антитіл проти SARS-CoV-2 та у якому титрі ці антитіла здатні захистити від повторного зараження. Було висловлено припущення, що незважаючи на швидке зникнення постінфекційних антитіл після легкого перебігу COVID-19, В- і Т-клітини пам'яті можуть зберігатися [181]. Доказом цього припущення стали результати дослідження [182], в якому доведено, що у людей, які одужали, специфічні антитіла IgG проти SARS-CoV-2, а також вірус-специфічні В- і Т-клітини пам'яті не лише зберігалися, а й у частини реконвалесцентів збільшувалися протягом трьох місяців від появи симптомів. Більш того, лімфоцити пам'яті, специфічні для SARS-CoV-2, проявляли характеристики, які пов'язані із потужним противірусним імунітетом, а саме Т-клітини пам'яті секретували інтерферон- γ та відбувалася їх проліферація при повторному контакті з антигеном, в той час як В-клітини пам'яті експресували антитіла, які були здатні нейтралізувати вірус [182].

Таким чином, на сьогодні розбіжності в клінічному перебігу та наслідках коронавірусної хвороби (COVID-19) пояснюють не стільки особливостями збудника, скільки особливостями формування імунних реакцій. При розвитку «цитокінового шторму» має місце формування тяжкого та критичного перебігу хвороби, проте роль кожного з цитокінів в формуванні гиперзапальної реакції є недостатньо з'ясованою. Залишається відкритим питання щодо з'ясування діагностичного значення цитокінів в оцінці перебігу та прогнозу наслідків COVID-19.



1.4 Сучасні обґрунтування підходів до лікування COVID-19

Передбачається, що в умовах пандемії COVID-19 перепрофілювання ліків як методу розробки лікарських засобів для лікування хворих із цією інфекцією може дозволити суттєво скоротити період часу та мінімізувати витрати, порівняно із створенням та дослідженнями ліків *de novo* [33]. Тому одразу ж у якості противірусних ліків проти SARS-CoV-2 було застосовано декілька існуючих на той час препаратів, таких як гідроксіхлорохін, лопінавір/ритонавір, ремдесивір, фавіпіравір та інші. Однак незважаючи на ці зусилля, й на сьогодні не існує успішних противірусних препаратів для лікування хворих на COVID-19. Незважаючи на те, що зазначені препарати контролювали інфекцію SARS-CoV-2 *in vitro*, результати застосування їх в клінічній практиці виявилися неоднозначними [183, 184].

При лікуванні госпіталізованих пацієнтів з противірусною метою рекомендовано застосовувати ремдесивір (GS-5734), який є нуклеотидним аналогом із противірусною активністю, який розроблявся для лікування хворих з лихоманкою Ебола [185]. *In vitro* на культурі клітин доведено пригнічення реплікації SARS-CoV-2 ремдесивіром [184]. Ремдесивір відноситься до так званих проліків, в організмі він метаболізується до своєї активної форми GS-441524, саме яка є нуклеозидним аналогом, що має здатність інгібувати РНК-полімеразу вірусу. Ймовірний противірусний ефект ремдесивіру пов'язаний із зв'язуванням його з фрагментом RdRp РНК-полімерази SARS-CoV-2, що призводить до обмеження реплікації вірусу [33]. Ремдесивір є першою противірусною терапією із підтвердженою ефективністю проти SARS-CoV-2 на моделі тварин, а саме в умовах експериментального зараження SARS-CoV-2 макак-резус терапія ремдесивіром сприяла мінімізації проявів гострого захворювання та ураження легень [186]. Тому вже 1 травня 2020 року Food and Drug Administration (FDA, США) дозволила застосування ремдесивіру в країні для екстреного лікування пацієнтів на COVID-19 в умовах пандемії [187].



Результати аналізу застосування ремдесивіру в клінічній практиці мають неоднозначні висновки [15, 188, 189], що потребує продовження досліджень в цьому напрямку. За даними рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження, яке було проведено у десяти лікарнях Китаю, застосування ремдесивіру не продемонструвало статистично значущих клінічних переваг [188]. У зазначене дослідження були включені дорослі хворі із лабораторно підтвердженим діагнозом SARS-CoV-2, зі строками захворювання менше 12 діб, сатурацією кисню нижче 94 %, рентгенологічно підтвердженою пневмонією та було дозволено використання кортикостероїдів. Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні був час до настання клінічного поліпшення до 28 доби від моменту включення в дослідження. Хоча результати дослідження не продемонстрували статистично значущих клінічних переваг при застосуванні ремдесивіру, було відзначено певне скорочення часу до клінічного покращення у пацієнтів, лікованих ремдесивіром [188].

В мета-аналізі [189], метою якого була оцінка ефективності застосування ремдесивіру в клінічній практиці за результатами чотирьох рандомізованих досліджень проаналізовано такі кінцеві точки як смертність від всіх причин, клінічне покращення або одужання, потреба в інвазивній ШВЛ та наявність серйозних побічних ефектів у госпіталізованих хворих на COVID-19. За результатами було зроблено висновок, що на цей час існує мало рандомізованих клінічних досліджень із адекватною потужністю та повною звітністю для оцінки клінічної ефективності ремдесивіру у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, тому поки неможливо прийти до остаточного висновку про ефективність цього лікарського засобу [189].

Проте результати нерандомізованого дослідження [15], головною метою якого було з'ясувати, чи скорочується час від моменту призначення ремдесивіру до моменту клінічного поліпшення протягом 28 діб спостереження, надали додаткові докази того, що застосування ремдесивіру



протягом 5 днів чітко сприяє клінічному одужанню госпіталізованих пацієнтів із більш легкими формами COVID-19 [15].

Вважається, що ключем до створення противірусних препаратів для лікування COVID-19 є розуміння механізму проникнення SARS CoV-2 в клітину-мішень. Проте блокування рецепторів ACE2 з противірусною метою викликає побоювання, оскільки застосування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи може змінити функцію і експресію ACE2 [190]. До того ж, експериментально на моделі з тваринами доведено, що блокування рецепторів ACE2 призводить до збільшення експресії ACE2 на клітинах легень [190]. Крім того, в клінічній практиці було доведено, що застосування інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту не впливає на інфікування та тяжкість перебігу COVID-19 [191]. Розуміючи, що злиття вірусного геному з мембраною клітини-хазяїна відбувається за участю TMPRSS2, на сьогодні проводяться клінічні випробування інгібітору TMPRSS2, який може блокувати проникнення вірусу, тому розглядається як можливий потенціальний варіант лікування [19, 192].

Створення нових препаратів із потенційно противірусною дією також розпочалося одразу ж моменту ідентифікації SARS-CoV-2. FDA з 9 лютого 2021 року дозволила екстрене використання комбінованого експериментального лікарського препарату, який за своїм складом є комбінацією двох моноклональних антитіл, спрямованих проти S-білку вірусу SARS-CoV-2 (бамланівімаб/етезевімаб) для лікування COVID-19 легкої та середньої тяжкості в осіб віком > 12 років з вагою не менше 40 кг із позитивним результатом тестування на SARS-CoV-2, які мають високий ризик розвитку тяжкої форми хвороби, включаючи госпіталізацію. Механізм дії бамланівімаб/етезевімабу полягає в блокуванні прикріплення вірусу до мембрани клітини, що унеможливорює потрапляння SARS-CoV-2 до клітин людини, нейтралізує дію вірусу та сприяє запобіганню прогресування COVID-19. Проте мутація, яка призвела до появи штаму B.1.617 (Дельта варіант)



сприяла підсиленню проникнення вірусу у клітини, тому терапевтичне антитіло бамланівімаб втратило здатність нейтралізувати S-білок [193].

Важливим напрямом в лікуванні хворих на COVID-19 в імунологічну фазу, коли має місце розвиток ГРДС та поява кисневої залежності, є застосування імунотропної терапії. Тому з початку пандемії постало питання щодо з'ясування доцільності застосування насамперед кортикостероїдів в лікуванні хворих з тяжким та критичним перебігом COVID-19. У Британському рандомізованому дослідженні RECOVERY було доведено, що введення дексаметазону в дозі 6 мг на добу, порівняно із плацебо, привело до зниження рівня летальності (22,9 % проти 25,7 %) [194]. Подальше клінічне дослідження щодо порівняння ефективності різних доз дексаметазону у пацієнтів з COVID-19 та тяжкою гіпоксемією показало, що збільшення дози дексаметазону до 12 мг/добу, порівняно із дозою 6 мг/добу, не приводило до статистично значущого зменшення летальності при спостереженні за пацієнтами протягом 28 діб [195]. Дослідження, які були присвячені з'ясуванню ефективності інших кортикостероїдів були припинені одразу після отримання результатів RECOVERY, оскільки кортикостероїди з цього часу стали стандартом лікування кисневозалежних хворих на COVID-19 [35, 36].

Оскільки основною патогенетичною ланкою розвитку та прогресування COVID-19 є імунозалежні механізми із дисрегуляцією цитокінів, то в лікуванні тяжких форм актуальним є застосування цитокін-таргетної терапії [39]. Такими варіантами лікування хворих з тяжким перебігом COVID-19 є застосування інгібіторів рецепторів ІЛ-6 (тоцилізумаб) або інтерлейкіну-1 β (анакінра), які використовують для лікування ревматоїдного артриту [196, 197]. У дослідженні [198] було продемонстровано, що при застосуванні високих доз інгібітору рецептору інтерлейкіну-1 β спостерігалось покращення стану хворих у 72 % випадків. Проте в клінічну практику лікування тяжких форм COVID-19 широко увійшов інгібітор рецептору ІЛ-6 (тоцилізумаб), який схвалений для лікування ревматоїдного артриту як біологічний хворобомодифікувальний препарат



[40]. Його призначення хворим на COVID-19 тривалий час залишалося поза інструкцією для медичного застосування («off-label»), незважаючи на включення тоцилізумабу до провідних міжнародних рекомендацій [41, 42]. Відповідно до існуючих міжнародних рекомендацій тоцилізумаб внесений до Протоколу надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) та затверджений Наказом МОЗ України як додаток до терапії кортикостероїдами, пацієнтів з тяжким та критичним перебігом хвороби, в яких відзначають швидку декомпенсацію дихання. На сьогодні залишається актуальним клініко-лабораторна оцінка ефективності такого імунотропного лікування, зокрема оцінка здатності тоцилізумабу відновлювати кількість Т-лімфоцитів у хворих з тяжкими формами COVID-19 шляхом блокування передачі сигналів ІЛ-6 [199].

У мета-аналізі продемонстровано, що пацієнти з тяжким та критичним перебігом SARS-CoV-2-інфекції, як правило, мають більш високі концентрації ІЛ-6 та більш високий відсоток летальності [27]. Середня концентрація ІЛ-6 у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 в 2,9 рази вище, ніж у пацієнтів із неускладненим перебігом хвороби [27]. З урахуванням цього факту застосування антагоністу рецептору ІЛ-6 (тоцилізумабу) стало теоретично обґрунтованою терапевтичною стратегією щодо зменшення наслідків «цитокінового шторму» [45]. Тоцилізумаб являє собою рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло проти рецептора ІЛ-6 (ІЛ-6R), що блокує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6. Молекулярна структура тоцилізумаба складається з двох тяжких та двох легких ланцюгів та включає 12 внутрішньоланцюгових та 4 міжланцюгових дисульфідних зв'язків, загальною молекулярною масою 149 кДа [200]. Тоцилізумаб характеризується нелінійним фармакологічним профілем та має відносно тривалий період напіввиведення близько від 5 до 12 діб [201]. Незважаючи на теоретичне обґрунтування застосування тоцилізумабу, результати застосування в клінічній практиці не є однозначними [45].



На сьогодні численні дослідження та мета-аналізи демонструють зниження смертності серед хворих на COVID-19, які отримували лікування тоцилізумабом та підтримуючу терапію [16, 45, 46]. Так, в дослідженні [16] продемонстрована значна різниця рівня летальності через 28 днів спостереження в групі хворих, які отримували тоцилізумаб та контрольної групи: 16,1 % проти 37,2 %. До того ж, за результатами багатофакторного аналізу дослідниками було доведено, що саме введення тоцилізумабу було незалежним предиктором сприятливого результату COVID-19 [16]. Така суттєва різниця мала місце незважаючи на вірогідно вищу частоту гіпертонічної хвороби та хронічної хвороби нирок, більш високий ССІ, більш високий рівень приєднання вторинної інфекції та певного збільшення терміну перебування хворих, які отримали тоцилізумаб, у стаціонарі [16].

В когортному дослідженні із включенням 3924 хворих з критичним перебігом COVID-19 продемонстровано зниження госпітальної смертності на 9,6 % у пацієнтів, які отримували лікування тоцилізумабом в перші 2 дні з моменту надходження у ВАІТ, порівняно з пацієнтами, лікування яких не включало раннє призначення тоцилізумабу [202]. За результатами системного огляду та мета-аналізу 23 досліджень за участю 6279 пацієнтів з тяжким перебігом було доведено зниження летальності та потреби переведення на ШВЛ хворих, які отримали в лікуванні тоцилізумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували стандартне лікування [203].

Проте в дослідженні [47] навпаки, продемонстровано відсутність переваг в результатах лікування тоцилізумабом госпіталізованих хворих з COVID-19. Критеріями включення в це багатоцентрове (за участю 9 університетських клініки Франції) рандомізоване дослідження були: середньотяжкий та тяжкий перебіг COVID-19, наявність підтвердженої пневмонії, киснева залежність із потребою не менш ніж 3 л/хв кисню, відсутність потреби госпіталізації у ВАІТ на момент включення в дослідження. Всі пацієнти отримували стандартне лікування, що включало антибіотики, противірусні препарати, кортикостероїди, антикоагулянти, а



лікування тоцилізумабом отримали 64 із 131 пацієнта. Якщо на 14-й день спостереження введення тоцилізумабу, ймовірно (статистично не достовірно), знижувало ризик переведення на неінвазивну або механічну ШВЛ та ризик летального результату, то різниці у частоті летального результату на 28-й день спостереження не було зафіксовано. В цей термін спостереження показник летальності склав 10,9 % в групі хворих, які отримали тоцилізумаб, та 11,9 % в групі пацієнтів, які отримували стандартне лікування [47].

На особливу увагу заслуговує застосування тоцилізумабу в лікуванні хворих на COVID-19 з тяжким перебігом, які мають коморбідні стани. Так, в дослідженні [43] продемонстровано ефективність тоцилізумабу в лікуванні хворого з тяжким перебігом COVID-19 на тлі коморбідного ревматоїдного артриту. На сьогодні вважається, що до отримання результатів міжнародних рандомізованих досліджень ефективності та безпечності тоцилізумабу у хворих з тяжким та критичним перебігом COVID-19, особливе значення має накопичення клінічного досвіду застосування антицитокінової терапії [43].

З урахуванням очевидної для ускладненого перебігу COVID-19 схильності до тромбоутворення, яка проявляє себе різними тромботичними ураженнями усіх без виключення відділів судинного русла з перших днів пандемії стало вочевидь зрозумілим доцільність застосування антикоагулянтної терапії з метою профілактики їх розвитку. Саме тому, у квітні 2020 року Міжнародне товариство з тромбозу та гемостазу опублікувало проміжні рекомендації щодо діагностики та лікування COVID-19-асоційованої коагулопатії які були створені на основі експертного консенсусу [99]. Усі провідні міжнародні наукові організації рекомендували у разі відсутності протипоказань проводити антикоагулянтну тромбопрофілактику всім госпіталізованим пацієнтам з COVID-19, а більшість з них також рекомендувало продовжувати її навіть і після виписки хворих зі стаціонару. Було зазначено, що низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами вибору для цієї категорії хворих, але оптимальна стратегія тромбопрофілактики у пацієнтів з COVID-19 все ще до кінця не з'ясована [204]



Таким чином, в лікуванні кисневозалежних хворих на COVID-19 головними напрямками є застосування імунотропної та антикоагулянтної терапії. Неоднозначність результатів різних досліджень щодо ефективності застосування тоцилізумабу у госпіталізованих пацієнтів в клінічній практиці потребують подальших досліджень задля визначення певних предикторів ефективності зазначеної імунотропної терапії.

Резюме

COVID-19, етіологічними чинниками якої є SARS-CoV-2, має широкий спектр клінічних проявів від безсимптомного до вкрай тяжкого зі значним ризиком летального результату. SARS-CoV-2 використовує для проникнення вірусу всередину клітини-мішені ACE2, з яким зв'язується поверхневий S-білок вірусу. Експресія рецепторів ACE2 має місце на мембранах клітин серця, кишечника, нирок, дихальних шляхів тощо. Вважається, що всі клітини, на яких експресія ACE2 перевищує 1 %, можуть стати мішенню для вірусу SARS CoV-2. Тому крім ураження легень при COVID-19 формуються й позалегеневі ураження. Розбіжності у ступені виразності клінічно маніфестації COVID-19 пояснюють як факторами вірусу, так і особливостями імунної відповіді кожного пацієнта. До вірусних факторів відносять вірусне навантаження та мутації вірусу, а до імунних факторів хазяїна стать, вік, коморбідну патологію, генетичні фактори, що в сукупності буде визначати тяжкість перебігу COVID-19 та її наслідки. Особливе значення при оцінці ризику несприятливого перебігу COVID-19 приділяється визначенню коморбідності. Проте дані літератури щодо цього питання мають неоднозначні висновки. Задля розуміння цього питання необхідним є комплексний підхід, що можливо лише при застосуванні індексів коморбідності, зокрема CCI, що дасть можливість об'єктивної оцінки ролі як демографічних факторів, так і коморбідних станів в оцінці ризику летального результату COVID-19.

На сьогодні значні розбіжності у ступені виразності клінічного перебігу COVID-19 пов'язують головним чином із особливостями імунної відповіді на



реплікацію SARS-CoV-2 у кожного пацієнта. Припускається, що різні рівні смертності хворих внаслідок COVID-19 пов'язані саме із різною реакцією імунної системи на цю інфекцію. У хворих на COVID-19 формування тяжких та критичних форм відбувається за рахунок розвитку так званого «цитокінового шторму» - неконтрольованої системної запальної реакції, що призводить до розвитку та прогресування ГРДС, поліорганної недостатності та летального результату хвороби. У хворих з тяжким перебігом COVID-19 в сироватці крові значно підвищені рівні прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6, інтерферону- γ індукованого протеїну 10, туморнекротизуючого фактору- α та інших. Однак роль кожного з цитокінів в формуванні гіперзапальної реакції є недостатньо з'ясованою. Залишається відкритим питання щодо діагностичного значення цитокінів в прогнозуванні наслідків COVID-19.

Передбачається, що в умовах пандемії COVID-19 перепрофілювання ліків як метод розробки лікарських засобів для лікування хворих із цією інфекцією дозволяє суттєво скоротити період часу та мінімізувати витрати, порівняно із створенням та дослідженнями ліків *de novo*. Важливим напрямом в лікуванні хворих на COVID-19 в імунологічну фазу, коли має місце розвиток ГРДС та поява кисневої залежності, є застосування імунотропної терапії. Якщо питання доцільності застосування кортикостероїдів для цієї категорії хворих було чітко вирішено завдяки рандомізованому дослідженню RECOVERY, то питання ефективного застосування додаткової імунотропної терапії інгібітором рецептору ІЛ-6 (тоцилізумаб) на сьогодні залишається відкритим. Існуючі в сучасній літературі дослідження демонструють неоднозначні результати щодо ефективності тоцилізумабу у хворих з тяжким та критичним перебігом COVID-19. Тому з'ясування клініко-імунологічних предикторів ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19 потребує подальшого вивчення.



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) та здорових осіб контрольної групи, включених в дослідження

В дослідження включено 211 кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), які проходили стаціонарне лікування на базі ВАІТ Комунального неприбуткового підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (КНП «ОІКЛ» ЗОР) (в.о. директора – Кулеш І.О.) з квітня 2020 по жовтень 2021 років. Усі хворі були обстежені та лікувались згідно Наказу МОЗ України від 28.03.2020 №722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (Стандарти медичної допомоги) та Наказу МОЗ України від 02.04.2020 №762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» та діючим на відповідний час змін, зокрема:

- Наказ МОЗ України від 09.04.2020 №827 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року №722»
- Наказ МОЗ України від 10.04.2020 №852 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» № 762».
- Наказ МОЗ України від 23.04.2020 №953 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року №722»
- Наказ МОЗ України від 24.04.2020 №961 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року № 722»
- Наказ МОЗ України від 30.04.2020 №994 «Про внесення змін до додатку 6 до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»



- Наказ МОЗ України від 12.05.2020 №1109 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 20.05.2020 №1227 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 16.06.2020 №1411 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 21.07.2020 №1653 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».
- Наказ МОЗ України від 17.09.2020 № 2116 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 17.09.2020 № 2122 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 27.10.2020 № 2438 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 09.11.2020 № 2557 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 10.12.2020 № 2869 «Про затвердження Зміни до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 11.11.2020 № 2583 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 20.11.2020 № 2693 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 31.12.2020 № 3094 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»



- Наказ МОЗ України від 07.01.2021 № 10 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 06.04.21 № 638 «Про внесення змін до протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 29.04.21 №835 «Про затвердження зміни до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 13.05.2021 № 930 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 30.05.2021 №1056 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 08.09.2021 №1907 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 20.09.2021 №1979 Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
- Наказ МОЗ України від 24.09.2021 №2057 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»

Діагноз COVID-19 було підтверджено виділенням RNA-SARS-CoV-2 в носоглотковому слизу або мокротинні методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР-дослідження проводились в вірусологічному відділі Державної установи «Запорізький обласний лабораторний центр» (завідувач відділом - Зеленухіна О.В.).

Дослідження проспективне, відкрите, когортне. Усі хворі включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою.

Критерії включення хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) в дослідження:

- хворі з ПЛР-підтвердженим діагнозом коронавірусної хвороби (COVID-19) віком від 18 до 89 років.



- наявність у хворих на COVID-19 кисневої залежності.
- наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів на коронавірусну хворобу (COVID-19) з дослідження були наступні:

- хворі на COVID-19 віком до 18 років та старше 89 років.
- відсутність у хворих на COVID-19 кисневої залежності.
- наявність тяжких соматичних захворювань у стадії декомпенсації.
- наявність у хворих на COVID-19 інфікування вірусом імунодефіциту людини.
- відсутність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

Серед обстежених кисневозалежних хворих на COVID-19 мала місце тенденція до переважання чоловіків над жінками. Так, кількість чоловіків становила 118 (55,9 %) проти 93 (44,1 %) жінок (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Розподіл дорослих кисневозалежних хворих на COVID-19 за статтю.

Вік пацієнтів, які були включені в дослідження, коливався від 28 до 89 років, а його медіана склала 66,0 [58,0; 73,0] років. При аналізі вікової структури цієї когорти хворих спостерігалось, що кожен другий пацієнт був похилого віку, а пацієнти молодого віку, серед них, були лише в поодиноких випадках. Розподіл пацієнтів по віковим групам мав наступні значення:



пацієнти молодого віку становили 4,3 %, середнього – 25,1 %, похилого – 51,6 %, старчого – 19,0 % (рис. 2.2).

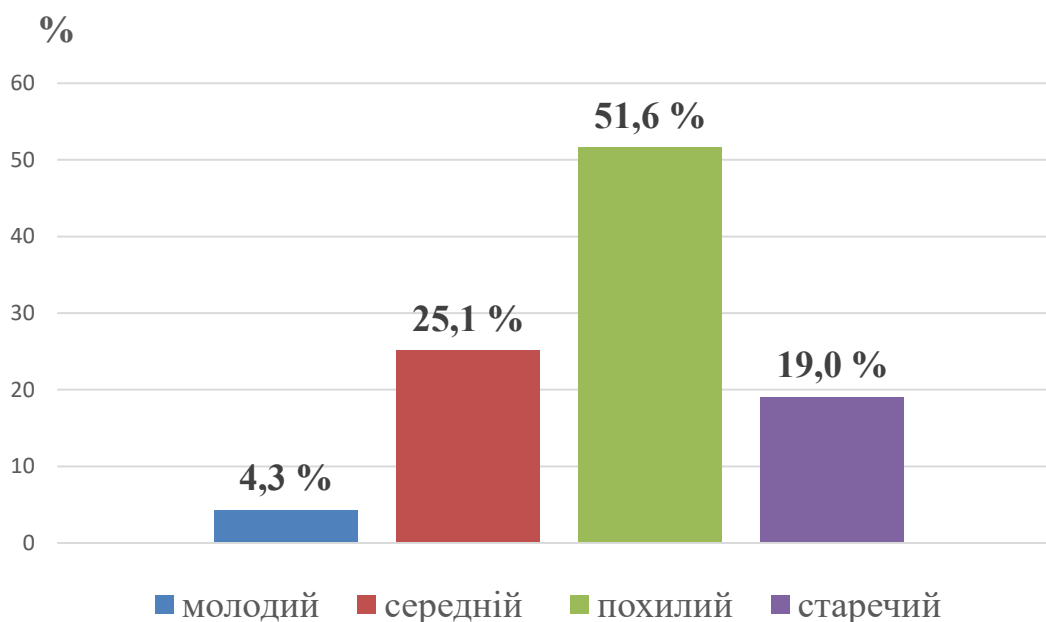


Рисунок 2.2 – Розподіл кисневозалежних дорослих хворих на COVID-19 за віком.

Кисневий стан хворих оцінювався шляхом вимірювання SatO₂ капілярної крові з використанням пульсоксиметру. На момент госпіталізації кисневозалежних хворих до ВАІТ у хворих I групи медіана показника SatO₂ на повітрі склала 84,5 [80,0; 88,0] %; у хворих II-A підгрупи - 78,0 [70,0; 82,0] %; у хворих II-B підгрупи - 78,0 [74,0; 84,0] %.

Усім кисневозалежним пацієнтам з COVID-19 було проведено оглядову рентгенографію органів грудної клітки в день надходження до стаціонару. У разі виявлення ознак пневмонії або ГРДС проводилось повторне контрольне рентгенологічне дослідження через 5 днів, або ж раніше, за умов термінових показань. Додатково, з метою оцінки ступеню тяжкості ураження легень та виявлення ускладнень, кисневозалежним хворим на COVID-19 проводилось УЗД легень з використанням УЗД-апарату експертного класу GE LOGIQ P9 (США) (УЗД легень проводилося асистентом кафедри інфекційних



хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, PhD Калашником К.В.).

Всі клінічні лабораторні дослідження у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) проводились у клінічній лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР, а саме: загальний аналіз крові та загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові: загальний білірубін, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази, визначалися показники тимолової проби, глюкози, сечовини, креатиніну, коагулограма, загальний білок, визначали рівень D-димеру, С-реактивного протеїну (CRP), прокальцитоніну (PCT), а також за показаннями визначали тропонін I.

За умов наявності змін в печінкових пробах кисневозалежні хворі на COVID-19 були додатково обстежені на маркери вірусних гепатитів методом імуноферментного аналізу (HBsAg, anti-HCV, IgM anti-HAV), дослідження проведені в лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР.

Всі пацієнти були обстежені на антитіла до вірусу імунодефіциту людини. У всіх хворих, включених в дослідження, був отриманий негативний результат. Дослідження були проведені як в умовах КНП «ОІКЛ» ЗОР (швидкі тести), так і в вірусологічному відділі Державної установи «Запорізький обласний лабораторний центр» (імуноферментний аналіз).

Всім пацієнтам в динаміці спостереження було проведено електрокардіографічне дослідження, хворі були проконсультовані лікарем кардіологом, за показаннями проводилося визначення тропоніну I. Крім того, всі пацієнти в динаміці були проконсультовані лікарем неврологом. За показаннями, хворі були проконсультовані лікарями інших спеціальностей (ендокринологом, торакальним хірургом тощо).

При наявності лихоманки та ознак бактеріологічного ураження пацієнтам проводилось бактеріологічне дослідження крові та інших біоматеріалів на наявність патогенних та умовно-патогенних бактерій в бактеріологічній лабораторії на базі КНП «ОІКЛ» ЗОР.



У пацієнтів з COVID-19 дані щодо коморбідної патології були уточнені згідно медичної документації, наданої пацієнтами (амбулаторні карти, виписки з інших профільних стаціонарів тощо, а також у частини пацієнтів були діагностовані на підставі додаткових обстежень та за результатами заключень суміжних спеціалістів під час лікування в КНП «ОІКЛ» ЗОР.

У переважної більшості пацієнтів мала місце серцево-судинна коморбідна патологія, а саме: ішемічна хвороба серця у 140 (66,4 %) хворих, при цьому постійна форма фібриляції передсердь констатована у 37 (17,7 %) пацієнтів, гіпертонічна хвороба реєструвалась у 149 (70,6 %) хворих. Звертала на себе увагу наявність хронічної хвороби нирок III-IV ступеню (126 – 59,7 %) та ожиріння II-III (114 – 54,0 %) ступеня майже у половини хворих. Також, майже у третини кисневозалежних хворих на COVID-19 реєструвався цукровий діабет 2 типу (64 – 30,3 %) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Спектр та частота коморбідних станів у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), абс (%)

| Показник | Хворі (n=211) |
|---|---------------|
| 1 | 2 |
| Ішемічна хвороба серця | 140 (66,4 %) |
| Постійна форма фібриляції передсердь | 37 (17,7 %) |
| Гіпертонічна хвороба | 149 (70,6 %) |
| Хронічна хвороба нирок III-IV стадій | 126 (59,7 %) |
| Ожиріння II-III ступенів | 114 (54,0 %) |
| Цукровий діабет 2 типу | 64 (30,3 %) |
| Хвороби периферійних артерій | 6 (2,8 %) |
| Цереброваскулярні захворювання | 14 (6,6 %) |
| Хронічні обструктивні захворювання легень | 24 (11,4 %) |
| Хвороби сполучної тканини | 8 (3,8 %) |
| Захворювання печінки | 17 (8,1 %) |
| Дисциркуляторна енцефалопатія | 29 (13,7 %) |



Продовження таблиці 2.1

| 1 | 2 |
|---|------------|
| Виразкова хвороба | 3 (1,4 %) |
| Онкологічні захворювання в стадії ремісії | 7 (3,3 %) |
| Гіпотиреоз | 9 (4,3 %) |
| Немає коморбідної патології | 14 (6,6 %) |

Для оцінки ролі коморбідних факторів та формування прогнозу перебігу нової коронавірусної хвороби (COVID-19) був застосований індекс коморбідності Чарлсона (CCI), який об'єднує в собі різні супутні стани, такі як хронічні неінфекційні захворювання, інфікування вірусом імунодефіциту людини та вік старше 40 років. Розроблений для прогнозування смертності на основі супутньої патології CCI розраховувався шляхом підсумовування зважених бальних оцінок 19 коморбідних станів з поправкою на вік [119]. Так, наприклад, за наявності таких супутніх нозологічних одиниць, як: інфаркт міокарду, застійна серцева недостатність, хвороба периферичних артерій, цереброваскулярні захворювання, деменція, хронічне захворювання легень, хвороба сполучної тканини, виразкова хвороба, легке ураження печінки, цукровий діабет – нараховувався 1 бал. Оцінювання в 2 бали застосовувалось за наявності геміплегії, помірної або важкої хвороби нирок, цукрового діабету з ураженням органів, злоякісних пухлини без метастазів, лейкемії та лімфоми. А у разі виявлення супутнього помірного або важкого ураження печінки, у тому числі і її цирозу нараховувалось 3 бали. Поправка на вік проводилася шляхом додавання до суми CCI по 1 балу за кожні 10 років життя після 40, але не більше 3 балів (40-49 років – 1 бал, 50-59 – 2 бали, 60 років та старші – 3 бали).

Залежно від наслідків захворювання всі обстежені кисневозалежні хворі на COVID-19 були розділені на групи:

- I група – 94 пацієнта, які одужали.
- II група – 117 пацієнтів з летальним результатом захворювання.



Залежно від розвитку тромботичних ускладнень кисневозалежні пацієнти які померли, додатково були розділені на підгрупи:

- II-A підгрупа – 35 хворих з тромботичними ускладненнями.
- II-B підгрупа – 82 пацієнта без тромботичних ускладнень.

Пацієнти, які отримали додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом (79 хворих), залежно від результатів лікування були розділені на групи:

- 39 хворих, які одужали.
- 40 пацієнтів із летальним результатом хвороби.

Всі пацієнти були включені в дослідження за випадковою ознакою та за наявності письмової інформованої згоди. Дослідження проводилося відповідно до принципів, викладених у «Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації: етичні принципи медичних досліджень із залученням людей».

Проведено аналіз 41 історій хвороб та результатів повного патолого-анатомічного дослідження пацієнтів, які лікувалися у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії КНП «ОІКЛ» ЗОР та померли внаслідок COVID-19. Патолого-анатомічне дослідження було проведено у Комунальній установі «Запорізьке обласне бюро судово-медичної експертизи» Запорізької обласної ради (патогістологічні дослідження та надані мікрофотографії – доцент Туманська Л.М.).

2.2 Імунологічні методи дослідження

Імунологічні методи дослідження включали визначення в сироватці крові хворих на COVID-19 методом імуноферментного аналізу вмісту феритину (Monobind Inc., США) та інтерлейкінів: IL-2 (Elabscience, США), IL-4 (Affymetrix eBioscience, Austria), IL-6 (Invitrogen, Австрія), моноцитарного хемотаксичного білку-1 (MCP-1) (Elabscience, США) згідно з інструкціями виробників. Імуноферментні дослідження проводили на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-



фармацевтичного університету (керівник – доктор фармацевтичних наук, доцент Щербина Р.О.).

Хворим на COVID-19 проведені імунологічні дослідження на момент госпіталізації до ВАІТ та через 5 діб лікування.

З метою порівняння результатів імунологічних методів дослідження було сформовано контрольну групу, яку склали 20 здорових осіб, що проживали на території України із них 11 (55,0 %) чоловіків та 9 (45,0 %) жінок. Вік осіб контрольної групи складав від 23 до 67 років. Критеріями включення до контрольної групи здорових людей були наступні: відсутність хронічної патології з тяжким перебігом або у стадії декомпенсації, відсутність інфікування вірусом імунодефіциту людини, відсутність гострих захворювань, в тому числі гострої респіраторної вірусної інфекції. Відбір крові здорових осіб контрольної групи в дослідження було здійснено за умов наявності інформованої письмової згоди.

2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень

Статистичну обробку отриманих даних проводили в програмі Statistica 13 для Windows (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). У зв'язку з відхиленнями від нормального закону розподілу для обробки отриманих даних використовували методи непараметричної статистики. Кількісні значення були представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (IQR: $Q_{25}-Q_{75}$). Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними характеристиками в незалежних вибірках використовувався U критерій Мана-Уїтні. Для порівняння кількісних показників серед залежних груп у динаміці хвороби використовували критерій Вілкоксона. Для встановлення діагностичної значущості досліджуваних параметрів у кисневозалежних хворих на COVID-19 було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. Для оцінки достовірності відмінностей між якісними характеристиками застосовували критерій χ^2 .



РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ (COVID-19) ЗАЛЕЖНО ВІД НАСЛІДКІВ ХВОРОБИ, ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ЛЕТАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТУ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ

3.1 Демографічні показники та коморбідність хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) за індексом коморбідності Чарлсона у кисневозалежних пацієнтів та прогнозування ризику летального результату

За результатами проведеного аналізу демографічних показників кисневозалежних хворих на COVID-19 було встановлено, що у хворих з летальним результатом хвороби медіана віку була статистично значуще вище ($p < 0,001$), ніж у хворих I групи, які одужали. При аналізі вікової структури кисневозалежних хворих на COVID-19 звертало на себе увагу, що кожен другий пацієнт як I групи, так і II групи, були похилого віку, а пацієнти молодого віку серед кисневозалежних хворих були лише в поодиноких випадках. Статистично значущі розбіжності були встановлені при аналізі частоти реєстрації пацієнтів середнього та старчого віку в досліджуваних групах. Так, пацієнти старчого віку частіше реєструвалися в групі з летальним результатом COVID-19, ніж серед хворих I групи (25,6 % проти 8,5 %, $\chi^2 = 10,36$, $p = 0,001$). Пацієнти середнього віку навпаки, частіше реєструвалися в групі кисневозалежних хворих, що одужали, ніж серед пацієнтів II групи (34,0 % проти 19,4 %, $\chi^2 = 5,57$, $p = 0,02$) (табл. 3.1).

Серед кисневозалежних хворих на COVID-19 мала місце тенденція до переважання чоловіків, ніж жінок (55,9 % проти 44,1 %, $p > 0,05$). Це співвідношення зберігалось й у кожній досліджуваній групі пацієнтів, тобто стать кисневозалежних хворих на COVID-19 не мала статистично значущого впливу на ризик розвитку летального результату хвороби ($p > 0,05$) (табл. 3.1).



Таблиця 3.1 – Демографічні показники кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) залежно від наслідків хвороби

| Показник, одиниці виміру | Хворі (n=221) | Хворі | |
|--|----------------------|----------------------|------------------------|
| | | I група (n=94) | II група (n=117) |
| Чоловіки, абс. (%) | 118 (55,9 %) | 54 (57,4 %) | 64 (54,7 %) |
| Жінки, абс. (%) | 93 (44,1 %) | 40 (42,6 %) | 53 (45,3 %) |
| Вік, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] років | 66,0 [58,0; 73,0] | 63,0 [56,0; 70,0] | 67,0 [60,0; 75,0] * |
| Молодий вік, абс. (%) | 7 (3,3 %) | 3 (3,2 %) | 4 (3,4 %) |
| Середній вік, абс. (%) | 55 (26,1 %) | 32 (34,0 %) | 23 (19,4 %) * |
| Похилий вік, абс. (%) | 111 (52,6 %) | 51 (54,3 %) | 60 (51,3 %) |
| Старчий вік, абс. (%) | 38 (18,0 %) | 8 (8,5 %) | 30 (25,6 %) * |

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$).

Для встановлення прогностичного значення віку у кисневозалежних хворих на COVID-19 в розвитку летального результату хвороби було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. Згідно отриманого результату ROC-аналізу була встановлена діагностична цінність цього показника у кисневозалежних хворих на COVID-19, а саме межовий рівень віку, який вказує на високу ймовірність летального наслідку хвороби, склав 66 років (AUC=0,622, $p=0,002$). Тобто за умов віку кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) >66 років (AUC=0,636; чутливість - 58,1%, специфічність – 63,8 %) ймовірність летального результату COVID-19 була значимою ($p=0,002$) (рис. 3.1).

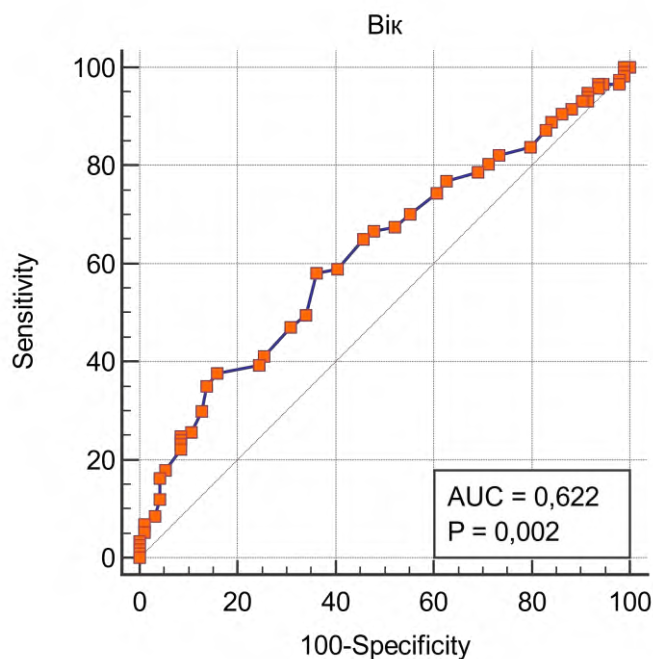
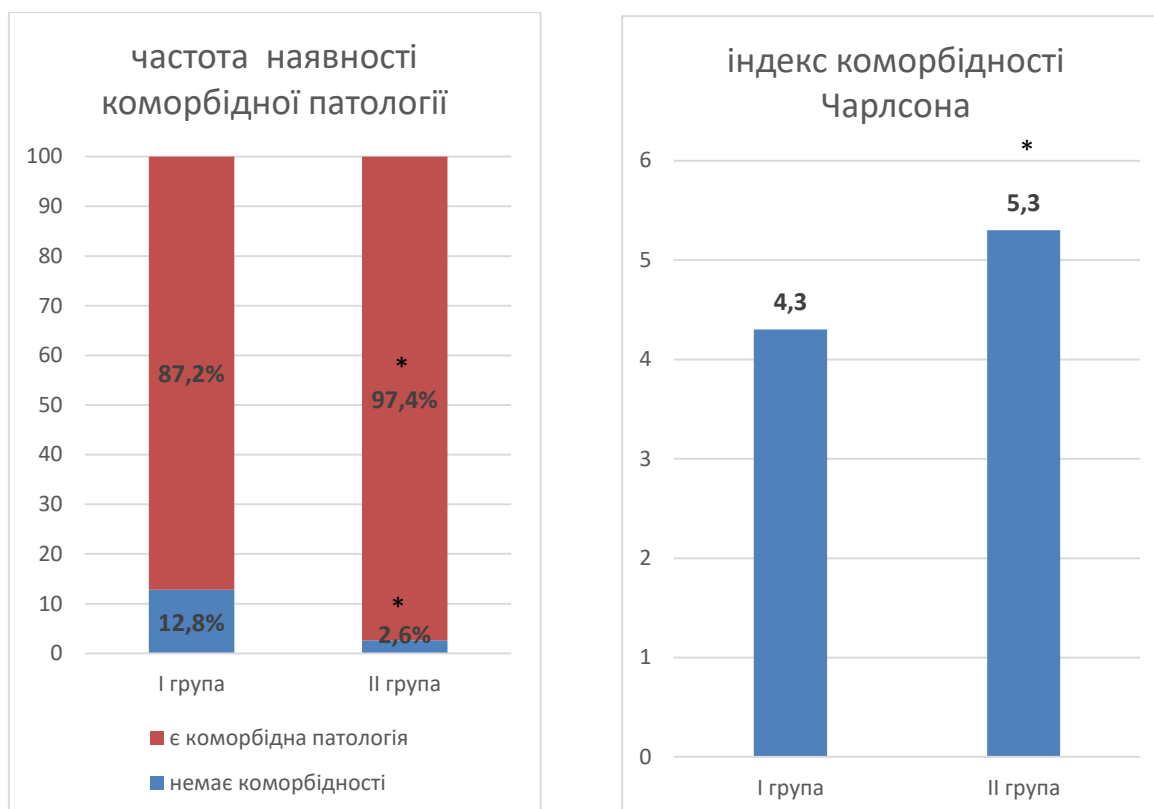


Рисунок 3.1 – Прогнозування ймовірності летального результату у кисневозалежних хворих на COVID-19 за віком.

В подальшій частині роботи проаналізовано вплив коморбідних станів на ризик летального результату COVID-19 у кисневозалежних хворих за ССІ, в якій враховуються не лише певні коморбідні стани, а й вік пацієнта, якщо він перевищує 40 років.

За результатами аналізу коморбідності за ССІ у кисневозалежних хворих на COVID-19 було встановлено, що відсутність коморбідної патології частіше була серед хворих I групи, ніж серед хворих II групи, у яких захворювання завершилося летально (12,8 % проти 2,6 %, $\chi^2=8,21$, $p=0,004$). При цьому показник ССІ у хворих II групи, які померли, достовірно перевищував відповідний показник пацієнтів I групи ($p<0,01$), які одужали (рис. 3.2).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з хворими I групи ($p < 0,01$).

Рисунок 3.2 – Порівняння частоти наявності коморбідної патології та рівня ССІ у кисневозалежних хворих на COVID-19 залежно від наслідку хвороби.

Порівняння частоти коморбідних станів, які враховуються при розрахунку ССІ, у кисневозалежних хворих на COVID-19 залежно від наслідків хвороби показав, що наявність у пацієнтів ішемічної хвороби серця та хронічної хвороби нирок III-IV стадій підвищували ризик летального результату. Так, серед пацієнтів II групи частіше, ніж серед хворих I групи, мала місце ішемічна хвороба серця (84,6 % проти 43,2 %, $\chi^2=39,24$, $p=0,0001$), наявність інфаркту міокарду в анамнезі (12,8 % проти 4,3 %, $\chi^2=4,67$, $p=0,03$), застійної серцевої недостатності (13,7 % проти 4,3 %, $\chi^2=5,39$, $p=0,02$) та хронічної хвороби нирок III-IV стадій (70,1 % проти 46,8 %, $\chi^2=11,74$, $p=0,0006$). Аналіз вікової структури пацієнтів старше 40 років за ССІ показав, що серед пацієнтів II групи частіше, ніж I групи, були пацієнти віком 80-89



років (17,9 % проти 5,3 %, $\chi^2=7,70$, $p=0,005$) та рідше були хворі віком 50-59 років (16,2 % проти 28,7 %, $\chi^2=4,77$, $p=0,03$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Порівняння частоти коморбідних станів та вікових категорій, які враховані ССІ, у кисневозалежних хворих на COVID-19 залежно від наслідків хвороби, абс. (%)

| Показник, одиниці виміру | Хворі (n=211) | Хворі | |
|--|------------------|-------------------|---------------------|
| | | I група (n=94) | II група (n=117) |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Ішемічна хвороба серця, зокрема: | 140 (66,4 %) | 41 (43,2 %) | 99 (84,6 %) * |
| ➤ інфаркт міокарду | 19 (9,0 %) | 4 (4,3 %) | 15 (12,8 %) * |
| ➤ застійна серцева недостатність | 20 (9,5 %) | 4 (4,3 %) | 16 (13,7 %) * |
| Хвороби периферичних артерій | 6 (2,8 %) | - | 6 (5,1 %) |
| Цереброваскулярні захворювання | 14 (6,6 %) | 4 (4,3 %) | 10 (8,5 %) |
| Хронічні обструктивні захворювання легень | 24 (11,4 %) | 13 (13,8 %) | 11 (9,4 %) |
| Цукровий діабет, зокрема: | 64 (30,3 %) | 23 (24,5 %) | 41 (35,0 %) |
| ➤ компенсований | 51 (24,2 %) | 20 (21,3 %) | 31 (26,5 %) |
| ➤ з ураженням органів | 13 (6,1 %) | 3 (3,2 %) | 10 (8,5 %) |
| Хвороби сполучної тканини | 8 (3,8 %) | 5 (5,3 %) | 3 (2,6 %) |
| Захворювання печінки, зокрема: | 17 (8,1 %) | 9 (9,6 %) | 8 (6,8 %) |
| ➤ легкої або помірної тяжкості | 16 (7,6 %) | 9 (9,6 %) | 7 (5,9 %) |
| ➤ тяжкі | 1 (0,5 %) | - | 1 (0,9 %) |



Продовження таблиці 3.2

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------------------------|--------------|-------------|---------------|
| Хронічна хвороба нирок III-IV стадій | 126 (59,7 %) | 44 (46,8 %) | 82 (70,1 %) * |
| Деменція | 29 (13,7 %) | 10 (10,6 %) | 19 (16,2 %) |
| Виразкова хвороба | 3 (1,4 %) | 2 (2,1 %) | 1 (0,9 %) |
| 40-49 років | 10 (4,7 %) | 6 (6,4 %) | 4 (3,4 %) |
| 50-59 років | 46 (21,8 %) | 27 (28,7 %) | 19 (16,2 %) * |
| 60-69 років | 77 (36,5 %) | 35 (37,2 %) | 42 (35,9 %) |
| 70-79 років | 46 (21,8 %) | 19 (20,2 %) | 27 (23,1 %) |
| 80-89 років | 26 (12,3 %) | 5 (5,3 %) | 21 (17,9 %) * |

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$).

Для встановлення впливу коморбідності та віку за ССІ на розвиток летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення.

Згідно отриманого результату проведеного ROC-аналізу була встановлена діагностична цінність цього показника у кисневозалежних хворих на COVID-19, а саме межовий рівень ССІ, який вказував на високу ймовірність летального наслідку хвороби, склав >5 ($AUC=0,652$, $p < 0,001$). Тобто за умов індексу коморбідності Чарлсона >5 у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) ($AUC=0,652$; чутливість – 47,0 %, специфічність – 80,9 %) ймовірність летального результату хвороби виявилася значимою ($p < 0,001$) (рис. 3.3).

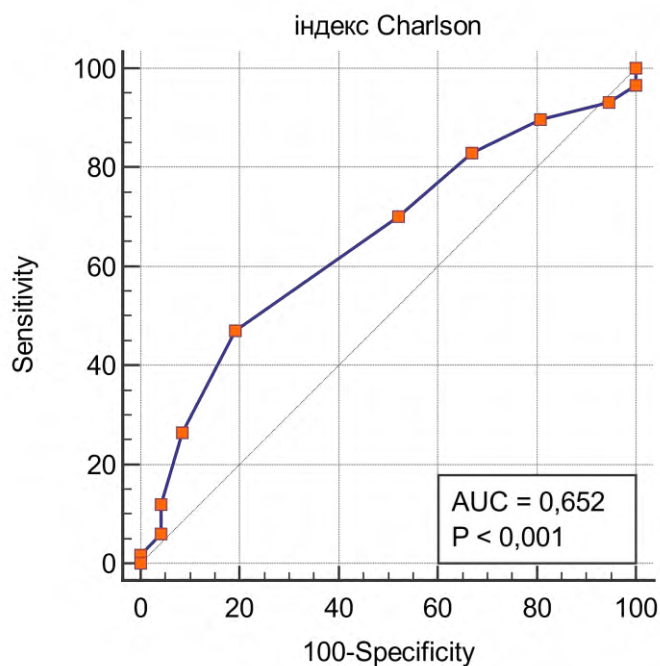


Рисунок 3.3 – Прогнозування ймовірності летального результату у кисневозалежних хворих на COVID-19 за ССІ.

Клінічне спостереження. Хворий Л., 67 років, (карта стаціонарного пацієнта № 2171) був госпіталізований до КНП «ОІКЛ» ЗОР 28.07.2021 р. на 12-й день хвороби зі скаргами на зниження апетиту, нудоту, діарею, гіпертермію, слабкість, біль у горлі, сухий кашель, задишку.

Із анамнезу хвороби стало відомо, що захворів гостро 17.07.2021 р. з появи слабкості, головного болю, першіння в горлі. 18.07.2021 р. ці симптоми посилились, зник апетит. З 19.07.2021 р. з'явився субфебрилітет. До сімейного лікаря пацієнт звернувся 21.07.2021 р., було призначено симптоматичне лікування. Від 23.07.2021 р. результат ПЛР-тестування на RNA-SARS-CoV-2 позитивний. Стан пацієнта протягом часу погіршувався: зростала слабкість, з'явилася нудота та діарея. 28.07.2021р. з'явилася задишка, пацієнт викликав швидку медичну допомогу та був госпіталізований до КНП «ОІКЛ» ЗОР.

В епідеміологічному анамнезі контакту з хворими на COVID-19 не було. Від коронавірусної інфекції не щеплений.



Із супутніх захворювань мав місце: цукровий діабет 2-го типу, вторинно інсулінозалежний; діабетична полінейропатія, ангіопатія, нефропатія; ішемічна хвороба серця, дифузний та постінфарктний кардіосклероз (інфаркт міокарду в 2019 р.), серцева недостатність II-A, гіпертонічна хвороба III стадії (ішемічний інсульт у 2016 р.); гіпотиреоз.

При надходженні до КНП «ОІКЛ» ЗОР 28.07.2021 р. стан хворого оцінено як тяжкий за рахунок виражених ознак інтоксикаційного синдрому та гострої дихальної недостатності. Об'єктивно: хворий свідомий, орієнтований в особистості, місці та часі, млявий. Шкіряні покриви бліді. Температура тіла 38,3°C. У верхніх відділах над легенями вислуховувалось жорстке дихання, в нижніх відділах, на тлі різко ослабленого дихання з двох сторін мала місце крепітація. Сатурація кисню (SatO₂) на повітрі 82 %. Завдяки кисневій підтримці через нереверсивну маску з потоком кисню 10 л/хв SatO₂ зросла до 92-94 %. Гемодинаміка стабільна: артеріальний тиск 110/70 мм.рт.ст, частота серцевих скорочень 72/хв. Живіт м'який, доступний пальпації у всіх відділах, не болючий. Сечовиділення не порушене.

На підставі клініко-анамнестичних даних при первинному огляді пацієнта було встановлено діагноз: «Коронавірусна хвороба (COVID-19), тяжкий перебіг. Позалікарняна двобічна полісегментарна пневмонія III група, гостра дихальна недостатність III ступеню. Ішемічна хвороба серця, дифузний та постінфарктний кардіосклероз, СН ПА, гіпертонічна хвороба III ст, цукровий діабет 2-го типу, вторинно інсулінозалежний».

В профільному інфекційному відділенні: киснева терапія через нереверсивну маску з потоком кисню до 10 л/хв, розпочато в/в введення дексаметазону в дозі 12 мг/добу, НМГ та симптоматичне лікування.

В загальному аналізі крові: ер. – 4,2x10¹²/л, Нь – 118 г/л, Нт - 0,363, лейкоц. – 6,6x10⁹/л, пал. – 8 %, сегм. – 86 %, лімф. – 5% (абс. 0,4x10⁹/л), мон. – 1%, тромб. - 249x10⁹/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 62 мм/год. В біохімічних показниках: загальний білок – 55,6 г/л, протромбіновий індекс (ПТІ) – 54,1 %, фібриноген – 7,12 г/л, фібриноген Б 4+, міжнародне



нормалізоване співвідношення (МНС) – 1,52, D-димер – 1,0 мг/л, сечовина – 25,9 ммоль/л, креатинін – 236,1 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 19 мл/хв, глюкоза – 13,1 ммоль/л, СРБ – 286 мг/л, PCT – 0,1 нг/мл В загальному аналізі сечі протеїнурія 0,033 г/л.

Через декілька годин стан хворого погіршився за рахунок наростання дихальної недостатності: на тлі кисневої терапії виникла задишка та зниження SatO₂ до 75 %. Пацієнта переведено до ВАІТ. Розпочата високопоточкова оксигенація в обсязі 25-30 л/хв, що привело до підвищення SatO₂ до 98 %.

Із наведеного прикладу видно що, пацієнт Л., 67 років який мав 7 коморбідних станів, потрапив на лікування до КНП «ОІКЛ» ЗОР на 12-й день хвороби. Розрахований йому ССІ дорівнював 10 балам (вікова категорія 60 – 69 років – 2 бали, перенесений інфаркт міокарда – 1 бал, наявна хронічна серцева недостатність – 1 бал, перенесений ішемічний інсульт – 1 бал, цукровий діабет з ушкодженням органів мішеней – 2 бали, ушкодження периферійних судин – 1 бал, помірна хронічна хвороба нирок – 2 бали).

Таким чином, з урахуванням розрахованих в нашому дослідженні межових рівнів віку та коморбідної патології за ССІ, у пацієнта були вагомими чинники критичного перебігу COVID-19 та летального наслідку (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Показники віку та ССІ хворого на COVID-19 Л., 67 років, які мають прогностичне значення

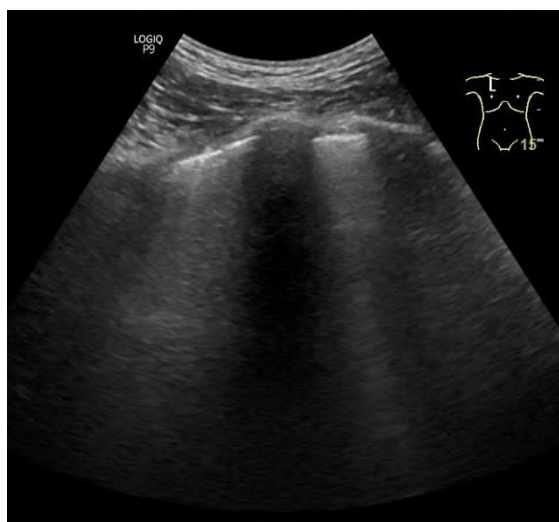
| Показник, одиниці виміру | Прогнозування згідно ROC-аналізу | Хворий Л., 67 років |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Вік, роки | ≥ 66 | 67 |
| ССІ | > 5 | 10 |

За результатами рентгенографії органів грудної клітки від 29.07.2021 р. виявлена інфільтрація легеневої тканини у всіх відділах та підтверджено діагноз двобічної полісегментарної пневмонії.

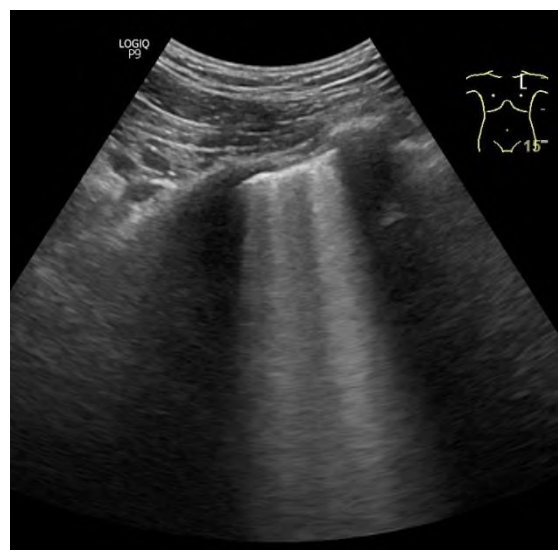
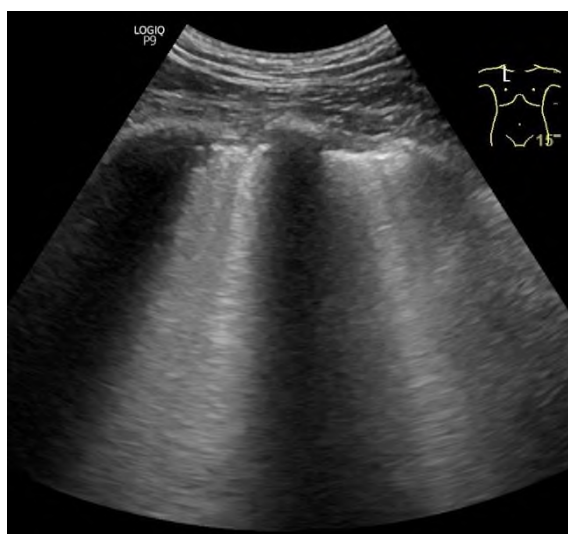
Ультразвукове дослідження (УЗД) легень від 02.08.2021 р. встановило наявність ознак помірного інтерстеціального набряку паренхіми обох легень.



По задніх поверхнях обох легень визначалися поодинокі вогнища поверхневих консолидацій під плеврою. Випіт в плевральних порожнинах був відсутній (рис. 3.4 А).



А



В

Рисунок 3.4 – УЗД картина легень хворого Л., 67 років в динаміці лікування (А – від 02.08.2021 р; В – від 05.08.2021 р.).

Незважаючи на лікування, що проводилося згідно Протоколу, з 04.08.2021 р. стан хворого й надалі погіршувався: посилилась слабкість, з'явилося відчуття нестачі повітря, зросла задишка до 31/хв. При проведенні високопоточної оксигенації SatO₂ коливалася в межах 89-91 %. Пацієнта переведено на штучну неінвазивну вентиляцію легень (NIV) з параметрами:



Pinsp-14cm.H₂O, PEEP-6cm.H₂O, FiO₂-80%. Хворий був синхронізований з апаратом ШВЛ, частота дихальних рухів 21/хв, SatO₂ – 96 %. Гемодинаміка стабільна.

В загальному аналізі крові було відзначено наростання лейкоцитозу до 12,9x10⁹/л, зберігалася виражена лімфопенія 4 % (абс. 0,6x10⁹/л). В біохімічних показниках: зберігалися ознаки гіперкоагуляції: фібриноген – 7,12 г/л, фібриноген Б 3+, D – димер – 7,2 мг/л. При цьому вдалося досягти значного зниження функціональних показників нирок: сечовина – 10,9 ммоль/л, креатинін – 112,2 мкмоль/л; знизити рівень CRP до 30,3 мг/л та нормалізувати рівень глюкози – 4,6 ммоль/л. Прокальцитонін (PCT) залишався <0,1 нг/мл.

Від 04.08.2021 р. контрольне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки продемонструвало прогресування ознак двобічної полісегментарної пневмонії, про що свідчило субтотальне ураження паренхіми обох легень.

УЗД легень від 05.08.2021 р. встановило негативну ехо-динаміку за рахунок збільшення виразності інтерстеційного набряку паренхіми обох легень, а саме вогнища поверхневих консолидацій збільшилися як в кількості, так і в глибині розповсюдження у паренхіму, зафіксовані по задній поверхні легень з двох сторін, з переважним ураженням правої легені. Випоту в плевральних порожнинах не виявлено (рис. 3.4 В).

Незважаючи на терапію, що проводилася, 06.08.2021 р. у хворого прогресувала дихальна недостатність: SatO₂ – 88 %, з'явилася тахікардія 112/хв. Проведено синхронізацію з режимами ШВЛ із застосуванням седації пропофолом, оптимізовано режими та параметри NIV, пацієнт в прон-позиції. З урахуванням триваючої негативної клінічної динаміки та протягом доби стрімкого зростання рівня CRP до 222,6 мг/л при рівні PCT < 0,1 нг/мл було збільшено дозу дексаметазону (з розрахунку 5 мг/кг маси тіла за преднізолоном) та розпочато введення внутрішньовенного імуноглобуліну людини у дозі 0,4 г/кг маси тіла. Однак стан пацієнта залишався вкрай тяжким.



8524686007596444

При проведенні NIV SatO₂, трималася на рівні 96%, проте FiO₂ при цьому становила 100 %, PEEP – 9 cm H₂O.

09.08.2021 р. у зв'язку з прогресуючою гострою дихальною недостатністю, зниженням SatO₂ до 90 % та нижче, хворого переведено на примусову ШВЛ. Пацієнт в прон-позиції. Після чого SatO₂ зросла до 97 %, але FiO₂ становила 100 %, PEEP – 7 cm H₂O.

На тлі відкорегованого лікування, що проводилося, знизився рівень CRP до 117 мг/л, проте інші гематологічні показники залишалися без суттєвих змін: лейкоцитоз 10,0x10⁹/л, лімфопенія 5 % (абс. 0,5x10⁹/л), фібриноген – 5,46 г/л, D-димер – 1,9 мг/л, сечовина – 15,1 ммоль/л, креатинін – 120 мкмоль/л, PCT – < 0,1 нг/мл.

За даними рентгенологічного обстеження від 09.08.2021 р. зафіксовано подальшу негативну динаміку, про що свідчила поява неомогенної інфільтрації легеневої паренхіми з двох сторін. Корені легень не диференціювалися у зв'язку з прикореневим набряком інтерстицію.

12.08.2021 р. відзначено стрімке прогресування поліорганної недостатності, а саме нестабільність гемодинаміки (для підтримки артеріального тиску розпочато застосування симпатоміметиків), з'явилися периферійні набряки, анурія. Над легенями вислуховувалися вологі хрипи, SatO₂ нижче 80 %. Корекція параметрів ШВЛ та її заміна режимів були не ефективні. 12.08.2021р о 12⁴⁰ у хворого констатовано біологічну смерть.

Після проведеного патолого-анатомічного дослідження розбіжностей діагнозів виявлено не було.

Як видно з наведеного клінічного прикладу, у хворого Л., 67 років, з наявністю 7 коморбідних станів, ССІ - 10 балів мав місце критичний перебіг COVID-19 із розвитком низькі фатальних ускладнень, в тому числі і з боку органів дихальної системи, а саме: двобічної субтотальної вірусної зливної пневмонії, ГРДС III ст, гострого ураження нирок III ст, а також COVID-19-асоційованої коагулопатії. За наявності зазначених вище факторів ризику, при надходженні до стаціонару на 12-й день хвороби вже при появі кисневої



залежності, у пацієнта розвинувся невпинно прогресуючий критичний перебіг COVID-19, незважаючи на постійне проведення кисневої терапії в пропозиції починаючи від потоку кисню в обсязі від 10л/хв через нереверсивну маску та закінчуючи різними модифікаціями ШВЛ, проведення антикоагулянтної терапії НМГ, імунотропної терапії дексаметазоном та додаткової імунотропної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном людини, що проявилось швидко прогресуючим ГРДС та, відповідно, стало причиною летального результату.

Таким чином, у кисневозалежних хворих на COVID-19 вік пацієнта та коморбідність мають чіткий взаємозв'язок із результатом хвороби. Пацієнти старчого віку частіше реєструються в групі з летальним результатом COVID-19, ніж серед хворих, що одужали (25,6 % проти 8,5 %, $p=0,001$). Серед хворих з летальним результатом частіше реєструються такі коморбідні стани як ішемічна хвороба серця (84,6 % проти 43,2 %, $p=0,0001$), інфаркт міокарду в анамнезі (12,8 % проти 4,3 %, $p=0,03$), застійна серцева недостатність (13,7 % проти 4,3 %, $p=0,02$) та хронічна хвороба нирок III-IV стадій (70,1 % проти 46,8 %, $p=0,0006$). Стать кисневозалежних хворих на COVID-19 не має статистично значущого впливу на ризик несприятливого перебігу хвороби ($p>0,05$). Прогностичне значення при оцінці ризику летального результату мають вік пацієнта та показник ССІ. У кисневозалежних хворих на COVID-19 ймовірність летального результату хвороби є значимою за умов віку >66 років ($AUC=0,636$, $p=0,002$) та показника ССІ >5 ($AUC=0,652$, $p<0,001$).



3.2 Параметри системи гемостазу та С-реактивного протеїну у кисневозалежних хворих на COVID-19 залежно від розвитку тромботичних ускладнень та прогнозування ризику летального результату

Для оцінки діагностичної значимості параметрів гемостазу та CRP в прогнозуванні ймовірності розвитку тромботичних ускладнень та летального результату хвороби пацієнти були розділені на групи: I група – 94 пацієнтів, що одужали, II група – 117 хворих, що померли. Додатково пацієнти II групи були розділені на підгрупи: II-A підгрупа – 35 хворих з тромботичними ускладненнями та II-B підгрупа – 82 пацієнти без цих ускладнень.

Аналіз демографічних параметрів кисневозалежних хворих досліджуваних груп показав відсутність статистично значущої різниці медіани віку пацієнтів ($p > 0,05$). Так, медіана віку хворих I групи склала 63,0 [56,0; 70,0] років, II-A підгрупи - 67,0 [57,0; 79,0] років, II-B підгрупи – 67,5 [61,0; 74,0] років. Хворі досліджуваних груп також статистично не відрізнялися за статтю ($p > 0,05$). Так, серед хворих I групи чоловіків було 54 (57,4 %), жінок – 40 (42,6 %); серед пацієнтів II-A підгрупи чоловіків - 21 (60,0 %), жінок – 14 (40,0 %); серед пацієнтів II-B підгрупи чоловіків - 43 (52,4 %), жінок – 39 (47,6 %).

На момент госпіталізації кисневозалежних хворих до ВАІТ у хворих I групи медіана показника SatO₂ на повітрі склала 84,5 [80,0; 88,0] %; у хворих II-A підгрупи - 78,0 [70,0; 82,0] %; у хворих II-B підгрупи - 78,0 [74,0; 84,0] %. Не було встановлено статистично значущих відмінностей цього параметру при порівнянні хворих досліджуваних груп на момент початку спостереження ($p > 0,05$). З моменту госпіталізації до ВАІТ проведення NIV легень потребували 12 (12,8 %) хворих I групи, 7 (20,0 %) пацієнтів II-A підгрупи та 14 (17,1 %) хворих II-B підгрупи. Іншим пацієнтам було розпочато проведення кисневої підтримки за допомогою маски з накопичуючим мішком та нереверсивним клапаном в об'ємі, щонайменше, 15 л/хв. Не було встановлено статистично значущих відмінностей в ступені тяжкості гострої дихальної



недостатності та необхідності проведення NIV легень на момент початку спостереження ($p > 0,05$).

За результатами проведених досліджень було встановлено, що серед кисневозалежних хворих у 16,6 % (37 із 211) було діагностовано тромботичні ускладнення, серед яких найбільш частими були ТЕЛА (6,6 %), інфаркт міокарду (6,2 %) та ішемічний інсульт (3,2 %), при цьому в 3 (1,4 %) випадках було зафіксовано поєднання двох тромботичних ускладнень. Тромботичні ускладнення достовірно частіше реєструвалися у пацієнтів II групи, у яких захворювання завершилося летально, порівняно із пацієнтами I групи, які одужали (29,9 % проти 2,1 %, $\chi^2=27,83$, $p < 0,0001$). Слід зазначити, що серед хворих I групи лише в поодиноких випадках було діагностовано розвиток ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Частота розвитку та спектр тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) залежно від наслідків хвороби, абс (%)

| Показник | Хворі (n=211) | Хворі | |
|-----------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| | | I група (n=94) | II група (n=117) |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Наявність тромботичних ускладнень | 37 (16,6 %) | 2 (2,1 %) | 35 (29,9 %) * |
| Ішемічний інсульт | 7 (3,2 %) | 1 (1,1 %) | 6 (5,1 %) |
| Транзиторна ішемічна атака | 1 (0,5 %) | 1 (1,1 %) | - |
| ТЕЛА | 14 (6,6 %) | - | 14 (12,0 %) |
| Інфаркт міокарду | 13 (6,2 %) | - | 13 (11,1 %) |
| Гострий коронарний синдром | 1 (0,5 %) | - | 1 (0,9 %) |
| Тромбоз вен верхньої кінцівки | 2 (0,9 %) | - | 2 (1,7 %) |

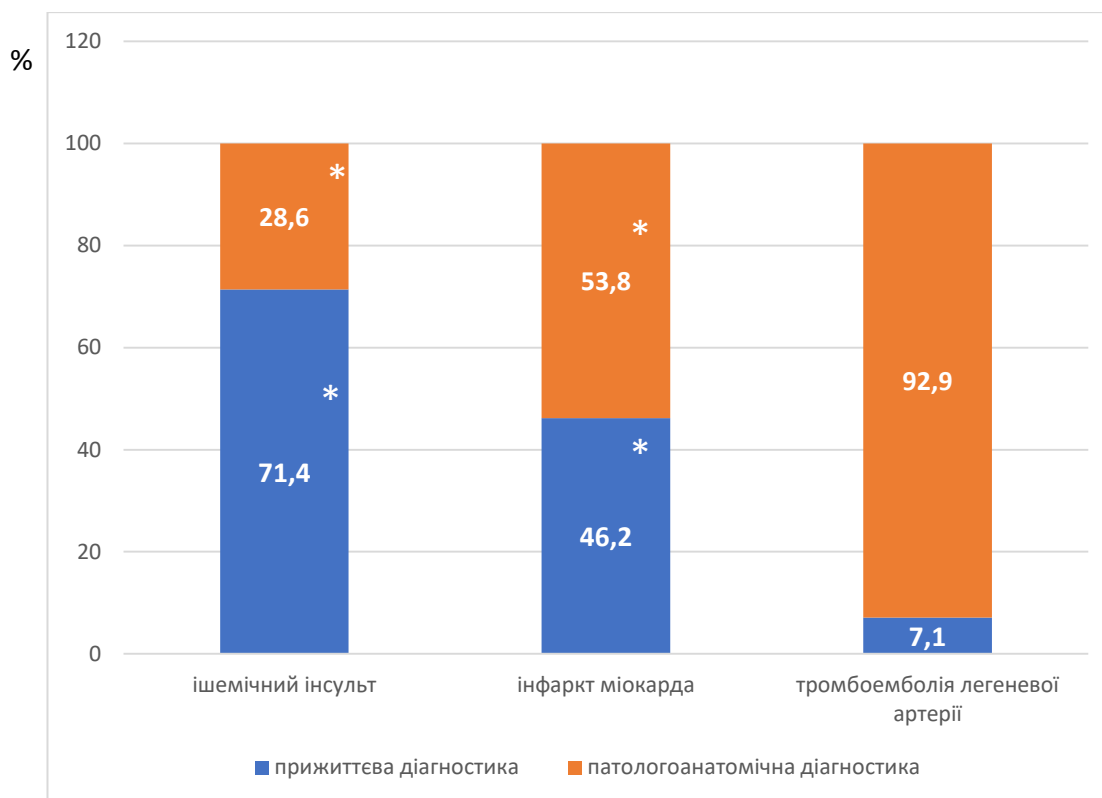


Продовження таблиці 3.4

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----------|---|-----------|
| Катетер асоційований венозний тромбоз | 1 (0,5 %) | - | 1 (0,9 %) |
| Тромбоз артерій нижньої кінцівки | 2 (0,9 %) | - | 2 (1,7 %) |
| Поєднання декількох тромботичних ускладнень | 3 (1,4 %) | - | 3 (2,6 %) |

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із хворими I групи ($p < 0,05$).

Тромботичні ускладнення у 54,1 % (20 із 37) пацієнтів було діагностовано лише на підставі патологоанатомічних досліджень при летальному результаті COVID-19 на 24,0 [20,0; 28,0] день хвороби. Прижиттєва діагностика тромботичних ускладнень мала місце у 45,9 % (17 із 37) хворих на 18 [16,0; 24,0] день хвороби. Артеріальні та венозні тромбози кінцівок у всіх випадках було діагностовано прижиттєво. Ішемічний інсульт у переважної більшості пацієнтів (71,4 %) та інфаркт міокарду майже у половини хворих (46,2 %) також було діагностовано прижиттєво. Проте ТЕЛА навпаки, було діагностовано прижиттєво лише в поодиноких випадках (7,1 %). Порівняння частоти прижиттєвої діагностики фатальних тромботичних ускладнень показало, що ТЕЛА прижиттєво було діагностовано статистично значуще рідше, ніж ішемічний інсульт ($\chi^2=9,45$, $p=0,002$) та інфаркт міокарду ($\chi^2=5,34$, $p=0,02$) (рис. 3.5).



Примітка. * – різниця достовірна, порівняно із розвитком ТЕЛА ($p < 0,05$).

Рисунок 3.5 – Порівняння частоти прижиттєвої та патологоанатомічної діагностики основних тромботичних ускладнень COVID-19.

Аналіз параметрів гемостазу на момент надходження до ВАІТ на 9,0 [8,0; 11,0] добу хвороби показав, що у пацієнтів всіх досліджуваних груп зміни параметрів гемостазу свідчили про розвиток протромботичного стану. Це підтверджувало підвищення медіани ПТІ, рівня фібриногену та D-димеру вище за референтні значення. У переважної більшості пацієнтів всіх досліджуваних груп вміст фібриногену перевищував верхню межу норми, а саме у 77,7 % хворих I групи, у 77,1 % пацієнтів II-A підгрупи та 82,9 % хворих II-B підгрупи. Аналогічною була частота підвищення рівня D-димеру, а саме у 70,2 %, 88,9 % та 95,5 % хворих відповідних груп. При цьому слід зазначити, що рівень підвищення D-димеру був статистично значуще вище у пацієнтів з летальним результатом хвороби обох досліджуваних підгруп, порівняно із хворими I групи ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу, що медіана рівня МНС у пацієнтів всіх досліджуваних груп була в межах референтних значень. Аналіз



тромбоцитарної ланки гемостазу показав, що у 29,9 % (63 із 211) хворих мали відхилення рівня тромбоцитів від нормальних значень, проте ці зміни мали різноспрямований характер. Найчастіше реєструвалася тромбоцитопенія, частота розвитку якої статистично не відрізнялася ($p > 0,05$) у хворих досліджуваних груп та склала на момент госпіталізації у реанімаційне відділення 21,3 %, 14,3 % та 31,7 % відповідно. Тромбоцитоз було зафіксовано лише у окремих пацієнтів всіх досліджуваних груп (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Параметри гемостазу при госпіталізації кисневозалежних хворих на COVID-19 залежно від розвитку тромботичних ускладнень та наслідків хвороби

| Показник, одиниці виміру | Хворі I групи (n=94) | Хворі II групи (n=117) | |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | II-A група (n=35) | II-B група (n=82) |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ПТІ, % | 115,0 [99,0; 133,0] | 105,3 [94,6; 117,7] | 107,1 [93,2; 121,6] |
| Підвищення ПТІ, абс (%) | 69 (73,4 %) | 22 (62,9 %) | 53 (64,6 %) |
| МНС | 0,90 [0,82; 1,02] | 0,98 [0,88; 1,06] | 0,93 [0,85; 1,05] |
| Зниження МНС, абс (%) | 13 (13,8 %) | 2 (5,7 %) | 6 (7,3 %) |
| Фібриноген, г/л | 5,41 [4,1; 6,48] | 5,60 [4,50; 6,48] | 5,05 [4,37; 6,57] |
| Підвищення фібриногену, абс (%) | 73 (77,7 %) | 27 (77,1 %) | 68 (82,9 %) |
| Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | 215,0 [182,0; 270,0] | 245,0 [198,0; 291,0] | 205,5 [161,3; 251,0] |
| Тромбоцитоз, абс (%) | 5 (5,3 %) | 3 (8,6 %) | 4 (4,9 %) |



Продовження таблиці 3.5

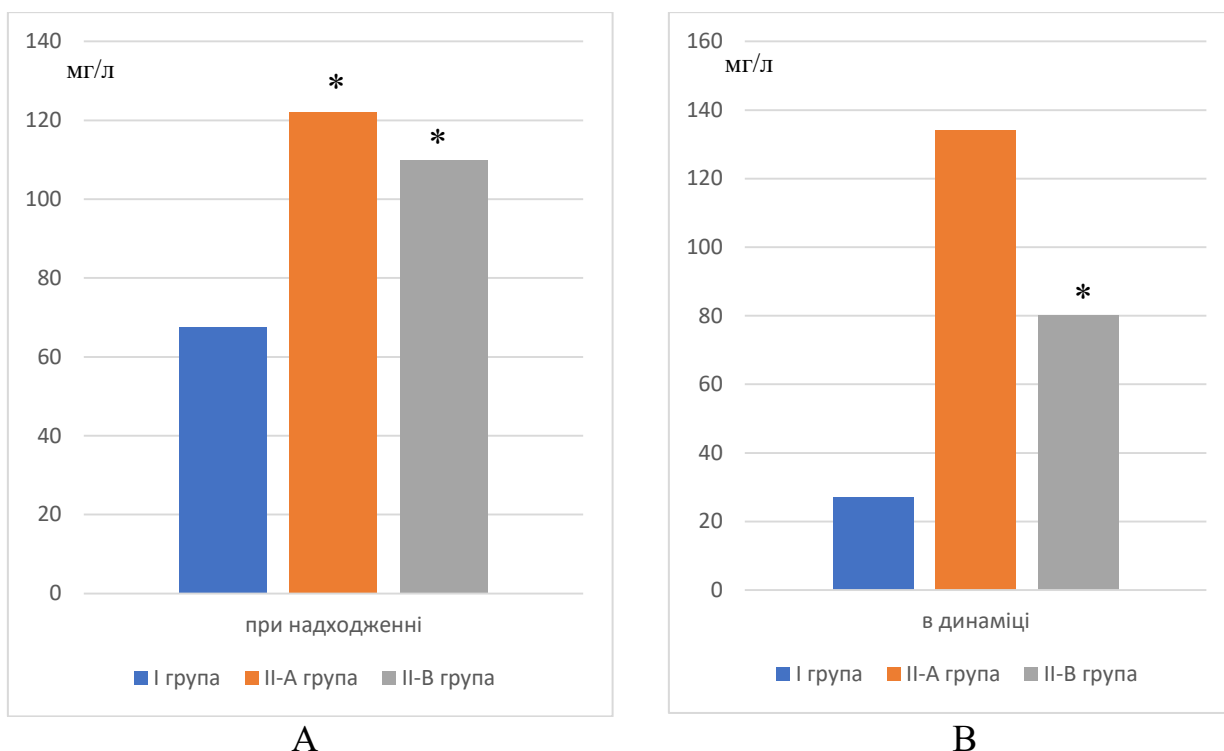
| 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| Тромбоцитопенія, абс (%) | 20 (21,3 %) | 5 (14,3 %) | 26 (31,7 %) |
| D-димер, мкг/мл | 0,90 [0,50; 1,80] | 2,25 [1,20; 8,40] * | 1,50 [0,98; 2,45] * |
| Підвищення D-димеру, абс (%) | 70,2 % (40 із 57) | 88,9 % (16 із 18) | 95,5 % (42 із 44) * |

Примітка. * - різниця достовірна порівняно із хворими I групи ($p < 0,05$).

На момент госпіталізації хворих на COVID-19 наявність вираженої запальної реакції підтверджував високий рівень CRP в крові у хворих всіх досліджуваних груп, рівень якого склав у хворих I групи – 67,65 [41,20; 139,95] мг/л, II-A групи – 122,2 [61,2; 178,0] мг/л та у пацієнтів II-B групи – 109,8 [56,3; 180,0] мг/л.

Порівняльний аналіз показав, що рівень CRP у пацієнтів з летальним результатом захворювання як II-A підгрупи ($p=0,027$), так і II-B групи $p=0,029$, був вище, ніж у пацієнтів I групи, які одужали (рис. 3.6 А).

Проведений ROC-аналіз не встановив межового рівня досліджуваних параметрів щодо виявлення їх прогностичного значення розвитку тромботичних ускладнень на момент появи кисневої залежності та відповідно надходження пацієнтів до ВАІТ ($p > 0,05$). Так, результат ROC-аналізу щодо діагностичної значущості рівня фібриногену склав ($AUC=0,530$, $p=0,578$) (рис. 3.7 А), D-димеру ($AUC=0,629$, $p=0,083$) (рис. 3.7 В) та CRP ($AUC=0,573$, $p=0,154$) (рис. 3.7 С).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із I групою ($p < 0,05$).

Рисунок 3.6 – Порівняння вмісту CRP у хворих на COVID-19 залежно від розвитку тромботичних ускладнень та наслідків хвороби при госпіталізації (А) та в динаміці (В).

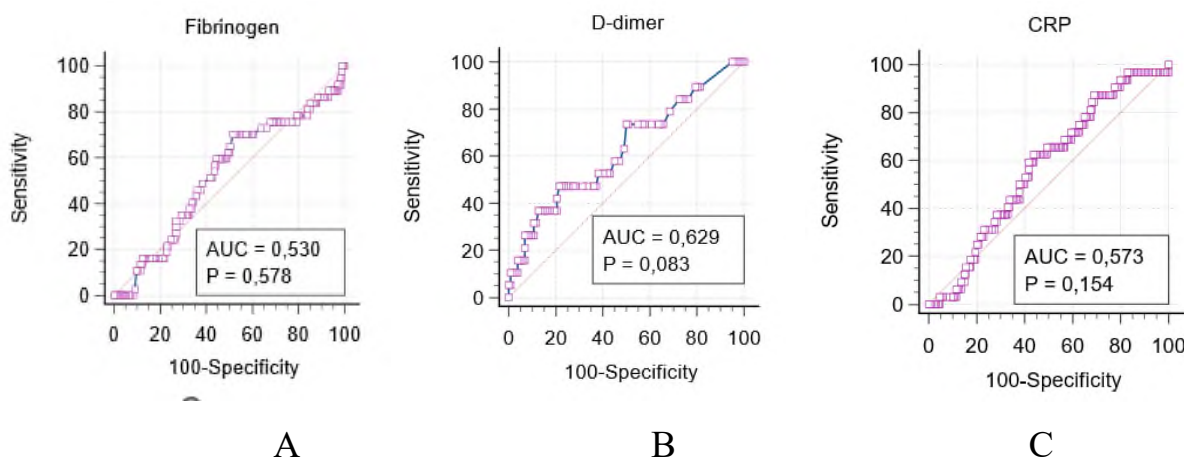


Рисунок 3.7 – Прогнозування ймовірності розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення фібриногену (А), D-димеру (В) та CRP (С) на момент госпіталізації.



Порівняння параметрів гемостазу у хворих на COVID-19 в динаміці через 5 днів лікування, що проводилося згідно протоколу та включало обов'язкове застосування низькомолекулярних гепаринів, показало, що медіана рівня фібриногену залишалася вище за верхню межу референтного значення у пацієнтів всіх досліджуваних груп. Зокрема, звертала на себе увагу тенденція до більш високої частоти виявлення гіперфібриногенемії у пацієнтів II-A підгрупи, порівняно із пацієнтами I групи (68,6 % проти 54,3 %, $p > 0,05$) та достовірно більш висока частота гіперфібриногенемії у хворих II-A підгрупи, порівняно із пацієнтами II-B підгрупи (68,6 % проти 9,8 %, $\chi^2 = 42,71$, $p = 0,0001$). Рівень медіани D-димеру також залишався на тлі лікування вище за верхню межу референтного значення у пацієнтів всіх досліджуваних груп, при цьому медіана D-димеру хворих як II-A підгрупи, так і II-B підгрупи виявилася статистично значуще вище, ніж у пацієнтів I групи, які одужали ($p < 0,05$). Крім того, частота підвищення рівня D-димеру у хворих II-A підгрупи (100 % проти 70,3 %, $\chi^2 = 6,69$, $p = 0,009$) і II-B підгрупи (96,4 % проти 70,3 %, $\chi^2 = 7,24$, $p = 0,007$) виявилася найвищою та достовірно перевищувала відповідний показник пацієнтів I групи (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Параметри гемостазу у кисневозалежних хворих на COVID-19 залежно від розвитку тромботичних ускладнень та наслідків хвороби в динаміці через 5 днів лікування

| Показник, одиниці виміру | Хворі I групи (n=94) | Хворі II групи (n=117) | |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | | II-A група (n=35) | II-B група (n=82) |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ПТІ, % | 102,0 [90,0; 115,5] | 88,6 [64,5; 102,0] * | 84,7 [64,8; 99,0] * |
| МНС | 0,98 [0,90; 1,06] | 1,08 [0,98; 1,33] | 1,14 [1,00; 1,41] |



Продовження таблиці 3.6

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Фібриноген, г/л | 4,15 [3,29; 5,10] | 4,86 [3,90; 5,80] | 5,00 [2,94; 6,06] |
| Підвищення фібриногену, абс (%) | 51 (54,3 %) | 24 (68,6 %) | 8 (9,8 %) * ** |
| Тромбоцити, $\times 10^9$ /л | 283,0 [218,0; 345,0] | 239,0 [159,0; 315,0] | 189,5 [136,0; 273,5] |
| Тромбоцитоз, абс (%) | 19 (20,2 %) | 4 (11,4 %) | 7 (8,5 %) * |
| Тромбоцитопенія, абс (%) | 5 (5,3 %) | 10 (28,6 %) * | 38 (46,3 %) * |
| D-димер, мкг/мл | 1,01 [0,50; 2,03] | 6,80 [3,68; 23,30] * | 12,00 [4,15; 21,90] * |
| Підвищення D- димеру, абс (%) | 70,3 % (26 із 37) | 100 % (18 із 18) * | 96,4 % (27 із 28) * |

Примітки: * - різниця достовірна порівняно із хворими I групи ($p < 0,05$); ** - порівняно із хворими II-A групи ($p < 0,05$).

Порівняння вмісту CRP в крові хворих на COVID-19 через 5 днів лікування залежно від розвитку тромботичних ускладнень та наслідків хвороби продемонструвало, що найвищий його рівень залишався саме у пацієнтів II-A групи, у яких розвинулися фатальні тромботичні ускладнення та склав 134,0 [52,2; 247,9] мг/л. У хворих II-B групи вміст CRP в крові мав чітку тенденцію до меншого рівня підвищення, ніж у пацієнтів II-A групи та склав відповідно 80,0 [30,5; 172,2] мг/л. Найнижчий рівень CRP – 27,00 [9,80; 59,00] мг/л було зафіксовано у хворих I групи, які одужали. У пацієнтів I групи вміст CRP в цей термін спостереження був статистично значуще нижче, як порівняно із хворими II-A групи ($p = 0,0001$), так і порівняно із пацієнтами II-B групи ($p = 0,0001$) (рис. 3.6 В).



Взаємозв'язки параметрів запалення за рівнем CRP та показників гемостазу підтверджували встановлені прямі корелятивні зв'язки між рівнем CRP та D-димеру ($r=0,40$, $p<0,05$) і фібриногену ($r=0,38$, $p<0,05$).

В подальшій частині роботи для з'ясування діагностичної значущості параметрів гемостазу та CRP щодо прогнозування розвитку тромботичних ускладнень в динаміці через 5 днів було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. Статистично значущими виявилися результати щодо з'ясування ролі таких показників як рівень фібриногену, D-димеру та CRP.

Згідно отриманого результату ROC-аналізу, межовий рівень фібриногену, який вказував на високу ймовірність розвитку фатального тромбозу у кисневозалежних хворих на COVID-19 склав 4,6 г/л (AUC=0,600, $p=0,042$). Тобто за умов рівню фібриногену $>4,6$ г/л (чутливість – 62,16 %, специфічність – 57,65 %) у кисневозалежних хворих на COVID-19 ймовірність розвитку тромботичних подій через 5 діб лікування була значимою ($p=0,042$) (рис. 3.8).

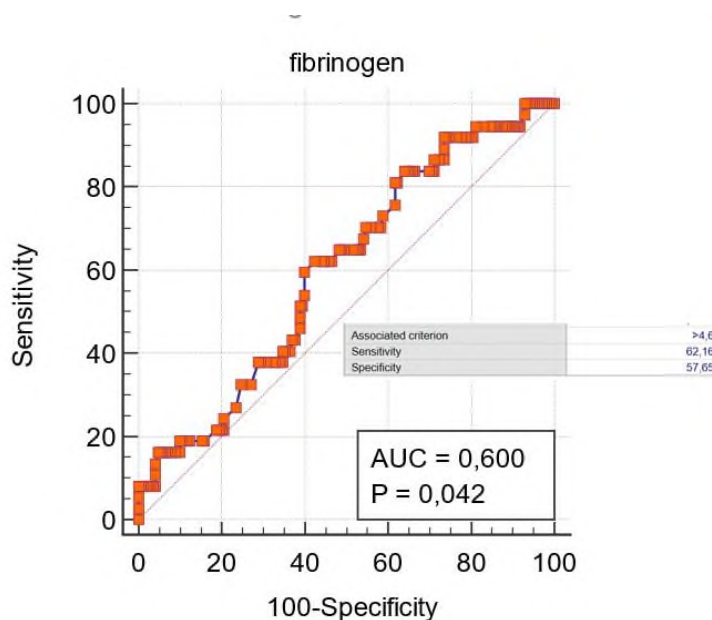


Рисунок 3.8 – Прогнозування ймовірності розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення фібриногену через 5 діб лікування.



Межовий рівень D-димеру, який вказував на високу ймовірність розвитку тромботичних ускладнень внаслідок COVID-19 склав 2,1 мкг/мл (AUC=0,704, p=0,001). Тобто, за умов рівню D-димеру > 2,1 мкг/мл (чутливість – 83,33 %, специфічність – 53,97 %), у кисневозалежних хворих на COVID-19 через 5 діб лікування ймовірність розвитку тромботичних ускладнень була значимою (p=0,001) (рис. 3.9).

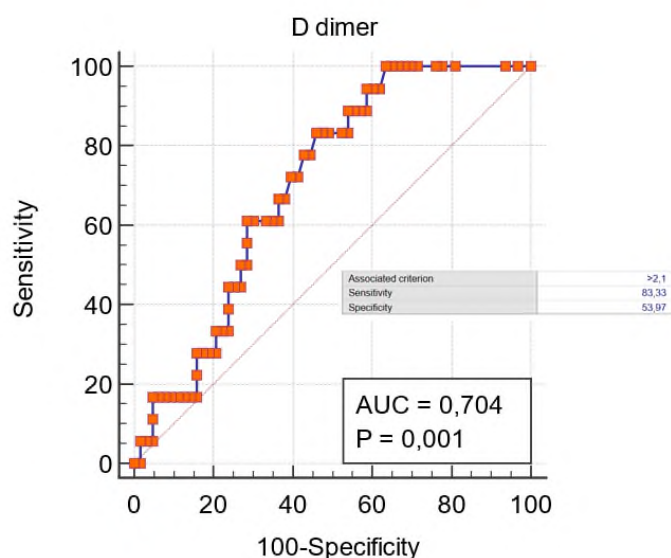


Рисунок 3.9 – Прогнозування ймовірності розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення D-димеру через 5 діб лікування.

Межовий рівень CRP, який вказував на високу ймовірність розвитку тромботичних ускладнень внаслідок COVID-19 склав 89,3 мг/л (AUC= 0,720, p<0,001). Тобто за умов рівню CRP >89,3 мг/л (чутливість – 69,23 %, специфічність – 71,43 %), у кисневозалежних хворих на COVID-19 через 5 діб лікування ймовірність розвитку тромботичних ускладнень була значимою (p<0,001) (рис. 3.10).

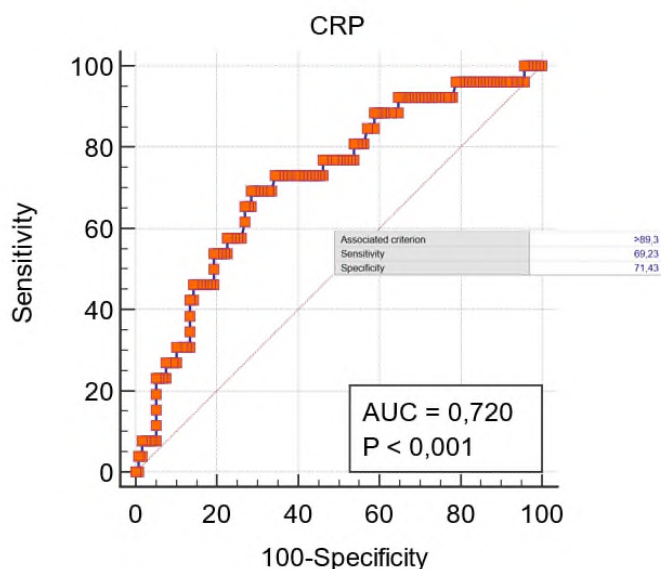


Рисунок 3.10 – Прогнозування ймовірності розвитку фатальних тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення CRP через 5 днів лікування.

Клінічне спостереження. Хворий С., 69 років, (карта стаціонарного пацієнта № 3943) госпіталізований до КНП «ОІКЛ» ЗОР 05.11.2021 р. на 10-й день хвороби зі скаргами на гіпертермію до 39°C, слабкість, зниження апетиту, втрату нюху та смаку, сухість у роті, сухий кашель, задишку.

Із анамнезу хвороби відомо, що захворів гостро 27.10.2021 р. з появи гарячки до 39°C, слабкості, зниження апетиту, сухого кашлю та задишки. Лікувався вдома самостійно. Протягом п'яти днів зберігалася гіпертермія до 39°C. Пацієнт звернувся за медичною допомогою 01.11.2021 р.: було виконано імунохроматографічне дослідження, за результатами якого виявлено антиген SARS-CoV-2; та рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, за результатами якого патології не виявлено. Пацієнт продовжив симптоматичне лікування вдома, приймав антибіотики. На тлі лікування знизилася температура тіла до 37,3°C, однак 04.11.2021 р. у хворого посилилася задишка, температура тіла знову зросла до 39°C, що змусило його знову звернутися за



8524686007596444

медичною допомогою. 05.11.2021 р. пацієнта госпіталізовано до КНП «ОІКЛ» ЗОР. Від COVID-19 пацієнт не щеплений.

Із супутніх захворювань у пацієнта мали місце: ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба II ступеня, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок.

При надходженні до КНП «ОІКЛ» ЗОР 05.11.2021 р. стан хворого тяжкий за рахунок виражених ознак інтоксикаційного синдрому та гострої дихальної недостатності. Температура тіла 37,7°C, задишка 26 на хвилину, SatO₂ – 86 % на повітрі. Над легенями аускультативно жорстке дихання, яке в нижніх відділах було різко ослабленим з обох сторін та супроводжувалось крепітацією. Завдяки кисневій підтримці через нереверсивну маску з потоком кисню до 10 л/хв SatO₂ зросла до 95 %. На підставі клініко-анамнестичних даних при первинному огляді пацієнта було встановлено діагноз: «Коронавірусна хвороба (COVID-19), тяжкий перебіг. Позалікарняна двобічна полісегментарна пневмонія IV група, гостра дихальна недостатність III ст. Ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба II ст, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок». Було розпочате медикаментозне лікування діючого Протоколу МОЗ України щодо надання допомоги хворим на COVID-19.

За результатами лабораторних даних в загальному аналізі крові: еритроц. – $4,99 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 142 г/л, лейкоц. – $6,8 \times 10^9/л$, пал. – 6 %, сегм. – 80 %, лімф. – 10 % (абс. $0,8 \times 10^9/л$), мон. – 4 %, тромбоц. – $126 \times 10^9/л$, ШОЕ – 17 мм/год. В біохімічних показниках: загальний білірубін – 29 мкмоль/л, прямий білірубін – 10,2 мкмоль/л, активність АлАТ – 82,8 од/л, ПТТ – 105 %, фібриноген – 4,07 г/л, фібриноген Б 3+, МНС – 0,95, D-димер – 2,3 мг/л, сечовина – 12,2 ммоль/л, креатинін – 119 мкмоль/л, глюкоза – 7,3 ммоль/л, CRP – 119 мг/л, PCT – 0,1 нг/мл.

Із наведеного прикладу видно, що у кисневозалежного пацієнта при надходженні до стаціонару на 10 добу хвороби мала місце тяжка запальна реакція, яка підтверджувалась зростанням рівню CRP більше ніж в 20 разів та



вираженою абсолютною лімфоцитопенією. При цьому, виявлені зміни в системі гемостазу були протромботичними, про що свідчили зростання рівню D-димеру більше ніж в 4 рази та тромбоцитопенія. Але подібні зміни, за результатами нашого дослідження, мали місце у всіх кисневозалежних хворих на COVID-19, які надходили до стаціонару в середньому на 9,0 [8,0; 11,0] добу хвороби та відповідно не мали чіткого діагностичного значення щодо прогнозування розвитку тромботичних ускладнень.

Незважаючи на проведення кисневої підтримки, а також медикаментозного лікування із включенням дексаметазону та НМГ стан хворого невпинно погіршувався за рахунок зростання ступеню тяжкості дихальної недостатності: 08.11.2021 р. SatO₂ становила 93 % при потоковій кисню 15 л/хв, а 09.11.2021 р. SatO₂ вже визначалась на рівні 90 % при застосуванні кисню 30 л/хв. 09.11.2021 р. розпочато СРАР-терапію (Continuous positive airway pressure) в поєднанні із високим потоком O₂, що привело до стабілізації стану та зростанню рівня SatO₂ до 99 %. За даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки в динаміці від 10.11.2021 р. ознаки двобічної полісегментарної пневмонії без динаміки.

Однак 14.11.2021 р. стан пацієнта погіршився за рахунок подальшого прогресування гострої дихальної недостатності: SatO₂ знизилася до 91% при проведенні СРАР-терапії у поєднанні з високопотоковою оксигенацією 30 л/хв. Хворого переведено до ВАІТ. Розпочата NIV ШВЛ з FiO₂ – 100 %, РЕЕР – 6 см. H₂O, на тлі якої відбулося зростання SatO₂ до 96%.

На 10 добу лікування 14.11.2021 р. у загальному аналізі крові було відзначено розвиток лейкоцитозу до 17,5x10⁹/л, прогресування нейтрофіліозу до 92 % та лімфопенії до 4 % (абс. 0,6x10⁹/л). В біохімічних показниках звертало на себе увагу наростання ознак гіперкоагуляції: ПТІ – 114,4 %, фібриноген – 6,63 г/л, МНС – 0,9, D-димер – 14,3 мг/л в поєднанні із наростанням ознак активності запальних реакцій, що підтверджувало наростання CRP до 168,5 мг/л, а також поява біохімічних ознак ураження печінки, про що свідчили зміни загального білірубину – 31,2 мкмоль/л,



підвищення активності АлАТ до 58,4 од/л, та відсутність ознак приєднання вторинної бактерійної мікрофлори, на що вказував рівень РСТ – 0,1 нг/мл. Зазначені зміни параметрів гемостазу та запалення розвинулися незважаючи на проведення лікування із включенням НМГ та кортикостероїдів. З урахуванням розрахованих у нашому дослідженні межових рівнів цих показників через 5 днів комплексної терапії, виявлені у хворого значення CRP, D-димеру та фібриногену на 10 добу лікування свідчили про високу ймовірність розвитку у нього тромботичних ускладнень (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Показники рівнів CRP, D-димеру та фібриногену у хворого С. 69 років в динаміці лікування

| Показник, одиниці виміру | Прогнозування згідно ROC-аналізу | Хворий С., 69 років. 1-й день лікування у стаціонарі | Хворий С., 69 років. 10-й день лікування у стаціонарі |
|--------------------------|----------------------------------|--|---|
| CRP, мг/л | > 89,3 мг/л | 119,1 мг/л | 168,5 мг/л |
| Фібриноген г/л | > 4,6 г/л | 4,07 г/л | 6,63 г/л |
| D-димер мкг/мл | > 2,1 мкг/мл | 2,3 мкг/мл | 14,3 мкг/мл |

На 12 добу лікування у КНП «ОІКЛ» ЗОР 16.11.2021 р. у зв'язку з падінням рівню SatO₂ до 60 % на тлі кисневої підтримки, що проводилася, пацієнта переведено на інвазивну ШВЛ. При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки від 17.11.2021 р. зберігалися ознаки двобічної полісегментарної пневмонії.

На 14 добу лікування 18.11.2021 р. стан хворого визначено як термінальний. В крові зберігався лейкоцитоз $12,4 \times 10^9$ /л, збільшився нейтрофіліоз до 93 %, збільшилася лімфопенія до 4 % (абс. $0,5 \times 10^9$ /л), з'явився паличкоядерний зсув до 19 % та тромбоцитопенія до 85×10^9 /л. В біохімічних показниках посилилися ознаки гіперкоагуляції та запалення: фібриноген – 7,49 г/л, D-димер – 28,45 мг/л, CRP – 317,1 мг/л; з'явилися ознаки поліганної недостатності: загальний білірубін – 36,6 мкмоль/л, активність АлАТ – 50,9



од/л, загальний білок – 40,5 г/л, сечовина – 24,5 ммоль/л, креатинін – 217,2 мкмоль/л, РСТ– 0,91 нг/мл.

На тлі прогресуючої поліорганної недостатності у хворого С., 69 років виникла зупинка кровообігу. Після проведеної серцево-легеневої реанімації було констатовано біологічну смерть.

На розтин померлий був направлений із заключним діагнозом: «Коронавірусна хвороба (COVID-19), критичний перебіг. Негоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, 4 категорії. Синдром поліорганної недостатності. ТЕЛА?».

За результатами патологоанатомічного дослідження було виявлено, що на тлі двобічної полісегментарної великовогнищевої зливної вірусної пневмонії та ГРДС у хворого мала місце тромбоемболія гілок легених артерій та геморагічні інфаркти легень. Таким чином, за результатами патолого-анатомічного дослідження було підтверджено розвиток тромботичного ускладнення, а саме ТЕЛА, розвиток якого був прогнозованим з 10 доби лікування у КНП «ОІКЛ» ЗОР.

Як видно з наведеного клінічного прикладу, у хворого С. 69 років, що надійшов у кисневозалежному стані на лікування до КНП «ОІКЛ» ЗОР на 10 добу хвороби, мав місце критичний перебіг COVID-19, який призвів не лише до розвитку двобічної полісегментарної, великовогнищевої зливної вірусної пневмонії та ГРДС III ст, але й до розвитку тромботичного ускладнення, а саме ТЕЛА. При цьому, на момент госпіталізації пацієнта до стаціонару виявлені у нього запальні та протромботичні зміни в аналізах крові були характерними для всіх кисневозалежних пацієнтів, які поступали на лікування в зазначені строки захворювання та не мали прогностичного значення щодо розвитку тромботичних ускладнень. Незважаючи на проведення комплексного лікування згідно Протоколу МОЗ України із обов'язковим застосуванням кортикостероїдів та НМГ, стан хворого невпинно погіршувався, що супроводжувалось посиленням прозапальних та протромботичних змін в аналізах крові, за результатами яких на 10 добу лікування було прогнозовано



високий ризик розвитку тромботичних ускладнень. На 14 добу стаціонарного лікування стан хворого стрімко погіршився, прижиттєво було висловлено припущення щодо розвитку ТЕЛА, а патолого-анатомічне дослідження підтвердило розвиток цього тромботичного ускладнення.

Таким чином, частота розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 становить 16,6 %. Тромботичні ускладнення частіше реєструються у кисневозалежних хворих з летальним результатом хвороби, порівняно із пацієнтами, які одужали (29,9 % проти 2,1 %, $p < 0,0001$). Прижиттєва діагностика тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 має місце у 45,9 % хворих на 18 [16,0; 24,0] день хвороби. ТЕЛА прижиттєво діагностується рідше, ніж ішемічний інсульт ($p = 0,002$) та інфаркт міокарду ($p = 0,02$). При розвитку кисневої залежності та надходженні до ВАІТ на 9,0 [8,0; 11,0] добу хвороби зміни в системі гемостазу характеризуються як протромботичні з підвищеним рівнем фібриногену та D-димеру у пацієнтів всіх досліджуваних груп незалежно від ризику подальшого розвитку тромботичних ускладнень. В динаміці комплексного лікування кисневозалежних хворих через 5 діб діагностичне значення щодо прогнозування подальшого розвитку тромботичних ускладнень мають рівень фібриногену $> 4,6$ г/л ($AUC = 0,600$, $p = 0,042$), D-димеру $> 2,1$ мкг/мл ($AUC = 0,704$, $p = 0,001$) та CRP $> 89,3$ мг/л ($AUC = 0,720$, $p < 0,001$).

3.3 Клініко-патоморфологічний аналіз летальних випадків від коронавірусної хвороби (COVID-19)

В цьому підрозділі проаналізовано 41 історія хвороби та результати повного патолого-анатомічного дослідження пацієнтів, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії КНП «ОІКЛ» ЗОР та померли внаслідок COVID-19. Патолого-анатомічне дослідження було проведено у Комунальній установі «Запорізьке обласне бюро судово-медичної експертизи» Запорізької



обласної ради (патогістологічні дослідження – доцент Туманська Л.М.). Вік померлих був від 48 до 85 років. Чоловіків було – 30, жінок – 11. Діагноз COVID-19 у всіх випадках був підтверджений виділенням RNA SARS-CoV-2 в носоглотковому слизу або в мокротинні. Всі хворі були обстежені та отримували лікування згідно діючим нормативним документам.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що серед померлих внаслідок COVID-19 переважали чоловіки (30 – 73,2 %), більш ніж половина пацієнтів були похилого віку (23 – 56,1 %), кожен четвертий пацієнт був середнього віку (10 – 24,4 %), а кожен п'ятий був старечого віку (8 – 19,5 %).

Пацієнти були госпіталізовані до інфекційного стаціонару на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби після погіршення стану при попередньому лікуванні в амбулаторних умовах. Погіршення стану проявлялося фебрильною (26 – 63,4%) або субфебрильною (13 – 31,7 %) лихоманкою, задишкою 28,0 [28,0; 32,0] на хвилину, зниженням SatO₂ на повітрі до 82,0 [75,0; 86,0] %, короткочасним діарейним синдромом (5 – 12,2 %). При госпіталізації у всіх хворих були аускультативні ознаки двобічної пневмонії (ослаблення дихання, крепітація), яка була підтверджена методами візуалізації. Розвиток гострої дихальної недостатності супроводжувався появою акроціанозу (27 – 65,9 %), а 2 (4,9 %) пацієнтів були доставлені до ВАІТ із лікарень області на інвазивній ШВЛ. У пацієнтів виявилися лабораторні зміни, які свідчили про наявність імунного запалення та гіперкоагуляції: лейкоцитоз у 29 (70,7 %) хворих, медіана цього показника склала 11,1 [7,9; 13,7]x10⁹/л, паличкоядерний зсув у 16 (39,0 %) із наявністю метамієлоцитів у 2 (4,9 %) пацієнтів; розвиток абсолютної лімфопенії від 1,0 до 0,39 із медіаною цього показника 0,8 [0,6; 1,1] x10⁹/л у переважної більшості пацієнтів (35 – 85,4 %); прискорення ШОЕ до 38,0 [25,0; 47,0] мм/год; збільшення CRP у всіх пацієнтів до 150,5 [101,5; 235,5] нг/мл; гіперфібриногенемія від 4,8 до 8,4 г/л у 32 (78,0 %) хворих із медіаною цього показника 5,1 [4,3; 6,4] г/л, підвищення рівня D-двмеру до 1,4 [0,9; 9,4] мг/л та феритину до 760,0 [482,0; 1148,0] нг/мл.



Лікування пацієнтів у ВАІТ тривало від 2 до 38 діб, медіана склала 11,0 [7,0; 18,0] діб. Хворі лікувалися згідно Протоколу, кожен п'ятий пацієнт (8 – 19,5 %) отримував тоцилізумаб. Незважаючи на лікування у хворих прогресувала гостра дихальна недостатність, що обумовило їх переведення на NIV або на інвазивну ШВЛ. Медіана тривалості проведення інвазивної ШВЛ склала 2,0 [1,0; 6,0] доби. В динаміці збільшилася частка пацієнтів із ознаками лейкоцитозу (39 – 95,1 %) із медіаною цього показника 16,2 [12,5; 24,2] $\times 10^9$ /л, при цьому слід відзначити появу у кожного четвертого хворого (11 – 26,8 %) гіперлейкоцитозу в межах від 20,3 до 54,4 $\times 10^9$ /л. Про наростання ендогенної інтоксикації, триваюче імунне запалення та збереження гіперкоагуляції свідчило збереження абсолютної лімфопенії (24 – 58,5 %), паличкоядерний зсув (10 – 24,4 %), збільшення частки пацієнтів із появою метамієлоцитів (17 – 41,5 %), підвищення медіани рівня D-димеру до 5,5 [1,6; 21,1] мг/л, а також незважаючи на лікування, що проводилося, збереження гіперфібриногенемії (28 – 68,3 %), підвищеного рівня CRP до 127,0 [42,0; 221,0] мг/л та феритину до 511,0 [360,0; 1314,0] нг/мл.

Хворі на COVID-19 померли на 22,0 [16,0; 27,0] добу захворювання. Патоморфологічні ознаки раннього ураження легень при COVID-19 у померлих визначалися виразним інтерстиційним і інтерстиційно-альвеолярним набряком, наявністю в легневих мікросудинах стазу еритроцитів і мікрозгортків крові та гіпоперфузійних лейкоцитарних стазів, а також еритроцитів в альвеолах (рис. 3.11, рис 3.12). Наявність в окремих альвеолах пристінкових пластів фібрину, так званих “гіалінових мембран” мала місце у 36,6 % померлих хворих (табл. 3.8).

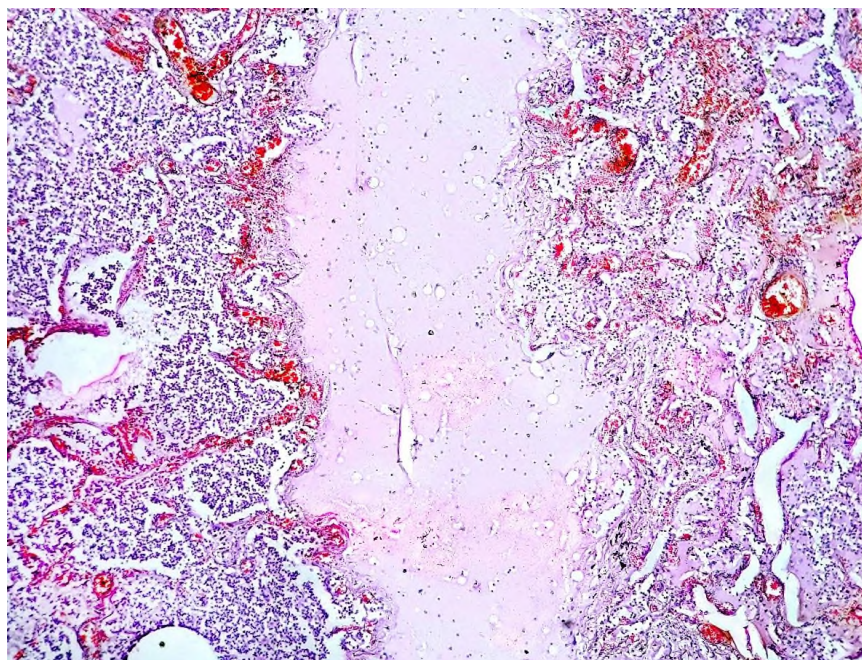


Рисунок 3.11 – Двобічна полісегментарна пневмонія при COVID-19: значний набряк міждольового інтерстицію, лімфоцитарно-лейкоцитарний ексудат в альвеолах. Забарвлення гематоксиліном та еозином (збільшення $\times 100$).

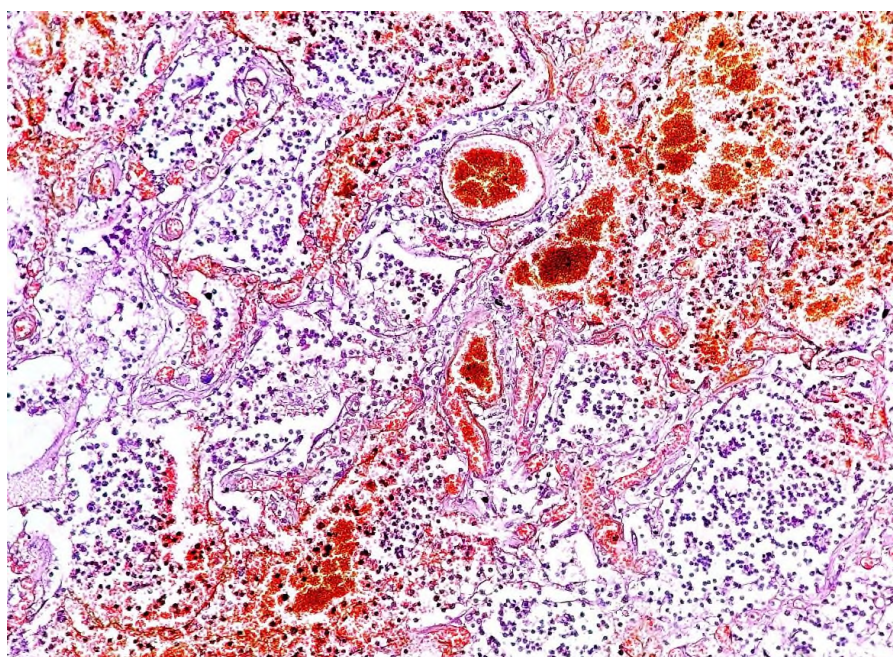


Рисунок 3.12 – Двобічна полісегментарна пневмонія при COVID-19: гіперемія мікросудин та набряк міжальвеолярних перетинок, мікрозгортки крові в артеріолі і венулі, лімфоцитарно-лейкоцитарний ексудат та еритроцити в альвеолах. Забарвлення гематоксиліном та еозином (збільшення $\times 400$).



8524686007396444

Таблиця 3.8 – Патоморфологічні зміни в легенях померлих від коронавірусної хвороби COVID-19, абс (%)

| Патоморфологічна ознака | Частота виявлення (n=41) |
|--|-----------------------------|
| 1 | 2 |
| Інтерстиційно-альвеолярний набряк легень з наявністю в мікросудинах стазу еритроцитів та мікрозгортків крові | 41 (100 %) |
| Двобічна полісегментарна субтотальна вірусна пневмонія: | 37 (90,2 %) |
| ➤ значний набряк і потовщення стінок альвеол з їх помірною інфільтрацією переважно лімфоцитами | 37 (90,2 %) |
| ➤ вогнищева перибронхіальна і периваскулярна запальна поліморфноклітинна інфільтрація, | 37 (90,2 %) |
| ➤ множинні дрібні вогнища ателектазів та дислектазів | 37 (90,2 %) |
| ➤ наявність в альвеолах еритроцитів, гемосидерофагів, макрофагів, злушеного альвеолярного епітелію | 36 (87,8 %) |
| ➤ метаплазія нечисельних альвеолоцитів на люмінальній поверхні альвеол | 34 (82,9 %) |
| ➤ наявність в окремих альвеолах пристінкових пластів фібрину - “гіалінових мембран” | 15 (36,6 %) |
| ➤ гіпоперфузійні лейкоцитарні стази в мікросудинах | 11 (26,8 %) |
| Фіброз міжальвеолярних перетинок, периваскулярний та перибронхіальний фіброз | 35 (85,4 %) |
| Крупновогнищевий або сублобарний пневмосклероз | 35 (85,4 %) |



Продовження таблиці 3.8

| 1 | 2 |
|---|------------|
| Двобічний гідроторакс | 9 (21,9 %) |
| Фібринозно-гнійний трахеобронхіт та двобічна субтотальна вірусно-бактерійна фібринозно-гнійна бронхопневмонія | 4 (9,7 %) |
| Двобічний фібринозно-гнійний плеврит | 3 (7,3 %) |

У переважної більшості хворих (90,2 %) в подальшому розвинулася двобічна полісегментарна субтотальна вірусна пневмонія, яка за патоморфологічними даними (рис. 3.12, рис.3.13, рис. 3.14) характеризувалася значним набряком і потовщенням стінок альвеол з їх помірною переважно лімфоцитарною інфільтрацією (90,2 %), вогнищевою перибронхіальною і периваскулярною запальною поліморфноклітинною інфільтрацією (90,2 %), множинними дрібними вогнищами ателектазів та дислектазів (90,2 %), наявністю у альвеолах скупчень еритроцитів, гемосидерофагів і макрофагів, злущеного альвеолярного епітелію (87,8 %), а також метаплазії нечисельних альвеолоцитів, що збереглися на люмінальній поверхні альвеол (82,9 %) (табл. 3.8). У 4-х померлих чоловіків при патоморфологічному дослідженні легень виявлена двобічна субтотальна вірусно-бактерійна фібринозно-гнійна бронхопневмонія (9,7 %) (табл. 3.8). У цих випадках лікування в умовах ВАІТ тривало від 17 до 24 діб, хворі отримували послідовно кисневу терапію у масковому режимі, потім NIV і лише протягом останніх 1-2 діб були переведені на інвазивну ШВЛ. У 35 (85,4 %) хворих, які померли на 22-27 добу хвороби, виявлений фіброз міжальвеолярних перетинок, периваскулярний та перибронхіальний фіброз (рис. 3.15), крупновогнищевий або сублобарний пневмосклероз (рис. 3.16).



8524686007396444

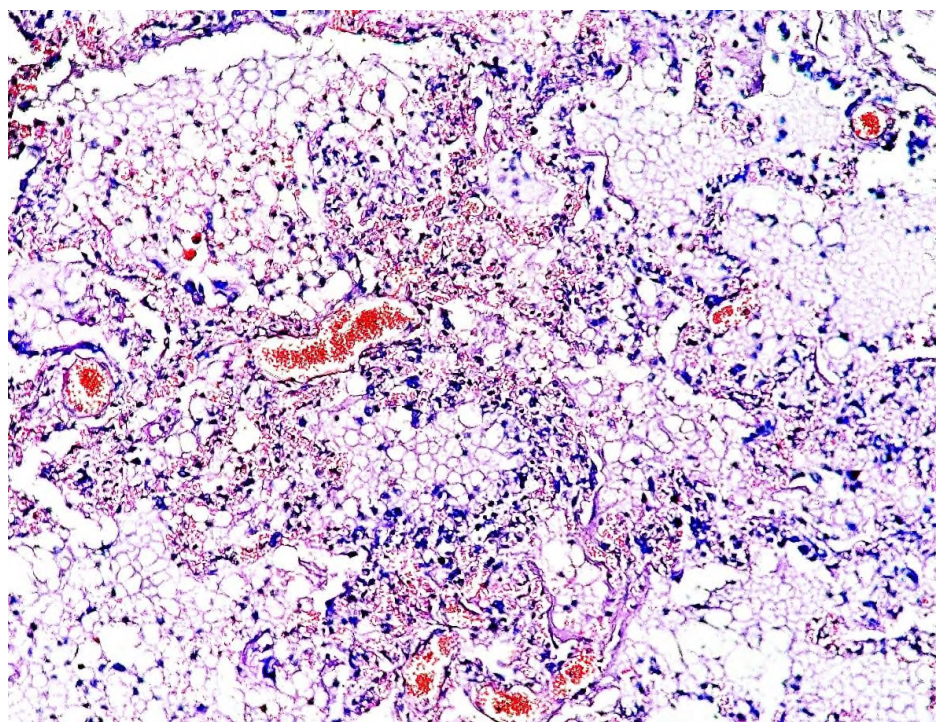


Рисунок 3.13 – Двобічна полісегментарна пневмонія при COVID-19: переважно альвеолярний набряк, метаплазія альвеолоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином (збільшення $\times 400$).

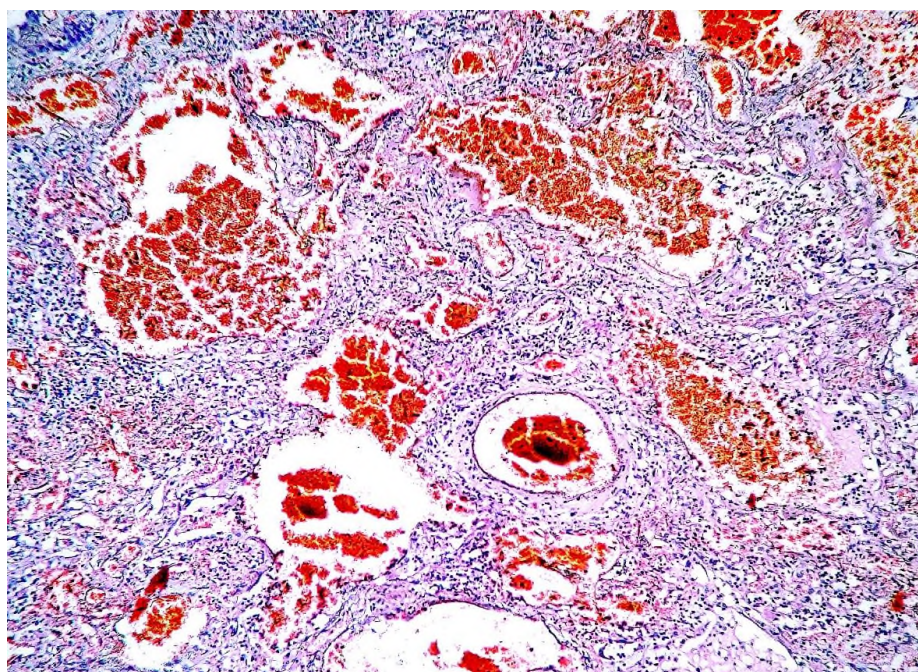


Рисунок 3.14 – Двобічна полісегментарна пневмонія при COVID-19: переважно лімфоцитарна інфільтрація потовщених міжальвеолярних перетинок, десквамація альвеолоцитів, еритроцити в альвеолах. Забарвлення гематоксиліном та еозином (збільшення $\times 300$).

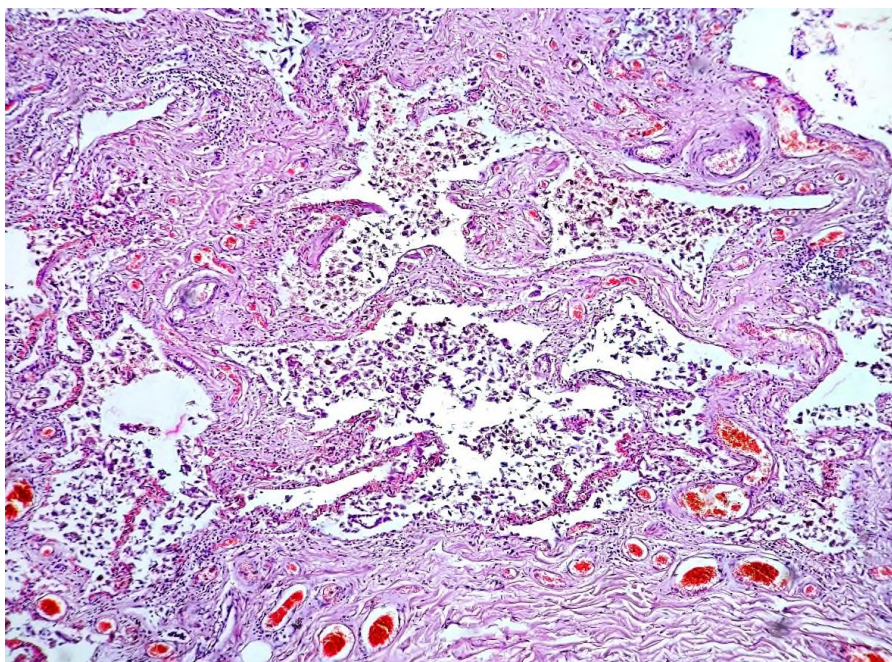


Рисунок 3.15 – Фіброз міжальвеолярних перетинок, десквамовані альвеолоцити та макрофаги в альвеолах при двобічній полісегментарній COVID-19-асоційованій пневмонії. Забарвлення гематоксиліном та еозином (збільшення $\times 200$).

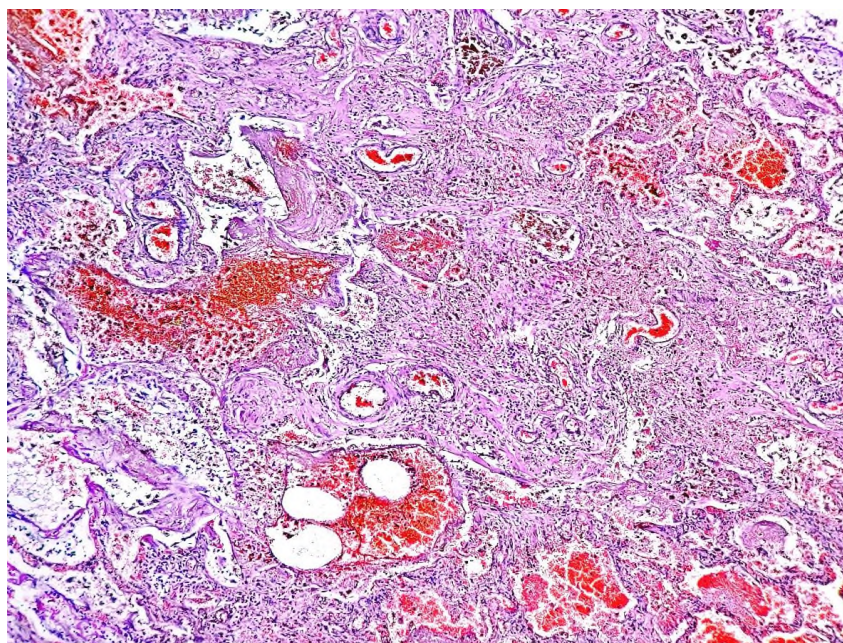


Рисунок 3.16 – Вогнищевий пневмосклероз; еритроцити, десквамовані альвеолоцити, макрофаги та гемосидерофаги в альвеолах при двобічній полісегментарній COVID-19 пневмонії. Забарвлення гематоксиліном та еозином (збільшення $\times 200$).



У одного пацієнта 54 років, який отримував лікування згідно протоколу із застосуванням імунотропних препаратів (кортикостероїди та додаткове введення тоцилізумабу) для корекції клініко-лабораторних проявів «цитокінового шторму», та антибактеріальних препаратів і НМГ, на другому тижні хвороби прижиттєво був діагностований сепсис з прогресуванням дихальної і поліорганної недостатності (при бактеріологічному дослідженні із крові виділено *Klebsiella pneumoniae*) з летальним результатом через три тижні лікування. При патологоанатомічному дослідженні виявлено фібринозно-гнійний трахеобронхіт і двобічна полісегментарна нижньодольова субтотальна фібринозно-гнійна пневмонія та двобічний фібринозно-гнійний плеврит, наявність «септичної селезінки», вогнищева лейкоцитарно-лімфоцитарна інфільтрація печінки і нирок, а також централобулярні некрози печінки та вогнищеві тубулярні некрози нирок.

Слід зазначити, що несприятливому перебігу COVID-19 сприяла коморбідна патологія, яка була прижиттєво діагностована у 38 (92,7 %) хворих, померлих внаслідок COVID-19. У переважної більшості пацієнтів мала місце серцево-судинна коморбідна патологія, а саме ішемічна хвороба серця (80,5 %) із наявністю постійної форми фібриляції передсердь (29,3 %), а також гіпертонічна хвороба (75,6 %). Наявність цукрового діабету 2 типу було майже у половини хворих (46,3 %) та ожиріння II-III ступеня у кожного третього пацієнта (31,7 %) (рис. 3.17 А). Слід зазначити, що більш ніж половина хворих на COVID-19, які померли, мали поєднання трьох та більше коморбідних станів (рис. 3.17 В).

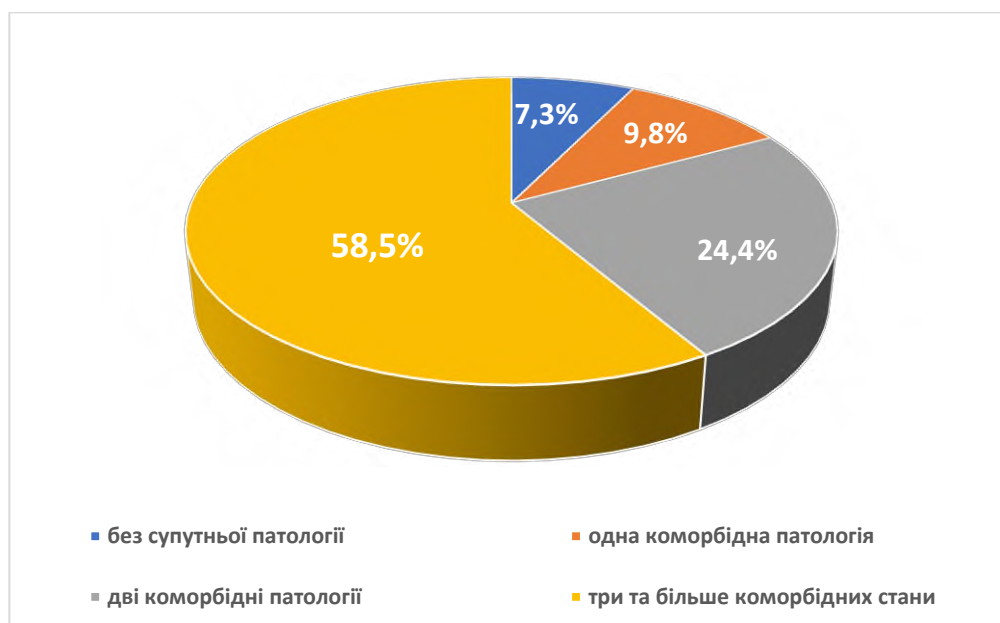
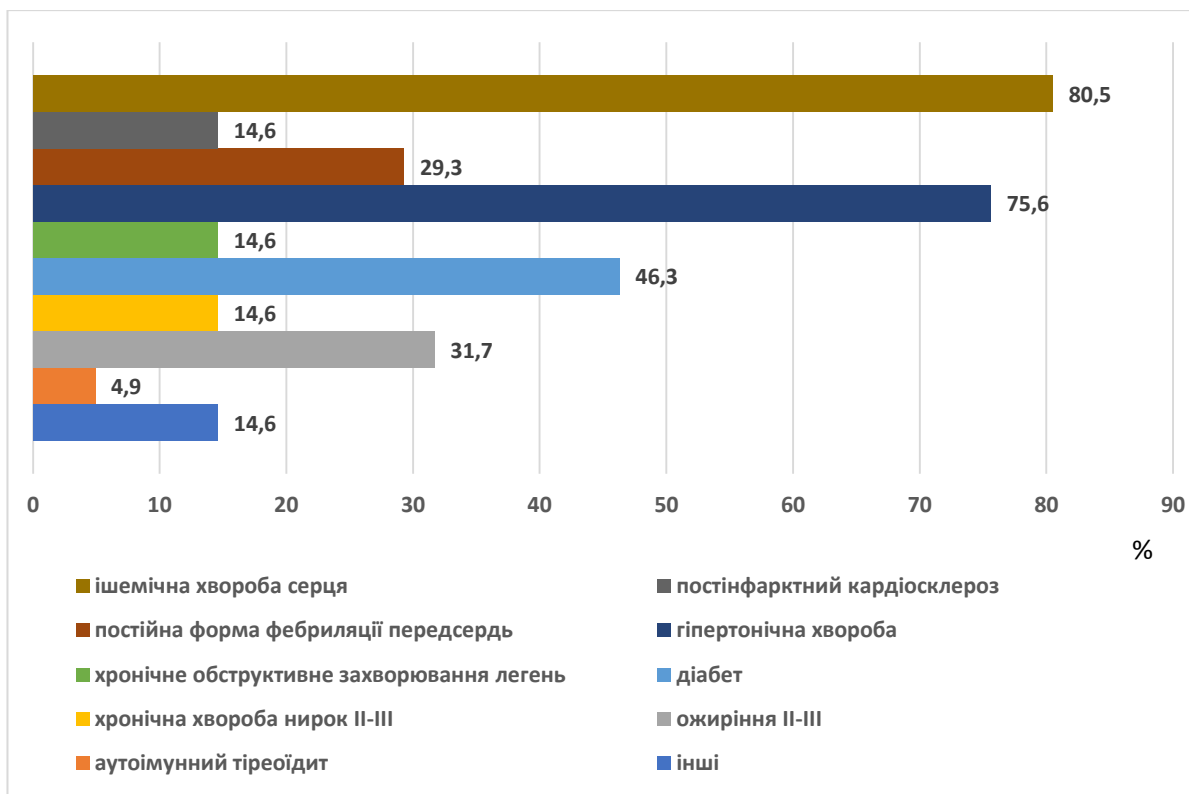


Рисунок 3.17 – Спектр супутньої патології (А) та частота поєднання коморбідних станів (В) у померлих внаслідок COVID-19 (%).

Патоморфологічні зміни в інших органах померлих хворих на COVID-19 були зумовлені поліорганною недостатністю через гостру дихальну недостатність III ступеню та ендогенну інтоксикацію, а також через наявність



8524686007396444

коморбідних станів. Звертала на себе увагу висока частота патоморфологічного виявлення вогнищевих некротичних змін в каналцях нирок (73,2 %), в дольках печінки (90,2 %), селективно-нейрональних некрозів в головному мозку (19,5 %) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Патоморфологічні зміни в інших органах померлих від коронавірусної хвороби COVID-19, абс (%)

| Патоморфологічна ознака | Частота виявлення (n=41) |
|--|--|
| 1 | 2 |
| Серце: <ul style="list-style-type: none">➤ атеросклероз коронарних артерій в стадії атероматозу і кальцинозу, стеноз коронарних артерій від 50 % до 75 %➤ дифузний інтерстиціальний кардіосклероз➤ крупновогнищевий постінфарктний кардіосклероз➤ гіпертрофія міокарду (концентрична або ексцентрична) | 36 (87,8 %) 37 (90,2 %) 3 (7,3 %) 32 (78,0 %) |
| Нирки: <ul style="list-style-type: none">➤ вогнищевий некроз епітелію каналців➤ вогнищева лімфоцитарно-лейкоцитарна інфільтрація➤ мікротромби в судинах➤ вогнищевий артеріонефросклероз | 30 (73,2 %) 5 (12,2 %) 7 (17,1 %) 25 (61,0 %) |
| Печінка: <ul style="list-style-type: none">➤ вогнищеві центрально-лобулярні некрози➤ вогнища лімфоцитарно-лейкоцитарної інфільтрації печінкових дольок | 37 (90,2 %) 3 (7,3 %) |



Продовження таблиці 3.9

| 1 | 2 |
|---|-------------|
| Підшлункова залоза: | |
| ➤ ліпосклероз та ліпоматоз з атрофією ostrivciv | 12 (29,3 %) |
| ➤ гіаліноз судин та атрофія ostrivciv з накопиченням амілоїду | 4 (9,8 %) |

За результатами патологоанатомічного дослідження у 9 (22,0 %) померлих внаслідок COVID-19 розвинулися тромботичні ускладнення, які призвели до розвитку ішемічного інфаркту головного мозку (4 хворих); трансмурального інфаркту міокарда (1 хворий); інфаркту міокарда, що ускладнився вогнищевою інфаркт-пневмонією через ТЕЛА дрібних гілок легеневої артерії (2 хворих); рецидивуючої ТЕЛА дрібних гілок легеневої артерії з формуванням множинних інфарктів легень різної давнини (1 хворий); тромбозу глибоких вен верхньої кінцівки (1 хворий) (рис. 3.18).

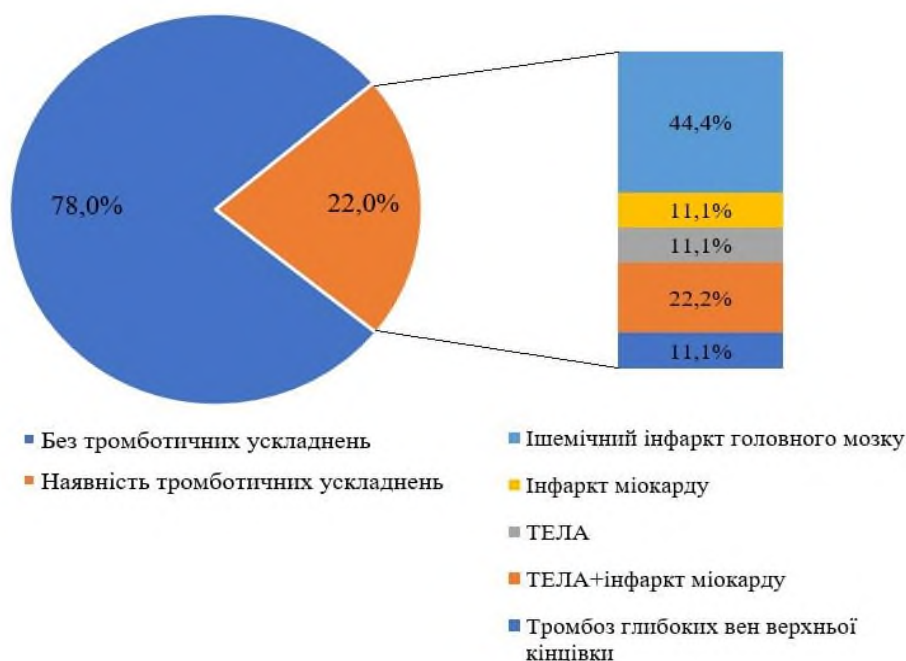


Рисунок 3.18 – Частота та спектр виявлення патологоанатомічних ознак тромботичних ускладнень у померлих внаслідок COVID-19 (%).



Таким чином, патоморфологічні зміни легень у померлих внаслідок COVID-19 характеризувалися виразним інтерстиційним і інтерстиційно-альвеолярним набряком, наявністю в легневих мікросудинах стазу еритроцитів, мікрозгортків крові та гіпоперфузійних лейкоцитарних стазів, а також наявністю в альвеолах еритроцитів та рідше - "гіалінових мембран". У 9,7 % померлих від COVID-19 визначені ознаки приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори. У 85,4 % померлих на 22-27 добу хвороби пацієнтів визначався крупновогнищевий або сублобарний пневмофіброз. У 22,0 % померлих внаслідок COVID-19 виявлені патоморфологічні ознаки тромботичних ускладнень. Поліорганна недостатність характеризувалася вогнищевим некрозом епітелію каналців нирок (73,2 %), вогнищевою лімфоцитарно-лейкоцитарною інфільтрацією (12,2 %) та тромбозом мікросудин нирок (17,1 %), вогнищевими центр-лобулярними некрозами (90,2 %) та вогнищевою лімфоцитарно-лейкоцитарною інфільтрацією дольок (7,3 %) печінки. У більшості померлих внаслідок COVID-19 визначені морфологічні ознаки хронічної ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.

Резюме.

У кисневозалежних хворих на COVID-19 вік пацієнта та коморбідність мають чіткий взаємозв'язок із наслідком хвороби. Пацієнти старшого віку частіше реєструються в групі з летальним результатом COVID-19, ніж серед хворих, що одужали (25,6 % проти 8,5 %, $p=0,001$). Серед хворих з летальним результатом частіше реєструються такі коморбідні стани як ішемічна хвороба серця (84,6 % проти 43,2 %, $p=0,0001$), інфаркт міокарду в анамнезі (12,8 % проти 4,3 %, $p=0,03$), застійна серцева недостатність (13,7 % проти 4,3 %, $p=0,02$) та хронічна хвороба нирок III-IV стадій (70,1 % проти 46,8 %, $p=0,0006$). Стать кисневозалежних хворих на COVID-19 не має статистично значущого впливу на ризик несприятливого перебігу хвороби ($p>0,05$). Прогностичне значення при оцінці ризику летального результату мають вік



пацієнта та показник ССІ. У кисневозалежних хворих на COVID-19 ймовірність летального результату хвороби є значимою за умов віку >66 років (AUC=0,636, p=0,002) та показника ССІ >5 (AUC=0,652, p<0,001).

Частота розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 становить 16,6 %, серед яких найчастіше мають місце тромбоемболія легеневої артерії (6,6 %), інфаркт міокарду (6,2 %), ішемічний інсульт (3,2 %) та в окремих випадках поєднання тромботичних ускладнень (1,4 %). Тромботичні ускладнення частіше реєструються у кисневозалежних хворих з летальним результатом хвороби, порівняно із пацієнтами, які одужали (29,9 % проти 2,1 %, p<0,0001). Прижиттєва діагностика тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 має місце у 45,9 % хворих на 18 [16,0; 24,0] день хвороби. ТЕЛА прижиттєво діагностується рідше, ніж ішемічний інсульт (7,1 % проти 71,4 %, p=0,002) та інфаркт міокарду (7,1 % проти 46,2 %, p=0,02).

При розвитку кисневої залежності та надходженні до ВАІТ на 9,0 [8,0; 11,0] добу хвороби зміни в системі гемостазу характеризуються як протромботичні з підвищеним рівнем фібриногену та D-димеру у пацієнтів всіх досліджуваних груп незалежно від ризику подальшого розвитку тромботичних ускладнень. CRP у хворих із подальшим летальним результатом хвороби незалежно від розвитку тромботичних ускладнень є вищим (p<0,05), ніж у хворих, які в подальшому одужають. В динаміці комплексного лікування кисневозалежних хворих через 5 діб діагностичне значення щодо прогнозування подальшого розвитку тромботичних ускладнень мають рівень фібриногену, D-димеру та CRP. При підвищенні рівня фібриногену >4,6 г/л (AUC=0,600, p=0,042), D-димеру >2,1 мкг/мл (AUC=0,704, p=0,001) та CRP >89,3 мг/л (AUC=0,720, p<0,001) ймовірність розвитку тромботичних ускладнень є значимою.

Патоморфологічні зміни легень у померлих внаслідок COVID-19 характеризувалися виразним інтерстиційним і інтерстиційно-альвеолярним набряком, наявністю в легневих мікросудинах стазу еритроцитів,



8524686007396444

мікрозгортків крові та гіперфузійних лейкоцитарних стазів, наявністю “гіалінових мембран” (36,6 %). У 85,4 % померлих на 22-27 добу хвороби визначався крупновогнищевий або сублобарний пневмофіброз. У більшості померлих внаслідок COVID-19 були морфологічні ознаки хронічної ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби: атеросклероз і 50-75 % стеноз коронарних артерій (87,8 %), дифузний інтерстиційний кардіосклероз (90,2 %), крупновогнищевий постінфарктний кардіосклероз (7,3 %), гіпертрофія міокарду (78,0 %), вогнищевий артеріонефросклероз (61,0 %).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [205 - 220].



РОЗДІЛ 4

ПАРАМЕТРИ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У КИСНЕВОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ (COVID-19) ЗАЛЕЖНО ВІД НАСЛІДКУ ХВОРОБИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ ЛЕТАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТУ

У кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), які лікувалися у ВАІТ КНП «ОІКЛ» ЗОР було визначено вміст хемокіну MCP-1, інтерлейкінів IL-2, IL-4, IL-6 в сироватці крові на момент госпіталізації до ВАІТ та в динаміці через 5 діб лікування.

Для з'ясування клініко-прогностичного значення параметрів цитокінової регуляції кисневозалежні хворі на COVID-19 були розділені на групи залежно від наслідку хвороби: I група – 38 хворих, які одужали; II група – 40 пацієнтів із летальним результатом хвороби. Групи хворих статистично не відрізнялися за статтю ($p > 0,05$) та віком ($p > 0,05$), а на момент госпіталізації до ВАІТ статистично не відрізнялися за ступенем тяжкості гострої дихальної недостатності ($p > 0,05$) та частотою необхідності проведення NIV на момент початку спостереження ($p > 0,05$).

За результатами проведених досліджень було встановлено, що у кисневозалежних хворих на COVID-19 зміни в системі цитокінової регуляції характеризувалися суттєвим підвищенням рівня прозапальних цитокінів. Пацієнти надходили до ВАІТ на другому тижні хвороби, а саме хворі I групи на 9,0 [7,0; 11,0] день хвороби та пацієнти II групи на 8,0 [6,0; 11,0] день хвороби ($p > 0,05$).

Аналіз вмісту IL-2 в сироватці крові показав, що при госпіталізації пацієнтів до ВАІТ у зв'язку із розвитком кисневої залежності, рівень IL-2 був значно вище, порівняно із показником здорових осіб, як у хворих I групи (в 5,7 рази, $p < 0,001$), так і у пацієнтів II групи (в 14,1 рази, $p < 0,001$). Порівняння вмісту IL-2 в сироватці крові показало, що на момент госпіталізації цей показник був статистично значуще вище ($p < 0,05$) в II групі хворих, у яких в



подальшому відбувся летальний результат хвороби, порівняно із I групою хворих, які в подальшому одужали. Аналіз вмісту IL-2 в сироватці крові в динаміці через 5 діб лікування продемонстрував, що у хворих I групи цей показник мав лише тенденцію до підвищення ($p>0,05$), тоді як у хворих II групи було відзначено подальше статистично значуще його зростання ($p<0,05$) (табл. 4.1).

Вміст IL-6 в сироватці крові при госпіталізації кисневозалежних пацієнтів до ВАІТ був в 8,1 рази вище, порівняно із показниками здорових осіб як у хворих I групи ($p<0,001$), так і у пацієнтів II групи ($p<0,001$). При цьому ступінь його підвищення на момент госпіталізації при порівнянні хворих I та II груп статистично не відрізнявся ($p>0,05$) (табл. 4.1).

Аналіз вмісту IL-6 в сироватці крові в динаміці через 5 днів лікування показав, що у хворих I групи, які в подальшому одужали, вміст IL-6 в сироватці крові мав тенденцію ($p>0,05$) до зниження. Проте у хворих II групи навпаки, рівень IL-6 продовжував зростати та виявився вищим ($p<0,01$), порівняно із вмістом цього цитокіну при госпіталізації хворих відповідної групи. Порівняння вмісту IL-6 в сироватці крові хворих досліджуваних груп через 5 днів лікування також продемонстрував вищий його рівень у хворих II групи, порівняно із I групою (в 2,3 рази, $p<0,05$) (табл. 4.1).

Проведений аналіз вмісту IL-4 в сироватці крові хворих на COVID-19 показав на момент госпіталізації помірно його підвищення у хворих обох досліджуваних груп, порівняно зі здоровими людьми ($p<0,05$). В динаміці у хворих I групи відзначено чітку тенденцію до його зниження ($p>0,05$), порівняно із відповідним показником на момент госпіталізації, й через 5 днів лікування цей показник статистично не відрізнявся від вмісту IL-4 в сироватці крові здорових осіб ($p>0,05$). У хворих II групи вміст IL-4 в сироватці крові в динаміці мав також тенденцію ($p>0,05$) до зниження, проте через 5 діб лікування залишався вище (в 1,5 рази, $p<0,05$), ніж у здорових осіб (табл. 4.1).



8524686007596444

Таблиця 4.1 – Порівняння вмісту цитокінів в сироватці крові кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) в динаміці, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

| Показник, одиниці виміру | Здорові люди (n=20) | I група (n=38) | | II група (n=40) | |
|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| | | при госпіталізації | через 5 днів | при госпіталізації | через 5 днів |
| IL-2, pg/ml | 16,82 [2,74; 30,90] | 95,43 [47,63; 296,97] ¹ | 252,96 [164,00; 332,51] ^{1,3} | 237,10 [168,68; 309,45] ^{1,2} | 366,62 [328,51; 494,28] ^{1,2,3} |
| IL-4, pg/ml | 0,06 [0,04; 0,08] | 0,08 [0,06; 0,16] ¹ | 0,08 [0,06; 0,14] | 0,12 [0,06; 0,20] ¹ | 0,09 [0,06; 0,21] ¹ |
| IL-6, pg/ml | 0,62 [0,24; 0,96] | 5,05 [2,74; 16,5] ¹ | 4,39 [1,77; 5,40] ¹ | 5,04 [4,34; 19,77] ¹ | 9,92 [5,98; 25,48] ^{1,2,3} |
| MCP-1, pg/ml | 18,3 [15,9; 19,45] | 38,42 [24,55; 51,08] ¹ | 40,45 [23,69; 75,75] ¹ | 53,48 [34,43; 91,71] ^{1,2} | 52,05 [19,55; 123,74] ¹ |

Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$); 2. – порівняно із хворими I групи у відповідний термін спостереження ($p < 0,05$); 3. – порівняно із госпіталізацією хворих відповідної групи ($p < 0,05$).



При аналізі вмісту МСР-1 в сироватці крові, який є хемокіном, встановлено, що на момент госпіталізації до ВАІТ у зв'язку із появою кисневої залежності, у пацієнтів обох досліджуваних груп цей показник був вище, ніж у здорових людей: у хворих І групи в 2,1 рази ($p < 0,01$), у хворих ІІ групи в 2,9 рази ($p < 0,01$). Порівняння вмісту МСР-1 в сироватці крові у хворих досліджуваних груп на момент госпіталізації до ВАІТ показало статистично значуще вищий ($p < 0,05$) його вміст у пацієнтів ІІ групи, у яких в подальшому відбувся летальний результат хвороби, порівняно із хворими І групи, які в подальшому одужали. В динаміці на тлі лікування у пацієнтів обох досліджуваних груп було відзначено тенденцію ($p > 0,05$) до зниження вмісту в сироватці крові МСР-1, проте цей показник через 5 днів лікування залишався вище ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб (табл. 4.1).

З урахуванням встановлених змін вмісту досліджуваних цитокінів для оцінки їх діагностичної значущості в оцінці ризику розвитку несприятливого перебігу хвороби COVID-19 в подальшій частині нашого дослідження було проведено ROC-аналіз.

При оцінці діагностичної значущості вмісту ІІ-2 в сироватці крові на момент госпіталізації пацієнтів з COVID-19 до ВАІТ при появі кисневої залежності за результатами проведеного ROC-аналізу було встановлено, що межовий рівень ІІ-2 в сироватці крові, який вказував на високу ймовірність розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19, склав 96,65 pg/ml ($AUC=0,698$, $p=0,030$) (чутливість – 85,71 %, специфічність – 56,25 %) (рис. 4.1).

Рівень ІІ-2 в сироватці крові зберігав свою діагностичну значущість й в динаміці спостереження. А саме, через 5 днів лікування межовий рівень ІІ-2 в сироватці крові, який вказував на високу ймовірність розвитку летального результату коронавірусної хвороби COVID-19 у цих хворих склав 338,03 pg/ml ($AUC= 0,745$, $p =0,015$) (чутливість – 61,54 %, специфічність – 87,50 %) (рис. 4.2).

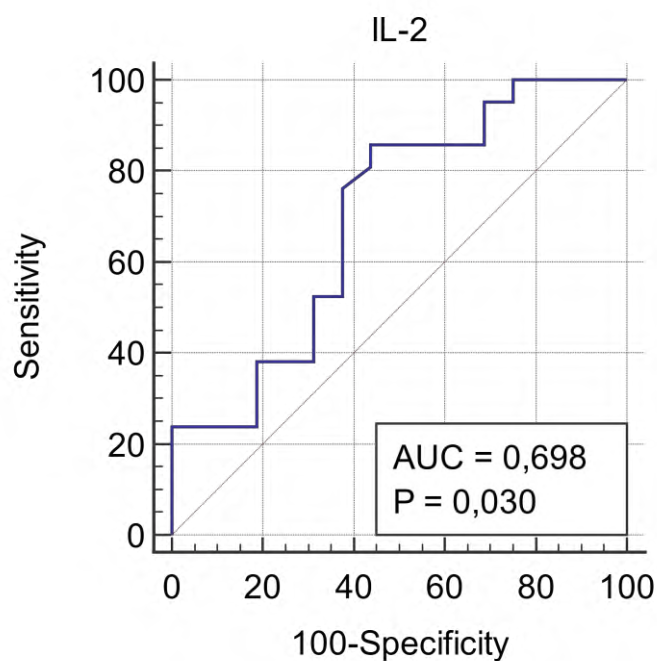


Рисунок 4.1 – Прогнозування ймовірності розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення IL-2 в сироватці крові на момент госпіталізації до ВАІТ.

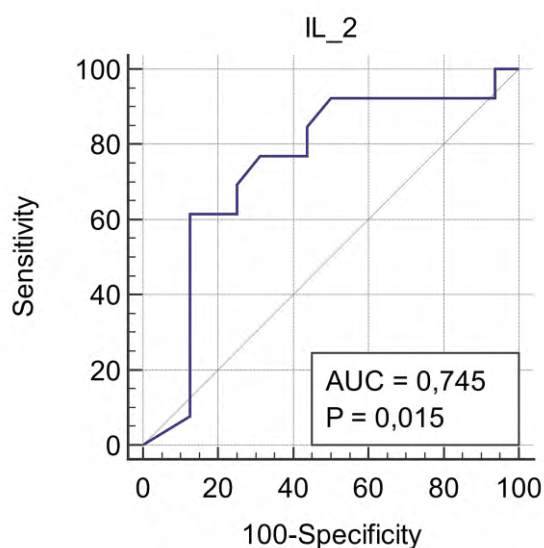


Рисунок 4.2 – Прогнозування ймовірності розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення IL-2 в сироватці крові в динаміці через 5 днів лікування.



Аналіз діагностичної значущості вмісту ІЛ-6 в сироватці крові хворих на COVID-19 показав, що на момент госпіталізації пацієнтів до ВАІТ рівень підвищення цього цитокіну щодо оцінки прогнозу летального результату хвороби виявився не інформативним ($AUC=0,539$, $p=0,562$) (рис. 4.3).

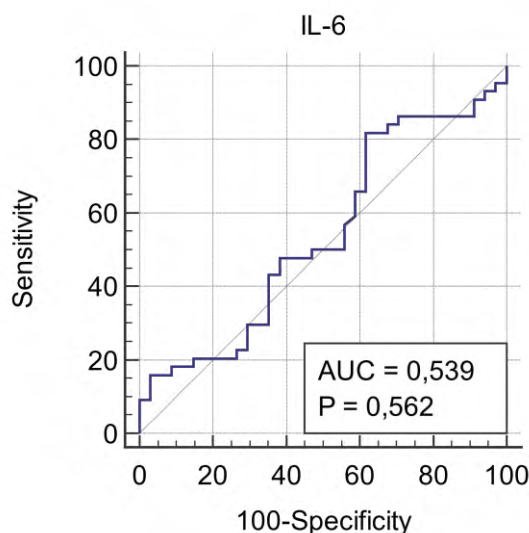


Рисунок 4.3 – Прогнозування ймовірності розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення ІЛ-6 в сироватці крові на момент госпіталізації до ВАІТ.

Проте за результатами проведеного ROC-аналізу через 5 днів лікування кисневозалежних пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 було встановлено межовий рівень підвищення цього цитокіну 7,34 pg/ml, який вказував на високу ймовірність розвитку летального результату у цих хворих ($AUC= 0,850$, $p <0,001$) (чутливість – 72,73 %, специфічність – 90,62 %) (рис. 4.4).

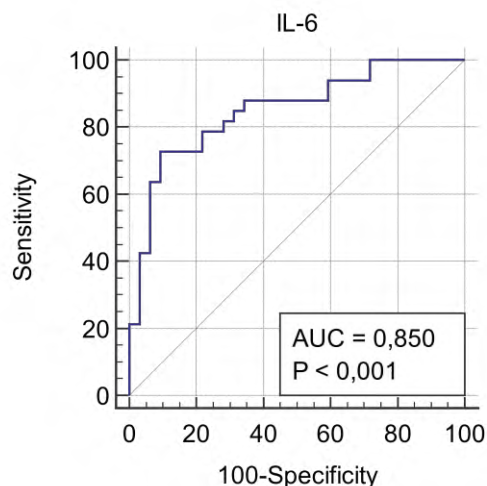
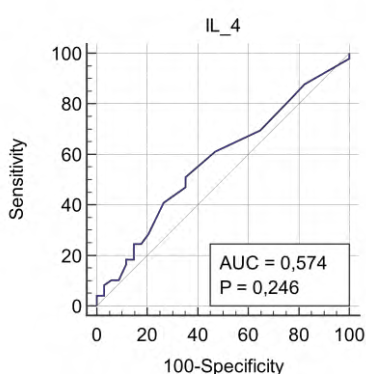
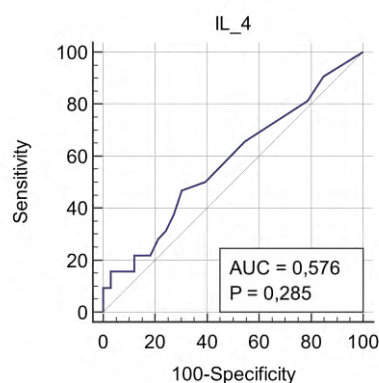


Рисунок 4.4 – Прогнозування ймовірності розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення ІЛ-6 в сироватці крові в динаміці через 5 діб лікування.

При проведенні ROC-аналізу не було встановлено діагностичної значущості вмісту ІЛ-4 в сироватці крові для прогнозування розвитку летального результату у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу COVID-19. Не встановлено межового рівня вмісту ІЛ-4 в сироватці крові як на момент госпіталізації хворих до ВАІТ (AUC=0,574, p=0,246) (рис. 4.5 А), так і в динаміці через 5 днів лікування (AUC=0,576, p=0,285) (рис. 4.5 В).



А

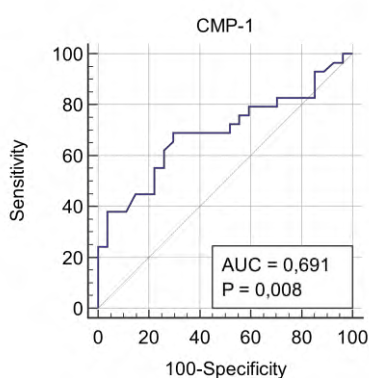


В

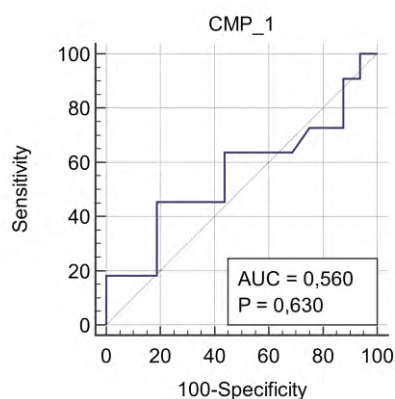
Рисунок 4.5 – Прогнозування ймовірності розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення ІЛ-4 на момент госпіталізації до ВАІТ (А) та через 5 діб лікування (В).



Проведений ROC-аналіз щодо встановлення діагностичної значущості вмісту MCP-1 в сироватці крові для прогнозування розвитку летального результату у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) встановив межовий рівень цього цитокіну на момент госпіталізації 46,41 pg/ml, який вказував на високу ймовірність розвитку летального результату у цих хворих (AUC=0,691, p=0,008) (чутливість – 68,97 %, специфічність – 70,37 %) (рис. 4.6 А). Проте в динаміці спостереження через 5 днів лікування цей показник вже не мав прогностичного значення (AUC=0,560, p=0,630) (рис. 4.6 В).



А



В

Рисунок 4.6 – Прогнозування ймовірності розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19 за рівнем підвищення MCP-1 в сироватці крові на момент госпіталізації до ВАІТ (А) та через 5 днів лікування (В).

Таким чином, досліджувані імунологічні параметри мають різне діагностичне значення в прогнозуванні ймовірності летального результату у кисневозалежних хворих на COVID-19 в різні терміни спостереження. А саме, рівень підвищення хемокіну MCP-1 має прогностичне значення при появі кисневої залежності, тобто при госпіталізації до ВАІТ, проте в динаміці цей показник втрачає прогностичну інформативність. Рівень підвищення IL-2 має



прогностичне значення у всі періоди спостереження, рівень підвищення ІЛ-6 має діагностичне значення в прогнозуванні ймовірного летального результату хвороби лише через 5 діб лікування, що проводилося, а рівень ІЛ-4 виявився неінформативним в прогностичному сенсі.

Резюме.

У кисневозалежних хворих на COVID-19 вміст прозапальних цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-6 значно підвищений на момент госпіталізації ($p < 0,01$), порівняно зі здоровими людьми. Діагностичне значення щодо визначення високої ймовірності розвитку летального результату COVID-19 на момент госпіталізації має рівень підвищення ІЛ-2 ($AUC=0,698$, $p=0,030$), а в динаміці лікування як ІЛ-2 ($AUC=0,745$, $p=0,015$), так і ІЛ-6 ($AUC=0,850$, $p < 0,001$).

На момент надходження кисневозалежних хворих на COVID-19 вміст хемокіну MCP-1 в сироватці крові вище, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$), а рівень його підвищення в цей термін спостереження має діагностичне значення щодо визначення високої ймовірності розвитку летального результату хвороби ($AUC=0,691$, $p=0,008$). В динаміці лікування вміст цього цитокіну має тенденцію до зниження ($p > 0,05$), але його рівень вже не має прогностичного значення.

Вміст протизапального цитокіну ІЛ-4 в сироватці крові кисневозалежних хворих на COVID-19 при госпіталізації є незначно підвищеним ($p < 0,05$), порівняно зі здоровими. Рівень підвищення ІЛ-4 не має діагностичного значення щодо визначення ймовірності розвитку летального результату хвороби на всіх етапах спостереження.

Матеріали даного розділу висвітлені в науковій праці [221].



РОЗДІЛ 5

ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КИСНЕВОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ (COVID-19) НА ТЛІ ДОДАТКОВОГО ІМУНОТРОПНОГО ЛІКУВАННЯ ТОЦИЛІЗУМАБОМ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ НА ПІДСТАВІ КЛІНІКО- ІМУНОЛОГІЧНИХ ДАНИХ

В цьому розділі нами було проаналізовано клініко-імунологічні дані 79 кисневозалежних хворих на COVID-19, які отримували додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом в дозі 800 мг внутрішньовенно крапельно. Хворі були обстежені при надходженні до ВАІТ та в динаміці через 5 діб від застосування додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом. Для з'ясування ролі клініко-імунологічних параметрів в прогнозуванні ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом кисневозалежних хворих на COVID-19 пацієнти були розділені на групи залежно від наслідку хвороби:

- 39 кисневозалежних хворих на COVID-19, які одужали;
- 40 пацієнтів із летальним результатом хвороби.

За результатами аналізу демографічних показників кисневозалежних хворих на COVID-19, які отримали додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом, встановлено, що хворі досліджуваних груп статистично не відрізнялися за показниками віку ($p > 0,05$), статі ($\chi^2 = 1,54$, $p > 0,05$), коморбідності за показником ССІ ($p > 0,05$). Крім того, пацієнти досліджуваних груп на момент госпіталізації до ВАІТ при появі кисневої залежності статистично не відрізнялися за показниками тривалості хвороби ($p > 0,05$); SatO₂ на повітрі ($p > 0,05$); днем хвороби, на який була застосована додаткова терапія тоцилізумабом ($p > 0,05$) тощо (табл. 5.1).

Летальний результат COVID-19 був зафіксований на 25,5 [18,0; 29,0] день хвороби.



Таблиця 5.1 – Порівняння основних демографічних показників та параметрів кисневого статусу кисневозалежних хворих на COVID-19

| Показник, одиниці виміру | Хворі на COVID-19 | |
|---|-------------------|----------------------------|
| | одужали (n=39) | летальний результат (n=40) |
| Вік, Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅] роки | 62,0 [55,0; 71,0] | 66,0 [54,0; 71,0] |
| Чоловіки, абс (%) | 23 (59,0) | 18 (45,0) |
| Жінки, абс (%) | 16 (41,0) | 22 (55,0) |
| CCI | 5,0 [2,0; 5,0] | 5,0 [3,5; 6,0] |
| Госпіталізація до ВАІТ, день хвороби | 9,0 [8,0; 11,0] | 8,5 [7,0; 10,0] |
| Термін додаткового застосування тоцилізумабу, день хвороби | 12,0 [11,0; 14,0] | 12,5 [10,0; 14,0] |
| Показник SatO ₂ на повітрі на момент госпіталізації до ВАІТ, % | 84,0 [80,0; 88,0] | 79,0 [77,5; 84,5] |

Зміни імунологічних показників при розвитку кисневої залежності характеризувалися у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) обох досліджуваних груп зниженням абсолютного числа лімфоцитів, значним підвищенням рівня гострофазових показників (CRP та феритину), прозапальних інтерлейкінів (IL-2 та IL-6) та хемокіну MCP-1 в сироватці крові ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

Аналіз змін зазначених параметрів через 5 діб після застосування додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом показав чіткий взаємозв'язок динаміки абсолютної кількості лімфоцитів, CRP, IL-2 та IL-6 з наслідком коронавірусної хвороби (COVID-19) у кисневозалежних пацієнтів після додаткової імуотропної терапії. Так, у хворих, які в подальшому одужали, через 5 діб після додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом було відзначено підвищення абсолютної кількості лімфоцитів крові ($p < 0,01$) та зниження рівня CRP ($p < 0,01$) в сироватці крові, порівняно із відповідними



показниками до застосування тоцилізумабу. На відміну від пацієнтів, що одужали, у хворих, у яких в подальшому був летальний результат, в динаміці на тлі додаткового імунотропного лікування було відзначено подальше зростання рівня ІЛ-2 ($p < 0,05$) та ІЛ-6 ($p < 0,05$) в сироватці крові, а також відсутність статистично значущих змін показників абсолютної кількості лімфоцитів та CRP ($p > 0,05$) (табл. 5.2).

Порівняння виразності показників імунологічних змін у хворих на COVID-19 показало, що при появі кисневої залежності абсолютний вміст лімфоцитів, рівень CRP, ІЛ-2 та ІЛ-6, хемокіну MCP-1 у пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) обох досліджуваних груп статистично не відрізнялися ($p > 0,05$). В цей термін спостереження лише вміст феритину виявився у хворих, у яких в подальшому був зафіксований летальний результат, виявився вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які в подальшому одужали. Проте в динаміці через 5 діб від моменту введення тоцилізумабу у хворих, які в подальшому одужали, показник абсолютної кількості лімфоцитів крові виявився статистично значуще вище ($p < 0,05$), а вміст CRP, феритину, ІЛ-2 та ІЛ-6 нижче ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, у яких в подальшому відбувся летальний результат (табл. 5.2).

Встановлена нами особливість динаміки змін імунологічних параметрів у кисневозалежних хворих на COVID-19 з різними результатами хвороби при додатковому застосуванні тоцилізумабу, на наш погляд, обумовила в подальшій частині роботи доцільність з'ясування діагностичної значущості рівня змін цих параметрів в прогнозуванні ефективності цієї додаткової імунотропної терапії у хворих в різні терміни спостереження.



8524686007596444

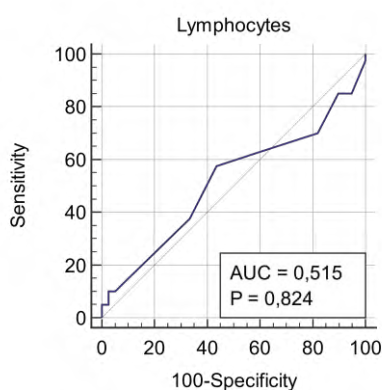
Таблиця 5.2 – Динаміка імунологічних параметрів кисневозалежних хворих на COVID-19 на тлі додаткової імунотропної терапії залежно від результату хвороби

| Показник, одиниці виміру | Здорові люди (n=20) | Хворі, що одужали (n=39) | | Хворі, що померли (n=40) | |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|--|---|---|
| | | до застосування тоцилізумабу | через 5 діб після тоцилізумабу | до застосування тоцилізумабу | через 5 діб після тоцилізумабу |
| Лімфоцити, x10 ⁹ /л | 1,2-3,2 | 0,70 [0,60 0,90] | 1,20 [0,70; 1,40] ² | 0,80 [0,50; 0,95] | 0,80 [0,60; 1,00] ³ |
| CRP, mg/l | < 5 | 80,4 [47,3; 176,0] | 27,1 [6,2; 58,3] ² | 97,4 [41,3; 158,2] | 70,2 [11,0; 200,0] ³ |
| Феритин, ng/ml | < 150,0 | 502,7 404,0; 548,3] | 411,5 [217,3; 546,0] | 549,0 [521,0; 734,0] ³ | 523,0 [483,0; 581,0] ³ |
| IL-2, pg/ml | 16,82 [2,74; 30,90] | 96,70 [45,70; 300,70] ¹ | 250,0 [151,00; 336,50] ^{1,2} | 237,10 [168,70; 309,50] ¹ | 367,57 [329,46; 494,28] ^{1,2,3} |
| IL-6, pg/ml | 0,62 [0,24; 0,96] | 4,28 [2,48; 5,18] ¹ | 4,46 [4,00; 5,00] ¹ | 4,60 [3,50; 4,80] ¹ | 8,49 [5,58; 11,26] ^{1,2,3} |
| MCP-1, pg/ml | 18,3 [15,9; 19,45] | 38,42 [20,05; 48,82] ¹ | 37,65 [20,03; 62,30] ¹ | 53,50 [36,80; 103,90] ¹ | 52,05 [19,55; 123,74] ¹ |

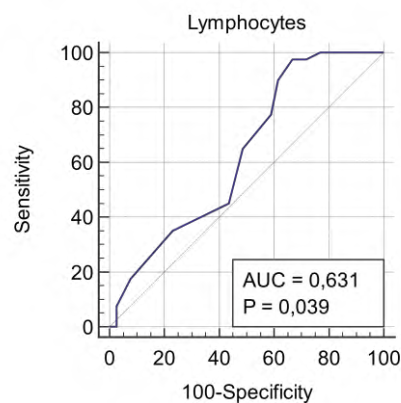
Примітки: 1. – різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми (p<0,05); 2. – порівняно із госпіталізацією хворих відповідної групи (p<0,05); 3. – порівняно з хворими, що одужали, у відповідний термін спостереження (p<0,05).



При оцінці діагностичної значущості абсолютної кількості лімфоцитів крові при появі кисневої залежності у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) за результатами проведеного ROC-аналізу було встановлено, що межовий рівень цього показника не мав прогностичної цінності (AUC=0,515, $p=0,824$) (рис. 5.1 А). Проте в динаміці через 5 діб після введення тоцилізумабу було встановлено межовий рівень показника абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$, який свідчив про високу ймовірність розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 (AUC=0,631, $p=0,039$) (чутливість – 97,50 %, специфічність – 33,33%) (рис. 5.1 В).



А



В

Рисунок 5.1 – Прогнозування ймовірності розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19, які отримали додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом, за показником абсолютної кількості лімфоцитів крові на момент госпіталізації до ВАІТ (А) та через 5 діб після введення тоцилізумабу (В).

Рівень підвищення CRP в сироватці крові кисневозалежних хворих на COVID-19 на момент розвитку кисневої залежності не мав діагностичного значення щодо прогнозування ймовірності летального результату хвороби (AUC=0,539, $p=0,587$) (рис. 5.2 А), проте через 5 діб після застосування



додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом рівень підвищення CRP, що зберігався на рівні $>67,5$ mg/l, мав діагностичне значення щодо прогнозування ймовірності летального результату хвороби (AUC=0,670, $p=0,020$) (чутливість – 51,72 %, специфічність – 90,00 %) (рис. 5.2 В).

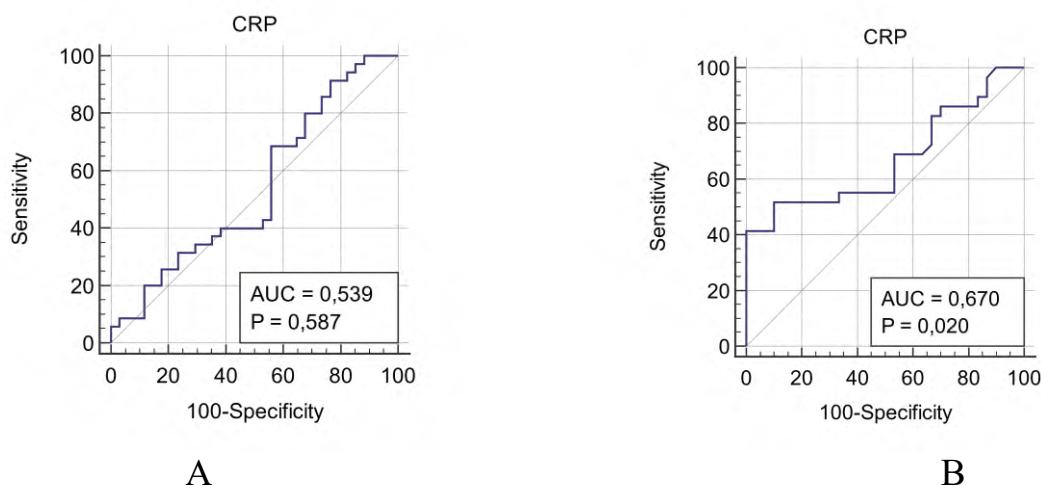


Рисунок 5.2 – Прогнозування ймовірності розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19, які отримали додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом, за показником CRP в крові на момент госпіталізації до ВАІТ (А) та через 5 діб після введення тоцилізумабу (В).

Аналіз діагностичної значущості іншого гострофазового показника, а саме феритину показав, що на відміну від CRP, рівень підвищення цього показника за даними проведеного ROC-аналізу мав діагностичну значущість щодо прогнозування летального результату хвороби у пацієнтів як на момент початку спостереження, так і через 5 діб від моменту застосування додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом. Так, при розвитку кисневої залежності рівень феритину $>548,02$ ng/ml (AUC=0,718, $p=0,004$) (чутливість – 71,43 %, специфічність – 68,00 %) (рис. 5.3 А), а через 5 діб після додаткового застосування тоцилізумабу збереження підвищеного рівня феритину в сироватці крові $>443,55$ ng/ml (AUC=0,736, $p=0,026$) (чутливість – 80,00 %, специфічність – 71,43 %) (рис. 5.3 В) свідчив про високу ймовірність летального результату хвороби.

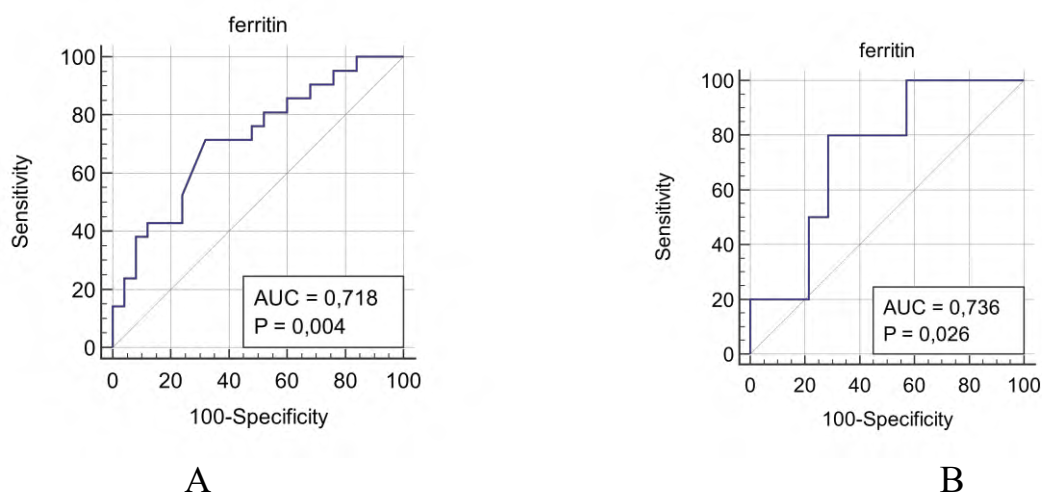
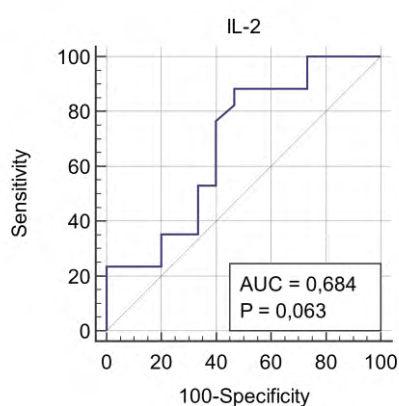


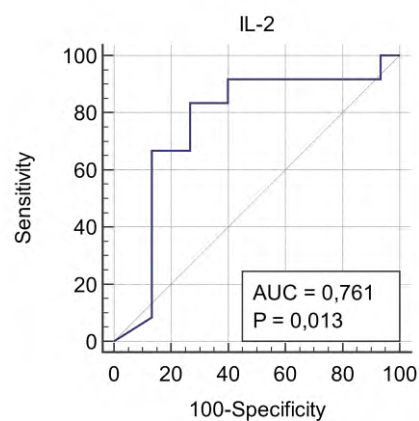
Рисунок 5.3 – Прогнозування ймовірності летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19, які отримали додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом, за показником феритину в крові на момент госпіталізації до ВАІТ (А) та через 5 днів після введення тоцилізумабу (В).

Оцінка діагностичної значущості рівня підвищення вмісту ІЛ-2 в сироватці крові за даними ROC-аналізу продемонструвала, що на момент початку спостереження цей показник не мав діагностичної значущості щодо оцінки ризику летального результату хвороби в подальшому (AUC=0,684, $p=0,063$) (рис. 5.4 А).

Діагностичне значення рівень підвищення ІЛ-2 в сироватці крові мав через 5 днів від моменту застосування додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом, а саме за умов збереження підвищеного вмісту ІЛ-2 в сироватці крові $>309,45$ pg/ml ймовірність летального результату була значимою (AUC=0,761, $p=0,013$) (чутливість – 83,30 %, специфічність – 73,30 %) (рис. 5.4 В).



A



B

Рисунок 5.4 – Прогнозування ймовірності летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19, які отримали додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом, за показником ІЛ-2 в сироватці крові на момент госпіталізації до ВАІТ (А) та через 5 днів після введення тоцилізумабу (В).

Аналогічну закономірність отримано при оцінці діагностичної значущості рівня підвищення ІЛ-6 в сироватці крові в динаміці лікування із застосуванням додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом. Так, на момент початку спостереження цей показник не мав діагностичної значущості щодо оцінки ризику летального результату хвороби (AUC=0,536, p=0,730) (рис. 5.5 А).

Діагностичне значення рівня підвищення ІЛ-6 в сироватці крові мало через 5 днів від моменту застосування додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом, а саме за умов збереження підвищеного вмісту ІЛ-6 в сироватці крові >4,66 pg/ml ймовірність летального результату в зазначений термін спостереження була значимою (AUC=0,871, p<0,001) (чутливість – 93,75 %, специфічність – 68,75 %) (рис. 5.5 В).

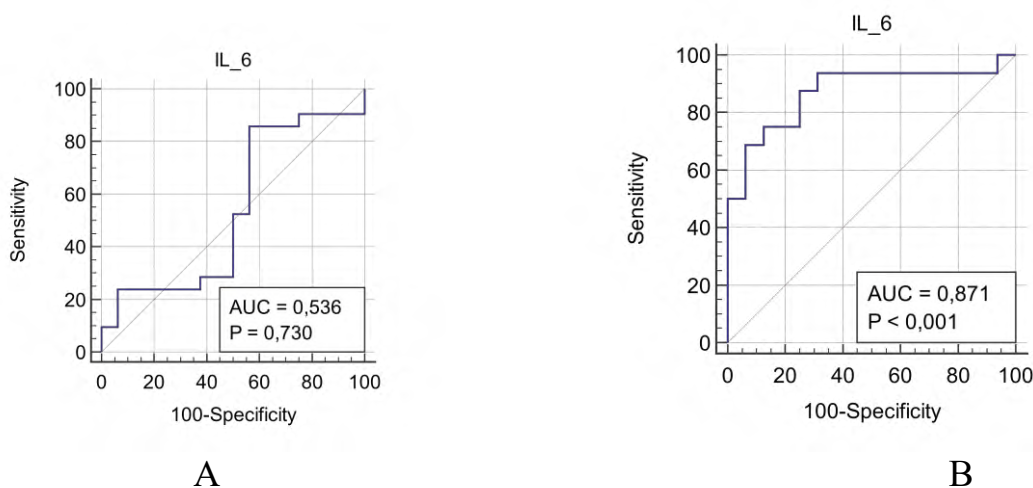


Рисунок 5.5 – Прогнозування ймовірності летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19, які отримали додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом, за показником ІЛ-6 в сироватці крові на момент госпіталізації до ВАІТ (А) та через 5 днів після введення тоцилізумабу (В).

Крім оцінки безпосередньо змін імунологічних параметрів та з'ясування їх діагностичної значущості в прогнозуванні ймовірності летального результату COVID-19, на наш погляд, важливим є також оцінка прогностичної значущості таких клінічних складових «цитокінового шторму» як наявність фебрильної лихоманки на момент появи кисневої залежності, тривалість часу кисневої залежності на момент проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом.

Слід зазначити, що пацієнти обох досліджуваних груп статистично не відрізнялися за днем хвороби, на який вони були госпіталізовані до ВАІТ при появі кисневої залежності ($p > 0,05$) (табл. 5.1). Проте період часу від моменту появи кисневої залежності до моменту проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у пацієнтів досліджуваних груп статистично значуще відрізнявся. Так, хворі, що в подальшому одужали, отримали додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом на 3,0 [2,0; 3,0] день появи кисневої залежності проти 5,0 [3,0; 7,0] дня хворих, які в подальшому померли ($p < 0,001$).



З урахуванням отримання статистично значущої різниці щодо терміну проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у хворих з різним результатом хвороби, нами було проведено ROC-аналіз для з'ясування діагностичної значущості цього показника в прогнозуванні ефективності зазначеної додаткової імунотропної терапії. За результатами ROC-аналізу було встановлено, що за умов проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом більш ніж через 4 доби від моменту появи кисневої залежності ймовірність неефективності зазначеного додаткового лікування, а саме летального результату хвороби, була значимою ($AUC=0,756$, $p<0,001$) (чутливість – 55,00 %, специфічність – 89,74 %) (рис. 5.6).

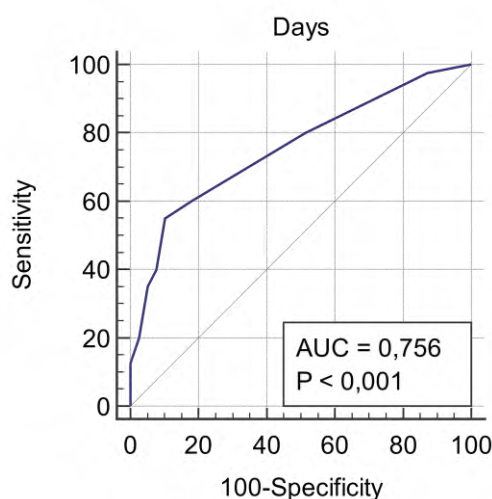
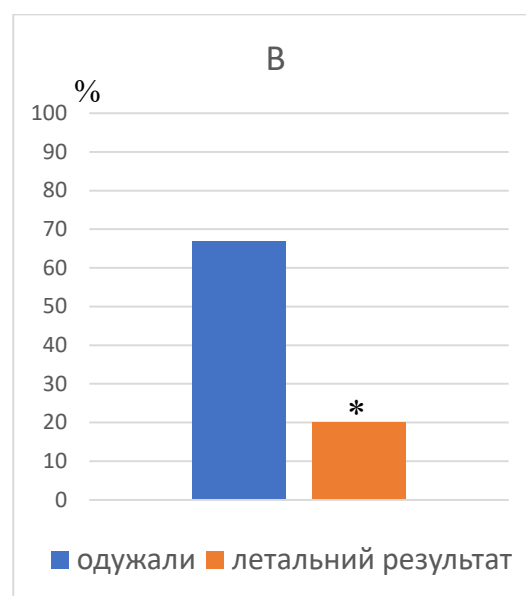
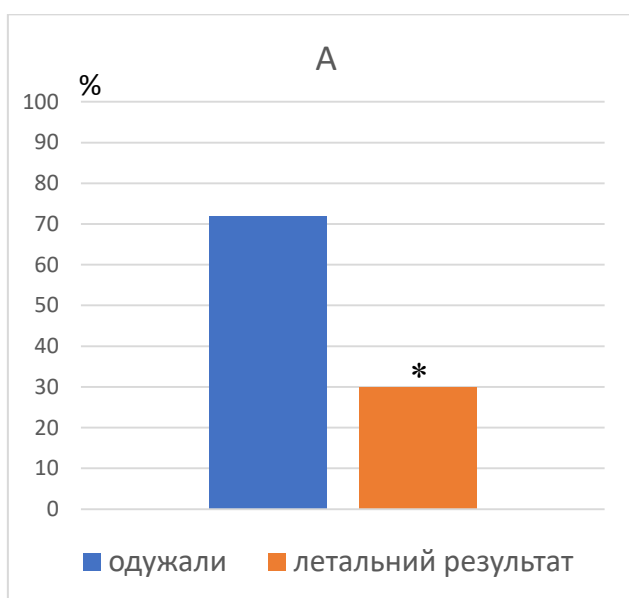


Рисунок 5.6 – Прогнозування ймовірності неефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом за розвитком летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19 за показником тривалості кисневої залежності на момент застосування тоцилізумабу.

Аналіз частоти появи фебрильної лихоманки, що супроводжувала розвиток кисневої залежності у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), та може бути однією з клінічних складових «цитокінового шторму» показав, що у хворих, які в подальшому одужали, частота цієї клінічної ознаки була



статистично значуще вище ($\chi^2=13,8$, $p=0,0002$), ніж у хворих, у яких захворювання в подальшому завершилося летально: у 28 (71,8 %) проти 12 (30,0 %) пацієнтів (рис. 5.7 А). Крім того, частота поєднання таких двох показників як наявність фебрильної лихоманки на момент появи кисневої залежності та тривалість кисневої залежності не більше 4 діб на момент проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у хворих, які одужали, була статистично значуще вище ($\chi^2=21,36$, $p=0,0001$), ніж у хворих, у яких в подальшому відбувся летальний результат: у 26 (66,7 %) проти 8 (20,0%) пацієнтів (рис. 5.7 В).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із хворими, що одужали ($p<0,001$).

Рисунок 5.7 – Порівняння частоти появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності (А) та поєднання двох критеріїв: появи фебрильної лихоманки та тривалості кисневої залежності не більше 4 діб на момент проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом (В).

Клінічне спостереження. Хворий Ш. 72 років (карта стаціонарного пацієнта № 1383) був госпіталізований до КНП «ОІКЛ» ЗОР 14.05.2021 р. на 4-й день хвороби зі скаргами на гіпертермію до 40°C, слабкість, сухий кашель, задишку.



8524686007396444

Із анамнезу хвороби відомо, що захворів гостро 11.05.2021 р. з появи гарячки до 40,0°C, слабкості та зниження апетиту. Лікувався вдома симптоматичними засобами. 13.05.2021 р. пацієнту було виконано ПЛР-дослідження, результат якого виявився позитивним. Того ж дня за результатами проведеної рентгенографії органів грудної клітки виявлені ознаки двобічної полісегментарної пневмонії. У зв'язку з тим, що пацієнт належав до групи ризику щодо розвитку ускладнень, 14.05.2021 р. пацієнт був госпіталізований до КНП «ОІКЛ» ЗОР. Із супутніх захворювань у пацієнта мали місце: ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність II-A ст, гіпертонічна хвороба II ст., хронічна хвороба нирок III-A ст. Показник ССІ склав 7.

При надходженні до стаціонару 14.05.2021 р. (4-й день хвороби) стан пацієнта був трактований як середньої тяжкості: температура тіла 38°C, частота дихальних рухів 18 на хвилину, SatO₂ 97 % без кисневої підтримки, частота серцевих скорочень 82, артеріальний тиск 160/100 мм.рт.ст. На підставі клініко-анамнестичних даних пацієнтові, при первинному огляді було встановлено діагноз: «Коронавірусна хвороба (COVID-19). Ускладнення: позалікарняна двобічна полісегментарна пневмонія III група. Супутня патологія: Ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність II-A ст, гіпертонічна хвороба II ступеню, хронічна хвороба нирок III-A ст». Пацієнту було призначено лікування згідно діючого протоколу МОЗ України щодо надання допомоги хворим з COVID-19.

На момент госпіталізації на 4-й день хвороби в загальному аналізі крові: ер. – $4,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 134 г/л, лейкоц. – $8,5 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 14 %, сегментоядерні – 73 %, лімф. – 11 % (абс. $0,8 \times 10^9$ /л), моноцити – 2 %, тромбоцити – 222×10^9 /л, ШОЕ – 22 мм/год. В біохімічних показниках: загальний білірубін – 7,6 мкмоль/л, активність АЛАТ – 59,4 од/л, ПТІ – 99 %, фібриноген – 5,6 г/л, фібриноген Б 4 + , МНС – 1,0; D-димер – 1,0 мг/л, сечовина – 3,8 ммоль/л, креатинін – 109 мкмоль/л, загальний білок – 52 г/л, глюкоза – 11 ммоль/л, CRP – 176 мг/л, PCT – 0,1 нг/мл.



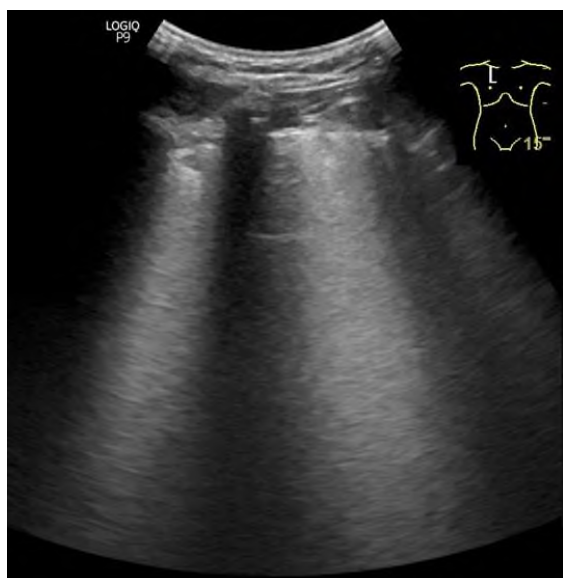
Проте незважаючи на лікування, що проводилося, 16.05.2021 р. (6-й день хвороби) стан хворого погіршився за рахунок посилення інтенсивності синдрому загальної інтоксикації (підвищення температури тіла до 39°C, різка слабкість) та появи ознак гострої дихальної недостатності (з'явилися задишка, сухий кашель, SatO₂ пацієнта при диханні повітрям становила 90 % та зростала лише до 95% при застосуванні потоку O₂ в об'ємі 10 л/хв за допомогою назальних канюль). Аускультативно над легенями вислуховувалась дифузна крепітація. Того ж дня згідно діючого Протоколу лікування МОЗ України, хворому призначено внутрішньовенно дексаметазон в дозі 6 мг.

Однак протягом наступних 2-х діб у пацієнта не було зафіксовано позитивної динаміки, зберігались ознаки тяжкого ГРДС: частота дихання зросла до 34/хв, а SatO₂ не коригувалась звичайними методами кисневої підтримки, що потребувало госпіталізації хворого до ВАІТ. Стабілізація стану пацієнта відбулася при застосуванні лише високопоточної оксигенації в об'ємі O₂ до 40 л/хв, що дозволило тримати показник SatO₂ на рівні 96 %. В лабораторних показниках відзначено прогресування лімфопенії до 6 % (абс. 0,8x10⁹/л), зростання рівню СРБ до 189 мг/л та рівню фібриногену до 7,8 г/л.

Проте незважаючи на лікування, що проводилося із включенням дексаметазону, 20.05.2021 р. (10-а доба хвороби, 4-а доба від моменту появи кисневої залежності та початку введення дексаметазону) гіпертермія зросла до 39,5°C, а рівень необхідної кисневої підтримки залишався попереднім O₂ 40 л/хв. За результатами сонографічного обстеження легень у хворого виявлені ознаки дифузного набряку їхньої паренхіми з вогнищами кортикальної консолідації (рис. 5.8 А). З урахуванням чітких клініко-лабораторних ознак «цитокінового шторму» та відсутності ефекту від призначення дексаметазону пацієнту після визначення рівня РСТ, який виявився 0,1 нг/мл, було вирішено питання щодо до призначення додаткової цитокін-таргетної терапії інгібітором рецепторів ІІ-6 (тоцилізумаб). Тому в цей же день пацієнту було введено внутрішньовенно 800 мг тоцилізумабу.



8524686007396444



А



В

Рисунок 5.8 – Динаміка УЗД легень хворого Ш. 72 років перед додатковим застосуванням тоцилізумабу (А) та через 5 діб (В).

Вже на наступну добу 21.05.2021 р. після додаткового застосування імунотропної терапії тоцилізумабом у стані хворого мала місце суттєва позитивна динаміка: частота дихання зменшилася до 20/хв, SatO₂ зросла до 98% при зменшенні потоку O₂ до 25 л/хв, відзначено нормотермію. Рівень CRP в сироватці крові стрімко знизився та становив 58,3 мг/л. Протягом наступних двох днів відбувався поступовий регрес дихальної недостатності, що дозволило 23.05.2021 р. перевести хворого з ВАІТ до профільного відділення з показником SatO₂ 92 % при диханні повітрям. Позитивна клінічна динаміка чітко поєднувалася із позитивними змінами у лабораторних показниках. Через 5 діб після додаткового застосування тоцилізумабу відзначено регрес лімфопенії та відновлення абсолютної кількості лімфоцитів крові до $1,4 \times 10^9$ /л, нормалізацію рівня фібриногену 2,8 г/л. В цей період спостереження за даними УЗД легень відзначено позитивну динаміку за рахунок регресу «білої легені» та появи артефактів, що підтверджують зменшення вираженості набряку (А-лінії), лінія плеври стала суцільною, що також свідчило про зменшення набряку паренхіми легень (рис. 5.8 В).



Така динаміка показників інтенсивності імунної відповіді як стрімке зниження рівню CRP та зростання абсолютної кількості лімфоцитів периферійної крові у пацієнтів, які отримали додаткову терапію тоцилізумабом та одужали, повністю відповідає результатам нашого дослідження та демонструє прогностичну значущість зазначених лабораторних показників в динаміці. Динаміка імунологічних показників запалення пацієнта Ш., 72 років представлена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Динаміка імунологічних показників хворого Ш., 72 років у динаміці застосування додаткової терапії тоцилізумабом

| Показник, одиниці виміру | Прогнозування ризику летального результату згідно ROC-аналізу через 5 діб від застосування тоцилізумабу | Хворий Ш., 72 років. | |
|--------------------------------|---|------------------------------------|--|
| | | до застосування тоцилізумабу | через 5 діб після застосування тоцилізумабу |
| CRP, мг/л | > 67,5 | 176 | 58,3 |
| Лімфоцити, $\times 10^9$ /л | $\leq 1,2$ | 0,8 | 1,4 |

Слід зазначити, що у пацієнта Ш., 72 років мали місце клінічні параметри, які згідно нашого дослідження є прогностично сприятливими щодо ефективності додаткового застосування тоцилізумабу та подальшого одужання. А саме, у пацієнта мали місце фебрильна лихоманка, що супроводжувала появу кисневої залежності, тривалість кисневої залежності не більше 4 діб на момент застосування додаткової терапії тоцилізумабом та поєднання двох вищезазначених ознак.

Таким чином, наведене клінічне спостереження дозволило продемонструвати прогностичне значення певних клінічних та лабораторних параметрів, які розраховані в нашому дослідженні. А саме, у хворого Ш., 72 років мали місце фебрильна лихоманка, що супроводжувала появу кисневої залежності, тривалість кисневої залежності не більше 4 діб на момент



застосування додаткової терапії тоцилізумабом та поєднання двох вищезазначених ознак, а також відповідна динаміка таких імунологічних параметрів як CRP та абсолютна кількість лімфоцитів протягом 5 діб спостереження після введення тоцилізумабу.

Отже, при прогнозуванні ймовірної ефективності проведення додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19 слід враховувати ряд клінічних та імунологічних параметрів. Такі клінічні параметри як поява фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності та поєднання фебрильної лихоманки із тривалістю кисневої залежності не більше 4 діб на момент проведення додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом, мають прогностичне значення щодо ефективності зазначеної терапії ($p < 0,01$). Імунологічні параметри, зокрема абсолютна кількість лімфоцитів крові, рівень підвищення CRP, феритину, вмісту IL-2 та IL-6 мають діагностичне значення щодо прогнозування ймовірності летального результату хвороби в динаміці спостереження через 5 діб після застосування додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом.

Резюме.

При прогнозуванні ймовірної ефективності проведення додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19 слід враховувати певні клінічні та імунологічні параметри в динаміці. За умов появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності та поєднання фебрильної лихоманки із тривалістю кисневої залежності не більше 4 діб на момент проведення додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом, ефективність зазначеного лікування вище ($p < 0,01$).

Динаміка імунологічних параметрів через 5 діб від моменту проведення додаткової імуотропної терапії тоцилізумабом має діагностичне значення щодо прогнозування її ефективності. Збереження абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ (AUC=0,631, $p=0,039$), рівня підвищення CRP $> 67,5 \text{ mg/l}$ (AUC=0,670, $p=0,020$), феритину $> 443,55 \text{ ng/ml}$ (AUC=0,736,



8524686007396444

$p=0,026$), вмісту IL-2 $>309,45$ pg/ml (AUC=0,761, $p=0,013$) та IL-6 $>4,66$ pg/ml (AUC=0,871, $p<0,001$) має діагностичне значення щодо прогнозування ймовірності летального результату хвороби.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [222, 223].



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коронавірусна хвороба (COVID-19), про пандемію якої було повідомлено ВООЗ в березні 2020 року, у кожного п'ятого пацієнта супроводжується розвитком тяжкого перебігу із появою кисневої залежності та високим ризиком летального результату хвороби [1-3]. На сьогодні чітко усвідомлено, що наявність коморбідних станів має негативний вплив на перебіг COVID-19 та її наслідки [4-9]. Проте результати досліджень, які присвячені визначенню цих факторів ризику, є неоднозначними [10-13]. На сьогодні продовжується пошук інформативних способів оцінки демографічних показників та коморбідних станів в прогнозуванні перебігу COVID-19, у зв'язку з чим привертає увагу застосування індексів коморбідності [15, 16]. Розвиток ГРДС при COVID-19, що є однією з головних причин летального результату, пов'язаний насамперед з формуванням надмірної імунної відповіді, що призводить до значного вивільнення прозапальних цитокінів із розвитком так званого «цитокінового шторму» [17, 18]. Гостра неконтрольована гіперпродукція прозапальних цитокінів має мультисистемний характер та спричиняє розвиток не лише ГРДС, а й формування тромботичних ускладнень та поліорганної недостатності, що потребує госпіталізації цих хворих до ВАІТ [17, 20]. На сьогодні триває вивчення імунопатогенетичних механізмів, які є основою формування «цитокінового шторму» [21, 22].

Розуміння провідної ролі імунозалежних механізмів прогресування COVID-19 обумовило швидкий пошук варіантів ефективною імунотропної терапії цієї хвороби для кисневозалежних пацієнтів. В умовах пандемії COVID-19 лише перепрофілювання ліків як метод розробки лікарських засобів для лікування хворих із SARS-CoV-2-інфекцією дало змогу суттєво скоротити період часу, порівняно із створенням та дослідженнями ліків *de novo* [33]. З одного боку, недостатня ефективність застосування кортикостероїдів у



кисневозалежних пацієнтів в клінічній практиці, а з іншого боку поява численних досліджень, в яких доведена асоціація високого рівня ІЛ-6 із розвитком тяжкого перебігу COVID-19 та ризиком летального результату [26, 37, 38], обумовило актуальність застосування цитокін-таргетної терапії як додаткового до кортикостероїдів лікування [39]. Однак результати різних дослідників щодо ефективності додаткового застосування тоцилізумабу досить відрізняються [45-47]. Тому на сьогодні тривають дослідження щодо пошуку найбільш інформативних прогностичних клініко-імунологічних параметрів ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19.

В наше дослідження було включено 211 кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), які лікувалися в КНП «ОІКЛ» ЗОР. У всіх хворих діагноз був підтверджений виділенням RNA SARS-CoV-2 в носоглотковому слизу або мокротинні методом ПЛР. Вік хворих коливався від 28 до 89 років, медіана віку склала 66,0 [58,0; 73,0] років. Чоловіків було 118, жінок – 93. Всі пацієнти були обстежені та отримували лікування згідно діючим на відповідний час нормативних документів. Дослідження виконано із дотриманням положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією та законодавства України. Всі пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та за умов наявності письмової інформованої згоди. Статистична обробка отриманих даних проводили в програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J).

За результатами проведеного аналізу демографічних показників кисневозалежних хворих на COVID-19 було встановлено, що у хворих II групи медіана віку була вище ($p < 0,001$), ніж у хворих I групи. При аналізі вікової структури кисневозалежних хворих на COVID-19 звертало на себе увагу, що кожен другий пацієнт як I групи, так і II групи, були похилого віку, а пацієнти молодого віку серед кисневозалежних хворих були лише поодинокі. Крім того, пацієнти старчого віку частіше реєструвалися в II групі, ніж серед хворих I



групи (25,6 % проти 8,5 %, $\chi^2=10,36$, $p=0,001$). Пацієнти середнього віку навпаки, частіше реєструвалися в I групі, ніж серед пацієнтів II групи (34,0 % проти 19,4 %, $\chi^2=5,57$, $p=0,02$). За результатами проведеного ROC-аналізу вік кисневозалежних хворих на COVID-19 >66 років асоціювався зі значимою ймовірністю летального результату COVID-19 (AUC=0,636; $p=0,002$).

Дані сучасних досліджень також демонструють зв'язок ризику летального результату COVID-19 із збільшенням віку пацієнтів та наявністю коморбідної патології. Дослідники [8] вважають, що вік старше 50 років є одним із предикторів несприятливого перебігу COVID-19, який безпосередньо має вплив на 28-денну смертність пацієнтів госпіталізованих до ВАІТ для проведення ШВЛ. Проте більш високий ризик летального результату COVID-19 має місце у пацієнтів віком старше 60 років, особливо при поєднанні із захворюваннями, які безпосередньо супроводжують людину на його шляху старіння, а саме хронічні серцево-судинні захворювання, діабет та ожиріння [4, 8, 9, 17]. При цьому вік старше 70 років дослідники [224] вважали фактором ризику летальності, незалежно від коморбідної патології.

На сьогодні зазначені закономірності пояснюють певними патогенетичними механізмами. З одного боку, це вікові особливості експресії рецепторів до ACE2. В легенях людей літнього віку має місце більш висока експресія ACE2, порівняно з молодими людьми та дітьми, що пояснює більш агресивне вірусне навантаження на етапі надходження вірусу SARS-CoV-2 до організму літньої людини [225, 226]. З іншого боку, одним із пояснень зв'язку між ступенем тяжкості перебігу COVID-19 у людей похилого віку та розвитком ускладнень є набута імунна дисфункція, яка є невід'ємною частиною природнього процесу старіння та тісно пов'язана з наявністю хронічних супутніх захворювань [4, 8, 9, 17]. Процес старіння супроводжується не лише втратою здатності усіх клітин організму до регенерації, а й з набуттям клітинами прозапального секреторного фенотипу. Цей фенотип характеризується надмірним синтезом білків гострої фази, прозапальних цитокінів, хемокінів та факторів окисного стресу. Все це створює сприятливі



умови для розвитку «цитокінового шторму» та загострення хронічних захворювань, що замикає порочне коло імунних змін [150, 151]. Крім того, природня інволюція тимусу, яка супроводжується накопиченням старіючих CD4⁺-лімфоцитів з втратою здатності адекватно контролювати реплікацію SARS-CoV-2, а також накопиченням старіючих CD8⁺-лімфоцитів й В-лімфоцитів з виразним секреторним фенотипом призводить до неспроможності виробити ефективний контрольований противірусний імунітет у осіб старше 65 років [30, 146].

Серед кисневозалежних хворих на COVID-19, включених в наше дослідження, мала місце чітка тенденція до переважання чоловіків, ніж жінок (55,9 % проти 44,1 %, $p > 0,05$). Переважна кількість досліджень також демонструє більш тяжкий перебіг COVID-19 та вищий ризик летального результату у чоловіків, ніж у жінок. Так, вже в 2020 році аналіз даних 59254 пацієнтів з 11 різних країн світу показав тісний зв'язок між чоловічою статтю та вищим рівнем смертності [1]. В подальшому італійський аналіз 239709 пацієнтів показав, що рівень смертності серед чоловіків склав 17,7 % проти 10,8 % серед жінок [134].

Дані літератури щодо коморбідної патології, яка має найбільший вплив на формування несприятливого перебігу COVID-19, має певні розбіжності за даними дослідників в різних країнах світу. При цьому за даними мета-аналізу [108], до якого було включено результати 6 китайських досліджень (1527 пацієнтів) було доведено, що найбільш розповсюдженою супутньою патологією у хворих на COVID-19 були артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання та цукровий діабет, з частотою у 17,1 %, 16,4 % та 9,7 % відповідно. Проте за результатами американського дослідження (5700 пацієнтів) найпоширенішими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія (56,6 %), ожиріння (41,7 %) та цукровий діабет (33,8 %) [11].

За результатами нашого дослідження найбільш розповсюдженим коморбідним станом у кисневозалежних хворих на COVID-19 виявилася ішемічна хвороба серця (66,4 %), наявність якої статистично значуще впливало



на ризик летального результату хвороби у цій категорії хворих (84,6 % проти 43,2 %, $p=0,03$). Наші результати співпадають із статистичними даними, які надходили з Китаю та Італії щодо виявлення у половини госпіталізованих пацієнтів хронічної серцево-судинної патології [224]. Крім того, в нашому дослідженні було визначено, що коморбідність кисневозалежних хворих на COVID-19 за ССІ мала зв'язок із ризиком летального результату ($p<0,05$), а також було визначено межовий рівень ССІ >5 , який надає можливість прогнозувати ймовірність летального результату хвороби у цих хворих. Слід зазначити, що в ряді представлених в літературі досліджень також застосовано визначення ССІ у хворих на COVID-19, проте із метою з'ясування співставлення груп хворих при оцінці різних методів лікування [15, 16].

В подальшій частині роботи нами було проведено визначення клініко-прогностичної ролі змін параметрів гемостазу та CRP в розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). Для вирішення цього питання пацієнти II групи були розділені на підгрупи: II-A підгрупа – 35 хворих з тромботичними ускладненнями та II-B підгрупа – 82 пацієнти без цих ускладнень.

Згідно даних різних досліджень [89, 90, 91] частота виявлених венозних тромбозів серед кисневозалежних пацієнтів, які лікувалися у ВАІТ, коливалася в досить широкому діапазоні від 24 % до 85 %.

За результатами нашого дослідження частота тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих склала 16,6 %, при цьому найчастіше було зафіксовано розвиток ТЕЛА (7,1 %), інфаркту міокарду (6,2 %) та ішемічного інсульту (3,2 %). Слід зазначити, що прижиттєво було діагностовано артеріальні та катетер-асоційовані тромбози у всіх випадках, ішемічний інсульт – у більшості пацієнтів (71,4 %). Саме поява чіткої клінічної симптоматики надавала змогу встановити розвиток цих тромботичних ускладнень прижиттєво. Менш ніж у половини хворих вдалося прижиттєво діагностувати інфаркт міокарду (46,2 %), при цьому основою діагностики було виявлення змін на електрокардіограмі в поєднанні із підвищенням рівня



тропоніну. В протилежність зазначеному вище, ТЕЛА запідозрити прижиттєво вдалося лише у одного пацієнта, а у 92,9 % випадків цей діагноз був з'ясованих лише на підставі патоморфологічного дослідження.

Отримані в нашому дослідженні результати певною мірою стикуються із даними літератури, а розбіжності в частоті прижиттєвої діагностики ТЕЛА мають пояснення. З одного боку відомо, що швидко прогресуючий ГРДС та ТЕЛА мають певну схожість клінічної симптоматики, що в умовах тяжкого та критичного перебігу COVID-19 найчастіше спонукає лікаря до інтенсивного лікування саме ГРДС, а діагноз ймовірної ТЕЛА на тлі тяжкого ГРДС відповідно не розглядається. З іншого боку, відсутність в переважній більшості випадків можливості проведення комп'ютерної томографії легень кисневозалежним пацієнтам, які лікуються у ВАІТ, призводила до того, що єдиний надійний інструмент діагностики in-situ легневих тромботичних уражень не був застосований [101, 227, 228]. Саме через такі моменти питання впливу тромботичних ускладнень як на загальний рівень смертності, так і на прогресування розладів системи зовнішнього дихання серед хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) все ще залишається відкритим та продовжує вивчатись [228, 229].

Ряд дослідників вважають, що одним зі шляхів підвищення ефективності прижиттєвої діагностики тромботичних ускладнень може бути проведення ультразвукового скринінгу венозної системи кінцівок хворих з тяжким перебігом COVID-19 [230, 231]. Висловлена дослідниками [102] гіпотеза щодо стадійного перебігу COVID-19-асоційованої коагулопатії свідчить, що на початковому етапі її розвитку тромбоемболічні ускладнення відсутні. При системній активації процесів тромбоутворення, про які яскраво свідчить стрімке підвищення рівня D-димеру, ознаки тромбозу глибоких вен кінцівок вже можливо виявити, але лише за допомогою ультразвукового обстеження, оскільки ці тромботичні ускладнення у переважній більшості хворих мають безсимптомний характер [230-232]. Підтвердженням зазначеного вище є результати дослідження, в якому під час повного розтину



із застосуванням посмертної комп'ютерної томографії тромбоз глибоких вен було виявлено у 58 % померлих, у яких прижиттєво не було підозри на розвиток венозної тромбоемболії [233].

Значні розбіжності літературних даних щодо частоти розвитку тромботичних ускладнень у хворих на COVID-19 також можуть бути пояснені поліморфізмом генетичних факторів, які мають вплив на особливості імунної відповіді на антигени SARS-CoV-2, що зумовлює особливості перебігу хвороби, зокрема й ризик розвитку коагулопатії та пов'язаних з нею тромботичних ускладнень [234, 235].

Аномальні зміни в системі гемостазу при COVID-19 у пацієнтів з критичним перебігом сягають своєї максимальної виразності та здатні зберігатися тривало, незважаючи на антикоагулянтну терапію [92]. Вже на початкових етапах вивчення патогенетичних механізмів прогресування COVID-19 було звернута увага на підвищення рівня D-димеру в крові хворих. При цьому в клінічно значущих випадках цей показник був підвищений у хворих на момент госпіталізації та в подальшому, протягом перших п'яти діб лікування продовжував зростати, сягаючи свого максимуму [236]. За результатами багатьох досліджень саме рівень D-димеру в крові є одним з інформативних прогностичних показників щодо ризику несприятливого результату хвороби. Серед пацієнтів з критичним перебігом COVID-19 рівень D-димеру є суттєво вищим, порівняно з пацієнтами середнього та легкого ступеню тяжкості, а також високий рівень цього показника має тісний зв'язок як з розвитком тромботичних ускладнень, так і з госпітальною летальністю [228].

За результатами нашого дослідження в день надходження кисневозалежних пацієнтів до ВАІТ на 9,0 [8,0; 11,0] добу хвороби аналіз параметрів гемостазу виявив у них розвиток протромботичного стану. Медіани таких параметрів як ПТІ, фібриноген та D-димер були вище за референтні значення. При цьому рівень підвищення D-димеру був статистично значуще вище у пацієнтів з подальшим розвитком летального результату хвороби



($p < 0,05$). Отримані нами результати відповідають проміжним рекомендаціям Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH) щодо розпізнавання та лікування COVID-19-асоційованої коагулопатії, згідно яких рівень D-димеру $> 2,0$ мкг/мл є маркером суттєво вищої лікарняної смертності [99]. Медіана цього показника, серед обстежених нами пацієнтів які в подальшому загинули, маючи тромботичні ускладнення, становила $2,25$ [$1,20$; $8,40$] мкг/мл. За результатами нашого дослідження більш виражені лабораторні ознаки протромботичного стану поєднувалися із вищим рівнем підвищення CRP у хворих із летальним результатом хвороби ($p < 0,05$), ніж у хворих, які в подальшому одужали. При спостереженні в динаміці через 5 діб у хворих із подальшим розвитком фатальних тромботичних ускладнень виявлені порушення поглиблювалися, незважаючи на лікування. Саме в ці строки спостереження нам вдалося встановити межові рівні фібрिनотену $> 4,6$ г/л (AUC= 0,600, $p = 0,042$), D-димеру $> 2,1$ мкг/мл (AUC= 0,704, $p = 0,001$) та CRP $> 89,3$ мг/л (AUC=0,720, $p < 0,001$), які мають діагностичне значення щодо прогнозування подальшого розвитку тромботичних ускладнень.

Дані літератури свідчать, що надмірна запальна відповідь, яка виникає внаслідок ураження вірусом SARS-CoV-2, є основною причиною ускладненого перебігу хвороби та смерті [37, 237, 238]. Тяжкий перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) супроводжується підвищенням більше ніж в десятки разів рівню CRP уже на ранніх етапах розвитку хвороби. Високий рівень CRP корелює як з тяжкістю перебігу захворювання так і з ризиком летального результату [28, 37, 131]. А ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень серед пацієнтів з критичним перебігом хвороби є найвищим у разі поєднаного зростання рівнів CRP та D-димеру [131].

Вважається, що найчастішою патологічною ознакою в летальних випадках COVID-19 є дифузне альвеолярне пошкодження [239, 240]. При COVID-19 саме так, як й при дифузному альвеолярному пошкодженні іншого генезу, гостра стадія характеризується наявністю «гіалінових мембран», а фаза організації різним ступенем проліферації фіброblastів і міофіброblastів [239,



240]. Ознаки дифузного альвеолярного пошкодження описані навіть за відсутності проведення ШВЛ, що явилось додатковим підтвердженням саме вірусної природи виявлених змін, виключаючи вплив вентиляції та кисню [25, 239]. Патоморфологічні прояви дифузного альвеолярного пошкодження при COVID-19 в більшості випадків (8 із 12) відповідають ранньому ГРДС [234], при цьому переважаючими знахідками є збагачений білком інтерстиційний набряк, «гіалінові мембрани», активовані пневмоцити, мікросудинні тромбоемболії, застій крові в капілярах [234], а також наявність ознак запалення з лімфоцитарною інфільтрацією [25]. Альвеолярні перегородки нерівномірно розширені за рахунок інфільтратів різного ступеня виразності, що складаються в основному з $CD4^+$ і $CD8^+$ Т-лімфоцитів [25, 239].

За результатами нашого дослідження у переважній більшості померлих внаслідок COVID-19 мали місце патоморфологічні ознаки двобічної полісегментарної субтотальної вірусної пневмонії (90,2 %) із вираженою запальною поліморфно-клітинною інфільтрацією стромы, набряком і потовщенням стінок альвеол з помірною лімфо-лейкоцитарною інфільтрацією, наявність «гіалінових мембран» було виявлено у 36,6 % випадків, що поєднувалося із наявністю абсолютної лімфопенії в периферичній крові (75,6 %). Про аналогічні зміни повідомляють й інші дослідники [241], демонструючи при морфологічному дослідженні легень померлих переважання інфільтрації лімфоцитами у поєднанні із лімфопенією у периферичній крові, що відповідає патогенетичним механізму вірусного ураження. Звертають на себе увагу ураження, які вказують на безпосередній вплив коронавірусу, а саме десквамація клітин миготливого епітелію, поява вірусних включень в клітинах альвеолярного епітелію. Роль вірусу в формуванні зазначених патоморфологічних змін підтверджує позитивний результат ПЛР-визначення RNA SARS-CoV-2 при дослідженні тканини легень померлих (9 із 12) в діапазоні від $1,2 \times 10^4$ до 9×10^9 копій/мл [234]. В умовах вірусного ураження виникає значуща клітинна імунна відповідь, про що



свідчить мононуклеарна інфільтрація легеневої тканини з найбільшою кількістю CD3⁺ Т-лімфоцитів [241].

На більш пізніх стадіях при COVID-19 в окремих випадках, окрім гістологічних ознак дифузного альвеолярного пошкодження, виявляється скупчення нейтрофілів, що пояснюється приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори [234, 239, 240]. В нашому дослідженні у 85,4 % випадках був наявним виражений вогнищевий пневмофіброз, що можна пояснити строками хвороби на момент летального результату, медіана цього показника склала 22,0 [16,0; 27,0] доби. Приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори в нашому дослідженні було патоморфологічно підтверджено також в окремих випадках у вигляді фібринозно-гнійної пневмонії (7,3 %) та сепсису (2,4 %).

Незважаючи на те, що респіраторна система є основною мішенню при COVID-19, особливу увагу привертає гостре ураження нирок, що також може мати суттєвий вплив на прогноз захворювання. На сьогодні накопичуються дані щодо морфологічних змін, які виникають в нирках у хворих з критичним перебігом цієї інфекції. Так, в дослідженні [86] були проаналізовані патологічні зміни в тканині нирок 26 померлих внаслідок прогресування дихальної недостатності та синдрому поліорганної недостатності при COVID-19. У 34,6 % пацієнтів прижиттєво були виявлені лабораторні ознаки ураження нирок у вигляді підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та/або протеїнурії, яка виникла вперше [86]. Патоморфологічні ознаки ураження нирок за результатами світлової мікроскопії були представлені дифузним пошкодженням проксимальних канальців з втратою облямівки і навіть вогнищами некрозу. В просвіті капілярів виявлені агрегати еритроцитів. За результатами електронно-мікроскопічного дослідження дослідники встановили скупчення коронавірусоподібних частинок в канальцевому епітелії і в подоцитах гломерул. Тобто основними мішенями для SARS-CoV-2 є тубулярні і гломерулярні вісцеральні епітеліальні клітини нирок [86].



За результатами нашого дослідження встановлено прижиттєво підвищення рівня креатинину у більшості хворих (75,6 %) з критичним перебігом захворювання із наявністю при подальшому патоморфологічному дослідженні ознак гострого тубулярного некрозу (73,2 %), вогнищевої лейколімфоцитарної інфільтрації (12,2 %) та мікротромбозів (17,1 %). Дані літератури свідчать, що крім прямої дії вірусу SARS-CoV-2 на клітини нирок, фактори, що сприяють гострому пошкодженню нирок, включають системну гіпоксію, аномальну коагуляцію і, можливо, рабдоміоліз, пов'язаний з ліками або гіпервентиляцією, а також імунне запалення, яке підтверджується імуногістохімічно інфільтрацією Т-лімфоцитами ($CD3^+ CD8^+$) тканин багатьох органів, зокрема кишечника, нирок, наднирників [86].

В багатьох дослідженнях звертається увага на значну частоту тромботичних ускладнень, які виникають при тяжкому та критичному перебігу COVID-19, та складність їх прижиттєвої діагностики [25, 234]. Таку особливість при COVID-19 пояснюють високою експресією ACE2 в ендотелії судин, що певною мірою пояснює як наявність поліорганних уражень, так і високий ризик тромбоутворення [19]. Вивчення патоморфологічних ознак тромбозів у хворих на COVID-19 дало можливість дослідникам вжити термін «легенева васкулопатія» [228, 242]. За результатами розтину встановлено тромбоз глибоких вен у 58 % пацієнтів, у яких венозну тромбоемболію не було запідозрено прижиттєво [234]. ТЕЛА з'явилася прямою причиною смерті у кожного третього померлого внаслідок COVID-19, при цьому мікротромби регулярно виявлялися у дрібних артеріях [234]. В нашому дослідженні більш ніж у кожного п'ятого померлого (22,0 %) внаслідок COVID-19 патоморфологічно було встановлено наявність ознак тромботичних ускладнень, наявність яких майже у половині випадків не було встановлено прижиттєво. Про відсутність клінічної симптоматики тромботичних ускладнень, зокрема й ТЕЛА, повідомляють й інші дослідники [25]. Зокрема, повідомляється про чіткі макроскопічні ознаки ТЕЛА при патолого-анатомічному дослідженні у кожного третього померлого внаслідок COVID-



19 [239]. Крім того, дослідники задокументували декілька випадків не лише ТЕЛА, а й тромбозу вен простати, наявність тромбів в капілярах клубочків нирок та альвеолярних капілярах [239].

При аналізі результатів патоморфологічних змін, на наш погляд, слід звернути увагу на високу частоту морфологічних ознак в різних органах, які свідчать про наявність хронічної супутньої патології та дещо нижчий рівень прижиттєвої діагностики цих станів. Так, у переважної більшості померлих внаслідок COVID-19 були морфологічні ознаки хронічної серцево-судинної патології у вигляді дифузного інтерстиційного кардіосклерозу (90,2 %), крупновогнищцевого постінфарктного кардіосклерозу (7,3 %), атеросклерозу коронарних артерій зі стенозом в межах 50-75 % (87,8 %), гіпертрофії міокарду (78,0 %), вогнищцевого артеріонефросклерозу (61,0 %). При цьому слід зазначити, що прижиттєво ішемічна хвороба серця була діагностована у 80,5 %, а гіпертонічна хвороба – у 75,6 % пацієнтів. Дані літератури також зазначають, що у всіх померлих внаслідок COVID-19 можуть бути ідентифіковані раніше існуючі хронічні захворювання [234] із переважанням у більшості випадків хронічної патології серцево-судинної системи, включаючи склероз коронарних артерій високого ступеня; рубцювання міокарда, яке вказує на ішемічну хворобу серця, і застійну кардіоміопатію [234]. В дослідженні [25] автори повідомили про виявлення ознак гіпертрофії міокарда, атеросклерозу коронарної артерії з мікроскопічними ознаками гострої ішемії.

В подальшій частині нашого дослідження було проведено з'ясування клініко-прогностичного значення параметрів цитокінової регуляції у кисневозалежних хворих на COVID-19 в динаміці хвороби.

За результатами наших досліджень було продемонстровано значне підвищення вмісту ІЛ-6 в сироватці крові кисневозалежних хворих, які були госпіталізовані до ВАІТ, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,001$). Проте слід зазначити, що на момент надходження кисневозалежних хворих на COVID-19 до ВАІТ рівень підвищення цього показника не мав прогностичного значення



щодо визначення ризику летального результату ($AUC=0,539$, $p=0,562$). В дослідженні [24] також було отримано схожу закономірність щодо вмісту ІЛ-6 у госпіталізованих хворих. Було продемонстровано, що рівень його підвищення у госпіталізованих хворих, які потребували та не потребували інтенсивної терапії статистично не відрізнявся [24]. Отримані в нашому дослідженні дані дозволили продемонструвати прогностичну значущість вимірювання вмісту ІЛ-6 в динаміці лікування кисневозалежних хворих на COVID-19. А саме, через 5 днів лікування у ВАІТ був розрахований межовий рівень цього цитокіну, який вказував на високу ймовірність летального результату хвороби ($AUC=0,745$, $p=0,015$). В дослідженні [243] автори також звертають увагу на особливості динаміки імунної відповіді у хворих з тяжким перебігом COVID-19. Саме наприкінці другого тижня хвороби інтенсивність імунної відповіді зростає більше, ніж слід, що супроводжується вивільненням значної кількості прозапальних цитокінів та пов'язано із тяжкістю захворювання й вищою летальністю [243]. В дослідженні [26] також було доведено, що у госпіталізованих хворих на COVID-19 кількість нейтрофілів зростає, а кількість моноцитів в крові знижується відповідно до підвищення рівня ІЛ-6, що свідчить про неможливість ІЛ-6 виконувати свою захисну та регуляторну роль у клітинних структурах вродженого імунітету цих пацієнтів, а продовження гострої фази та накопичення нейтрофілів призводять до пошкодження тканин.

В дослідженнях, що присвячені вивченню особливостей «цитокінового шторму» у пацієнтів із SARS-CoV-2-інфекцією, було звернута увага, що при його формуванні відбувається вивільнення широкого спектру цитокінів, в тому числі й хемокінів [244, 245]. Хемокіни являють собою білки з низькою молекулярною вагою та потужною хемотактичною активністю, які відіграють роль у рекрутуванні імунних клітин під час запалення. Їх хемотактичні здібності обумовлені зв'язуванням з рецепторами, які пов'язані з G-білком, які експресуються на мембранах лейкоцитів та ендотеліальних клітин [246, 247]. Одним з провідних хемокінів є MCP-1, продукція якого індукується



продуктами окисного стресу, іншими цитокінами або факторами росту. Моноцити та макрофаги є основним джерелом MCP-1, який регулює міграцію Т-клітин та природних кілерів [248]. При вивченні імунопатогенезу COVID-19 було виявлено підвищений рівень MCP-1 у рідині бронхоальвеолярного лаважу [249] та помертвено в легеневій тканині [250], що є чітким доказом участі MCP-1 в патогенезі SARS-CoV-2-інфекції. В дослідженні [251] було доведено, що експресія MCP-1 швидко зростає в ранній фазі інфекції, а потім прогресивно знижується. Саме це дало підставу дослідникам стверджувати, що моніторинг рівню MCP-1 і терапевтичне реагування на підвищення рівня цього хемокіну може бути перспективною стратегією для запобігання прогресування COVID-19 від легкого до важкого перебігу.

За результатами нашого дослідження було встановлено підвищення рівня MCP-1 в сироватці крові кисневозалежних хворих на COVID-19 на момент госпіталізації до ВАІТ, порівняно зі здоровими людьми. При цьому у пацієнтів, у яких в подальшому мав місце летальний результат хвороби, вміст MCP-1 в сироватці крові був статистично значуще вище, ніж у хворих, які в подальшому одужали. Нами встановлено межовий рівень підвищення MCP-1, який вказував на високу ймовірність летального результату хвороби ($AUC=0,691$, $p=0,008$) саме на момент надходження до ВАІТ. Встановлену нами закономірність підтверджують також результати досліджень інших авторів, які встановили, що рівень підвищення MCP-1 в сироватці крові вище у тих, кому потрібна була госпіталізація у ВАІТ, що свідчить про зв'язок між хемокінами та пошкодженням легень і відповідно тяжкістю захворювання [24]. Проте слід відзначити, що окремі дослідники повідомляють, що вміст MCP-1 в сироватці крові також підвищений у пацієнтів з легкою формою захворювання на COVID-19 [252], тому залишається відкритим питання щодо діагностичної та прогностичної цінності цього показника для пацієнтів із легким перебігом COVID-19.

Продукція прозапальних цитокінів в значній кількості при розвитку «цитокінового шторму» свідчить про гіперактивність імунної системи, що



викликає міграцію імунокомпетентних клітин в тканину легень, насамперед моноцитів та Т-лімфоцитів. Це призводить до формування запальних інфільтратів в інтерстиції легень з домінуванням моноклеарних лімфоцитів, що поєднується із розвитком значної лімфопенії із циркуляцією в периферичній крові гіперактивних Т-лімфоцитів [20, 75]. «Цитокінний шторм» характеризується підвищенням рівня багатьох прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-7, фактору некрозу пухлини- α , інтерферону- γ , зокрема й IL-2 [28, 175]. Вважається, що IL-2 використовуючи сигнальний шлях IL-2R-JAK-STAT5 індукує диференціювання CD4⁺ Т-лімфоцитів, CD8⁺ Т-лімфоцитів та нормальних кіллерів [176]. Це пояснює виявлення високого рівня IL-2 та розчинних рецепторів до нього при тяжкому перебігу COVID-19 [30]. Однак роль IL-2 в імунопатогенезі COVID-19 поки залишається недостатньо з'ясованою.

Результати нашого дослідження демонструють значне підвищення рівня IL-2 в сироватці крові у кисневозалежних хворих на COVID-19 при надходженні до ВАІТ та подальше підвищення його рівня в динаміці лікування через 5 днів. Нами встановлена певна діагностична значущість вмісту IL-2 в сироватці крові на момент госпіталізації (AUC= 0,698, p =0,030) та в динаміці лікування (AUC=0,745, p=0,015). Встановлені нами відповідні межові рівні IL-2 в сироватці крові вказують на високу ймовірність розвитку летального результату хвороби у цих хворих. Результати наших досліджень співпадають із результатами більшості інших дослідників, які також підтверджують асоціацію високого рівня IL-2 в сироватці крові із тяжким та критичним перебігом COVID-19 [28, 30, 175]. В дослідженні [24] також було продемонстровано, що рівень підвищення IL-2 в сироватці крові вище у тих, кому потрібна була госпіталізація до ВАІТ, що свідчить про зв'язок між цим цитокіном та пошкодженням легень і відповідно тяжкістю захворювання. На сьогодні висловлюється припущення, що однією з причин лімфопенії, прогресування якої вважається прогностично несприятливою ознакою [253,



254], слід розглядати апоптоз лімфоцитів, який пов'язаний саме із гіперцитокінемією [255, 256].

Значно менше робіт присвячено з'ясуванню ролі протизапальних цитокінів в імунопатогенезі COVID-19. Проте в дослідженні [24] було звернута увага на те, що SARS-CoV-2-інфекція ініціювала значно більш виражену секрецію цитокінів Т-хелперів 2 типу, зокрема IL-4 та IL-10, на відміну від SARS-CoV-інфекції, при якій не спостерігалось значного підвищення рівня зазначених цитокінів [178]. Результати нашого дослідження також демонструють підвищення рівня цитокінів, що вивчалися, проте рівень підвищення прозапальних цитокінів виявився суттєво вищим, ніж IL-4. До того ж, нами не було встановлено діагностичної значущості рівня підвищення IL-4 в оцінці ризику несприятливого результату хвороби як при надходженні хворих до відділення інтенсивної терапії, так і в динаміці через 5 діб лікування.

В подальшій частині нашої роботи було проведено з'ясування ролі імунологічних параметрів в прогнозуванні ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19.

За даними багатьох досліджень [26-28] та мета-аналізу [27] було доведено, що переважна більшість пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 мають високі концентрації IL-6 та більш високий показник летальності [27]. З урахуванням цього факту вже на початку пандемії було припущено, що застосування антагоністу рецептору IL-6 (тоцилізумабу) є теоретично обґрунтованою терапевтичною стратегією щодо зменшення наслідків «цитокінового шторму», що розвивається [45]. Проте незважаючи на теоретичне обґрунтування застосування тоцилізумабу, результати в клінічній практиці залишаються неоднозначними [45]. На сьогодні актуальним є клініко-лабораторна оцінка ефективності такого імунотропного лікування, зокрема оцінка здатності тоцилізумабу відновлювати кількість Т-лімфоцитів в крові у хворих з тяжкими формами COVID-19 шляхом блокування передачі сигналів IL-6 [199]. Продовжуються дослідження щодо з'ясування клініко-патогенетичної та прогностичної ролі різних імунологічних параметрів при



додатковому застосуванню тоцилізумабу у хворих на COVID-19, які отримують системні кортикостероїди та потребують оксигенотерапії або ШВЛ [257, 258].

За результатами нашого дослідження такі параметри як вік, стать, коморбідність за показником ССІ не мали прогностичного значення при оцінці ризику несприятливого результату хвороби не момент призначення додаткового імунотропного лікування тоцилізумабом ($p > 0,05$). Про доцільність додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом свідчить також дослідження [16], в якому продемонстрована значна різниця рівня летальності через 28 діб спостереження в групі хворих, які отримували тоцилізумаб та контрольної групи (16,1 % проти 37,2 %) незважаючи на вірогідно вищий ССІ в групі хворих, які отримували тоцилізумаб.

Відомо, що «цитокіновий шторм» є неконтрольованою дисфункціональною імунною відповіддю, розвиток якого супроводжується появою кисневої залежності та поліорганної недостатності у хворих на COVID-19 [104, 259]. За результатами нашого дослідження зміни імунологічних показників при розвитку кисневої залежності у хворих на COVID-19 характеризувалися у пацієнтів обох досліджуваних груп зниженням абсолютного числа лімфоцитів, значним підвищенням рівня гострофазових показників (CRP та феритину), прозапальних інтерлейкінів IL-2 та IL-6 та хемокіну MCP-1. Під час «цитокінового шторму» при COVID-19 відбувається швидка продукція прозапальних цитокінів, які стимулюють такі клітини як гепатоцити, клітини Купфера та макрофаги до продукції гострофазових сполук, зокрема феритину та CRP [260]. При цьому вважається, що з одного боку підвищення гострофазових показників є результатом надмірного імунного запалення, а з іншого боку гострофазові сполуки здатні активувати макрофаги щодо секреції прозапальних цитокінів [257, 261].

Дані літератури свідчать, що високі рівні цих гострофазових показників, що спричинені надмірним запаленням через інфекцію різної етіології, пов'язані з госпіталізацією у ВАІТ та високою смертністю. Тому при різних патологічних станах визначення цих параметрів є доцільним для



виявлення пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу хвороби, що дає змогу обґрунтувати спрямування терапевтичних заходів для більш інтенсивного зменшення ознак запалення [261, 262].

За результатами нашого дослідження було встановлено значне підвищення рівня феритину та CRP при розвитку кисневої залежності у хворих на COVID-19, порівняно із референтними значеннями. При цьому на момент надходження до ВАІТ вміст феритину виявився у хворих, які в подальшому померли, вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які одужали, а проведений ROC-аналіз показав діагностичну значущість рівня підвищення феритину $> 548,02$ ng/ml (AUC=0,718, $p = 0,004$) для оцінки прогнозу несприятливого результату хвороби. Проте аналіз динаміки гострофазових параметрів, що ми вивчали, при проведенні додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом показав, що через 5 діб після введення тоцилізумабу лише у хворих, у яких в подальшому захворювання завершилося одужанням, було відзначено зниження рівня CRP ($p < 0,01$) при відсутності статистично значущих змін вмісту феритину ($p > 0,05$) в сироватці крові, порівняно із відповідними показниками до застосування тоцилізумабу. Встановлену нами особливість динаміки цих гострофазових показників при додатковому застосуванні тоцилізумабу підтверджують й результати інших досліджень. Так, за даними [263] рівень феритину був останнім лабораторним показником, який повернувся до норми, порівняно з іншими гострофазовими параметрами, зокрема з CRP. Інші дослідники [264, 265] також продемонстрували, що лише рівень CRP, а не феритину значно знижувався в разі вдалого лікування. Однак слід зазначити, що оцінка прогностичної значущості динаміки гострофазових показників при додатковому лікуванні тоцилізумабом хворих з тяжким перебігом COVID-19 залишається складним питанням. З одного боку, нижча швидкість зниження феритину обмежує його прогностичне значення [257], а з іншого боку, навіть швидке значне зниження рівня CRP після додаткового введення тоцилізумабу не виключає ризик летального результату COVID-19 [258].



При оцінці прогностичної ролі динаміки змін вмісту цитокінів при додатковому введенні тоцилізумабу кисневозалежним хворим на COVID-19 на особливу увагу заслуговує ІЛ-6, оскільки при введенні тоцилізумабу відбувається блокування рецепторів до цього цитокіну. За результатами нашого дослідження було встановлено, що на момент початку спостереження при появі кисневої залежності рівень підвищення ІЛ-6 статистично не відрізнявся у хворих досліджуваних груп ($p > 0,05$). Однак в динаміці через 5 діб від моменту додаткового застосування тоцилізумабу у хворих, які в подальшому померли, було відзначено подальше зростання рівня ІЛ-6 ($p < 0,05$) в сироватці крові, на відміну від пацієнтів, що одужали. Саме в динаміці спостереження за пацієнтами після додаткового введення тоцилізумабу за результатами ROC-аналізу вдалося встановити межовий рівень підвищення цього цитокіну. А саме за умов збереження підвищеного вмісту ІЛ-6 в сироватці крові $> 4,66$ pg/ml через 5 діб після додаткового застосування тоцилізумабу ймовірність летального результату виявилася значимою ($AUC = 0,871$, $p < 0,001$). Отриману нами закономірність підтверджують й результати досліджень інших авторів. Так, дослідники [258] в ході оцінки динаміки вмісту ІЛ-6 в сироватці крові після введення тоцилізумабу хворим на COVID-19 продемонстрували початкове підвищення, а потім за умов сприятливого перебігу хвороби зниження рівня ІЛ-6 після введення тоцилізумабу, як і очікувалося, враховуючи механізм дії блокування рецепторів ІЛ-6. А за результатами мета-аналізу із включенням 2120 пацієнтів було зроблено висновок, що визначення вмісту ІЛ-6 в сироватці крові повинно бути доступним в плановому порядку для оцінки відповіді на введення тоцилізумабу [266].

Враховуючи розуміння того, що в умовах «цитокінового шторму» продукція багатьох прозапальних цитокінів є неконтрольованою, особливий інтерес привертає з'ясування прогностичної значущості та динаміки інших цитокінів при додатковому проведенні імунотропного лікування тоцилізумабом. За результатами нашого дослідження на момент початку



спостереження при появі кисневої залежності вміст ІЛ-2 в сироватці крові пацієнтів обох груп був значно підвищеним із тенденцією до вищого рівня у хворих, які в подальшому померли. Проте після проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом рівень ІЛ-2 в сироватці крові продовжував підвищуватися, що було статистично значуще у хворих з подальшим летальним результатом хвороби. Саме в динаміці нам вдалося встановити межовий рівень ІЛ-2 в сироватці крові $>309,45$ pg/ml, який вказує на високу ймовірність летального результату (AUC=0,761, $p=0,013$). В науковій літературі з'являються поодинокі дослідження, в яких обговорюється можлива роль розчинних рецепторів ІЛ-2 як маркерів імунної агресії, що триває навіть після введення тоцилізумабу [267]. В цьому дослідженні було встановлено, що рівень розчинних рецепторів ІЛ-2 був підвищеним більш у 53,7 % хворих з тяжким перебігом та 69,0 % пацієнтів з критичним перебігом COVID-19, при цьому після введення тоцилізумабу рівень їх продовжував збільшуватися [267]. На сьогодні причини збільшення рівня розчинних рецепторів ІЛ-2 після введення тоцилізумабу залишаються нез'ясованими та потребує подальшого вивчення. Однак з урахуванням отриманих даних висувається припущення, що зростання рівня розчинних рецепторів ІЛ-2 після додаткового введення тоцилізумабу на тлі лікування кортикостероїдами може вказувати на необхідність комбінованої імунотропної терапії задля модулювання більш ніж одного гіперзапального шляху, що пов'язаний із дисрегуляцією Т-лімфоцитів при COVID-19 [267]. Про необхідність проведення досліджень в цьому напрямку свідчать також результати дослідження ІЛ-2 в динаміці в сироватці крові пацієнтів з COVID-19, у яких хвороба перебігала без кисневої залежності та відповідно лікування не передбачало використання імунотропних препаратів [268]. А саме в цьому дослідженні продемонстрована нормалізація рівня ІЛ-2 у всіх пацієнтів в періоді реконвалесценції [268].

На сьогодні доведена провідна роль імунопатогенетичних змін в формуванні тяжкого ураження легень у хворих на COVID-19. У хворих з тяжким та критичним перебігом COVID-19 визначаються більш низькі рівні Т-



лімфоцитів CD4⁺ та CD8⁺ в периферичній крові, що поєднуються із більш високим вмістом прозапальних цитокінів, зокрема IL-6 та IL-2, які обумовлюють міграцію цих клітин до тканини легень [162, 269]. Зазначені імунні зміни пояснюють певні зміни в загальному аналізі крові хворих з маніфестними клінічними формами COVID-19, зокрема виразність лімфопенії, що корелює з тяжкістю захворювання та ризиком летального результату [153].

За результатами нашого дослідження після застосування додаткового імунотропного лікування тоцилізумабом у хворих, які в подальшому одужали, було відзначено збільшення абсолютного числа лімфоцитів в периферичній крові. При спостереженні в динаміці через 5 діб після введення тоцилізумабу було встановлено межовий рівень показника абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$, який свідчив про високу ймовірність розвитку летального результату хвороби у кисневозалежних хворих на COVID-19 (AUC=0,631, $p=0,039$). Результати інших дослідників [199] підтверджують, що до числа клініко-лабораторних параметрів, які дозволяють оцінити ефективність блокування передачі сигналів IL-6 відноситься оцінка здатності тоцилізумабу відновлювати кількість лімфоцитів в периферичній крові за рахунок припинення їх міграції до тканини легень у хворих з тяжкими формами COVID-19.

Аналіз даних сучасної наукової літератури та отримані в ході нашого дослідження результати свідчать про значну складність прогнозування перебігу COVID-19 у кисневозалежних хворих, зокрема й за умов застосування додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом. При прогнозуванні ефективності імунотропного лікування у кисневозалежних хворих на COVID-19 слід враховувати декілька основних клініко-імунологічних параметрів. Зокрема, приймаючи до уваги появу фебрильної лихоманки при розвитку «цитокінового шторму» у більшості пацієнтів дослідники [258] звернули увагу, що застосування тоцилізумабу при лікуванні хворих з тяжким та критичним перебігом COVID-19 сприяло суттєвому



зниженню або навіть нормалізації температури та багатьох запальних біомаркерів, проте не покращувало клінічні результати, а саме не пришвидшувало клінічне поліпшення та не знижувало частоту летальних результатів [258].

В нашому дослідженні ми проаналізували, чи є вплив факту появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності на результативність застосування тоцилізумабу. Нами було встановлено, що у хворих, які одужали, частота появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності була статистично значуще вище (71,8 % проти 30,0 %, $p=0,0002$), ніж у хворих, у яких захворювання завершилося летально.

В переважній більшості досліджень, які присвячені з'ясуванню ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом [45, 199-201] не враховано термін часу, якій пройшов від моменту появи кисневої залежності до моменту введення тоцилізумабу. Лише в поодиноких дослідженнях враховано цю інформацію. Так, за даними [202] в когортному дослідженні із включенням 3924 хворих з критичним перебігом COVID-19 зафіксовано зниження госпітальної смертності на 9,6 % у пацієнтів, які отримували лікування тоцилізумабом в перші 2 діб з моменту надходження у ВАІТ, порівняно з пацієнтами, лікування яких не включало раннє призначення тоцилізумабу. Результати наших досліджень також свідчать про вищу ефективність застосування тоцилізумабу в більш ранній термін появи кисневої залежності ($p<0,001$). За результатами проведеного ROC-аналізу нами було встановлено, що за умов проведення додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом більш ніж через 4 доби від моменту появи кисневої залежності ймовірність неефективності зазначеного додаткового лікування, а саме летального результату хвороби, була значимою ($AUC=0,756$, $p<0,001$).



ВИСНОВКИ

Актуальність коронавірусної хвороби (COVID-19) обумовлена її пандемічним розповсюдженням, розвитком тяжкого перебігу з появою кисневої залежності у кожного п'ятого пацієнта. Наявність розбіжностей даних щодо прогностичної значимості певної коморбідної патології, недостатнє вивчення імунопатогенетичних механізмів прогресування хвороби у кисневозалежних хворих та імунологічних змін при застосуванні додаткової імунотропної терапії обумовили поглиблення досліджень в цьому напрямку із визначенням діагностичної значимості клініко-імунологічних змін в прогнозуванні перебігу та ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в підвищенні ефективності прогнозування перебігу COVID-19 та результативності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих шляхом встановлення нових інформативних предикторів ризику летального результату на підставі з'ясування клініко-патогенетичної ролі коморбідності, змін імунологічних показників та параметрів гемостазу в динаміці хвороби.

1. У кисневозалежних хворих на COVID-19 вік пацієнта та коморбідність мають зв'язок із результатом хвороби. Серед хворих з летальним результатом частіше, ніж серед пацієнтів, що одужали, реєструються пацієнти старчого віку (25,6 % проти 8,5 %, $p=0,001$), а також хворі із наявністю супутньої ішемічної хвороби серця (84,6 % проти 43,2 %, $p=0,0001$), інфаркту міокарду в анамнезі (12,8 % проти 4,3 %, $p=0,03$), застійної серцевої недостатності (13,7 % проти 4,3 %, $p=0,02$) та хронічної хвороби нирок III-IV стадій (70,1 % проти 46,8 %, $p=0,0006$). У кисневозалежних хворих на COVID-19 прогностичне значення при оцінці ризику летального результату мають вік пацієнта та показник індексу коморбідності Чарлсона. За



умов віку >66 років ($AUC=0,636$, $p=0,002$) та показника $CCI >5$ ($AUC=0,652$, $p<0,001$) ймовірність летального результату хвороби є значимою.

2. Тромботичні ускладнення розвиваються у 16,6 % кисневозалежних хворих на COVID-19, найчастіше мають місце тромбоемболія легеневої артерії (6,6 %), інфаркт міокарду (6,2 %), ішемічний інсульт (3,2 %). Тромботичні ускладнення частіше реєструються у кисневозалежних хворих з летальним результатом хвороби, порівняно із пацієнтами, які одужали (29,9 % проти 2,1 %, $p<0,0001$). Прижиттєва діагностика тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19 має місце у 45,9 % хворих на 18 [16,0; 24,0] день хвороби. Тромбоемболія легеневої артерії прижиттєво діагностується рідше, ніж ішемічний інсульт (7,1 % проти 71,4 %, $p=0,002$) та інфаркт міокарду (7,1 % проти 46,2 %, $p=0,02$).

3. При розвитку кисневої залежності на 9,0 [8,0; 11,0] добу хвороби у пацієнтів з COVID-19 зміни в системі гемостазу характеризуються як протромботичні з підвищеним рівнем фібриногену та D-димеру незалежно від ризику подальшого розвитку тромботичних ускладнень. В динаміці лікування кисневозалежних хворих через 5 діб лікування діагностичне значення щодо прогнозування подальшого розвитку тромботичних ускладнень мають рівень фібриногену $> 4,6$ г/л ($AUC= 0,600$, $p =0,042$), D-димеру $> 2,1$ мкг/мл ($AUC= 0,704$, $p=0,001$) та C-реактивного протеїну $> 89,3$ мг/л ($AUC= 0,720$, $p<0,001$).

4. Патоморфологічні зміни легень у померлих внаслідок COVID-19 характеризуються виразним інтерстиційним і інтерстиційно-альвеолярним набряком, наявністю в легневих мікросудинах стазу еритроцитів, мікрозгортків крові та гіпоперфузійних лейкоцитарних стазів та “гіалінових мембран” (36,6 %). У 85,4 % померлих на 22-27 добу хвороби визначається крупновогнищевий або сублобарний пневмофіброз. У більшості померлих внаслідок COVID-19 наявні морфологічні ознаки хронічної ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби: атеросклероз і 50-75 % стеноз коронарних артерій (87,8 %), дифузний інтерстиційний кардіосклероз (90,2 %),



крупновогнищевий постінфарктний кардіосклероз (7,3 %), гіпертрофія міокарду (78,0 %), вогнищевий артеріонефросклероз (61,0 %).

5. У кисневозалежних хворих на COVID-19 рівні хемокіну MCP-1 та прозапальних цитокінів IL-2 та IL-6 значно підвищені, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$). Діагностичне значення щодо визначення високої ймовірності розвитку летального результату COVID-19 на момент госпіталізації має рівень підвищення IL-2 $> 96,65$ pg/ml (AUC= 0,698, $p = 0,030$) та хемокіну MCP-1 $> 46,41$ pg/ml (AUC= 0,691, $p = 0,008$), а в динаміці лікування через 5 діб IL-2 $> 338,03$ pg/ml (AUC= 0,745, $p = 0,015$) та IL-6 $> 7,34$ pg/ml (AUC=0,850, $p < 0,001$).

6. При прогнозуванні ефективності додаткової імунотропної терапії тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19 інформативними є клінічні та імунологічні параметри. За умов появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності (71,8 % проти 30,0 %, $\chi^2 = 13,8$, $p = 0,0002$), тривалості кисневої залежності не більше 4 діб на момент введення тоцилізумабу (AUC=0,756, $p < 0,001$) та поєднання зазначених факторів (66,7 % проти 20,0 %, $\chi^2 = 21,36$, $p = 0,0001$), ефективність додаткової імунотропної терапії вище. Оцінка імунологічних параметрів має прогностичне значення щодо ефективності додаткового застосування тоцилізумабу в динаміці через 5 діб від моменту проведення додаткової імунотропної терапії. Збереження абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9$ /л (AUC= 0,631, $p = 0,039$), рівня підвищення CRP $> 67,5$ mg/l (AUC=0,670, $p = 0,020$), феритину $> 443,55$ ng/ml (AUC=0,736, $p = 0,026$), вмісту IL-2 $> 309,45$ pg/ml (AUC=0,761, $p = 0,013$) та IL-6 $> 4,66$ pg/ml (AUC=0,871, $p < 0,001$) має діагностичне значення щодо прогнозування ймовірності летального результату хвороби.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виділення кисневозалежних хворих з високим ризиком розвитку несприятливого перебігу COVID-19 практичним лікарям рекомендовано враховувати вік пацієнтів та коморбідність за індексом коморбідності Чарлсона. За умов віку хворих >66 років ($p=0,002$) та показника ССІ >5 ($p<0,001$) ймовірність летального результату хвороби вважати значимою.

2. Для стратифікації кисневозалежних хворих на COVID-19 із високим ризиком розвитку тромботичних ускладнень практичним лікарям рекомендовано оцінювати параметри гемостазу та CRP в динаміці лікування. Якщо через 5 діб лікування рівень фібріногену $> 4,6$ г/л ($p=0,042$), показник D-димеру $> 2,1$ мкг/мл ($p=0,001$) та CRP $> 89,3$ мг/л ($p<0,001$) ймовірність розвитку тромботичних ускладнень вважати значимою.

3. Для виділення кисневозалежних хворих на COVID-19 з високим ризиком летального результату хвороби лікарям рекомендовано враховувати імунологічні параметри, а саме на момент госпіталізації рівень підвищення ІЛ-2 $>96,65$ pg/ml ($p=0,030$) та хемокіну MCP-1 $>46,41$ pg/ml ($p=0,008$), а в динаміці лікування через 5 діб лікування рівень підвищення ІЛ-2 $> 338,03$ pg/ml ($p=0,015$) та ІЛ-6 $>7,34$ pg/ml ($p<0,001$).

4. Для прогнозування ефективності додаткового імунотропного лікування тоцилізумабом у кисневозалежних хворих на COVID-19 слід враховувати клінічні та імунологічні параметри. За умов появи фебрильної лихоманки при розвитку кисневої залежності ($p=0,0002$), тривалості кисневої залежності не більше 4 діб на момент введення тоцилізумабу ($p<0,001$) та поєднання зазначених факторів ($p=0,0001$) ефективність цієї терапії вище. Імунологічні параметри слід враховувати через 5 діб від моменту застосування тоцилізумабу. Збереження абсолютної кількості лімфоцитів крові $\leq 1,2 \times 10^9$ /л ($p=0,039$), рівня підвищення CRP $>67,5$ mg/l ($p=0,020$), феритину $> 443,55$ ng/ml ($p=0,026$), вмісту ІЛ-2 $>309,45$ pg/ml ($p=0,013$) та ІЛ-6 $>4,66$ pg/ml ($p<0,001$) свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis / Borgesdo Nascimento I. J. et al. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (4). P. 941. DOI : 10.3390/jcm9040941.
2. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. Vol. 323 (18). P. 1775–1776. DOI : 10.1001/jama.2020.4683
3. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review / Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5 (7). P. 831–840. DOI : 10.1001/jamacardio.2020.1286.
4. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review / Ortiz-Prado E. et al. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. Vol. 98 (1). 115094. DOI : 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
5. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020. Vol. 69 (12). P. 343–346. DOI : 10.15585/mmwr.mm6912e2.
6. Comorbidity and Its Impact on 1590 Patients With COVID-19 in China: A Nationwide Analysis / Guan W. J. et al. *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55. P. 1–7. DOI : 10.1183/13993003.00547-2020.
7. COVID-19 and kidney disease: insights from epidemiology to inform clinical practice / Mahalingasivam V. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022. Vol. 18 (8). P. 485–498. DOI : 10.1038/s41581-022-00570-3.
8. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study / Alharthy A. et al. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2021. Vol. 11 (1). P. 98–104. DOI : 10.2991/jegh.k.200928.001.



9. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive, and Therapeutic Management of 2019 Novel Coronavirus Disease / Ashraf Obaid et al. *Crit. Care Nursing Quarterly*. 2021. Vol. 44 (1). P. 128–137. DOI : 10.1097/CNQ.0000000000000346.

10. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / Wu C. et al. *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180 (7). P. 934–943. DOI : 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

11. The Northwell COVID-19 Research Consortium, Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / Richardson S. et al. *JAMA*. 2020. Vol. 323 (20). P. 2052–2059. DOI : 10.1001/jama.2020.6775.

12. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression / Pranata R. et al. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020. Vol. 21 (2). 1470320320926899. DOI : 10.1177/1470320320926899.

13. Association of cardiovascular disease and 10 other preexisting comorbidities with mortality from COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Ssentongo P. et al. *PLoS One*. 2020. Vol. 15. P. e0238215. DOI : 10.1371/journal.pone.0238215.

14. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis / Ng W. H. et al. *mBio*. 2021. Vol. 12 (1). P. e03647–20. DOI : 10.1128/mBio.03647-20.

15. Comparison of Time to Clinical Improvement With vs Without Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With COVID-19 / Garibaldi B. T. et al. *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4 (3). P. e213071. DOI : 10.1001/jamanetworkopen.2021.3071.

16. Efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19: Survival and clinical outcomes / Al-Baadani A. et al. *J. Infection Public Health*. 2021. Vol. 14. P. 1021–1027. DOI : 10.1016 / j.jiph.2021.05.015.



17. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions / S. Montazersaheb et al. *Virol. J.* 2022. Vol. 19. 92. URL : <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>

18. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome - authors' reply / Grasselli G. et al. *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol. 9 (1). P. e5–6.

19. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / Hoffmann M. et al. *Cell.* 2020. Vol. 181 (2). P. 271–280.e8. DOI : 10.1016/j.cell.2020.02.052.

20. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far / Ragab D. et al. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. 1446.

21. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndromelike disease / McGonagle D. et al. *Autoimmun Rev.* 2020. Vol. 19.(6). 102537.

22. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN J.* 2020. URL : <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>

23. Lymphopenia during the COVID-19 infection: what it shows and what can be learned / Tavakolpour S. et al. *Immunol. Lett.* 2020. Vol. 225. 31.

24. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Huang C. et al. *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10223). P. 497–506.

25. Covid-19 autopsies, Oklahoma, USA / Barton L. M. et al. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020. Vol. 153 (6). P. 725–733. DOI : 10.1093/ajcp/aqaa062.

26. Interleukin-6 as a Potential Predictor of COVID-19 Disease Severity in Hospitalized Patients and its Association with Clinical Laboratory Routine Tests / A. Rostamian et al. *Immunoregulation.* 2020. P. 29–36. URL : <https://doi.org/10.32598/immunoregulation.3.1.4>

27. Coomes E. A., Haghbayan H. Interleukin 6 in Covid 19: A systematic review and meta analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020. Vol. 30 (6). P. 1–9. URL : <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>



28. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan et al. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46 (5). P. 846–848. URL : <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
29. Jones B. E., Maerz M. D., Buckner J. H. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2018. Vol. 55. P. 9–14. URL : <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.09.002>
30. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / Chen G. et al. *J. Clin. Investig.* 2020. Vol. 130. P. 2620–2629.
31. Tufan A., GÜLER A. A., Matucci-Cerinic. M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 50. P. 620–632.
32. Mangalmurti N., Hunter C. A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020. Vol. 53. P. 19–25.
33. Effective drugs used to combat SARS-CoV-2 infection and the current status of vaccines / A. Awadasseid et al. *Biomed. Pharmacother.* 2021. Vol. 137. P. 111330. URL : <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111330>
34. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384 (8). P. 693–704. URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
35. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 / P.-F. Dequin et al. *JAMA.* 2020. Vol. 324 (13). P. 1298. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
36. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial / Angus D. C. et al. ; Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. *JAMA.* 2020. Vol. 324 (13). P. 1317–1329. DOI : [10.1001/jama.2020.17022](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022)
37. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Liu et al. *J. Clin. Virol.* 2020. Vol. 127. P. 104370. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>



38. Ulhaq Z. S., Soraya G. V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2020. Vol. 50 (4). P. 382–383. URL: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002>
39. Rahmati M. Cytokine-targeted therapy in severely ill COVID-19 patients: Options and cautions. *Euras. J. Med. Oncol.* 2020. URL: <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.72142>
40. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. VOL. 79 (6). P. 685–699. URL : <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
41. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 / A. Bhimraj et al. *Clin. Infect. Dis.* 2022. URL : <https://doi.org/10.1093/cid/ciac724>
42. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); June 15, 2022. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571450/>
43. Візір В. А., Садомов А. С., Демиденко О. В. Застосування тоцилізумабу в комплексному лікуванні хворого на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ревматоїдним артритом (клінічний випадок). *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 5. С. 739–748. DOI : 10.14739/2310-1210.2021.5.232322.
44. Clinical experience with tocilizumab in the treatment of pregnant woman with severe COVID-19 / O. Riabokon et al. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1. С. 79–83. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.253286>
45. Tocilizumab use in COVID - 19 associated pneumonia / A. K. Okoh et al. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 93 (2). P. 1023–1028. URL: <https://doi.org/10.1002/jmv.26471>
46. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S.-H. Lan et al. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Vol. 56 (3). P. 106103. URL : <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>



47. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia / O. Hermine et al. *JAMA Intern. Med.* 2021. Vol. 181 (1). P. 32. URL : <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>

48. Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. Vol. 17. P. 181–192. DOI : 10.1038/s41579-018-0118-9.

49. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / Lu. R. et al. *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 565–574. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

50. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / Wu F. et al. *Nature.* 2020. Vol. 579. P. 265–269. DOI : 10.1038/s41586-020-2008-3.

51. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / Zhou P. et al. *Nature.* 2020. Vol. 579. P. 270–273. DOI : 10.1038/s41586-020-2012-7.

52. The proximal origin of SARS-CoV-2 / Andersen K. G. et al. *Nat. Med.* 2020. Vol. 26. P. 450–452. DOI : 10.1038 / s41591-020-0820-9.

53. Turner A. J., Hiscox J. A., Hooper N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 25. P. 291–294. DOI : 10.1016/j.tips.2004.04.001.

54. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / Zou X. et al. *Front. Med.* 2020. Vol. 14 (2). P. 185–192. DOI : 10.1007 / s11684-020-0754-0.

55. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis / Li L. Q. et al. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92 (6). P. 577–83. DOI : 10.1002 / jmv.25757.

56. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) - anatomic pathology perspective on current knowledge / Mohanty S. K. et al. *Diagnostic Pathol.* 2020. Vol. 15 (1). 103. URL : <https://doi.org/10.1186/s13000-020-01017-8>



57. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 / Shang J. et al. *Nature*. 2020a. Vol. 581. P. 221–224. DOI : 10.1038/s41586-020-2179-y.

58. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine / Tai W. et al. *Cell. Mol. Immunol.* 2020. Vol. 17 (6). P. 613–620. DOI : 10.1038/s41423-020-0400-4.

59. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 / Shang J. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020b. Vol. 117 (21). P. 11727–11734. DOI : 10.1073/pnas.2003138117.

60. COVID-19: Molecular and Cellular Response / Alipoor S. D. et al. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2021. Vol. 11. Art. 563085. DOI : 10.3389/fcimb.2021.563085.

61. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade / Coutard B. et al. *Antiviral. Res.* 2020. Vol. 176. 104742. DOI : 10.1016/j.antiviral.2020.104742.

62. A SARS-CoV-2 neutralizing antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model / Kreye J. et al. *bioRxiv*. 2020. 2020.08.15.252320. DOI : 10.1101/2020.08.15.252320

63. Rithanya M., Brundha M. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19-A Review. *Int. J. Curr. Res. Rev.* 2020. Vol. 12 (21). 69. DOI : 10.31782/IJCRR.2020.SP37.

64. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 / Tang X. et al. *Natl. Sci. Rev.* 2020. Vol. 7 (6). P. 1012–1023. DOI : 10.1093 / nsr / nwaa036.

65. Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals / Becker M. et al. *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12 (1). 3109. DOI: 10.1038/s41467-021-23473-6.

66. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis / Nyberg T. et al. *BMJ*. 2021. Vol. 373 (1412). URL : <https://doi.org/10.1136/bmj.n1412>



67. Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy / Ramesh S. et al. *Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 9 (10). 1195. URL : <https://doi.org/10.3390/vaccines9101195>

68. Epidemiological dynamics of SARS-CoV-2 VOC Gamma in Rio de Janeiro, Brazil / Moreira F. R. R. et al. *Virus Evol.* 2021. Vol. 7 (2). veab087. DOI : 10.1093/ve/veab087.

69. Omicron: what makes the latest SARS-CoV-2 variant of concern so concerning? / Jung C. et al. *J. Virol.* 2022. Vol. 96. P. e02077–21.

70. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation / Chen J. et al. *Aging. Cell.* 2020. Vol. 19 (7). P. e13168. DOI : 10.1111/accel.13168.

71. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives / M. Nishiga et al. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. Vol. 17. P. 543–558. DOI : 10.1038 / s41569-020-0413-9.

72. COVID-19 and the cardiovascular system / Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y., Xie X. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. Vol. 17 (5). P. 259–260. DOI : 10.1038/s41569-020-0360-5.

73. Zika virus enhances monocyte adhesion and transmigration favoring viral dissemination to neural cells / Ayala-Nunez N. V. et al. *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10 (1). 4430. DOI : 10.1038/s41467-019-12408-x.

74. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroporin 3a Activates the NLRP3 Inflammasome / Chen I. Y., Moriyama M., Chang M. F., Ichinohe T. *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. 50. DOI : 10.3389/fmicb.2019.00050.

75. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Xu Z. et al. *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8 (4). P. 420–422. DOI : 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

76. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms / Baig A. M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. Vol. 11 (7). P. 995–998. DOI : 10.1021/acchemneuro.0c00122.



77. Luks A. M., Swenson E. R. COVID-19 Lung Injury and High Altitude Pulmonary Edema: A False Equation with Dangerous Implications. *Ann. Am. Thor. Soc.* 2020. Vol. 17 (8). P. 918-921. DOI : 10.1513/AnnalsATS.202004-327FR.

78. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 / Xiao F. et al. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158 (6). P. 1831–1833. e3. DOI : 10.1053/j.gastro.2020.02.055.

79. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes / Zang R. et al. *Sci. Immunol.* 2020. Vol. 5 (47). eabc3582. DOI : 10.1126/ sciimmunol.abc3582

80. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / Mao L. et al. *JAMA Neurol.* 2020a. Vol. 77 (6). P. 683–690. DOI : 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

81. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Wu Y. et al. *Brain Behav. Immun.* 2020b. Vol. 87. P. 18–22. DOI : 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

82. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 88. P. 945–946. DOI : 10.1016/j.bbi.2020.04.017.

83. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? / Serrano-Castro P. et al. *Neurolia.* 2020. Vol. 35, issue 4. P. 245–251. DOI : 10.1016/j.nrleng.2020.04.002.

84. Use of renin angiotensin aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a casepopulation study / de Abajo F. J. et al. *Lancet.* 2020. Vol. 39 (10238). P. 1705–1714. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.

85. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China / Q. Deng et al. *Int. J. Cardiol.* 2020. Vol. 311. P. 116–121. DOI : 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.



86. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / Su H. et al. *Kidney Int.* 2020. Vol. 98 (1). P. 219–227. DOI : 10.1016/j.kint.2020.04.003.

87. Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms / *Vascular Med.* 2020. Vol. 25, issue 5. P. 471–478. <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>

88. Hemostatic alterations in COVID-19 / Peyvandi F. et al. *Haematologica.* 2021. Vol. 106, issue 5. P. 1472–1475. DOI : 10.3324/haematol.2020.262634.

89. Thromboembolic events and Covid-19 / Ribes A. et al. *Adv. Biol. Regul.* 2020. Vol. 77. P. 100735. DOI : 10.1016/j.jbior.2020.100735.

90. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / Middeldorp S. et al. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18, issue 8. P. 1995–2002. DOI : 10.1111/jth.14888.

91. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis / Malas Mahmoud B. et al. *EClinical Med.* 2020. Vol. 29. P. 100639. DOI : 10.1016/j.eclinm.2020.100639.

92. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / Lopes R. D. et al. *Lancet.* 2021. Vol. 397. P. 2253–63. DOI : 10.1016/S0140-6736(21)01203-4.

93. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review / Jenner W. J. et al. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021. Vol. 51, issue 3. P. 595–607. DOI : 10.1007/s11239-021-02394-7.

94. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / Nahum J. et al. *JAMA network open.* 2020. Vol. 3, issue 5. P. e2010478. DOI : 10.1001/jamanetworkopen.2020.10478.

95. Complicaciones arteriales trombóticas en pacientes hospitalizados con COVID-19 / Rey J. R et al. *Revista española de cardiología.* 2020. Vol. 73, issue 9. P. 769–771. DOI : 10.1016/j.recesp.2020.05.013.



96. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature / Tan Ying-Kiat et al. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020. Vol. 50, issue 3. P. 587–595. DOI : 10.1007/s11239-020-02228-y.

97. Thachil J., Cushman M., Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 4, issue 5. P. 731–736. DOI : 10.1002/rth2.12372.

98. Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients / Helms J. et al. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, issue 7. P. 1502–1503. DOI : 10.1007/s00134-020-06082-7.

99. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / Thachil J. et al. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18, issue 5. P. 1023–1026. DOI : 10.1111/jth.14810.

100. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis / Shah S. et al. *Cardiol. Rev.* 2020. Vol. 28, issue 6. P. 295–302. DOI : 10.1097/CRD.000000000000033.

101. Kwee R. M., Adams H. J. A., Kwee T. C. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2021. Vol. 31, issue 11. P. 8168–8186. URL : <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08003-8>

102. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study / Chocron R. et al. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2021. Vol. 114, issue 5. P. 381–393. DOI : 10.1016/j.acvd.2021.02.003.

103. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 / Smilowitz N. R. et al. *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42, issue 23. P. 2270–2279. DOI : 10.1093/eurheartj/ehaa1103.

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



105. The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper / Stawicki S. P. et al. *J. Glob. Infect. Dis.* 2020. Vol. 12 (2). P. 47–93. DOI : 10.4103/jgid.jgid_86_20.

106. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020. Vol. 39 (5). P. 355–368. DOI : 10.1097/INF.0000000000002660.

107. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies / Pathangey G., Fadadu P. P., Hospodar A. R., Abbas A. E. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021. Vol. 320 (3). P. L301–L330. DOI : 10.1152/ajplung.00259.2020.

108. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / Li B. et al. *Clin. Res. Cardiol.* 2020. Vol. 109 (5). P. 531–538. DOI : 10.1007/s00392-020-01626-9.

109. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients / Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. *J. Infectol.* 2020. Vol. 80. P. e14–8. DOI : 10.1016/j.jinf.2020.03.005.

110. Sex Differences in Mortality Rates and Underlying Conditions for COVID-19 Deaths in England and Wales / Mohamed M. O. et al. *Mayo Clin. Proc.* 2020. Vol. 95 (10). P. 2110–2124. DOI : 10.1016/j.mayocp.2020.07.009.

111. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection / Ioannou G. N. et al. *JAMA Netw Open.* 2020. Vol. 3 (9). P. e2022310. DOI : 10.1001/jamanetworkopen.2020.22310.

112. Cardiovascular and Renal Risk Factors and Complications Associated With COVID-19 / Touyz R. M. et al. *CJC Open.* 2021. Vol. 3 (10). P. 1257–1272. DOI : 10.1016/j.cjco.2021.05.020.



113. Charlson Comorbidity Index Score and Risk of Severe Outcome and Death in Danish COVID-19 Patients / Christensen D. M. et al. *J. Gen. Intern. Med.* 2020. Vol. 35 (9). P. 2801–2803. DOI : 10.1007/s11606-020-05991-z.

114. Comoglu S., Kant A. Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients? *North Clin. Istanb.* 2022. Vol. 9 (2). P. 117–121. DOI : 10.14744/nci.2022.33349.

115. The impact of charlson comorbidity index on mortality from SARS-CoV-2 virus infection and A novel COVID-19 mortality index: CoLACD / Varol Y. et al. ; COVID Study Group. *Int. J. Clin. Pract.* 2021. Vol. 75 (4). P. e13858. DOI : 10.1111/ijcp.13858.

116. Utility of Age-adjusted Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Need for Invasive Mechanical Ventilation, Length of Hospital Stay, and Survival in COVID-19 Patients / Shanbhag V., Arjun N. R., Chaudhuri S., Pandey A. K. *Indian J. Crit. Care Med.* 2021. Vol. 25 (9). P. 987–991. DOI : 10.5005/jp-journals-10071-23946.

117. Charlson Comorbidity Index in Predicting Poor Clinical Outcomes and Mortality in Patients with COVID-19 / Argun Barış S. et al. *Turk. Thorac. J.* 2022. Vol. 23 (2). P. 145–153. DOI : 10.5152/TurkThoracJ.2022.21076.

118. The Impact of Charlson Comorbidity Index on Mortality From SARS-CoV-2 / Ahmed J. et al. *Virus Infect. Cureus.* 2021. Vol. 13 (11). P. e19937. DOI : 10.7759/cureus.

119. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. *J. Chronic. Dis.* 1987. Vol. 40 (5). P. 373–383. DOI : 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

120. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries / Quan H. et al. *Am. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 173. P. 676–682. DOI : 10.1093/aje/kwq433.

121. Effect of comorbidity assessed by the charlson comorbidity index on the length of stay and mortality among immobile hemorrhagic stroke patients



younger than 50 years / Liu H. et al. *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. 487. URL : <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00487>

122. Prediction of mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis by Charlson Comorbidity Index using ICD-10 database / Chae J. W. et al. *Nephron Clin. Pract.* 2011. Vol. 117. P. 379–384.

123. Utilizing the Charleston Comorbidity Index as an Independent Predictor for Outcomes in SARS-Cov-2 Positive Patients / Guiance I. R. et al. *Open Forum Infect. Dis.* 2021. Vol. 8 (suppl. 1). P. S20. DOI : 10.1093/ofid/ofab466.028.

124. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / Tuty Kuswardhani R A. et al. *Diabet. Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14 (6). P. 2103–2109. DOI : 10.1016/j.dsx.2020.10.022.

125. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China / Cai Q. et al. *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43. P. 1392–8. DOI : 10.2337/dc20-0576.

126. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6·9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study / Gao M. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9 (6). P. 350–359. DOI : 10.1016/S2213-8587(21)00089-9.

127. Bidirectionality between Cardiometabolic Diseases and COVID-19: Role of Humoral Immunity / Yu E. A., Jackman R. P., Glesby M. J., Narayan K. V. *Adv. Nutr.* 2023. Vol. 14 (5). P. 1145–1158. DOI : 10.1016/j.advnut.2023.06.003.

128. Obesity, a major risk factor for immunity and severe outcomes of COVID-19 / *Biosci Rep.* 2021. Vol. 41 (8). BSR20210979. DOI : 10.1042/BSR20210979.

129. Obesity and severe coronavirus disease 2019: molecular mechanisms, paths forward, and therapeutic opportunities / Yan T. et al. *Theranostics.* 2021. Vol. 11 (17). P. 8234–8253. DOI : 10.7150/thno.59293.



130. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission / Lighter J. et al. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71 (15). P. 896–897. DOI : 10.1093/cid/ciaa415.

131. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study / Petrilli C. M. et al. *BMJ.* 2020. Vol. 369. m1966. DOI : 10.1136/bmj.m1966.

132. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation [published correction appears in *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Oct;28(10):1994] / Simonnet A. et al. ; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Vol. 28 (7). P. 1195–1199. DOI : 10.1002/oby.22831.

133. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York / Palaiodimos L. et al. *Metabolism.* 2020. Vol. 108. 154262. DOI : 10.1016/j.metabol.2020.154262.

134. Foresta C., Rocca M. S., Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J. Endocrinol. Invest.* 2021. Vol. 44 (5). P. 951–956. DOI : 10.1007/s40618-020-01383-6.

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

136. The Impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19 / Callender L. A. et al. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. 1991. DOI : 10.3389/fimmu.2020.01991

137. Effects of SARS-CoV-2 on Cardiovascular System: The Dual Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as the Virus Receptor and Homeostasis Regulator-Review / Aleksova A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (9). 4526. URL : <https://doi.org/10.3390/ijms22094526>



138. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8 (4). P. e21. DOI : 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

139. COVID-19 Is a Multi-Organ Aggressor: Epigenetic and Clinical Marks / Kgatle M. M. et al. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. 752380. DOI : 10.3389/fimmu.2021.752380.

140. Cai H. Sex Difference and Smoking Predisposition in Patients With COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. P. e20. DOI : 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.

141. Kynurenic Acid Underlies Sex-Specific Immune Responses to COVID-19 / Cai Y. et al. *medRxiv.* 2020. 2020.09.06.20189159. URL : <https://doi.org/10.1101/2020.09.06.20189159>.

142. Circulating Plasma Concentrations of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Men and Women With Heart Failure and Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors / Sama I. E. et al. *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. P. 1810–1817. DOI : 10.1093/eurheartj/ehaa373.

143. Ryan D. H., Ravussin E., Heymsfield S. COVID 19 and the patient with obesity - the editors speak out. *Obesity (Silver Spring).* 2020. Vol. 28. 847. DOI : 10.1002/oby.22808.

144. ACE2 Levels Are Altered in Comorbidities Linked to Severe Outcome in COVID-19 / Emilsson V. et al. *MedRxiv.* 2020. DOI : 10.1101/2020.06.04.20122044

145. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis / Codo A. C. et al. *Cell Metab.* 2020. Vol. 32 (3). P. 437–446.e5. DOI : 10.1016/j.cmet.2020.07.007.

146. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity / Rydyznski Moderbacher C. et al. *Cell.* 2020. Vol. 183 (4). P. 996–1012.e19. DOI : 10.1016/j.cell.2020.09.038.



147. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients / Wang W. et al. *Cell Mol. Immunol.* 2020. Vol. 17 (6). P. 650–652. DOI : 10.1038/s41423-020-0447-2.

148. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / Tan L. et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2020. Vol. 5 (1). 33. DOI : 10.1038/s41392-020-0148-4.

149. Immune response to SARS-CoV-2 variants: A focus on severity, susceptibility, and preexisting immunity / Alefishat E. et al. *J. Infect. Public. Health.* 2022. Vol. 15 (2). 277–288. DOI : 10.1016/j.jiph.2022.01.007.

150. Role of Senescence and Aging in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease / Lynch S. M. et al. *Cells.* 2021. Vol. 10 (12). 3367. DOI : 10.3390/cells10123367.

151. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? / Bajaj V. et al. *Front. Physiol.* 2021. Vol. 11. 571416. DOI : 10.3389/fphys.2020.571416.

152. Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities / Bienvenu L. A., Noonan J., Wang X., Peter K. *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 116 (14). P. 2197–2206. DOI : 10.1093/cvr/cvaa284.

153. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 38 (1). P. 1–9. DOI : 10.12932/AP200220-0772.

154. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55 (4). 2000607 DOI : 10.1183/13993003.00607-2020

155. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? / Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 72 (8). P. 1467–74. DOI: 10.1093/cid/ciaa1249.



156. Park M. D. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20 (6). 351. DOI : 10.1038/s41577-020-0317-2.

157. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications / Liu M. et al. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011. Vol. 22. P. 121–130. DOI : 10.1016/j.cytogfr.2011.06.001.

158. Innate immune response to influenza A virus in differentiated human alveolar type II cells / Wang J. et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol. 45 (3). P. 582–591. DOI : 10.1165/rcmb.2010-0108OC.

159. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus / Qian Z. et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013. Vol. 48 (6). P. 742–748. DOI : 10.1165/rcmb.2012-0339OC.

160. The Immune Response and Immunopathology of COVID-19 / Tabarsi P. et al. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. 2037. DOI : 10.3389/fimmu.2020.02037.

161. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) / Wan S. et al. *MedRxiv.* 2020. Vol. 221 (11). DOI : 10.1093/infdis/jiaa150.

162. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / Diao B. et al. *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. 827. DOI : 10.3389/fimmu.2020.00827.

163. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: a retrospective study of 168 severe patients / Meng Y. et al. *PLoS Pathog.* Vol. 16 (4). P. e1008520 (2020). DOI: 10.1371 / journal.ppat.1008520.

164. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe / Gebhard C. et al. *Biol. Sex Differ.* 2020. Vol. 11. 29 URL : <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>

165. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19 / Xu K. et al. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71 (15). P. 799–806. DOI : 10.1093/cid/ciaa351.



166. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study / Zheng S. et al. *BMJ (Clinical research ed.)*. Vol. 369. m1443. DOI : 10.1136/bmj.m1443.

167. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes / Takahashi T. et al. *Nature*. 2020. Vol. 588. P. 588–320. DOI : 10.1038/s41586-020-2700-3.

168. Kimura A., Kishimoto T. J. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40 (7). P. 1830–1835.

169. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8 (2). P. 1–6.

170. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome / Zhang Y. et al. *Infect. Immun.* 2004. Vol. 72 (8). P. 4410–4415.

171. Interleukin-6 signaling blockade treatment for cytokine release syndrome in COVID-19 / Chen J-J. et al. *Exp. Ther. Med.* 2021. Vol. 21 (1). P. 1–1.

172. Rose-John S. Coordination of interleukin-6 biology by membrane bound and soluble receptors. *Progress in basic and clinical immunology* / eds. : Mackiewicz A., Kurpisz M., Żeromski J. Berlin : Springer; 2001. P. 145–151.

173. Novel insights into interleukin 6 (IL-6) cis-and transsignaling pathways by differentially manipulating the assembly of the IL-6 signaling complex / Lacroix M. et al. *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290 (45). P. 26943–26953.

174. Johnson D. E., O’Keefe R. A., Grandis J. R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 15 (4). 234.

175. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study / Chen N. et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10223). P. 507–513. DOI : 10.1016/ S0140-6736(20)30211-7.

176. The Signal Pathways and Treatment of Cytokine Storm in COVID-19 / Yang L. et al. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021. Vol. 6. 255. DOI : 10.1038/s41392-021-00679-0



177. The Inhibition of IL-2/IL-2R Gives Rise to CD8+ T Cell and Lymphocyte Decrease through JAK1-STAT5 in Critical Patients with COVID-19 Pneumonia / Shi H. et al. *Cell Death Dis.* 2020. Vol. 11. 429. DOI : 10.1038/s41419-020-2636-4.

178. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome / Wong C. K. et al. *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 136. P. 95–103. DOI : 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.

179. TLR3 and TLR7 RNA sensor activation during SARSCoV-2 infection / Bortolotti D. et al. *Microorganisms.* 2021. Vol. 9 (9). 1820 DOI : 10.3390/microorganisms9091820.

180. Comparing the Cytokine Storms of COVID-19 and Pandemic Influenza / L. M. Pacheco-Hernández et al. *J. Interferon Cytokine Res.* 2022. Vol. 42 (8). P. 369–392. DOI : 10.1089/jir.2022.0029.

181. Cox R. J., Brokstad K. A. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20 (10). P. 581–582. DOI : 10.1038/s41577-020-00436-4.

182. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19 / Rodda L. B. et al. *medRxiv.* 2020. 2020.08.11.20171843. DOI : 10.1101/2020.08.11.20171843

183. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019- nCoV) in vitro / Wang M. et al. *Cell Res.* 2020. Vol. 30 (3). P. 269–271. DOI : 10.1038/s41422-020-0282-0.

184. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro / K.-T. Choy et al. *Antiviral Res.* 2020. 104786. URL : <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.102020.104786>

185. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys / Warren T. K. et al. *Nature.* 2016. Vol. 531 (7594). P. 381–385. DOI : 10.1038/nature17180.



186. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 / Williamson B. N. et al. *Nature*. 2020. Vol. 585 (7824). P. 273–276. DOI : 10.1038/s41586-020-2423-5.

187. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment, 2020. URL : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>).

188. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395, issue 10236. P. 1569–1578. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

189. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis / Piscoya A. et al. *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15 (12). P. e0243705. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243705>

190. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARSCoV2 therapeutics. *Drug Dev. Res.* 2020. Vol. 81. P. 537–540. DOI : 10.1002/ddr.21656.

191. Bryan Williams Y. Z. Hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, and COVID-19. *Lancet*. 2020. Vol. 36 (20). P. 31131–31134. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.

192. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / Tay M. Z. et al. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20 (6). P. 363–374. DOI : 10.1038/s41577-020-0311-8.

193. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination / Hoffmann M. et al. *Cell Reports*. 2021. Vol. 36. 109415. URL : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109415>.

194. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report / Horby P. et al ; RECOVERY Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 384 (8). P. 693–704. DOI : 10.1101/2020.06.22.20137273.

195. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia The



COVID STEROID 2 Randomized Trial / Munch M.W. et al. *JAMA*. 2021. Vol. 326 (18). P. 1807–1817. DOI : 10.1001/jama.2021.18295.

196. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial / Burmester G. R. et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75 (6). P. 1081–1091. DOI : 10.1136/annrheumdis-2015-207628.

197. Furst D. E. Anakinra: review of recombinant human interleukin-I receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Ther.* 2004. Vol. 26 (12). P. 1960–1975. DOI : 10.1016/j.clinthera.2004.12.019.

198. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study / Cavalli G. et al. *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2 (6). P. e325–e331. DOI : 10.1016/ S2665-9913(20)30127-2.

199. Atal S., Fatima Z. IL-6 Inhibitors in the Treatment of Serious COVID-19: A Promising Therapy?. *Pharm. Med.* 2020. Vol. 32. P. 221–223. DOI : 10.1007/s40290-020-00342-z.

200. Tocilizumab (Actemra) / Sheppard M. et al. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017. Vol. 13, P. 1972–1988. DOI : 10.1080/21645515.2017.1316909.

201. Scott L. J. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017. Vol. 77, P. 1865–1879. DOI : 10.1007 / s40265-017-0829-7.

202. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically patients with COVID-19 / Gupta S. et al. *JAMA Intern. Med.* 2021. Vol. 181. P. 41–51. DOI : 10.1001 / jamainternmed.2020.6252.

203. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Aziz M. et al. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 93. P. 1620–30. URL : <https://doi.org/10.1002/jmv.26509>

204. Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism / Kaptein F. H. J., Stals M. A. M., Huisman M. V., Klok F. A. *Postgrad. Med.* 2021. Vol. 133 (supl. 1). P. 27–35. DOI : 10.1080/00325481.2021.1891788.



205. Features of comorbid pathology spectrum and age structure of oxygen-dependent patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on outcomes of the disease / Riabokon O. V., Cherkaskyi V. V., Onishchenko T. Ye., Riabokon Yu. Yu. *Запорозьский медицинский журнал*. 2021. Т. 23, № 2 (125). С. 214–219. DOI : 10.14739/2310-1210.2021.2.228712.

206. Clinical and pathomorphological analysis of deaths from COVID-19 in 2020 / Riabokon O. V., Tumanska L. M., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 3. С. 269–277. DOI : 10.14739/2310-1237.2021.3.242247.

207. Cherkaskyi V. V., Riabokon O. V., Riabokon Yu. Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Патологія*. 2022. Т. 19, № 3 (56). С. 214–220. DOI : 10.14739/2310-1237.2022.3.266544.

208. Cherkaskyi V. V., Riabokon O. V., Riabokon Yu. Yu. The clinical and prognostic role of changes in parameters of the hemostasis system and C-reactive protein in the development of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Патологія*. 2023. Т. 20, № 1(57). С. 27–35. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.1.274921.

209. Пак К. А., Черкаський В. В. Особливості вікової структури та супутньої патології у хворих на коронавірусну хворобу COVID 19 залежно від тяжкості перебігу. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки - 2020* : зб. тез доп. наук. конф. ЗДМУ (on-line), м. Запоріжжя, 16 груд. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 17.

210. Порівняння спектра коморбідної патології у хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 залежно від наслідків хвороби / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Оніщенко Т. Є., Рябоконт Ю. Ю. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9, № 1 : матеріали третьої наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (12-13 бер. 2021 р., м. Одеса). С. 83–84.



211. Пак К. А., Черкаський В. В. Випадок вкрай тяжкого перебігу COVID-19 у вагітної, який завершився летально. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 48.

212. Аналіз патоморфологічних даних померлих хворих внаслідок коронавірусної хвороби (COVID-19) / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Кулеш І. О., Рябоконт Ю. Ю. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали X з'їзду інфекціоністів України (6-7 жовт. 2021 р.). Суми, 2021. С. 133–134.

213. Черкаський В. В. Динаміка клініко-лабораторних параметрів у хворих з летальним результатом коронавірусної хвороби COVID-19. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези за матеріалами XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (19 листоп. 2021 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 322–323.

214. Пак К. А., Черкаський В. В. Частота позалегеневої симптоматики коронавірусної хвороби (COVID-19) у госпіталізованих хворих. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки - 2022* : тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (4 лют. 2022 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 22–23.

215. Черкаський В. В., Савченко Д. О. Динаміка показників гемокоагуляції та частота розвитку тромботичних ускладнень у померлих хворих внаслідок COVID-19. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. С. 10.

216. Пак К. А., Черкаський В. В. Клінічний випадок SARS-CoV-2-асоційованого орхоепідіміту. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 31.



217. Динаміка показників гемокоагуляції та частота розвитку фатальних тромботичних ускладнень при критичному перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Кулеш І. О., Рябоконт Ю. Ю. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Т. 18, № 4 : тези четвертої наук.-практ. конф. «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 22-23 вер. 2022 р.). С. 74–75. URL : <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.4.2022.1503>

218. Аналіз випадку мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу у нещепленої пацієнтки із наявністю коморбідної патології / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Калашник К. В., Андрієнко О. І., Рябоконт Ю. Ю. *Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 трав. 2023 р., м. Ужгород). К : ДЕЛЬТА, 2023. С. 57–58.

219. Черкаський В. В., Рябоконт О. В. Прогностичне значення змін параметрів системи гемостазу та С-реактивного протеїну в розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). *Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 трав. 2023 р., м. Ужгород). К : ДЕЛЬТА, 2023. С. 71–72.

220. Черкаський В. В. Прогностична роль змін показників системи гемостазу у взаємозв'язку із рівнем С-реактивного протеїну в розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023* : зб. тез доп. 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2023. С. 4.

221. Clinical and prognostic value of parameters of cytokine regulation in oxygen-dependent patients with the coronavirus disease COVID-19 / Riabokon O.



V., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu., Shcherbyna R. O. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 2 (58). С. 126–134. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.2.283531.

222. The role of clinical and immunological parameters in predicting the effectiveness of additional immunotropic therapy in oxygen-dependent patients with COVID-19 coronavirus disease / Riabokon O. V., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu., Vynokurova A. V. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 3 (59). С. 207–217. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.3.287448.

223. Черкаський В. В., Рябоконт Ю. Ю. Роль гострофазових показників в прогнозуванні ефективності додаткової імунотропної терапії у кисневозалежних хворих на COVID-19. *Мечниковські читання - 2023* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського нац. мед. ун-ту (03 листоп. 2023 р., м. Харків). Харків : ХНМУ, 2023. С. 81–83.

224. Covid-19: pharmacotherapeutic insights on various curative approaches in terms of vulnerability, comorbidities, and vaccination / Kaur R. et al. *Inflammopharmacology*. 2022. Vol. 30 (1). P. 1–21. DOI : 10.1007/s10787-021-00904-w.

225. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD / Saheb Sharif-Askari N. et al. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020. Vol. 18. P. 1–6. DOI : 10.1016/j.omtm.2020.05.013.

226. Age-determined expression of priming protease TMPRSS2 and localization of SARS-CoV-2 in lung epithelium / Schuler B. A. et al. *J. Clin. Invest.* 2021. Vol. 131 (1). P. e140766. DOI : 10.1172/JCI140766.

227. Venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19: Results of a screening study for deep vein thrombosis / Longchamp A. et al. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 4, issue 5. P. 842–847. DOI : 10.1002/rth2.12376.



228. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy / Lodigiani C. et al. *Thromb. Res.* 2020. Vol. 191. P. 9–14. DOI : 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

229. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / Kollias A. et al. *Vasc. Med.* 2021. Vol. 26, issue 4. P. 415–425. DOI : 10.1177/1358863X21995566.

230. Mansory E. M., Sriganapalan S., Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis / *TH Open.* 2021. Vol. 5, issue 3. P. e286–e294. DOI : 10.1055/s-0041-1730967.

231. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / Nopp S. et al. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 4, issue 7. P. 1178–1191. DOI : 10.1002/rth2.12439.

232. High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients / Voicu S. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76, issue 4. P. 480–482. DOI : 10.1016/j.jacc.2020.05.053.

233. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study / Wichmann D. et al. *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173, issue 4. P. 268–277. DOI : 10.7326/M20-2003.

234. Deng H., Yan X., Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021. Vol. 6 (1). 344. DOI : 10.1038/s41392-021-00736-8.

235. Deciphering the Role of Host Genetics in Susceptibility to Severe COVID-19 / Carter-Timofte M. E. et al. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1606. DOI : 10.3389/fimmu.2020.01606.

236. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19 / Berger J. S. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. Vol. 40, issue 10. P. 2539–2547. DOI : 10.1161/ATVBAHA.120.314872.



237. Merad M., Jerome C. M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20, issue 6. P. 355–362. DOI : 10.1038/s41577-020-0331-4.

238. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / Mehta P. et al. *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10229). P. 1033–1034. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

239. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction / Menter T. et al. *Histopathology.* 2020. Vol. 77. P. 198–209. URL : <https://doi.org/10.1111/his.14134>

240. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies / Tian S. et al. *Modern Pathol.* 2020. Vol. 33. P. 1007–1014. URL : <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>

241. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19 / Wang Y. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 201 (11). P. 1430–1434. DOI : 10.1164/rccm.202003-0736LE.

242. Pulmonary embolism and increased levels of d-dimer in patients with coronavirus disease / Griffin D. O. et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26 (8). URL : <https://doi.org/10.3201/eid2608.201477>

243. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine Storm. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 2255–2273. DOI : 10.1056/NEJMra2026131.

244. Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of coronavirus disease 2019 in China / Chi Y. et al. *J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 222. P. 746–754. DOI : 10.1093/infdis/jiaa363.

245. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93 (1). P. 250–256. DOI : 10.1002/jmv.26232.

246. Temporal profiling of plasma cytokines, chemokines and growth factors from mild, severe and fatal COVID-19 patients / Xu Z. et al. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol. 5 (1). 100. DOI : 10.1038/s41392-020-0211-1.



247. International union of basic and clinical pharmacology. [Corrected]. LXXXIX. update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors / Bachelier F. et al. *Pharmacol Rev.* 2014. Vol. 66 (1). P. 1–79. DOI : 10.1124/pr.113.007724.

248. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / Deshmane S. L. et al. *J. Interferon Cytokine Res.* 2009. Vol. 29 (6). P. 313–326.

249. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients / Xiong Y. et al. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. Vol. 9 (1). P. 761–770. DOI : 10.1080/22221751.2020.1747363.

250. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19 / Chu H. et al. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71 (6). P. 1400–1409. DOI : 10.1093/cid/ciaa410.

251. Hypothesis for potential pathogenesis of SARSCoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia / Lin L. et al. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. Vol. 9 (1). P. 727–732. DOI : 10.1080/22221751.2020.1746199.

252. Higher expression of monocyte chemotactic protein 1 in mild COVID-19 patients might be correlated with inhibition of Type I IFN signaling / X. Xi et al. *Virol. J.* 2021. Vol. 18 (1). 12. URL : <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01478-9>

253. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Prognosis in Patients with Coronavirus Disease-19 / Qu R. et al. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. P. 1533–1541. DOI : 10.1002/jmv.25767.

254. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / Wang D. et al. *JAMA.* 2020. Vol. 323. P. 1061–1069. DOI : 10.1001/jama.2020.1585.

255. Al-Saadi E. A. K. D., Abdulnabi M. A. Hematological Changes Associated with COVID-19 Infection. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022. Vol. 36. P. e24064. DOI : 10.1002/jcla.24064.



256. Pasrija R., Naime M. Resolving the Equation between Mucormycosis and COVID-19 Disease. *Mol. Biol. Rep.* 2022. Vol. 49. P. 3349–3356. DOI : 10.1007/s11033-021-07085-3.

257. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / L. Cheng et al. *J. Clin. Lab. Analysis.* 2020. Vol. 34, N 10. URL : <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>

258. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety / J. A. Hill et al. *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93 (4). 2270–2280. DOI : 10.1002/jmv.26674.

259. Moore J. B., June C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020. Vol. 368 (6490). P. 473–474. URL : <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>

260. Torti F. M., Torti S. V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood.* 2002. Vol. 99 (10). P. 3505–3516. URL : <https://doi.org/10.1182/blood.v99.10.3505>

261. Kernan K. F., Carcillo J. A. Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology.* 2017. Vol. 29 (9). P. 401–409. URL : <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>

262. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis / J. A. Carcillo et al. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 18 (2). P. 143–150. URL : <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001029>

263. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia / Y. Li et al. *Lab. Invest.* 2020. Vol. 100 (6). P. 794–800. URL : <https://doi.org/10.1038/s41374-020-0431-6> .

264. Characteristics of inflammatory factors and lymphocyte subsets in patients with severe COVID-19 / M. Ni et al. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92 (11). P. 2600–2606. URL : <https://doi.org/10.1002/jmv.26070>

265. COVID-19 patients exhibit less pronounced immune suppression compared with bacterial septic shock patients / M. Kox et al. *Crit. Care.* 2020. Vol. 24 (1). URL : <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02896-5>



8524686007596444

266. Tocilizumab and COVID-19: A Meta-Analysis of 2120 Patients with Severe Disease and Implications for Clinical Trial Methodologies / Sarfraz A. et al. *Turk. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 51 (3). P. 890–897. URL :<https://doi.org/10.3906/sag-2010-131>

267. Cytokine Profiles Before and After Immune Modulation in Hospitalized Patients with COVID-19 / V. Azmy et al. *J. Clin. Immunol.* 2021. Vol. 41 (4). P. 738–747. URL : <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00949-6>

268. Circulating Cytokines and Lymphocyte Subsets in Patients Who Have Recovered from COVID-19 / Hasichaolu et al. *Biomed. Res. Int.* 2020. Vol. 2020. P. 1–12. URL : <https://doi.org/10.1155/2020/7570981>

269. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia / F. Wang et al. *J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 221 (11). P. 1762–1769. URL : <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>



8524686007596444

ДОДАТОК А1

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. директора ІНН Обласна
інфекційна клінічна лікарня ЗОР
Кулеш І.О.
« 20 07 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження.** Спосіб прогнозування ризику розвитку несприятливого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 з урахуванням коморбідної патології.
- 2. Ким та коли запропоновано.** Кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, проф. Рябоконт О.В., Черкаський В.В., проф. Рябоконт Ю.Ю.
- 3. Джерело інформації.** Riabokon O.V., Cherkaskyi V.V., Onishchenko T.Ye., Riabokon Yu.Yu. Features of comorbid pathology spectrum and age structure of oxygen-dependent patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on outcomes of the disease // Запорізький медичний журнал. – 2021. - Том 23, № 2(125). - С. 214-219.
- 4. Результати застосування методу:**
загальна кількість досліджень за період з 01.07. 2021р.
по 31.12. 2021 р. - 126.
 позитивні (кількість спостережень) - 125
 невизначені (кількість спостережень) - 1
 заперечні (кількість спостережень) - 0
- 5. Ефективність впровадження.** Спосіб прогнозування ризику розвитку несприятливого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 з урахуванням коморбідної патології хворих.
- 6. Зауваження та пропозиції.** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету
д.мед.н., професор



О.В. Рябоконт



8524686007596444

ДОДАТОК А2



В.о. Директора КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР
Манько О.О.
«22» серпня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби із ризиком летального результату
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Черкаський Володимир Васильович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Cherkaskyi V.V., Riabokon O.V., Riabokon Yu.Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19) // Патологія. – 2022. – Т. 19, № 3 (56). – С. 214-220. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2022-2023 р. в КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з листопада 2022 р. по лютий 2023 р.
- Загальна кількість спостережень: 35
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та ризику несприятливого результату хвороби із подальшою своєчасною індивідуалізацією терапії
- Зауваження, додатки: немає

«22» серпня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб

Запорізького державного медичного університету

д.мед.н., професор

О.В. Рябоконт



8524686007596444

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

директор філії

за напрямом «Інфекційні хвороби»

КНП МКЛ № 4 ДМР

Турнин М.О.

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 із ризиком летального результату
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Черкаський Володимир Васильович, Рябоконт Олена Вячеславівна, Рябоконт Юрій Юрійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Cherkaskyi V.V., Riabokon O.V., Riabokon Yu.Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19) // Патологія. – 2022. – Т. 19, № 3 (56). – С. 214-220. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2022-2023 р. в філії за напрямом «Інфекційні хвороби» КНП МКЛ №4 ДМР
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з грудня 2022 р. по березень 2023 р.
- Загальна кількість спостережень: 25
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та ризику несприятливого результату хвороби із подальшою своєчасною індивідуалізацією терапії
- Зауваження, додатки: немає

« 14 » квітня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

д. мед. н, професор кафедри Інфекційних хвороб ДДМУ

Маврутенков В.В.



8524686007596444

ДОДАТОК А4

Директор КНП «Обласна дитяча
клінічна інфекційна лікарня»
Харківської обласної ради
Кухар Д.І.



«25» травня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 із ризиком летального результату»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Черкаський Володимир Васильович, Рябоконт Олена Вячеславівна, Рябоконт Юрій Юрійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Cherkaskyi V.V., Riabokon O.V., Riabokon Yu.Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19) // Патологія. – 2022. – Т. 19, № 3 (56). – С. 214-220. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022-2023 р. в КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з грудня 2022 р. по квітень 2023 р.
6. Загальна кількість спостережень: 22
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та ризику несприятливого результату хвороби із подальшою своєчасною індивідуалізацією терапії
8. Зауваження, додатки: немає

«25» травня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор

П. В. Нартов



8524686007596444

ДОДАТОК А5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар
КП «Полтавська обласна клінічна
інфекційна лікарня ПОР»
Н.П. Свириденко
“ 11 ” вересня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень в лікувальний процес

- Назва впровадження:** Спосіб прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби із ризиком летального результату
- Джерело інформації:** Cherkaskyi V.V., Riabokon O.V., Riabokon Yu.Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19) // Патологія. – 2022. – Т. 19, № 3 (56). – С. 214-220. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544.
- Де і коли впроваджено:** КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня ПОР» Україна, м. Полтава, Першотравневий проспект, 22, 36000.
- Дата початку впровадження:** 01.10.2022.
Загальна кількість спостережень 25.
- Результати застосування** методу за період з 1 жовтня 2022 р. по 30 вересня 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) 25
Не визначені _____ - _____
Негативні _____ - _____
- Ефективність впровадження:** підвищення ефективності прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та ризику несприятливого результату хвороби із подальшою своєчасною індивідуалізацією терапії
- Зауваження, пропозиції** – немає
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Черкаський Володимир Васильович
Рябоконт Олена Вячеславівна
Рябоконт Юрій Юрійович

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення
повітряно-крапельних інфекцій

Л.М. Калініченко



8524686007596444

ДОДАТОК А6



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету

професор Візір В.А.

«27» *М. Грудиш* 2023 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 із ризиком летального результату».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Черкаський Володимир Васильович, Рябоконт Олена Вячеславівна, Рябоконт Юрій Юрійович.

3. Джерело інформації: Cherkaskyi V.V., Riabokon O.V., Riabokon Yu.Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19) // Патологія. – 2022. – Т. 19, № 3 (56). – С. 214-220. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):

в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 6 курсу медичних факультетів та лікарів-інтернів за темою «Гострі респіраторні вірусні інфекції. Гострий респіраторний дистрес синдром».

5. Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:
Доцент кафедри інфекційних хвороб


Т.С.

Онщенко Т.С.



8524686007596444

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. Валерій М'ЯСОЄДОВ
«20» вересня 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Спосіб прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 із ризиком летального результату».
2. Ким і коли запропоновано кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Черкаський Володимир Васильович, Рябоконт Олена Вячеславівна, Рябоконт Юрій Юрійович
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо) Cherkaskyi V.V., Riabokon O.V., Riabokon Yu.Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19) // Патологія. – 2022. – Т. 19, № 3 (56). – С. 214-220. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544.
4. Де і коли впроваджено в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 6 курсу медичних факультетів та лікарів-інтернів за темою «Гострі респіраторні вірусні інфекції. Гострий респіраторний дистрес синдром». (витяг із засідання кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ №5 від 06.11.2023 р.)
5. Результати застосування методу за період з листопада 2022 р. по вересень 2023 р.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 із ризиком летального результату.
7. Зауваження, пропозиції не має.

Відповідальний за впровадження
завідувачка кафедри
інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ,
д.мед.н., професорка



К.В. Юрко

20.09 2023р
(дата)

(підпис)



8524686007596444

ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної
роботи Дніпровського державного
медичного університету
доцент Захаров С.В.
_____ 2023 р.
С.В. Захаров



АКТ

впровадження у навчальний процес

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 із ризиком летального результату».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Черкаський Володимир Васильович, Рябоконт Олена Вячеславівна, Рябоконт Юрій Юрійович.

3. Джерело інформації: Cherkaskyi V.V., Riabokon O.V., Riabokon Yu.Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19) // Патологія. – 2022. – Т. 19, № 3 (56). – С. 214-220. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):

в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 6 курсу медичних факультетів та лікарів-інтернів за темою «Гострі респіраторні вірусні інфекції. Гострий респіраторний дистрес синдром».

5. Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

*професор кафедри
інфекційних хвороб
В.В.С.*

С.В. Захаров



ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Features of comorbid pathology spectrum and age structure of oxygen-dependent patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on outcomes of the disease / Riabokon O. V., Cherkaskyi V. V., Onishchenko T. Ye., Riabokon Yu. Yu. *Запорозький медичинський журнал*. 2021. Т. 23, № 2 (125). С. 214–219. DOI : 10.14739/2310-1210.2021.2.228712. *(Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження згідно критеріям включення та виключення, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, написання статті; Рябоконт О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Оніщенко Т.Є. – технічне оформлення статті; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних)*

2. Clinical and pathomorphological analysis of deaths from COVID-19 in 2020 / Riabokon O. V., Tumanska L. M., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 3. С. 269–277. DOI : 10.14739/2310-1237.2021.3.242247. *(Дисертантом проведено аналіз та інтерпретацію даних патоморфологічних досліджень, написання статті; Рябоконт О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Туманська Л.М. – патоморфологічні дослідження; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних)*

3. Cherkaskyi V. V., Riabokon O. V., Riabokon Yu. Yu. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Патологія*. 2022. Т. 19, № 3 (56). С. 214–220. DOI : 10.14739/2310-1237.2022.3.266544. *(Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, розрахунок індексу коморбідності Чарлсона, статистичну обробку, написання статті;*



Рябокoнь О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Туманська Л.М. – патоморфологічні дослідження; Рябокoнь Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних)

4. Cherkaskyi V. V., Riabokon O. V., Riabokon Yu. Yu. The clinical and prognostic role of changes in parameters of the hemostasis system and C-reactive protein in the development of thrombotic complications in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Патологія*. 2023. Т. 20, № 1 (57). С. 27–35. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.1.274921. *(Дисертантом проведено курацію хворих, статистичну обробку, аналіз результатів дослідження системи гемостаза, написання статті; Рябокoнь О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Рябокoнь Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних)*

5. Clinical and prognostic value of parameters of cytokine regulation in oxygen-dependent patients with the coronavirus disease COVID-19 / Riabokon O. V., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu., Shcherbyna R. O. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 2 (58). С. 126–134. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.2.283531. *(Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, забір крові для імуноферментних досліджень, статистичну обробку, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Рябокoнь О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Рябокoнь Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних; Щербіна Р.О. – проведення імуноферментних досліджень).*

6. The role of clinical and immunological parameters in predicting the effectiveness of additional immunotropic therapy in oxygen-dependent patients with COVID-19 coronavirus disease / Riabokon O. V., Cherkaskyi V. V., Riabokon Yu. Yu., Vynokurova A. V. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 3 (59). С. 207–217. DOI : 10.14739/2310-1237.2023.3.287448. *(Дисертантом проведено курацію та відбір хворих для дослідження, забір крові для імуноферментних досліджень, аналіз результатів додаткового імунотропного лікування, написання статті; Рябокoнь О.В. – концепція та дизайн дослідження, остаточне*



затвердження статті; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналізі та інтерпретації даних; Вінокурова А.В. – проведення імуноферментних досліджень)

7. Пак К. А., Черкаський В. В. Особливості вікової структури та супутньої патології у хворих на коронавірусну хворобу COVID 19 залежно від тяжкості перебігу. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки - 2020* : зб. тез доп. наук. конф. ЗДМУ (on-line), м. Запоріжжя, 16 груд. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 17. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

8. Порівняння спектра коморбідної патології у хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 залежно від наслідків хвороби / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Оніщенко Т. Є., Рябоконт Ю. Ю. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9, № 1 : матеріали третьої наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (12-13 бер. 2021 р., м. Одеса). С. 83–84. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

9. Пак К. А., Черкаський В. В. Випадок вкрай тяжкого перебігу COVID-19 у вагітної, який завершився летально. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 48. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

10. Аналіз патоморфологічних даних померлих хворих внаслідок коронавірусної хвороби (COVID-19) / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Кулеш І. О., Рябоконт Ю. Ю. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали X з'їзду інфекціоністів України (6-7



жовт. 2021 р.). Суми, 2021. С. 133–134. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

11. Черкаський В. В. Динаміка клініко-лабораторних параметрів у хворих з летальним результатом коронавірусної хвороби COVID-19. *Актуальні питання клінічної медицини : тези за матеріалами XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (19 листоп. 2021 р., м. Запоріжжя).* Запоріжжя, 2021. С. 322–323.

12. Пак К. А., Черкаський В. В. Частота позалегеневої симптоматики коронавірусної хвороби (COVID-19) у госпіталізованих хворих. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки - 2022 : тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (4 лют. 2022 р., м. Запоріжжя).* Запоріжжя, 2022. С. 22–23. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

13. Черкаський В. В., Савченко Д. О. Динаміка показників гемокоагуляції та частота розвитку тромботичних ускладнень у померлих хворих внаслідок COVID-19. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022 : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.).* Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. С. 10. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

14. Пак К. А., Черкаський В. В. Клінічний випадок SARS-CoV-2-асоційованого орхоепідіміту. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022 : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.).* Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. С. 31. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*



15. Динаміка показників гемокоагуляції та частота розвитку фатальних тромботичних ускладнень при критичному перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Кулеш І. О., Рябоконт Ю. Ю. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Т. 18, № 4 : тези четвертої наук.-практ. конф. «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 22-23 вер. 2022 р.). С. 74–75. URL : <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.4.2022.1503> (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

16. Аналіз випадку мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу у нещепленої пацієнтки із наявністю коморбідної патології / Рябоконт О. В., Черкаський В. В., Калашник К. В., Андрієнко О. І., Рябоконт Ю. Ю. *Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 трав. 2023 р., м. Ужгород). К : ДЕЛЬТА, 2023. С. 57–58. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

17. Черкаський В. В., Рябоконт О. В. Прогностичне значення змін параметрів системи гемостазу та С-реактивного протеїну в розвитку тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). *Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (4-5 трав. 2023 р., м. Ужгород). К : ДЕЛЬТА, 2023. С. 71–72. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

18. Черкаський В. В. Прогностична роль змін показників системи гемостазу у взаємозв'язку із рівнем С-реактивного протеїну в розвитку



8524686007596444

тромботичних ускладнень у кисневозалежних хворих на COVID-19. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023* : зб. тез доп. 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2023. С. 4.

19. Черкаський В. В., Рябоконт Ю. Ю. Роль гострофазових показників в прогнозуванні ефективності додаткової імунотропної терапії у кисневозалежних хворих на COVID-19. *Мечниковські читання - 2023* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського нац. мед. ун-ту (03 листоп. 2023 р., м. Харків). Харків : ХНМУ, 2023. С. 81–83. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*



ДОДАТОК В

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Наукова конференція студентів ЗДМУ: «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020», за підсумками роботи у наукових гуртках кафедр ЗДМУ on-line. 16 грудня, 2020 р., м. Запоріжжя (публікація тез та усна доповідь на конференції)

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю: «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», м. Одеса, 12-13 березня 2021 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції)

3. 81 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю: «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021», on-line 15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя (публікація тез та усна доповідь на конференції).

4. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська організація інфекціоністів» на тему: «Природно-осередкові, емерджентні та реемерджентні інфекції», 13-14 травня 2021 р., Тернопіль 2021 (стендова доповідь на конференції).

5. X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці», 6-7 жовтня 2021 р., м. Суми (публікація тез та усна доповідь на конференції).

6. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 19 листопада 2021 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції).

7. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених: «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки - 2022» on-line, 4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя (публікація тез та усна доповідь на конференції).



8. 82 всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю: «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2022» on-line, 17 травня 2022 р., м. Запоріжжя (публікація тез та усна доповідь на конференції).

9. IV Науково-практична конференція «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», м. Одеса, 22-23 вересня 2022 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції).

10. П'ята науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» м. Одеса, 16-17 березня 2023 р. (стендова доповідь на конференції).

11. Науково-практична конференція на тему «Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани», м. Ужгород, 4-5 травня 2023 р. (публікація тез та стендова доповідь на конференції).

12. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023» on-line, 25-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя, (публікація тез та усна доповідь на конференції).

13. 5-й Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та інфектології, м. Київ, 27-29 вересня 2023 р., (стендова доповідь на конгресі).

14. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання - 2023» до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (03 листопада 2023 р., м. Харків) (публікація тез та стендова доповідь на конференції).

15. Шоста науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», 21-22 березня 2024 р., м. Одеса (стендова доповідь на конференції).

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: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



8524686007596444



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ЧЕРКАСЬКИЙ ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ 2517505599;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2517505599;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000003195690156162805;
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): 11:43 17.06.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 11:43 17.06.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)