

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: ТОМ 24, ВИПУСК 3 (87), 2024**
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

ПЕРИНАТОЛОГІЯ*

Давиденко А.В., Похилько В.І., Цейренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А. 4
ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ, МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ, СІЛЛОВИХ КИСЛОТ ТА
ВАРІАНТІВ ГЕНА *ENOS* (RS1799983) У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ПІСЛЯ
ЛІКУВАННЯ L-КАРНІТИНОМ

Курик О.В.^{1,2}, Бабінцева А.Г.¹ 10
ОСОБЛИВОСТІ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З
ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Авгайтис С.С. 16
ВПЛИВ АНТИКОАГУЛЯНТІВ НА ПОКАЗНИКИ КОАГУЛОГРАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ,
ЩО АСОЦІЙОВАНА З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Лазуренко В.В., Железняков О.Ю. 23
ТРИВОЖНИЙ СИНДРОМ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ ТА ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Журба О.О.¹, Лазоришинець В.В.², Руденко А.В.² 29
ВІКОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАХВОРИЯНОСТІ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В УКРАЇНІ: ДВОЦЕНТРОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мороз В.С. 34
ВИВЧЕННЯ ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ЯК ПІДГРУНТТЯ ІШЕМІЧНОЇ
МІТРАЛЬНОЇ РЕГУРГІТАЦІЇ

Соколенко М.О.¹, Сидорчук Л.П.¹, Соколенко Л.С.², Соколенко А.А.¹ 40
ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ТА РЕАКТИВНА ВІДПОВІДЬ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ
ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА COVID-19 ЗАЛЕЖНО ВІД ГРУПИ КРОВІ

Солтані С.Е., Крикунов О.А. 46
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ ПРИ УРАЖЕННЯХ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Неглущенко С.О., Шкатула Ю.В. 52
КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІКО-НОЗОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРАВМОВАНИХ З МАСИВНОЮ КРОВОВТРАТОЮ

Школьник О.С., Маланчук О.М., Меленчук Л.М., Хоботна І.М., Шлемкевич А.М., Самохвалова А.В. 57
ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ COVID-19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Яснікова М.П.¹, Романюк А.М.², Кудрявцев Ю.М.³, Понирко А.О.⁴ 63
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

СТОМАТОЛОГІЯ

Батіг І.В. 69
ОСОБЛИВОСТІ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ ПЕРЕВАЖАННЯМ
ВПЛИВУ ПАРАСИМПАТИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Давиденко В.В. 73
ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АРТРОЦЕНТЕЗУ З АБО БЕЗ ВИКОРИСТАННЯ ІН'ЄКЦІЇ КОНЦЕНТРОВАНОГО ФАКТОРУ
РОСТА НА ЗМЕНШЕННЯ КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРИТОМ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО
СУГЛОБУ

Гончаренко В.А., Кузняк Н.Б., Сенишин Р.І., Перибийніс П.П., Дмитренко Р.Р. 77
ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ РОТОВОЇ РІДИНИ У ДІТЕЙ ІЗ
ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

DOI 31718/2077–1096.24.3.16

УДК 616.24-002-06:[616.98:578.834COV]-085.273-07

Авгайтис С.С.

ВПЛИВ АНТИКОАГУЛЯНТІВ НА ПОКАЗНИКИ КОАГУЛОГРАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЩО АСОЦІЙОВАНА З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя

Мета: оцінити вплив антикоагулянтів на показники коагулограми при лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією. **Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої мети та вирішення задач проведено відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з січня 2021 р. по лютий 2022 р. на базі амбулаторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня мені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмонію у віці від 40 до 65 років, з яких 177 мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію. Також у амбулаторних умовах обстежили 35 практично здорових волонтерів. Госпіталізованих 143 пацієнтів, які мали важкий перебіг негоспітальної пневмонії, що асоційована з COVID-19 після рандомізації розподілили на підгрупи у залежності від антикоагулянта який був включений у схему лікування: першу підгрупу склали 71 хворий, яким було призначено інфузії стандартного гепарину; у другу підгрупу увійшли 72 пацієнта які отримували еноксапарин. **Результати.** Рівень протромбінового часу у групі практично здорових волонтерів склав 12,60 [11,80; 13,30] сек і медіана була достовірно вищою на 13,5 % як у порівнянні з групою хворих на негоспітальну пневмонію з COVID-19, так і групою хворих на негоспітальну пневмонію без COVID-19, ($p < 0,05$). Медіана загального фібриногену у групі хворих на негоспітальну пневмонію з COVID-19 склала 4,80 [4,50; 5,40] г/л і не мала достовірної відмінності порівняно зі значенням 4,60 [4,30; 5,40] г/л у групі на негоспітальної пневмонії без COVID-19 ($p > 0,05$), однак у порівнянні зі здоровими волонтерами - 3,30 [2,50; 3,80] г/л визначено достовірну розбіжність ($p < 0,05$). Значення протромбінового часу через 72 години лікування статистично достовірно було вище в першій підгрупі - 12,00 [11,00; 13,00] сек проти 11,30 [10,00; 12,30] сек у другій підгрупі терапії ($p < 0,05$). Було виявлено статистично значуще розходження рівнів міжнародного нормалізованого відношення між підгрупами через 72 години лікування, яке склало 1,20 [1,10; 1,30] Од у першій підгрупі терапії проти 1,10 [1,00; 1,30] Од у другій підгрупі, ($p < 0,05$). Виявлено статистично значуще розходження рівнів фібриногену через 14 діб лікування, яке склало 4,30 [4,10; 4,60] г/л у першій підгрупі терапії проти 4,50 [4,30; 4,90] у другій підгрупі, ($p < 0,05$). **Висновки.** У хворих на негоспітальну пневмонію порушуються показники коагулограми крові, які характеризуються зменшенням протромбінового часу і активованого часткового тромбoplastинного часу, а також збільшенням рівня загального фібриногену. Через 72 години гепарин у порівнянні з еноксапарином більш ефективно впливав на протромбіновий час та міжнародне нормалізоване відношення. При оцінці динаміки показників коагулограми через 14 діб визначено, що гепарин у порівнянні з еноксапарином більш ефективно знижував рівень загального фібриногену.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2 пневмонія, інтенсивність антикоагуляції, гепарин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи «Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії асоційованої з коронавірусною інфекцією в практиці сімейного лікаря», № держ. реєстрації 0122U000532. У рамках зазначеної теми авторами проведено визначення показників коагулограми та їх зміни під впливом лікування у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з коронавірусною інфекцією.

Вступ

Глобальне поширення SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) і тисячі смертей, спричинених коронавірусною хворобою. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) офіційно назвала хворобу, що є наслідком зараження SARS-CoV-2 як коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19). На сьогоднішній день світ заплатив високу ціну за втрати від цієї пандемії з точки зору втрачених людських життів, економічних наслідків і зростання бідності. Ве-

лика кількість країн були змушені дотримуватися соціального дистанціювання та карантину. Перший випадок пневмонії спричинений SARS-CoV-2 був зареєстрований в місті Ухань, Китай у грудні 2019 року. SARS-CoV-2 є дуже заразним, і більшість людей у популяції в цілому сприйнятливі до інфекції. Інфіковані пацієнти в даний час є основними джерелами захворювань, які передаються повітряно-крапельним шляхом і прямим контактом [1, 2, 3].

Інфекція SARS-CoV-2 призводить до пору-

шення показників згортання крові разом зі значними тромботичними ускладненнями. Розтини померлих від ускладнень пневмонії, що була асоційована з COVID-19 показали серйозні пошкодження ендотелію та поширену тромботичну мікроангіопатію легеневої судинної системи. Ранні звіти, що описують використання профілактичної антикоагуляції у хворих на негоспітальну пневмонію (НГП), що асоційована з COVID-19, продемонстрували кращу виживаність, що призвело до застосування профілактичної та терапевтичної антикоагуляції у зазначеній категорії пацієнтів [4, 5].

У роботі С. Huang et al. повідомлялося про більш високу частоту коагулопатій у вигляді подовженого протромбінового часу та підвищених рівнів D-димеру у важких випадках COVID-19. За Результатами свого проспективного дослідження N. Tang et al. зробили висновок, що в пацієнтів у яких спостерігалися порушення звичайних параметрів коагуляції під час COVID-19 мали значно гірший прогноз. Отже, змінені показники коагуляції при COVID-19 є ймовірним показником тромботичних ускладнень, що потребує застосування антикоагулянтів у комплексній терапії хворих [6, 7].

Ранній початок антикоагуляційної терапії нефракціонованим гепарином, для запобігання клінічному погіршенню у пацієнтів із важкою негоспітальною пневмонією, що асоційована з COVID-19 базується на спостереженні, що більш високі рівні фібриногену у цих пацієнтів можуть викликати резистентність до гепарину, таким чином знижуючи ефективність стандартної профілактики тромбоемболії. Також вищі рівні фібриногену збільшують ризик виникнення тромбозу. Передбачається, що хворим на НГП, що асоційована з COVID-19 можуть знадобитися більш агресивні схеми антикоагуляції, такі як високоінтенсивна профілактична або терапевтична антикоагуляція, щоб запобігти клінічному погіршенню та розвитку поліорганної недостатності внаслідок тромботичної мікроангіопатії. Актуальність проблеми наскільки інтенсивна антикоагулянтна терапія потрібна у хворих на НГП, що асоційована з COVID-19 є очевидною. Усе зазначене вище і визначило мету даної роботи [8, 9].

Мета дослідження

Оцінити вплив антикоагулянтів на показники коагулограми при лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з коронавірусною інфекцією.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети та вирішення задач проведено відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з січня 2021 р. по лютий 2022 р. на базі амбулаторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня мені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмо-

нію у віці від 40 до 65 років, з яких 177 мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію. Також у амбулаторних умовах обстежили 35 практично здорових волонтери. Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; виявлена негоспітальна пневмонія; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вагітні жінки; неконтрольована артеріальна гіпертензія; гіпертонічна хвороба III стадії; наявність декомпенсованого цукрового діабету; вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця; хронічна серцева недостатність II Б - III стадії; онкологічні захворювання; ураження легень за даними КТ понад 75 %; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Усі пацієнти ретельно обстежені щодо відповідності критеріїв включення/виключення. Діагноз негоспітальної пневмонії верифікований на підставі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб», 2019 року. Виявляли COVID-19 згідно з наказом № 722 МОЗ України від 28.03.2020 р. у редакції наказу МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122 [10, 11].

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

- першу групу склали 177 хворих на НГП з COVID-19 (медіана віку склала 58,0 [53,0 ; 62,0] років);

- у другу групу увійшли 89 пацієнтів з НГП без COVID-19 (медіана віку 59,0 [50,0 ; 63,0] років);

- у третю – 35 практично здорових волонтери (медіана віку склала 55,0 [48,0 ; 59,0] років) в якості групи контролю.

Розподіл обстежених осіб на підгрупи. Госпіталізованих 143 пацієнтів, які мали важкий перебіг НГП, що асоційована з COVID-19 після рандомізації розподілили на підгрупи у залежності від антикоагулянта який був включений у схему лікування:

- першу підгрупу склали 71 хворий яким було призначено інфузії стандартного гепарину;

- у другу підгрупу увійшли 72 пацієнта які отримували еноксапарин.

Медикаментозне лікування пацієнтів. На етапі стаціонарного лікування усім пацієнтам (n = 143) надавалась киснева підтримка. Призначались системні кортикостероїди: дексаметазон (виробник KRKA, Словенія) в дозі 6 мг один раз на добу. Нестероїдний протизапальний препа-

рат ібупрофен призначали в дозі 400 мг 2 рази на добу (Ібупрофен-Здоров'я, виробник ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна).

Після рандомізації 71 хворому додатково було призначено інфузії стандартного гепарину (Гепарін-Фармекс, ТОВ «Фармекс груп», Україна) з розрахунку 1000 МО/год протягом 10 діб, 72 хворих отримували еноксапарин (Фленокс, виробник ПАО «Фармак», Україна) з розрахунку 100 МО анти-Ха/кг (1 мг/кг) двічі на добу 10 днів. Проводили оцінку досліджуваних показників на 3-ю та 14-ту добу після рандомізації.

В умовах стаціонару також призначався ремдесивір (Corovir, Bruck Pharma PVT, LTD) у перший день разова доза складала 200 мг, наступні дні – 100 мг на добу внутрішньовенно. Курс лікування становив 5 днів.

Ефективність лікування хворих визначали за клінічною оцінкою, даними лабораторних і функціональних методів дослідження. Період спостереження становив 30 днів, а кінцевою точкою дослідження була 30-денна виживаність.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку отриманих у ході роботи даних починали з методів описової статистики, що включали в себе

розрахунок медіани та міжквартильного діапазону (Me [Q25; Q75]), вказували обсяг аналізованої підгрупи (n). Визначення розподілу даних проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка, отримані дані представлені у вигляді Me [Q25; Q75], оскільки більша частина з них мала розподіл, що відрізняється від нормального. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості $p < 0,05$, що відповідає значенням, прийнятим в медико-біологічних дослідженнях. Усі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм Apache OpenOffice (version 4.1.0, Apache Software Foundation, U.S.A. Apache License 2.0.) та PSPP (version 1.2.0, Free Software Foundation, U.S.A., ліцензія GNU GPL).

Результати дослідження

Визначали такі показники коагулограми крові серед обстежених осіб: протромбіновий час (ПТЧ), протромбіновий індекс (ПІ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), загальний фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) (табл. 1).

Таблиця 1. Показники коагулограми крові серед обстежених осіб (Me [Q25 ; Q75], n = 291)

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

Таблиця 2. Динаміка показників коагулограми через 72 години (Me [Q25; Q75], n = 143)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	перша (n = 71)		друга (n = 72)		
	при скринінгу	через 72 години	при скринінгу	через 72 години	
ПТЧ, сек	10,90 [9,60; 11,60]	12,00 [11,00; 13,00]	11,15 [9,30; 11,80]	11,30 [10,00; 12,30]	$p_{1-3} = 0,64$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
	$\Delta_1\% = 12,50 [7,50; 17,27]$		$\Delta_2\% = 6,03 [2,38; 8,81]$		
ПІ, Од	1,30 [1,20; 1,30]	1,30 [1,20; 1,40]	1,20 [1,15; 1,30]	1,30 [1,20; 1,40]	$p_{1-3} = 0,82$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,56$
	$\Delta_1\% = 0,0 [0,0; 8,33]$		$\Delta_2\% = 3,33 [0,0; 8,33]$		
МНВ, Од	0,90 [0,80; 1,00]	1,20 [1,10; 1,30]	0,90 [0,80; 1,00]	1,10 [1,00; 1,30]	$p_{1-3} = 0,91$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,005$ $p_{2-4} = 0,04$
	$\Delta_1\% = 25,00 [16,67; 30,77]$		$\Delta_2\% = 19,09 [10,06; 27,27]$		
Загальний фібриноген, г/л	4,80 [4,50; 5,40]	4,80 [4,60; 5,50]	4,85 [4,65; 5,50]	4,90 [4,65; 5,60]	$p_{1-3} = 0,13$ $p_{1-2} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,16$
	$\Delta_1\% = 1,82 [0,0; 2,27]$		$\Delta_2\% = 1,82 [0,0; 3,93]$		
АЧТЧ, сек	26,70 [26,40; 27,90]	31,00 [29,00; 33,00]	26,80 [26,40; 28,40]	30,00 [28,00; 33,00]	$p_{1-3} = 0,57$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,35$
	$\Delta_1\% = 11,82 [6,79; 16,77]$		$\Delta_2\% = 10,64 [2,17; 16,62]$		

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

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

Показники коагулограми у пацієнтів першої підгрупи (з гепарином) і другої (з еноксапарином) підгрупи оцінювали при скринінгу і через 72 години лікування (табл. 2).

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

На початку лікування рівень МНВ був порівняний між обома підгрупами: 0,90 [0,80; 1,00] Од у першій і 0,90 [0,80; 1,00] Од у другій ($p > 0,05$). У першій підгрупі через 72 години лікування збільшення даного показника відбулося достовірно до 1,20 [1,10; 1,30] Од і склало $\Delta_1\% = 25,00$ [16,67; 30,77] %, у другій підгрупі збільшення було менш вираженим і склало $\Delta_2\% = 19,09$ [10,06;

27,27] %, ($p < 0,05$). Було виявлено статистично значуще розходження рівнів МНВ між підгрупами через 72 години лікування, яке склало 1,20 [1,10; 1,30] Од у першій підгрупі терапії проти 1,10 [1,00; 1,30] Од у другій підгрупі, ($p < 0,05$).

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

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

Протягом 14 діб було 10 летальних випадків кількість пацієнтів у підгрупах спостереження зменшилась. Визначали динаміку показників коагулограми через 14 діб у пацієнтів з важким перебігом НГП асоційованою з коронавірусною інфекцією (табл. 3).

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

Таблиця 3.
Динаміка показників коагулограми через 14 діб
(Me [Q25; Q75], n = 133)

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

На початку лікування рівень МНВ був порівняний між обома підгрупами: 0,90 [0,80; 1,00] Од у першій і 0,90 [0,80; 1,00] Од у другій (p > 0,05). У першій підгрупі через 14 діб збільшення даного показника було достовірним на Δ₁% = 11,11 [9,09; 20,00] % до 1,10 [1,00; 1,10] Од, і у другій підгрупі на Δ₂% = 11,81 [9,09; 20,00] % до 1,10 [1,00; 1,20] Од, (p < 0,05). Не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем МНВ через 14 діб спостереження (p > 0,05). Не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем загального фібриногену при скринінгу - 4,80 [4,50; 5,40] г/л у першій підгрупі проти 4,90 [4,70; 5,50] г/л у другій підгрупі (p > 0,05). Через 14 діб під впливом лікування відзначалося достовірне зниження цього показника на Δ₁% = -9,30 [-13,16; -6,52] % до 4,30 [4,10; 4,60] г/л у першій підгрупі і на Δ₂% = -8,89 [-12,50; -6,52] % до 4,50 [4,30; 4,90] г/л у другій, (p < 0,05). Виявлено статистично значуще розходження рівнів фібриногену через 14 діб лікування, яке склало 4,30 [4,10; 4,60] г/л у першій підгрупі терапії проти 4,50 [4,30; 4,90] у другій підгрупі, (p < 0,05).

При скринінгу значення АЧТЧ було порівняним між першою та другою підгрупами спостереження і становило 26,70 [26,40; 27,90] сек проти 26,85 [26,40; 28,40] сек відповідно, (p > 0,05). Під впливом лікування через 14 діб відзначалася різнонаправлена зміна показника до 26,40 [26,00; 27,40] сек першій підгрупі, тоді як у другій підгрупі спостереження зменшення на Δ₂% = -0,38 [-3,20; 0,0] % до 26,60 [26,00; 27,00] сек (p < 0,05). Достовірних відмінностей АЧТЧ між підгрупами спостереження через 14 діб не виявлено (p > 0,05).

Обговорення

Широко визнано, що пацієнти з COVID-19 мають різко змінені параметри коагуляції та схильні до розвитку тромботичних ускладнень у більш важких випадках, що асоціюється з вищою смертністю. Поки що профілактичне застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) в лікуванні пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, базується на обмежених даних [12].

Вважається, що стан гіперкоагуляції пояснюється дисфункцією ендотеліальних клітин через пряме пошкодження, що призводить до надлишкового утворення тромбіну, що призводить до тромботичної мікроангіопатії, виявленої під час патологоанатомічного дослідження. Інфекцію COVID-19 пов'язують з агресивною прозапальною реакцією, яка додатково сприяє гіперкоагуляції, що описано тріадою Вірхова [13].

У даному дослідженні зниження рівня загального фібриногену відбувалось більш значно у пацієнтів, які отримували високоінтенсивну терапевтичну антикоагулянтну терапію, що підкреслює її потенційну ефективність як у первинній профілактиці тромбозу, так і пом'якшує подальший тромбоз. Отримані нами результати, у поєднанні з широкою сучасною обізнаністю профілактики тромбоемболії, вимагають застосування високоінтенсивної антикоагулянтної терапії. Це співпадає з висновками інших дослідників [14, 15].

Залишається відкритим питання, чи є безпечною високоінтенсивна антикоагулянтна терапія при важкому перебігу НГП, що асоційована з COVID-19. Пацієнти з високим ризиком кровотечі можуть мати підвищений ризик виникнення побічних ефектів, якщо вони отримують інтенсивну антикоагулянтну терапію. Фактори, що сприяють імовірності виникнення кровотечі у пацієнтів із

пневмонією, що асоційована з COVID-19, включають наявність в анамнезі порушень згортання крові, порушення функції нирок, дисфункція печінки та одночасне застосування інших ліків, таких як нестероїдні протизапальні засоби та антиагреганти [16].

Таким чином, застосування гепарину може бути прийнятною стратегією для більш агресивної високоінтенсивної антикоагулянтної терапії у хворих на НГП, що асоційована з COVID-19. Хоча, зрештою, корисність високоінтенсивної антикоагуляції потребує підтвердження в подальших проспективних клінічних дослідженнях з більшою потужністю. Тому необхідним є подальше вивчення переваг, а також ризиків інтенсивної антикоагулянтної терапії у профілактиці ускладнень у хворих на НГП, що асоційована з COVID-19.

Висновки

1. У хворих на негоспітальну пневмонію порушуються показники коагулограми крові, які характеризуються зменшенням протромбінового часу і активованого часткового тромбoplastинового часу, а також збільшенням рівня загального фібриногену.

2. Через 72 години гепарин у порівнянні з еноксапарином більш ефективно впливав на протромбіновий час та міжнародне нормалізоване відношення.

3. При оцінці динаміки показників коагулограми через 14 діб визначено, що гепарин у порівнянні з еноксапарином більш ефективно знижував рівень загального фібриногену.

Перспективи подальшого дослідження

Клінічна корисність інтенсивної антикоагуляції залишається областю клінічного інтересу дослідників. Однак ця терапія може має вищий ризик кровотечі у деяких пацієнтів, що вимагає ретельного обмірковування відбору пацієнтів, щоб збалансувати ризики та користь. Хоча терапія є багатообіцяючою, необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної дози, тривалості та відбору пацієнтів для антикоагулянтної терапії у хворих на НГП, що асоційована з COVID-19. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на виявленні пацієнтів, які, швидше за все, отримають користь від такої терапії і дадуть змогу оцінити довгострокові ефекти лікування. Для вирішення цих питань, які поки що залишаються без відповідей, необхідні подальші дослідження.

Summary

THE IMPACT OF ANTICOAGULANTS ON COAGULATION PARAMETERS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19

Avgaitis S.S.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2 pneumonia, anticoagulation intensity, heparin

The aim of the study was to evaluate the effect of anticoagulants on coagulation parameters in the treatment of patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection.

Materials and methods. An open, prospective, observational study was conducted to achieve the research objectives. Between January 2021 and February 2022, 256 patients aged 40 to 65 years with community-acquired pneumonia were examined at the outpatient clinic of the Kherson City Clinical Hospital named after Athanasius and Olga Tropin of the Kherson City Council. Of these, 177 cases were associated

Конфлікт інтересів

Відсутній

References

1. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020 Sep;57(6):365-388. doi: 10.1080/10408363.2020.1783198
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
3. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020 May;21(5):343-360. doi: 10.1631/jzus.B2000083
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
5. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021 Feb 9;5(3):872-888. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817
8. Altaf F, Wu S, Kasim V. Role of fibrinolytic enzymes in anti-thrombosis therapy. *Front Mol Biosci*. 2021 May 28;8:680397. doi: 10.3389/fmolb.2021.680397
9. Hsu A, Liu Y, Zayac AS, Olszewski AJ, Reagan JL. Intensity of anticoagulation and survival in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:375-378. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.030
10. Feshchenko YuI, Belosludtseva KO, Golubovska OA. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Negospitalna pnevmoniya u doroslykh osob: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, antimikrobna terapiya ta profilaktyka» [Adapted evidence-based clinical guideline "Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy, and prevention"]. *K: Natsionalna akademiya medychnykh nauk Ukrainy*; 2019. 94 s. [Ukrainian]
11. Zabuga YuYu. Dosvid Ukrainy u borotbi z pandemiyeu COVID-19 [Ukraine's experience in the fight against the COVID-19 pandemic]. *Pytannya borotby zi zlochyynnystyu*. 2021;1(42):52-59. [Ukrainian]
12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST
13. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Aug 1;319(2):L211-L217. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020
14. Abdel-Maboud M, Menshawy A, Elgebaly A, Bahbah EI, El Ashai G, Negida A. Should we consider heparin prophylaxis in COVID-19 patients? a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;51(3):830-832. doi: 10.1007/s11239-020-02253-x
15. Thachil J. The versatile heparin in COVID - 19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1020-1022. doi: 10.1111/jth.14821
16. Kattakola Y, Prasad R, Sharma R, Wanjar MB. High-dose prophylactic anticoagulation for COVID-19 pneumonia: A review of benefits and risks. *Cureus*. 2023 Apr 17;15(4):e37705. doi: 10.7759/cureus.37705

with SARS-CoV-2, while 79 patients tested negative for coronavirus infection. Additionally, thirty-five healthy individuals were examined on an outpatient basis. After randomization, 143 hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia associated with COVID-19 were divided into subgroups based on the anticoagulant used in their treatment regimen. The first subgroup consisted of 71 patients who received standard heparin infusions, while the second subgroup included 72 patients treated with enoxaparin.

Results. The prothrombin time in the group of healthy volunteers was 12.60 [11.80; 13.30] seconds, and the median value was significantly higher by 13.5% compared to both the group of patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19 and the group without COVID-19 ($p < 0.05$). The median fibrinogen level in patients with COVID-19 and community-acquired pneumonia was 4.80 [4.50; 5.40] g/L, which did not significantly differ from the 4.60 [4.30; 5.40] g/L in the non-COVID-19 pneumonia group ($p > 0.05$). However, a significant difference was observed when compared to the healthy volunteer group, which had a fibrinogen level of 3.30 [2.50; 3.80] g/L ($p < 0.05$). After 72 hours of treatment, prothrombin time was significantly higher in the first subgroup (12.00 [11.00; 13.00] seconds) compared to the second subgroup (11.30 [10.00; 12.30] seconds) ($p < 0.05$). There was also a statistically significant difference in the international normalized ratio (INR) levels between the subgroups after 72 hours of treatment, with the first subgroup showing an INR of 1.20 [1.10; 1.30] U, versus 1.10 [1.00; 1.30] U in the second subgroup ($p < 0.05$). After 14 days of treatment, fibrinogen levels showed a statistically significant difference: 4.30 [4.10; 4.60] g/L in the first subgroup compared to 4.50 [4.30; 4.90] g/L in the second subgroup ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients with community-acquired pneumonia, blood coagulation parameters are disturbed, characterised by a decrease in prothrombin time and activated partial thromboplastin time, as well as an increase in total fibrinogen levels. After 72 hours, heparin demonstrated a more effective effect on prothrombin time and international normalised ratio compared to enoxaparin. When assessing the dynamics of coagulation parameters after 14 days, heparin was found as was more effective in reducing the level of total fibrinogen compared to enoxaparin.