



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

КУЛЄШ ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.98-036.21:578.834.1]-06:616.24-002]-018.74-07-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ДІАГНОСТИЧНА
ЗНАЧИМІСТЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В
ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ
(COVID-19) У ХВОРИХ З ПНЕВМОНІЄЮ**

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

_____ І.О. Кулєш

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

Запоріжжя – 2026



4654255757218160

АНОТАЦІЯ

Кулеш І.О. Клініко-параклінічні особливості та діагностична значимість ендотеліальної дисфункції в прогнозуванні перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією. – 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, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

З метою підвищення ефективності прогнозування перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією шляхом встановлення нових інформативних предикторів ризику тяжкого перебігу та летального результату на підставі з'ясування клініко-параклінічних особливостей та параметрів ендотеліальної дисфункції в динаміці хвороби було проведено комплексне обстеження 123 хворих на COVID-19 з пневмонією, які проходили стаціонарне лікування на базі КНП «ОІКЛ» ЗОР у 2020-2021 р.р. Всі хворі включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою. Спеціальні дослідження включали визначення вмісту нітротирозину, eNOS та VEGF в сироватці крові методом ІФА на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у хворих на COVID-19 з пневмонією розвиток тяжкого перебігу супроводжується вищим рівнем гострозапальних показників, збільшенням частоти біохімічних ознак ураження паренхіматозних органів та гіперкоагуляції. При госпіталізації хворих на COVID-19 з пневмонією встановлені інформативні клініко-лабораторні параметри щодо оцінки ймовірності тяжкого перебігу хвороби, на підставі яких створено дискримінантну модель. Встановлені інформативні прогностичні фактори ризику летального результату: зниження показника



сатурації кисню ($p=0,009$), наявність задишки ($p=0,019$), цитолітичного синдрому ($p=0,020$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації ($p=0,006$) та підвищення рівня D-димеру ($p=0,018$).

З'ясовано прогностичну значимість інтегральної оцінки коморбідності за показником ЕСІ в оцінці ризику летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією. При $ЕСІ >7$ ($p=0,002$) ризик летального результату є значимим.

Роль нітротирозативного стресу у формуванні «цитокінового шторму» підтверджена кореляціями ($p<0,05$) нітротирозину з показниками сатурації кисню, С-реактивного протеїну, коефіцієнтом N/L, активності АЛАТ та швидкості клубочкової фільтрації. При госпіталізації хворих рівень нітротирозину в сироватці крові $> 481,97$ нмоль/мл ($p<0,001$) вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності, а рівень $> 521,96$ нмоль/мл на ризик летального результату ($p<0,001$). Через 7 діб лікування рівень нітротирозину $> 507,98$ нмоль/мл ($p<0,001$) свідчить про ризик летального результату.

Вміст eNOS в сироватці крові у хворих COVID-19 із пневмонією корелює з показниками імунного запалення, гемостазу та біохімічними ознаками поліорганної недостатності, що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні хвороби. Вміст eNOS має зв'язок з розвитком абсолютної лімфопенії (гамма 0,29, $p=0,003$), рівнем С-реактивного протеїну ($r= -0,39$, $p<0,05$), появою гіперфібриногенемії (гамма 0,22 $p=0,04$), зниженням швидкістю клубочкової фільтрації (гамма 0,34, $p=0,0001$) та ступенем її виразності ($r= +0,34$, $p<0,05$). Розвиток кисневої залежності супроводжується зниженням вмісту eNOS ($p<0,001$). Рівень eNOS $\leq 327,09$ pg/ml ($p<0,001$) має прогностичне значення щодо появи кисневої залежності, а рівень eNOS $\leq 201,75$ pg/ml ($p<0,001$) щодо ризику летального результату.

У хворих на COVID-19 з пневмонією розвиток тромботичних ускладнень має зв'язок з рівнем підвищення VEGF в сироватці крові як на момент госпіталізації (гамма +0,32, $p<0,05$), так і через 7 діб лікування (гамма +0,37, $p<0,05$). Рівень VEGF $>51,91$ pg/ml (AUC=0,680, $p=0,019$) має прогностичну значущість щодо ризику тромботичних ускладнень лише через



7 діб лікування в стаціонарі. При госпіталізації рівень VEGF $>32,04$ pg/ml ($p<0,001$) свідчить про високий ризик летального результату, а через 7 діб лікування за умов рівня VEGF $>58,79$ pg/ml ($p<0,001$) цей ризик зберігається.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові наукові дані щодо діагностичної значущості параметрів ендотеліальної дисфункції в прогнозуванні ймовірності розвитку тяжкого перебігу, тромботичних ускладнень та летального результату у хворих на COVID-19 з пневмонією. Доведено, що розвиток тяжкого перебігу та летального результату хвороби супроводжується поглибленням ендотеліальної дисфункції зі зниженням вмісту eNOS ($p<0,001$) та підвищенням вмісту VEGF ($p<0,001$) в сироватці крові. Клініко-патогенетичну роль eNOS та VEGF в прогресуванні COVID-19 у хворих із пневмонією підтверджують кореляції з показниками імунного запалення, гемостазу та біохімічними ознаками, що характеризують появу поліорганної недостатності. Вміст eNOS має зв'язок з появою абсолютної лімфопенії (гамма 0,29, $p=0,003$), рівнем С-реактивного протеїну ($r= -0,39$, $p<0,05$), розвитком гіперфібриногенемії (гамма 0,22 $p=0,04$), зниженням швидкості клубочкової фільтрації (гамма 0,34, $p=0,0001$) та ступенем її виразності ($r= +0,34$, $p<0,05$). Вміст eNOS має сильну кореляцію не лише з летальним результатом хвороби (гамма 0,79, $p<0,05$), а й з формуванням тромботичних ускладнень (гамма 0,86, $p<0,05$), які частіше відбуваються у пацієнтів із несприятливим наслідком (в 18,4 рази, $p=0,0001$). Межовий рівень eNOS в сироватці крові $\leq 327,09$ pg/ml (AUC=0,861, $p<0,001$) має прогностичне значення щодо появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією, а рівень eNOS $\leq 201,75$ pg/ml (AUC=0,892, $p<0,001$) свідчить на користь високої ймовірності летального результату у цих хворих. Розвиток тромботичних ускладнень має зв'язок з рівнем підвищення VEGF в сироватці крові як на момент госпіталізації (гамма +0,32, $p<0,05$), так і через 7 діб лікування (гамма +0,37, $p<0,05$). Рівень VEGF в сироватці крові $>51,91$ pg/ml (AUC=0,680, $p=0,019$) має прогностичну значущість щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в



стаціонарі. При госпіталізації рівень VEGF $>32,04$ pg/ml (AUC=0,842, $p<0,001$) свідчить про високий ризик летального результату хвороби, а через 7 діб лікування за умов рівня VEGF $>58,79$ pg/ml (AUC=0,899, $p<0,001$) цей ризик зберігається.

Уточнено наукові дані щодо прогностичної значущості виразності нітрозативного стресу за показником нітротирозину у хворих на COVID-19 з пневмонією. Доведено, що рівень підвищення нітротирозину збільшується при розвитку кисневої залежності ($p<0,001$) та є найвищим ($p<0,001$) у пацієнтів з летальним результатом хвороби. Клініко-патогенетичну роль нітротирозативного стресу у формуванні «цитокінового шторму» підтверджують кореляції нітротирозину з показниками сатурації кисню ($r= -0,53$, $p<0,05$), С-реактивного протеїну ($r= +0,25$, $p<0,05$), коефіцієнтом N/L ($r= +0,26$, $p<0,05$), активності АЛАТ ($r= +0,26$, $p<0,05$) та швидкості клубочкової фільтрації ($r= -0,27$, $p<0,05$). При госпіталізації хворих на COVID-19 з пневмонією межовий рівень нітротирозину в сироватці крові $> 481,97$ нмоль/мл (AUC=0,909, $p<0,001$) вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності, а рівень $> 521,96$ нмоль/мл вказує на високу ймовірність летального результату хвороби (AUC=0,842, $p<0,001$). Через 7 діб лікування збереження рівня нітротирозину в сироватці крові $> 507,98$ нмоль/мл (AUC=0,681, $p<0,001$) також свідчить про ризик летального результату хвороби.

Уточнено наукові дані щодо прогностичної значущості інтегральної оцінки коморбідності за індексом Еліксхаузера у хворих на COVID-19 з пневмонією при оцінці ризику летального результату хвороби. У хворих на COVID-19 з пневмонією, які померли внаслідок COVID-19, частіше, ніж у пацієнтів, що одужали, наявні такі компоненти індексу коморбідності Еліксхаузера: застійна серцева недостатність ($p=0,008$), серцеві аритмії ($p=0,001$), нейродегенеративні розлади ($p=0,0003$), наявність діабету ($p=0,004$), зокрема діабету без хронічних ускладнень ($p=0,01$), та ожиріння ($p=0,04$). Індекс коморбідності Еліксхаузера у пацієнтів з летальним результатом в 2,2 рази вище ($p<0,05$), ніж у хворих, які одужали. Прогностичне значення щодо



оцінки ймовірності летального результату має індекс коморбідності Еліксхаузера >7 ($AUC=0,656$, $p=0,002$).

Доповнені наукові дані щодо інформативних на момент госпіталізації клініко-лабораторних факторів ризику формування тяжкого перебігу та летального результату у хворих на COVID-19 з пневмонією. Створено дискримінантну модель із застосуванням визначених інформативних параметрів щодо оцінки ймовірності тяжкого перебігу хвороби (показники сатурації кисню, С-реактивного протеїну, креатиніну крові, абсолютної кількості лімфоцитів, коефіцієнт N/L, швидкість клубочкової фільтрації). Встановлені інформативні прогностичні фактори ризику летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією: зниження показника сатурації кисню ($p=0,009$), наявність задишки ($p=0,019$), цитолітичного синдрому ($p=0,020$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації ($p=0,006$) та підвищення рівня D-димеру ($p=0,018$).

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано лікарям у клінічній практиці для оцінки ризику летального результату хвороби у хворих на COVID-19 з пневмонією враховувати інтегральну оцінку коморбідності за показником індексу коморбідності Еліксхаузера. За умов індексу коморбідності Еліксхаузера >7 ($p=0,002$) вважати високим ризик летального результату хвороби.

Запропоновано для прогнозування ймовірності тяжкого перебігу COVID-19 у хворих з пневмонією при госпіталізації застосовувати створену дискримінантну модель, при розрахунку якої використати клініко-лабораторні показники: сатурації кисню, вміст С-реактивного протеїну, рівень креатиніну крові, абсолютну кількість лімфоцитів, коефіцієнт співвідношення N/L та швидкість клубочкової фільтрації. Інформативними прогностичними факторами ризику летального результату вважати зниження показника сатурації кисню ($p=0,009$), наявність задишки ($p=0,019$), цитолітичного синдрому ($p=0,020$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації ($p=0,006$) та підвищення рівня D-димеру ($p=0,018$).



Рекомендовано лікарям задля прогнозування ймовірності розвитку кисневої залежності та ризику летального результату на момент госпіталізації та в динаміці через 7 діб у хворих на COVID-19 з пневмонією визначати рівень нітротирозину в сироватці крові. При госпіталізації рівень нітротирозину $>481,97$ нмоль/мл ($p<0,001$) вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності, а рівень $> 521,96$ нмоль/мл вказує на високу ймовірність летального результату хвороби ($p<0,001$). Через 7 діб лікування збереження рівня нітротирозину в сироватці крові $> 507,98$ нмоль/мл ($p<0,001$) також свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

Запропоновано для прогнозування ризику тяжкого перебігу, розвитку тромботичних ускладнень та летального результату у хворих на COVID-19 з пневмонією визначати параметри ендотеліальної дисфункції, а саме вміст eNOS та VEGF в сироватці крові. При госпіталізації рівень eNOS в сироватці крові $\leq 327,09$ pg/ml ($p<0,001$) має прогностичне значення щодо появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією, а рівень eNOS $\leq 201,75$ pg/ml ($p<0,001$) свідчить на користь високої ймовірності летального результату. Рівень VEGF в сироватці крові $>51,91$ pg/ml ($p=0,019$) має прогностичну значущість щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в стаціонарі. При госпіталізації рівень VEGF $>32,04$ pg/ml ($p<0,001$) свідчить про високий ризик летального результату хвороби, а через 7 діб лікування за умов рівня VEGF $>58,79$ pg/ml ($AUC=0,899$, $p<0,001$) цей ризик зберігається.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових виданнях України, з яких 4 статті, що відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science» та 1 стаття, що відноситься до міжнародної наукометричної бази «Scopus»; 6 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, вірусна інфекція, коморбідність, клініка, пневмонія, діагностика, ендотеліальна дисфункція, прогноз.



SUMMARY

Kuliesh I.O. Clinical and paraclinical features and diagnostic significance of endothelial dysfunction in predicting the course of coronavirus disease (COVID-19) in patients with pneumonia - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Philosophy Doctor in the speciality 222 «Medicine» (22 «Healthcare»). - Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

In order to improve the effectiveness of predicting the course of coronavirus disease (COVID-19) in patients with pneumonia by establishing new informative predictors of the risk of severe course and death based on the identification of clinical and paraclinical features and parameters of endothelial dysfunction in the dynamics of the disease, a comprehensive examination of 123 patients with COVID-19 with pneumonia who underwent inpatient treatment at the MNPE «RICH» ZRC in 2020-2021 was carried out. All patients were included in the study on a random basis and with informed written consent. Special studies included the determination of nitrotyrosine, eNOS and VEGF in the blood serum by ELISA at the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

According to the results of the study, it was found that in patients with COVID-19 with pneumonia, the development of severe course is accompanied by a higher level of acute inflammatory parameters, an increase in the frequency of biochemical signs of parenchymal organ damage and hypercoagulation. When hospitalising patients with COVID-19 with pneumonia, informative clinical and laboratory parameters for assessing the likelihood of severe disease were established, on the basis of which a discriminant model was created. Informative prognostic risk factors for mortality were established: a decrease in oxygen saturation ($p=0.009$), the presence of dyspnoea ($p=0.019$), cytolytic syndrome



($p=0.020$), a decrease in glomerular filtration rate ($p=0.006$) and an increase in D-dimer level ($p=0.018$).

The prognostic significance of the integrated comorbidity score (Elixhauser Comorbidity Index - ECI) in assessing the risk of COVID-19 mortality in patients with pneumonia was determined. With ECI >7 ($p=0.002$), the risk of death is significant.

The role of nitrotyrosative stress in the formation of a «cytokine storm» was confirmed by correlations ($p<0.05$) of nitrotyrosine with oxygen saturation, C-reactive protein, N/L ratio, ALT activity and glomerular filtration rate. At the time of hospitalisation, a serum nitrotyrosine level of >481.97 nmol/mL ($p<0.001$) indicates a high probability of oxygen dependence, and a level of >521.96 nmol/mL indicates a risk of death ($p<0.001$). After 7 days of treatment, a nitrotyrosine level of >507.98 nmol/ml ($p<0.001$) indicates a risk of death.

Serum eNOS levels in COVID-19 patients with pneumonia correlate with indicators of immune inflammation, haemostasis and biochemical signs of multiple organ failure, which confirms the role of endothelial dysfunction in the progression of the disease. The eNOS content is associated with the development of absolute lymphopenia (gamma 0.29, $p=0.003$), C-reactive protein level ($r= -0.39$, $p<0.05$), the appearance of hyperfibrinogenemia (gamma 0.22, $p=0.04$), a decrease in glomerular filtration rate (gamma 0.34, $p=0.0001$) and its severity ($r= +0.34$, $p<0.05$). The development of oxygen dependence is accompanied by a decrease in eNOS content ($p<0.001$). The level of eNOS ≤ 327.09 pg/ml ($p<0.001$) is predictive of oxygen dependence, and the level of eNOS ≤ 201.75 pg/ml ($p<0.001$) is predictive of the risk of death.

In patients with COVID-19 with pneumonia, the development of thrombotic complications is associated with the level of VEGF increase in the blood serum both at the time of hospitalisation (gamma $+0.32$, $p<0.05$) and after 7 days of treatment (gamma $+0.37$, $p<0.05$). VEGF level >51.91 pg/ml (AUC=0.680, $p=0.019$) is prognostically significant for the risk of thrombotic complications only after 7 days of inpatient treatment. During hospitalisation, a VEGF level of >32.04 pg/ml



($p < 0.001$) indicates a high risk of death, and after 7 days of treatment with a VEGF level of > 58.79 pg/ml ($p < 0.001$), this risk remains.

Scientific novelty of the obtained results. New scientific data on the diagnostic significance of endothelial dysfunction parameters in predicting the likelihood of severe course, thrombotic complications and death in patients with COVID-19 pneumonia. It has been proven that the development of severe and fatal disease is accompanied by a deepening of endothelial dysfunction with a decrease in eNOS ($p < 0.001$) and an increase in VEGF ($p < 0.001$) in the blood serum. The clinical and pathogenetic role of eNOS and VEGF in the progression of COVID-19 in patients with pneumonia is confirmed by correlations with indicators of immune inflammation, haemostasis and biochemical signs characterising the onset of multiple organ failure. The eNOS content is associated with the appearance of absolute lymphopenia ($\gamma = 0.29$, $p = 0.003$), C-reactive protein level ($r = -0.39$, $p < 0.05$), development of hyperfibrinogenemia ($\gamma = 0.22$, $p = 0.04$), decrease in glomerular filtration rate ($\gamma = 0.34$, $p = 0.0001$) and its severity ($r = +0.34$, $p < 0.05$). The content of eNOS has a strong correlation not only with the lethal outcome of the disease ($\gamma = 0.79$, $p < 0.05$), but also with the formation of thrombotic complications ($\gamma = 0.86$, $p < 0.05$), which occur more often in patients with unfavourable outcome (18.4 times, $p = 0.0001$). The threshold level of eNOS in the blood serum ≤ 327.09 pg/ml (AUC=0.861, $p < 0.001$) is predictive of oxygen dependence in patients with COVID-19 pneumonia, and the level of eNOS ≤ 201.75 pg/ml (AUC=0.892, $p < 0.001$) indicates a high probability of death in these patients. The development of thrombotic complications is associated with the level of VEGF increase in the blood serum both at the time of hospitalisation ($\gamma = +0.32$, $p < 0.05$) and after 7 days of treatment ($\gamma = +0.37$, $p < 0.05$). Serum VEGF level > 51.91 pg/ml (AUC=0.680, $p = 0.019$) has prognostic significance in assessing the risk of thrombotic complications only in the dynamics after 7 days of inpatient treatment. During hospitalisation, a VEGF level of > 32.04 pg/ml (AUC=0.842, $p < 0.001$) indicates a high risk of death, and after 7 days of treatment with a VEGF level of > 58.79 pg/ml (AUC=0.899, $p < 0.001$), this risk remains.



The scientific data on the prognostic significance of the severity of nitrosative stress by nitrotyrosine in patients with COVID-19 pneumonia have been clarified. It was proved that the level of nitrotyrosine increase rises with the development of oxygen dependence ($p < 0.001$) and is the highest ($p < 0.001$) in patients with a fatal outcome. The clinical and pathogenetic role of nitrotyrosative stress in the formation of a «cytokine storm» is confirmed by the correlation of nitrotyrosine with oxygen saturation ($r = -0,53$, $p < 0.05$), C-reactive protein ($r = +0.25$, $p < 0.05$), N/L ratio ($r = +0.26$, $p < 0.05$), ALT activity ($r = +0.26$, $p < 0.05$) and glomerular filtration rate ($r = -0.27$, $p < 0.05$). When patients with COVID-19 with pneumonia are hospitalised, a threshold serum nitrotyrosine level of >481.97 nmol/mL (AUC=0.909, $p < 0.001$) indicates a high probability of oxygen dependence, and a level of >521.96 nmol/mL indicates a high probability of fatal outcome (AUC=0.842, $p < 0.001$). After 7 days of treatment, the persistence of serum nitrotyrosine levels >507.98 nmol/mL (AUC=0.681, $p < 0.001$) also indicates a risk of death.

Scientific data on the prognostic significance of the integrated Elixhauser comorbidity index in patients with COVID-19 pneumonia in assessing the risk of death. Patients with COVID-19 pneumonia who died as a result of COVID-19 had the following components of the Elixhauser comorbidity index more often than patients who recovered: congestive heart failure ($p = 0.008$), cardiac arrhythmias ($p = 0.001$), neurodegenerative disorders ($p = 0.0003$), diabetes ($p = 0.004$), including diabetes without chronic complications ($p = 0.01$), and obesity ($p = 0.04$). The Elixhauser comorbidity index in patients with a fatal outcome is 2.2 times higher ($p < 0.05$) than in patients who recovered. The Elixhauser comorbidity index >7 has a prognostic value for assessing the likelihood of death (AUC=0.656, $p = 0.002$).

Updated scientific data on clinical and laboratory risk factors for severe and fatal outcome in patients with COVID-19 pneumonia informative at the time of hospitalisation. A discriminant model was created using certain informative parameters to assess the likelihood of severe disease (oxygen saturation, C-reactive protein, blood creatinine, absolute lymphocyte count, N/L ratio, glomerular filtration



rate). Informative prognostic factors for the risk of COVID-19 mortality in patients with pneumonia were identified: decreased oxygen saturation ($p=0.009$), dyspnoea ($p=0.019$), cytolytic syndrome ($p=0.020$), decreased glomerular filtration rate ($p=0.006$) and increased D-dimer level ($p=0.018$).

Practical significance of the results. It is recommended that physicians in clinical practice should consider an integrated comorbidity assessment using the Elixhauser comorbidity index to assess the risk of death in patients with COVID-19 pneumonia. If the Elixhauser comorbidity index is >7 ($p=0.002$), the risk of fatal outcome should be considered high.

It is proposed to use the created discriminant model to predict the probability of severe COVID-19 in patients with pneumonia during hospitalisation, in the calculation of which to use clinical and laboratory parameters: oxygen saturation, C-reactive protein, blood creatinine level, absolute lymphocyte count, N/L ratio and glomerular filtration rate. Informative prognostic factors for the risk of death are a decrease in oxygen saturation ($p=0.009$), the presence of dyspnoea ($p=0.019$), cytolytic syndrome ($p=0.020$), a decrease in glomerular filtration rate ($p=0.006$) and an increase in D-dimer level ($p=0.018$).

It is recommended that physicians determine the level of nitrotyrosine in the blood serum at the time of hospitalisation and in the dynamics after 7 days in patients with COVID-19 with pneumonia to predict the likelihood of developing oxygen dependence and the risk of death. At the time of hospitalisation, a nitrotyrosine level of >481.97 nmol/mL ($p<0.001$) indicates a high probability of oxygen dependence, and a level of >521.96 nmol/mL indicates a high probability of fatal outcome ($p<0.001$). After 7 days of treatment, the persistence of a serum nitrotyrosine level >507.98 nmol/ml ($p<0.001$) also indicates a high probability of fatal outcome.

It was proposed to determine the parameters of endothelial dysfunction, namely the content of eNOS and VEGF in the blood serum, to predict the risk of severe course, development of thrombotic complications and death in patients with COVID-19 with pneumonia. At the time of hospitalisation, a serum eNOS level ≤ 327.09 pg/ml ($p<0.001$) is predictive of oxygen dependence in patients with



COVID-19 pneumonia, and a serum eNOS level ≤ 201.75 pg/ml ($p < 0.001$) indicates a high probability of death. Serum VEGF levels > 51.91 pg/ml ($p = 0.019$) are prognostically significant in assessing the risk of developing thrombotic complications only in the dynamics after 7 days of hospital treatment. At the time of hospitalisation, a VEGF level of > 32.04 pg/ml ($p < 0.001$) indicates a high risk of death, and after 7 days of treatment with a VEGF level of > 58.79 pg/ml (AUC=0.899, $p < 0.001$), this risk remains.

Publication of research results. Based on the materials of the dissertation, 11 scientific papers were published, including 5 articles in professional scientific journals of Ukraine, including 4 articles related to the international scientometric database «Web of Science» and 1 article related to the international scientometric database «Scopus»; 6 abstracts in the materials of congresses and conferences.

Keywords: *coronavirus disease, COVID-19, viral infection, comorbidity, clinic, pneumonia, diagnosis, endothelial dysfunction, prognosis.*



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Clinical-pathogenetic and prognostic value of the nitrotyrosine level in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia / O. V. Riabokon, I. O. Kuliesh, I. F. Bielenichev, Yu. Yu. Riabokon. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 2 (61). С. 141–147. DOI : 10.14739/2310-1237.2024.2.299314. *(Дисертанткою 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; Беленічев І.Ф. – проведення імуноферментних досліджень; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних)*

2. The endothelial NO synthase content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in association with hemostatic parameters depending on the clinical course and its prognostic significance / O. V. Riabokon, I. O. Kuliesh, I. F. Bielenichev, Yu. Yu. Riabokon. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 6 (147). С. 450–456. DOI : 10.14739/2310-1210.2024.6.310243. *(Дисертанткою 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; Беленічев І.Ф. – проведення імуноферментних досліджень; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних)*

3. Riabokon O. V., Kuliesh I. O. Features of liver damage in patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to indicators of inflammation taking into account oxygen dependence. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 3 (62). С. 220–225. DOI : 10.14739/2310-1237.2024.3.302921. *(Дисертанткою 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)

4. Kuliesh I. O., Riabokon O. V., Kalashnyk K. V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia. *Запорізький медичний журнал*. 2025. Т. 27, № 1 (148). С. 25–30. DOI : 10.14739/2310-1210.2025.1.317977. (Дисертанткою 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; Калашник К.В. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних)

5. Riabokon O. V., Kuliesh I. O., Pavlov S. V. Clinical, pathogenetic and prognostic significance of vascular endothelial growth factor content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to the parameters of immune inflammation and haemostasis in assessing the risk of death. *Сучасні медичні технології*. 2025. Т. 17, № 1 (64). С. 33–40. DOI : 10.14739/mmt.2025.1.320833. (Дисертанткою 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; Павлов С.В. – проведення імуноферментних досліджень)

6. Клініко-лабораторні прояви позалегенових уражень у хворих з різним перебігом COVID-19 / К. А. Пак, О. В. Рябоконт, І. О. Кулеш, Ю. Ю. Рябоконт. *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). Київ : ДЕЛЬТА, 2023. С. 49–50. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)



7. Кулеш І. О., Рябоконт О. В. Рівень нітротирозину в крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з різним перебігом хвороби. *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. 42–43. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

8. Кулеш І. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Діагностична значимість визначення рівня нітротирозину в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 з пневмонією в прогнозуванні розвитку кисневої залежності. *Глобальні інфекційні виклики сьогодні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (16-17 трав. 2024 р., м. Чернівці). Київ : Дельта, 2024 С. 35–36. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

9. Кулеш І. О. Функціональний стан печінки у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наявності кисневої залежності. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024* : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 трав. 2024 р.). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 48–49.

10. Кулеш І. О., Рябоконт О. В. Спектр супутньої патології у госпіталізованих хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби. *Мечниковські читання - 2024* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (01 листоп. 2024 р., м. Харків). Харків : ХНМУ, 2024. С. 59–60. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

11. Кулеш І. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Тромботичні ускладнення у хворих на COVID-19 із пневмонією та прогностичне значення



4654255757218160

вмісту VEGF в сироватці крові в їх розвитку. *Глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (22-23 трав. 2025 р., м. Луцьк). Київ : Дельта, 2025 С. 20–21. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)



ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	21
Вступ.....	22
Розділ 1 Сучасні уявлення про етіопатогенетичні механізми розвитку пневмонії при коронавірусній хворобі (COVID-19), способи інтегральної оцінки коморбідності, роль оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції в прогресуванні хвороби	34
1.1 Сучасні уявлення про етіопатогенетичні механізми розвитку пневмонії при коронавірусній хворобі (COVID-19) та прогностичне значення інтегральної оцінки коморбідності	34
1.2 Роль оксидативного стресу в розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванні COVID-19 у хворих з пневмонією	44
1.3 Патогенетичні механізми ураження ендотелію SARS-CoV-2 та роль ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні пневмонії при COVID-19	48
1.4 Сучасні уявлення про взаємозв'язки ангиогенезу та ендотеліальної дисфункції у хворих на COVID-19 з пневмонією та їх патогенетична роль в фомуванні тромботичних ускладнень	56
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження.....	68
2.1 Загальна характеристика хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією та здорових осіб, включених в дослідження	68
2.2 Спеціальні методи дослідження	72
2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень	73
Розділ 3 Клініко-лабораторна характеристика та коморбідна патологія пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) з пневмонією, прогнозування перебігу хвороби.....	74



3.1 Демографічні дані та коморбідні стани у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від перебігу хвороби	74
3.2 Прогнозування ризику летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією із урахуванням індексу коморбідності Еліксхаузера	82
3.3 Порівняльна клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19) з пневмонією залежно від перебігу хвороби	92
3.4 Прогнозування перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів із пневмонією за клініко-лабораторними даними на момент госпіталізації.....	107
Розділ 4 Клініко-патогенетичне та прогностичне значення нитрозативного стресу у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією.....	119
Розділ 5 Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції у взаємозв'язку із параметрами імунного запалення, гемостазу та її прогностичне значення в оцінці ризику летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією.....	129
5.1 Вміст eNOS в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією у взаємозв'язку із параметрами гемостазу залежно від клінічного перебігу та його прогностичне значення.....	129
5.2 Клініко-патогенетичне та прогностичне значення вмісту VEGF в сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією у взаємозв'язку із параметрами імунного запалення та гемостазу в оцінці ризику розвитку тромботичних ускладнень та летального результату.....	136
Розділ 6 Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	148
Висновки.....	169



4654255757248160

Практичні рекомендації.....	173
Список використаних джерел.....	175
Додаток А Акти впровадження	205
Додаток Б Список публікацій	217
Додаток В Апробація результатів дисертації	221



4654255757248160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ACE2	ангіотензинперетворюючий фермент 2
CCI	індекс коморбідності Чарлсона
COVID-19	коронавірусна хвороба 2019 року
ECI	індекс коморбідності Еліксхаузера
eNOS	ендотеліальна NO-синтаза
NO	оксид азоту
N/L	співвідношення абсолютного числа нейтрофілів та абсолютного числа лімфоцитів
IL	інтерлейкін
VEGF	фактор росту ендотелію судин
RR	відносний ризик
RNA	рібонуклеїнова кислота
SARS-CoV-2	коронавірус 2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром
TMPRSS2	трансмембранна серинова протеаза 2
АлАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
ВАІТ	відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ГГТП	γ-глутамілтранспептидаза
ГРДС	гострий респіраторний дистрес синдром
КНП «ОІКЛ» ЗОР	Комунальне некомерційне підприємство «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради
ЛФ	лужна фосфатаза
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
УЗД	ультразвукове дослідження



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Коронавірусна хвороба (COVID-19) є новим інфекційним захворюванням, збудник якого SARS-CoV-2, обумовив формування пандемії та був ідентифікований в грудні 2019 року [1]. Майже одразу стало зрозумілим, що клінічні прояви COVID-19 варіюють від безсимптомних та легких до тяжких та критичних. При цьому саме розвиток пневмонії у хворих на COVID-19 призводить до формування більш тяжкого перебігу цієї хвороби із формуванням гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС), поліорганної недостатності та, відповідно, є головною причиною летального результату [2, 3]. Задля проникнення в клітини-мішені SARS-CoV-2 використовує ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2), який експресується на мембранах альвеолярних клітин II типу та ендотеліальних клітин, що пояснює надзвичайно тяжке ураження легень та поліорганність уражень при тяжкому перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) [4, 5]. Наразі патогенетичні ланки розвитку та прогресування пневмонії у хворих на COVID-19 все ще знаходиться на стадії дослідження. Головним патогенетичним механізмом, що пояснює формування тяжкого та критичного перебігу хвороби, вважають надмірну запальну імунну відповідь на інфікування клітин SARS-CoV-2, як альвеоцитів II типу, так й ендотеліальних клітин [6]. На сьогодні активно досліджуються ключові патогенетичні механізми, які пов'язані з патофізіологією вторинного пошкодження легневих судин внаслідок інфікування SARS-CoV-2 [7]. Зокрема розглядається пряма вірусна цитотоксичність збудника COVID-19 [8], пошкодження ендотеліального глікокаліксу [9], розвиток ендотеліальної дисфункції [10], гіперкоагуляція [8], окисний стрес [8] та інвагінальний ангиогенез [11]. Тому, на наш погляд, дослідження окисного стресу та дисфункції ендотелію у хворих на COVID-19 з пневмонією має на сьогодні особливе значення.



На сьогодні все більше накопичується даних про клініко-патогенетичну роль оксидативного стресу в прогресуванні COVID-19 у хворих з пневмонією. Вважається, що розвиток пневмонії та формування ГРДС в умовах «цитокінового шторму» спричиняє тяжку гіпоксію, що призводить до підвищення активних форм кисню та, відповідно, є причиною розвитку оксидативного стресу [12, 13]. Крім того, SARS-CoV-2-інфекція порушує вісь глюкоза-інсулін, що ще більшою мірою сприяє окислювальному стресу [14, 15]. Одним з головних маркерів пошкодження клітин в умовах оксидативного стресу є нітротирозин, що утворюється в результаті реакції оксиду азоту (NO) і супероксиду, в ході якої відбувається утворення пероксинітриду, який, у свою чергу, нітратує залишки тирозину білків [16 - 18]. Тому в ряді досліджень при визначенні рівня нітротирозину та інших компонентів цієї реакції навіть застосовується термін нітрозативний стрес [16, 17]. Сучасні дослідження доводять, що існує прямий зв'язок між гіпоксією, оксидативним стресом та запаленням [19, 20]. Прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-6 (IL-6), IL-1 β , туморнекротизуючий фактор- α контролюються факторами транскрипції, які є високочутливими до оксидативного стресу [21, 22]. Продемонстровано негативний вплив посилення імунологічної та нітрозативної стресової відповіді, ступінь виразності яких поряд із гематологічними та гемореологічними змінами значно вище у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 [23]. Зазначене вище обумовлює, на наш погляд, необхідність з'ясування клініко-патогенетичної ролі нітрозативного стресу в розвитку пневмонії у хворих на COVID-19 та визначення його прогностичної значущості.

З'являється все більше доказів щодо підтвердження ролі ендотеліальної дисфункції як одного з ключових патогенетичних механізмів розвитку та прогресування пневмонії при COVID-19 [24, 25]. Проте більшість досліджень, що присвячені визначенню патогенетичних механізмів ураження легень при COVID-19, акцентувалися на респіраторному епітелії, зокрема альвеоцитах II типу, які є головною мішенню для вірусу. На сьогодні, в умовах триваючої



циркуляції SARS-CoV-2, з урахуванням його тропізму до клітин ендотелію судин, виникла необхідність з'ясування патогенетичних механізмів розвитку дисфункції ендотелію та клінічної значущості цих змін, особливо у пацієнтів із розвитком пневмонії при COVID-19 [26]. На думку дослідників [27] ендотеліальна дисфункція та пов'язаний з нею ризик формування тромбозів є патогенетичною основою клінічних та параклінічних проявів COVID-19. Вважається, що з'ясування патогенетичних механізмів та клінічного значення дисфункції ендотелію буде сприяти розробці відповідних ефективних ключових елементів терапевтичної тактики ведення хворих на COVID-19 з пневмонією [27].

На сьогодні вважається, що коронавірусну хворобу (COVID-19) слід розглядати як системне захворювання, оскільки крім надмірної продукції прозапальних цитокінів саме через дисфункцію ендотеліальних клітин розвивається ще кілька основних патологічних явищ, а саме гіперкоагуляція, мікро- і макротромбоз [9, 28]. Одним з пояснень прогресування COVID-19 та високої частоти розвитку тромботичних ускладнень при цій хворобі стало розуміння формування так званого імунотромбозу [29]. SARS-CoV-2-асоційований імунотромбоз формується внаслідок гіперкоагуляції, що регулюється медіаторами запалення та супроводжується активацією та взаємодією тромбоцитів, нейтрофілів та позаклітинних структур, які вивільняються активованими нейтрофілами [30]. На сьогодні звертається увага на роль активованих нейтрофілів в формуванні імунотромбозу, оскільки з одного боку вивільнення позаклітинних структур активованими нейтрофілами відіграє певну роль у захисті організму, а з іншого боку їх вивільнення пов'язано з пошкодженням тканин, гіперкоагуляцією та тромбозом [31]. Доведено, що саме позаклітинні структури, які вивільняються активованими нейтрофілами, безпосередньо викликають загибель ендотеліальних клітин, активують тромбоцити, рекрутують прокоагуляційні фактори та стимулюють продукцію прозапальних цитокінів імунокomпетентними клітинами [31]. Дані, що отримані в клінічній практиці, доводять, що коагулопатія при COVID-19



спричинена пошкодженням ендотелію, сприяє тяжкості хвороби та ризику розвитку летального результату [32, 33]. Тому на сьогодні тривають дослідження щодо з'ясування ролі дисфункції ендотелію у розвитку та прогресуванні COVID-19 з пневмонією.

Отже, на наш погляд, з'ясування клініко-патогенетичної ролі дисфункції ендотелію у взаємозв'язку із параметрами гострозапальної реакції, оксидативного стресу, параметрів гемокоагуляції є актуальним задля подальшого визначення нових інформативних прогностичних предикторів формування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією та ризику летального результату хвороби.

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 0112U002570). Дисертантка є співвиконавцем цієї роботи. Дисертанткою особисто здійснено відбір хворих до дослідження, проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, спостереження в динаміці та лікування хворих на COVID-19 з пневмонією.

Мета дослідження: Підвищити ефективність прогнозування перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією шляхом встановлення нових інформативних предикторів ризику тяжкого перебігу та летального результату на підставі з'ясування клініко-параклінічних особливостей та параметрів ендотеліальної дисфункції в динаміці хвороби.

Задачі:

1. Проаналізувати клініко-лабораторні зміни у хворих на COVID-19 з пневмонією з урахуванням наявності кисневої залежності.

2. Визначити інформативні на момент госпіталізації клініко-лабораторні фактори ризику формування тяжкого перебігу хвороби та летального результату.



3. Проаналізувати коморбідні стани у хворих на COVID-19 з пневмонією, які враховує індекс коморбідності Еліксхаузера, та з'ясувати прогностичну цінність цього інтегративного показника в розвитку летального результату хвороби.

4. З'ясувати клініко-патогенетичне та прогностичне значення нітрозативного стресу у хворих на COVID-19 з пневмонією в розвитку кисневої залежності та ризику летального результату.

5. Дослідити стан функції ендотелію за показником eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією у взаємозв'язку із параметрами гострозапальних змін й гемостазу, та з'ясувати прогностичне значення eNOS в оцінці ризику розвитку кисневої залежності та летального результату.

6. Оцінити діагностичне значення вмісту VEGF в сироватці крові хворих COVID-19 з пневмонією в прогнозуванні ризику розвитку тромботичних ускладнень та летального результату.

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

Предмет дослідження: клінічні та лабораторні особливості COVID-19 у хворих з пневмонією при різному перебігу та наслідках хвороби, вплив коморбідності за інтегративним показником індексу коморбідності Еліксхаузера (ЕСІ) на ризик летального результату хвороби, динаміка параметрів нітрозативного стресу та ендотеліальної дисфункції у взаємозв'язку із показниками гострозапальної реакції та гемостазу залежно від наслідків хвороби.

Методи дослідження: При проведенні дослідження були застосовані клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, глюкоза крові, печінкові проби, креатинін крові, сечовина крові, загальний аналіз сечі, коагулограма, D-димер, С-реактивний протеїн, прокальцитонін), інструментальні (рентгенографія та комп'ютерна томографія органів грудної клітки), імуноферментні (нітротирозин, eNOS, VEGF в сироватці крові) та статистичні (непараметричні) методи дослідження.



Наукова новизна отриманих результатів

Отримано нові наукові дані щодо діагностичної значущості параметрів ендотеліальної дисфункції в прогнозуванні ймовірності розвитку тяжкого перебігу, тромботичних ускладнень та летального результату у хворих на COVID-19 з пневмонією. Доведено, що розвиток тяжкого перебігу та летального результату хвороби супроводжується поглибленням ендотеліальної дисфункції зі зниженням вмісту eNOS ($p < 0,001$) та підвищенням вмісту VEGF ($p < 0,001$) в сироватці крові. Клініко-патогенетичну роль eNOS та VEGF в прогресуванні COVID-19 у хворих із пневмонією підтверджують кореляції з показниками імунного запалення, гемостазу та біохімічними ознаками, що характеризують появу поліорганної недостатності. Вміст eNOS має зв'язок з появою абсолютної лімфопенії (гамма 0,29, $p = 0,003$), рівнем С-реактивного протеїну ($r = -0,39$, $p < 0,05$), розвитком гіперфібриногенемії (гамма 0,22 $p = 0,04$), зниженням швидкості клубочкової фільтрації (гамма 0,34, $p = 0,0001$) та ступенем її виразності ($r = +0,34$, $p < 0,05$). Вміст eNOS має сильну кореляцію не лише з летальним результатом хвороби (гамма 0,79, $p < 0,05$), а й з формуванням тромботичних ускладнень (гамма 0,86, $p < 0,05$), які частіше відбуваються у пацієнтів із несприятливим наслідком (в 18,4 рази, $p = 0,0001$). Межовий рівень eNOS в сироватці крові $\leq 327,09$ pg/ml (AUC=0,861, $p < 0,001$) має прогностичне значення щодо появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією, а рівень eNOS $\leq 201,75$ pg/ml (AUC=0,892, $p < 0,001$) свідчить на користь високої ймовірності летального результату у цих хворих. Розвиток тромботичних ускладнень має зв'язок з рівнем підвищення VEGF в сироватці крові як на момент госпіталізації (гамма +0,32, $p < 0,05$), так і через 7 діб лікування (гамма +0,37, $p < 0,05$). Рівень VEGF в сироватці крові $> 51,91$ pg/ml (AUC=0,680, $p = 0,019$) має прогностичну значущість щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в стаціонарі. При госпіталізації рівень VEGF $> 32,04$ pg/ml (AUC=0,842, $p < 0,001$) свідчить про високий ризик летального результату хвороби, а через 7 діб



лікування за умов рівня VEGF $>58,79$ pg/ml (AUC=0,899, $p<0,001$) цей ризик зберігається.

Уточнено наукові дані щодо прогностичної значущості виразності нітрозативного стресу за показником нітротирозину у хворих на COVID-19 з пневмонією. Доведено, що рівень підвищення нітротирозину збільшується при розвитку кисневої залежності ($p<0,001$) та є найвищим ($p<0,001$) у пацієнтів з летальним результатом хвороби. Клініко-патогенетичну роль нітротирозативного стресу у формуванні «цитокінового шторму» підтверджують кореляції нітротирозину з показниками сатурації кисню ($r= -0,53$, $p<0,05$), С-реактивного протеїну ($r= +0,25$, $p<0,05$), коефіцієнтом N/L ($r= +0,26$, $p<0,05$), активності АЛАТ ($r= +0,26$, $p<0,05$) та швидкості клубочкової фільтрації ($r= -0,27$, $p<0,05$). При госпіталізації хворих на COVID-19 з пневмонією межовий рівень нітротирозину в сироватці крові $> 481,97$ нмоль/мл (AUC=0,909, $p<0,001$) вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності, а рівень $> 521,96$ нмоль/мл вказує на високу ймовірність летального результату хвороби (AUC=0,842, $p<0,001$). Через 7 діб лікування збереження рівня нітротирозину в сироватці крові $> 507,98$ нмоль/мл (AUC=0,681, $p<0,001$) також свідчить ризик летального результату хвороби.

Уточнено наукові дані щодо прогностичної значущості інтегральної оцінки коморбідності за індексом Еліксхаузера у хворих на COVID-19 з пневмонією при оцінці ризику летального результату хвороби. У хворих на COVID-19 з пневмонією, які померли внаслідок COVID-19, частіше, ніж у пацієнтів, що одужали, наявні такі компоненти індексу коморбідності Еліксхаузера: застійна серцева недостатність ($p=0,008$), серцеві аритмії ($p=0,001$), нейродегенеративні розлади ($p=0,0003$), наявність діабету ($p=0,004$), зокрема діабету без хронічних ускладнень ($p=0,01$), та ожиріння ($p=0,04$). Індекс коморбідності Еліксхаузера у пацієнтів з летальним результатом в 2,2 рази вище ($p<0,05$), ніж у хворих, які одужали. Прогностичне значення щодо оцінки ймовірності летального результату має індекс коморбідності Еліксхаузера >7 (AUC=0,656, $p=0,002$).



Доповнені наукові дані щодо інформативних на момент госпіталізації клініко-лабораторних факторів ризику формування тяжкого перебігу та летального результату у хворих на COVID-19 з пневмонією. Створено дискримінантну модель із застосуванням визначених інформативних параметрів щодо оцінки ймовірності тяжкого перебігу хвороби (показники сатурації кисню, С-реактивного протеїну, креатиніну крові, абсолютної кількості лімфоцитів, коефіцієнт N/L, швидкість клубочкової фільтрації). Встановлені інформативні прогностичні фактори ризику летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією: зниження показника сатурації кисню ($p=0,009$), наявність задишки ($p=0,019$), цитолітичного синдрому, зниження показника швидкості клубочкової фільтрації ($p=0,006$) та підвищення рівня D-димеру ($p=0,018$).

Практичне значення одержаних результатів

Рекомендовано лікарям у клінічній практиці для оцінки ризику летального результату хвороби у хворих на COVID-19 з пневмонією враховувати інтегральну оцінку коморбідності за показником індексу коморбідності Еліксхаузера. За умов індексу коморбідності Еліксхаузера >7 ($p=0,002$) вважати високим ризик летального результату хвороби.

Запропоновано для прогнозування ймовірності тяжкого перебігу COVID-19 у хворих з пневмонією при госпіталізації застосовувати створену дискримінантну модель, при розрахунку якої використати клініко-лабораторні показники: сатурації кисню, вміст С-реактивного протеїну, рівень креатиніну крові, абсолютну кількість лімфоцитів, коефіцієнт співвідношення N/L та швидкість клубочкової фільтрації. Інформативними прогностичними факторами ризику летального результату вважати зниження показника сатурації кисню ($p=0,009$), наявність задишки ($p=0,019$), цитолітичного синдрому ($p=0,020$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації ($p=0,006$) та підвищення рівня D-димеру ($p=0,018$).

Рекомендовано лікарям задля прогнозування ймовірності розвитку кисневої залежності та ризику летального результату на момент госпіталізації



та в динаміці через 7 діб у хворих на COVID-19 з пневмонією визначати рівень нітротирозину в сироватці крові. При госпіталізації рівень нітротирозину $>481,97$ нмоль/мл ($p<0,001$) вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності, а рівень $> 521,96$ нмоль/мл вказує на високу ймовірність летального результату хвороби ($p<0,001$). Через 7 діб лікування збереження рівня нітротирозину в сироватці крові $> 507,98$ нмоль/мл ($p<0,001$) також свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

Запропоновано для прогнозування ризику тяжкого перебігу, розвитку тромботичних ускладнень та летального результату у хворих на COVID-19 з пневмонією визначати параметри ендотеліальної дисфункції, а саме вміст eNOS та VEGF в сироватці крові. При госпіталізації рівень eNOS в сироватці крові $\leq 327,09$ pg/ml ($p<0,001$) має прогностичне значення щодо появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією, а рівень eNOS $\leq 201,75$ pg/ml ($p<0,001$) свідчить на користь високої ймовірності летального результату. Рівень VEGF в сироватці крові $>51,91$ pg/ml ($p=0,019$) має прогностичну значущість щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в стаціонарі. При госпіталізації рівень VEGF $>32,04$ pg/ml ($p<0,001$) свідчить про високий ризик летального результату хвороби, а через 7 діб лікування за умов рівня VEGF $>58,79$ pg/ml (AUC=0,899, $p<0,001$) цей ризик зберігається.

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 некомерційного підприємства «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради м. Одеса, Комунального некомерційного підприємства «Обласна дитяча інфекційна лікарня» Харківської обласної ради м. Харків, Обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці, Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології ім. З. Й.



46542557572 P8160

Красовицького”, Університетську клініку Сумського державного університету.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у педагогічний процес кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету.

Особистий внесок автора

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Дисертанткою особисто здійснено аналіз сучасної літератури за темою дисертації, патентно-інформаційний пошук, визначено напрям наукового дослідження, проведено комплексне обстеження та включення хворих на COVID-19 з пневмонією в дослідження, здійснено відбір здорових осіб для формування контрольної групи, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень. Авторкою сформовано комп'ютерну базу даних пацієнтів в програмі Excel, проведено статистичну обробку даних, що отримані в ході дослідження із застосуванням сучасних методів, самостійно здійснено аналіз отриманих даних та проведено їх теоретичне узагальнення. Авторкою самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, забезпечено впровадження результатів дослідження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені та здійснені виступи на науково-практичних 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; імуноферментні дослідження проводили



на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи і результати проведеного дослідження висвітлені на Науково-практичній конференції «Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани» (4-5 травня 2023 р., м. Ужгород); Всеукраїнській науково-практичній конференції «На межі компетенції: дерматовенерологія та терапія» (26-27 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 «Мечниковські читання – 2023» до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (3 листопада 2023 року, м. Харків); VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (21-22 березня 2024 р., м. Одеса); Науково-практичній конференції «Глобальні інфекційні виклики сьогодення» (16-17 травня 2024 р., м. Чернівці); 84 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2024» (23-24 травня 2024 р., м. Запоріжжя); Науково-практичній конференції «Актуальні сезонні інфекційні хвороби. Ураження нервової системи» (10 вересня 2024 р., м. Київ); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання - 2024» (1 листопада 2024 р., м. Харків); Науково-практичній конференції «Інфекційні та паразитарні хвороби: сучасні проблеми, особливості діагностики та лікування» (7-8 листопада 2024 р., м. Київ); VII Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (20-21 березня 2025 р., м. Одеса); Науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби у сучасному світі: глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики» (22-23 травня 2025 р., м. Луцьк).



Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових виданнях України, з яких 4 статті, що відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science» та 1 стаття, що відноситься до міжнародної наукометричної бази «Scopus»; 6 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 222 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 – 9, латиницею – 252), та додатків. Роботу ілюстровано 23 таблицями, 20 рисунками.



4654255757218160

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПНЕВМОНІЇ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБИ (COVID-19), СПОСОБИ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ОЦІНКИ КОМОРБІДНОСТІ, РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПРОГРЕСУВАННІ ХВОРОБИ

1.1 Сучасні уявлення про етіопатогенетичні механізми розвитку пневмонії при коронавірусній хворобі (COVID-19) та прогностичне значення інтегральної оцінки коморбідності

3 грудня 2019 року з'явився новий коронавірус SARS-CoV-2, який швидко поширився у всьому світі та, відповідно, викликав пандемію. Вивчення геномної послідовності SARS-CoV-2 дало змогу встановити, що збудник відноситься до β -коронавірусів, найближчим родичем якого є SARS-CoV, який був ідентифікований ще на початку століття. SARS-CoV-2 продемонстрував ключові мутації в рецептор-зв'язувальному домені його спайк-гена, які, ймовірно, надали високу спорідненість до людського рецептора ACE2. Окрім цього новий вірус мав багатоосновний сайт розщеплення фурину між двома субодинамиціями шипа, що стало поясненням високої контагіозності нової коронавірусної хвороби (COVID-19) [34].

Дихальна система є основною мішенню інфекції SARS-CoV-2. У нижніх дихальних шляхах альвеоцити II типу експресують рецептори ACE2, з яким зв'язується поверхневий S-білок збудника, а трансмембранна серинова протеаза 2 (TMPRSS2) сприяє проникненню вірусу в клітини-хазяїна. Клітинний тропізм SARS-CoV-2 контролюється субодинамицею S1, тоді як злиття клітинної мембрани вірусу контролюється субодинамицею S2 [35, 36]. Цей процес злиття супроводжується входженням рибонуклеїнової кислоти (RNA) SARS-CoV-2 в цитоплазму клітини-мішені, яка в подальшому розпізнається внутрішньоклітинним Toll-подібним рецептором 7, який



розташований в ендосомах. У результаті RNA SARS-CoV-2 керує збиранням і трансляцією вірусних білків в апараті Гольджі та ендосомах. Нещодавно утворені везикули, що містять вірусну частинку, приєднуються до клітинної мембрани, вивільняючи вірус [35, 36].

При інфікуванні альвеоцитів II типу SARS-CoV-2 запускається складна імунна відповідь, яка характеризується активацією лімфоцитів Th17, альвеолярних макрофагів, CD14⁺ та CD16⁺ моноцитів, активацією лімфоцитів Th1, які продукують низку хемокінів і цитокінів, які у частини хворих спричиняють гіперзапальну імунну відповідь, що супроводжується міграцією активованих імунокомпетентних клітин в тканину легень, які в свою чергу, продукують надмірну кількість прозапальних цитокінів, призводячи до розвитку «цитокіновому шторму» [35, 36].

SARS-CoV-2-інфекція стимулює CD4⁺ Т-лімфоцити до виділення надмірної кількості гранулоцитарного макрофагального колоніестимулюючого фактора та інтерлейкіну (IL-6). У цьому типі цитокінового середовища моноцити CD14⁺ та CD16⁺ надмірно активуються, вивільняють IL-6 і переміщуються з кровотоку в тканину легень, де перетворюються на альвеолярні макрофаги або дендритні клітини [35, 37]. У хворих з тяжким перебігом COVID-19 має місце поява дефектних імунофенотипів CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів, що характеризуються поверхневими маркерами вищої спільної експресії, такими як апоптоз протеїну-1 та імуноглобулінові Т-клітини та домен-3, які містять муцин, що схиляє до швидкого виснаження Т-клітин під час вірусної інфекції [38, 39]. В цих умовах вроджені імунні механізми не можуть сформувати цілеспрямовану цитотоксичну відповідь проти вірусу, яка зазвичай здійснюється CD8⁺ активованими клітинами при тяжкому перебігу. Крім того, індукована SARS-CoV-2 адаптивна імунна відповідь при формування тяжкого перебігу COVID-19 характеризується переважанням активності лімфоцитів Th17 [40].

Суттєвою особливістю імунної відповіді при тяжкому та критичному перебігу COVID-19 є формування імунопатологічних реакцій.



Повідомляється, що субпопуляція Т-клітин, яка має назву регуляторних Т-клітин (Tregs), має імунорегуляторні та імуносупресивні властивості, які відіграють важливу роль у перебігу COVID-19. Tregs пригнічують клітини адаптивної імунної відповіді, такі як Т- і В-клітини, разом з пригніченням клітин вродженої імунної відповіді. При маніфестації нової коронавірусної хвороби (COVID-19) Tregs лімфоцити мають здатність обмежувати вивільнення надлишку цитокінів, що є основною причиною смертності та захворюваності пацієнтів, інфікованих COVID-19. Підвищення рівня Tregs може знизити здатність CD8⁺ Т-лімфоцитів щодо формування ефективного противірусного захисту, що є вкрай важливим на ранній стадії SARS-CoV-2-інфекції. Однак у хворих з тяжким та критичним перебігом COVID-19 було виявлено суттєве зниження кількості та функціональної активності Tregs лімфоцитів [35, 41]. Апоптоз цих лімфоцитів в умовах прогресування COVID-19 призводить до дисфункції та виснаження Т-клітин, що зрештою призводить до лімфопенії у пацієнтів з COVID-19 [35, 42].

При тяжкому перебігу COVID-19 з пневмонією ураження легень характеризується швидким руйнуванням цілісності епітеліально-ендотеліальних клітин, пошкодженням септальних капілярів, відкладенням комплекменту, накопиченням внутрішньосудинних вірусних антигенів, внутрішньосудинним згортанням крові [35].

При тяжкому перебігу COVID-19 з пневмонією мішенню для SARS-CoV-2 є не лише альвеоцити II типу, а у ендотеліальні клітини, тому судинні розлади у цих пацієнтів вважаються ключовою проблемою. Виникає гіпоксична вазоконстрикція через зміну шляху оксиду азоту (NO), який регулює гемокоагуляцію та міграцію лейкоцитів в інтерстицій легень. Дисфункція ендотелію, що розвивається, сприяє патофізіологічним змінам в тканині легень при COVID-19. Патоморфологічні дослідження показали, що SARS-CoV-2 безпосередньо інфікує ендотеліальні клітини, призводячи до їх піроптозу та апоптозу, призводить до розвитку імунного запалення легень та



ендотелію інших органів, що відповідно призводить до інтерстиційного набряку тканин, ішемії органів та системних прокоагулянтних змін [35, 43].

Швидке залучення в патологічний процес легень у хворих на COVID-19 підтверджують в клінічній практиці результати методів візуалізації, насамперед комп'ютерної томографії. Дослідниками доведено, що майже 85% хворих на COVID-19 мають ознаки інфільтрації легень за даними комп'ютерної томографії вже на ранній стадії хвороби. У 76 % пацієнтів ураження легень є двобічним, про що свідчать ознаки інфільтрації у вигляді «матового скла» насамперед субплевральної локалізації [44].

Починаючи з першої хвилі пандемії COVID-19 в багатьох дослідженнях розпочалося обговорення факторів ризику, що передбачають тяжкість перебігу цієї інфекції та несприятливі наслідки [45 - 48]. Фактори ризику летального результату COVID-19, на які найчастіше звертали увагу дослідники, були вік пацієнта старше 65 років, чоловіча стать, нижчий соціально-економічний статус та різні коморбідні стани [45 - 48]. В перших дослідженнях були здійснено спроби встановити найбільш вагомі коморбідні стани як незалежні предиктори появи показань до госпіталізації, необхідності переведення до відділень інтенсивної терапії, появи показань до застосування штучної вентиляції легень, летального результату тощо [49]. Однак результати досліджень різних авторів виявилися досить суперечливими щодо ролі різних хронічних захворювань в прогнозуванні клінічних результатів COVID-19 [45, 50, 51]. Так, за результатами мета-аналізу [50] наявність у хворих на COVID-19 таких супутніх хвороб як гіпертонія, цукровий діабет, серцево-судинних захворювань, хронічного обструктивного захворювання легень та хронічної хвороби нирок мали значний зв'язок із розвитком серйозних ускладнень. При цьому було доведено, що наявність саме цукрового діабету статистично значуще було пов'язано із ризиком летального результату від COVID-19 [50]. Проте за результатами іншого мета-аналізу [51] було відзначено лише перелік певних коморбідних станів, зокрема серцево-судинні захворювання, гіпертонію, діабет, застійну серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок та



онкопатологію, які у пацієнтів з COVID-19 створюють більший ризик смертності, порівняно з пацієнтами без цих супутніх захворювань.

Саме суперечливі результати досліджень щодо прогностичної ролі окремих коморбідних станів в прогнозуванні несприятливого результату COVID-19 спонукали до з'ясування інформативності різних індексів коморбідності в оцінці насамперед летальності від нової коронавірусної хвороби [52, 53].

На сьогодні перспективним напрямом підвищення ефективності прогнозування перебігу різних хвороб є інтегральна оцінка впливу супутньої патології на ризик розвитку потенційних ускладнень та летального результату. Індeksi коморбідності Чарлсона (CCI) та Еліксхаузера (ECI) є адаптованими для використання Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та найчастіше використовуються в клінічних дослідженнях для оцінки ризику смертності [54 - 56]. Розрахунок цих індексів передбачає суму балів із урахуванням ваги ризику кожного супутнього захворювання [57, 58]. Врахування зваженої ваги, що надається кожній супутній патології, дозволяє в кінцевому підсумку отримати більш значущу інформацію, оскільки вага, присвоєна кожній супутній патології, відображає вищий, нижчий або нейтральний вплив відповідного коморбідного стану на ризик смерті конкретного пацієнта [55].

Так, ECI був розроблений на основі алгоритмів Міжнародної класифікації хвороб, при цьому для кожного відібраного коморбідного стану було розроблено відповідний ваговий коефіцієнт. Надання відповідних вагових коефіцієнтів певним супутнім станам дало змогу описати тягар певної супутньої патології та підвищити ефективність використання цієї моделі [59 - 62]. Зокрема продемонстровано інформативність ECI для прогнозування 30-денної та 1-річної смертності у людей похилого віку [63].

З'ясування інформативності різних інтегративних індексів коморбідності в клінічній практиці триває, зокрема порівняльна оцінка їх інформативності у хворих з різною патологією. Так, ретроспективний аналіз



рутинних даних 6,09 мільйонів стаціонарних випадків в 102 швейцарських лікарень протягом п'яти років довів суттєву перевагу ЕСІ, порівняно із ССІ [64]. Про вищу інформативність ЕСІ, порівняно із ССІ, повідомляють й інші дослідники [65].

Продовжується також з'ясування прогностичної цінності цих індексів коморбідності у хворих з різними захворюваннями, які розвиваються у пацієнтів із наявністю хронічних супутніх захворювань. Так, при виборі напряму дослідження [66] було висловлено припущення в існуванні різної прогностичної цінності ССІ та ЕСІ для прогнозу інфекцій рук, що може мати різні клінічні наслідки. За результатами аналізу 1,5 млн випадків інфекцій рук ССІ був кращим у прогнозуванні смертності, тоді як ЕСІ був кращим у прогнозуванні виписки хворих, збільшення тривалості перебування в стаціонарі та розвитку післяопераційних ускладнень. Імовірність розвитку кожного з ускладнень значно збільшувалася зі збільшенням балів коморбідності для обох індексів, проте з найбільшим співвідношенням шансів для ЕСІ ≥ 4 [66].

В ретроспективному дослідженні [67] ЕСІ продемонстрував інформативність щодо визначення високого ризику хірургічної кровотечі, що може ускладнити хірургічні втручання, зокрема холецистектомію, аортокоронарне шунтування, оперативні втручання на периферичних судинах тощо. Порівняння інформативності індексів ССІ та ЕСІ в оцінці ризику повторної госпіталізації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень продемонструвало дещо вищу інформативність ЕСІ [68].

Оскільки існуючі інтегральні індекси коморбідності не є спеціалізованими для застосування при конкретній основній патології пацієнта, то є спроби адаптувати їх шляхом модифікації. Так, на підставі загальних ССІ та ЕСІ автори розробили оригінальний новий серцево-специфічний індекс коморбідності, який краще передбачав госпітальну та 1-річну смертність та тривалість перебування в стаціонарі хворих із серцево-судинними захворюваннями [69].



У урахуванням тривалості хронічних захворювань, які входять до розрахунку ЕСІ, дослідниками [70] було удосконалено його розрахунок та запропоновано так званий часовий ЕСІ, який може полегшити вивчення супутніх захворювань у контексті, що залежить від часу, що потенційно може покращити клінічні результати.

Порівняльний аналіз щодо визначення ефективності 6 прогностичних індексів коморбідності у двох категоріях, а саме на основі діагнозу та на основі медичних витрат у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень показав, що ЕСІ є найінформативнішим стосовно несприятливого результату хвороби, а індекс коморбідності Rx-Risk є найінформативнішим для прогнозування медичних витрат [71].

Поява останнім часом спроб удосконалити існуючі індекси коморбідності свідчить з одного боку про їх потребу в клінічній практиці, а з іншого боку відображає необхідність постійного удосконалення із урахуванням спектру пацієнтів та появи нових хвороб. Так, в ретроспективне дослідження було включено всіх госпіталізованих пацієнтів у відділення внутрішньої медицини з будь-якої причини протягом 14 років, а для оцінки прогностичної значущості коморбідності застосували модифікацію індексу ЕСІ [72]. А саме, при розрахунку цього індексу додавали вік, стать та враховували діагноз ішемічної хвороби серця [72].

Порівняльна оцінка прогностичної значущості різних індексів коморбідності серед чотирьох груп госпіталізованих пацієнтів протягом п'яти років, що мали такі коди первинного діагнозу або хірургічних процедур як застійна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, діабет та черезшкірне коронарне втручання було відзначено статистично значуще найвищу інформативність ЕСІ [73]. За результатами цього дослідження застосування ЕСІ було рекомендовано для застосування у великих китайських електронних базах даних медичних записів [73].

Оскільки всі існуючі на сьогодні індекси коморбідності мають загальне спрямування щодо розуміння прогностичної значущості хронічної



коморбідної патології, лікарі різних спеціальностей продовжують здійснювати спроби щодо адаптації цих індексів до застосування в клінічній практиці для оцінки ризиків у певних категорій хворих. Так, в дослідженні [74] було оцінено прогностичну ефективність ССІ, ЕСІ та індексу R_x-ризик для 30-денної та 1-річної смертності у пацієнтів після операції з приводу перелому стегна. Найцікавіші результати отримали автори в ході удосконалення цих моделей шляхом поєднання параметрів ССІ та R_x-індексу ризику із обов'язковим врахуванням віку та статі, завдяки чому було суттєво підвищена прогностична цінність щодо оцінки ризику летального результату саме у пацієнтів після операції з приводу перелому стегна [74].

Саме суперечливі результати досліджень щодо прогностичної ролі окремих коморбідних станів в прогнозуванні несприятливого результату COVID-19 спонукали до з'ясування інформативності різних індексів коморбідності в оцінці насамперед летальності від нової коронавірусної хвороби, насамперед двох найпоширеніших індексів коморбідності, а саме ССІ та ЕСІ [52, 53]. Враховуючи надзвичайно велику кількість захворілих на COVID-19 в перші хвилі пандемії автори застосовували спрощену оцінку впливу коморбідності на наслідки нової коронавірусної інфекції, спираючись на дані відомих ССІ та ЕСІ, що також мало певну інформативність щодо оцінки ризику госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, застосування інвазивної вентиляції легень та летального результату [75].

Одна з перших публікацій [76], що являла собою систематичний огляд та мета-аналіз задля з'ясування можливості використання ССІ при COVID-19, який був проведений до 15 липня 2020 року, продемонструвала інформативність цього індексу. Було доведено, що ССІ ≥ 3 свідчить про підвищений ризик розвитку летального результату COVID-19, а за умов збільшення цього показника на один бал відбувається збільшення ризику майже на 16 % [76].

При вивченні прогностичної ролі певної супутньої патології та інформативності ССІ за результатами обстеження 377 пацієнтів з позитивний



результатом виявлення SARS-CoV-2 було встановлено, що такий коморбідний стан як ожиріння підвищувало ризик інтубації, а ССІ був вищим у пацієнтів, які померли внаслідок ускладнень COVID-19, ніж у пацієнтів, які вижили [77].

В дослідженні [78] було проаналізовано всі випадки госпіталізацій з приводу COVID-19 у 8 державних лікарнях Каталонії (Іспанія) за період з 15 червня по 8 грудня 2020 року. Було проаналізовано із застосуванням трьох інтегральних індексів, а саме ССІ, ЕСІ та індексу Керальта, ризик розвитку критичного перебігу COVID-19, який включав появу показань до переведення до відділення інтенсивної терапії, потребу в інвазивній штучній вентиляції легень або смерть у лікарні [78]. Незважаючи на певну інформативність всіх трьох індексів коморбідності, на думку авторів саме індекс Керальта може ефективніше підвищити точність прогностичних моделей для розподілу ресурсів і прийняття клінічних рішень у лікарняних умовах [78].

В сучасній літературі також з'являються окремі роботи щодо спроби створити певні власні моделі прогнозування перебігу COVID-19, використовуючи найбільш значущі, за результатами досліджень авторів, параметрів. Так, в дослідженні [79] авторами була створена та запропонована нова модель оцінки ризику несприятливого перебігу COVID-19 у хворих із пневмонією, яка отримала аббревіатуру CALL (супутні захворювання, вік, лімфоцити та лактатдегідрогеназа) із наданням коефіцієнту цим параметрам від 4 до 13 балів на момент госпіталізації хворих. Однак автори зазначають, що з урахуванням невеликої вибірки пацієнтів (208 хворих на COVID-19 із пневмонією) для підтвердження надійності моделі CALL необхідним є проведення цілеспрямованого проспективного дослідження з можливим додаванням інших інформативних маркерів задля додаткового підвищення чутливості та специфічності запропонованої моделі [79].

В дослідженні [52] з метою підвищення ефективності прогнозування COVID-19 було здійснено спробу модифікувати ССІ та ЕСІ із урахуванням певної клінічної інформації, зокрема тютюнопаління в анамнезі. Було продемонстровано можливість подібної модифікації, однак запропонована



модель потребує додаткового дослідження із урахуванням невеликої кількості хворих на COVID-19, які були залучені [52].

При виборі напрямку дослідження автори [80] звернули увагу, що попередні дослідження з використанням ССІ та ЕСІ для врахування супутніх захворювань у контексті COVID-19 не враховували расову невідповідність. При цьому за даними Центру по контролю та профілактиці захворювань США (CDC) найвища смертність від COVID-19 спостерігалася серед нелатиноамериканських темношкірих та американських індіанців/корінних жителів Аляски, серед яких показники смертності у 1,9 та 2,4 рази відповідно перевищували смертність серед нелатиноамериканських білих пацієнтів станом на 12 березня 2021 року [81]. Ряд дослідників висловили припущення, що підвищений тягар супутніх захворювань серед нелатиноамериканських темношкірих пацієнтів слід вважати основним фактором, що сприяє підвищеному ризику смерті від COVID-19 в цій когорті пацієнтів [82, 83]. Однак в ряді інших досліджень було продемонстровано, що відмінності в підвищеному ризику госпіталізації та смерті від COVID-19 при порівнянні в зазначених когортах пацієнтів зберігалися навіть після коригування супутніх захворювань [84, 85]. За результатами дослідження американських авторів [36] було продемонстровано, що пацієнти з числа нелатиноамериканських темношкірих та американських індіанців/корінних жителів Аляски, порівняно із нелатиноамериканськими білими пацієнтами, мали вищий ризик смерті та вищу ймовірність в переводі на інвазивну штучну вентиляцію легень, але нижчу ймовірність госпіталізації та тенденцію до нижчого показника терміну перебування в стаціонарі за умов стратифікації за $ECI \geq 5$ [80].

Пріоритетни напрямом досліджень залишається розробка інструментів, які полегшують ідентифікацію пацієнтів із найвищим ризиком несприятливих наслідків навіть при циркуляції в популяції варіанту Omicron SARS-CoV-2. Ціллю відповідних досліджень залишається визначення, з огляду на коморбідність, предикторів несприятливих наслідків COVID-19 та



передбачення впливу пріоритетної вакцинації груп високого ризику на несприятливий результат хвороби [86].

Таким чином, актуальним залишається визначення патогенетичних ланок розвитку та прогресування COVID-19 у хворих з пневмонією із урахуванням ураження вірусом SARS-CoV-2 не лише альвеоцитів, а й клітин ендотелію, що обумовлює поліорганність клініко-лабораторних проявів хвороби. При цьому вельми актуальним є з'ясування прогностичної значущості коморбідних станів при застосуванні інтегративних індексів коморбідності у хворих з клінічно значущими проявами COVID-19.

1.2 Роль оксидативного стресу в розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванні COVID-19 у хворих з пневмонією

На сьогодні все більше накопичується даних щодо клініко-патогенетичної ролі оксидативного стресу в прогресуванні COVID-19. Вважається, що розвиток пневмонії та формування ГРДС в умовах «цитокінового шторму» спричиняє тяжку гіпоксію, що призводить до підвищення рівня активних форм кисню та, відповідно, є причиною розвитку оксидативного стресу [12, 13, 87]. До того ж, SARS-CoV-2-інфекція здатна порушувати вісь глюкоза-інсулін, що ще більшою мірою провокує розвиток окислювального стресу [14, 15, 88].

Одним з головних маркерів пошкодження клітин в умовах оксидативного стресу є нітротирозин, що утворюється в результаті реакції NO і супероксиду, в ході якої відбувається утворення пероксинітриду, який, який, у свою чергу, нітратує залишки тирозину білків [16 - 18]. Тому в ряді досліджень при визначенні рівня нітротирозину та інших компонентів цієї реакції навіть застосовується термін нітрозативний стрес [14, 16, 17]. В дослідженні [14] при аналізі ряду показників нітрозативного стресу було продемонстровано достовірне збільшення рівнів нітротирозину та 8-ізопростану разом зі зниженням рівнів вітаміну D та сірководню у хворих на



COVID-19 із середньотяжким та тяжким перебігом, порівняно зі здоровими людьми. Продемонстровано також наявність інших біохімічних ознак оксидативного стресу, а саме достовірне підвищення індексу перекисного окислення ліпідів в поєднанні зі зниженням загальної антиоксидантної активності, а саме зниження нітритів, концентрації тіолів та глутатіону у хворих на COVID-19 із середньотяжким та тяжким перебігом, порівняно зі здоровими людьми [14].

Результати досліджень інших авторів [15, 88] також підтверджують, що перебіг COVID-19 супроводжується нітрозативним стресом. Вважається, що нітрозативний стрес пов'язаний із фероптозом, що являє собою один з видів клітинної смерті, який викликається внутрішньоклітинним залізом, в основі якого лежить накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів [15, 89]. Фероптоз є результатом мітохондріальної секвестрації вірусом та сприяє окислювальному середовищу, посилюючи реакцію Габера–Вайса, що призводить до розвитку нітрозативного та окислювального стресів [15]. Саме в ході нітрозативного стресу пошкоджуються дисульфідні зв'язки (тіоли), які необхідні для стабілізації архітектури білків [14].

Розвиток оксидативного стресу, зокрема й нітрозативного стресу, тісно пов'язано із розвитком ендотеліальної дисфункції. В умовах гіпоксії, що прогресує при розвитку ГРДС, наростання оксидативного стресу призводить до зменшення NO, оскільки активні форми кисню інгібують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [90]. В свою чергу, низький рівень NO підсилює проліферацію гладком'язових клітин судин, агрегацію тромбоцитів, підвищення експресії хемокінів та прозапальних цитокінів, зокрема IL-6 [90]. Крім того, зниження NO в умовах оксидативного стресу може стимулювати продукцію металоматриксних протеїназ, які ще більшою мірою призводить до пошкодження легень [91].

Сучасні дослідження доводять, що існує прямий зв'язок між гіпоксією, оксидативним стресом та запаленням [19, 20]. Прозапальні цитокіни, зокрема IL-6, інтерлейкін-1 β , туморнекротизуючий фактор α , контролюються



факторами транскрипції NF- κ B і Nrf2, які є високочутливими до окидативного стресу [21, 22, 92]. В дослідженні [23] також було доведено негативний вплив посилення імунологічної та нітрозативної стресової відповіді, ступінь виразності яких поряд із гематологічними та гемореологічними змінами була значно вище у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19.

Вважається, що SARS-CoV-2 секвеструє мітохондріальну функцію ураженої клітини та переводить її з аеробної на анаеробну [15, 93]. У цьому стані піруват, що утворюється з глюкози під час гліколізу, окислюється до лактату, що, в свою чергу, призводить до підвищення рівня глюкози в цитозолі клітини та спричиняє утворення обмеженої кількості аденозинтрифосфату [94]. Реплікація SARS-CoV-2 також споживає велику кількість аденозинтрифосфату, тому він швидко виснажується. У цьому стані лактат не метаболізується шляхом глюконеогенезу та накопичується в крові, що призводить до втрати балансу в метаболізмі глюкози [95]. В свою чергу гіперглікемія, що розвивається при COVID-19, сприяє гіперпродукції прозапальних цитокінів та протромботичним зрушенням [96, 97].

SARS-CoV-2 призводить до збільшення продукції активних форм кисню і активних форм азоту, що пов'язане з підвищеною активністю індубельної NO-синтази, нікотинамід-адениндинуклеотидфосфату, циклооксигенази-2 та зі змінами в мітохондріальних функціях, які активують фактори транскрипції, що призводить до підвищеної продукції прозапальних цитокінів [98, 99]. Збільшення IL-6, фактору некрозу пухлини α активує макрофаги та нейтрофіли, що призводить до руйнування альвеолярної стінки, колапсу дрібних дихальних шляхів, гіперпроницності легневих капілярів і набряку легень, що, відповідно, посилює гіпоксію [98].

За результатами дослідження [18] продемонстровано підвищення нітротирозину в крові хворих на COVID-19, рівень якого мав тенденцію до вищого за умов тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. До того ж слід зазначити, що паралельно із підвищенням рівня нітротирозину було встановлено значне зниження загального рівня NO у плазмі пацієнтів з



COVID-19, порівняно зі здоровими людьми [18]. Виразність цих змін певною мірою пояснює розвиток тяжкого ГРДС у хворих на COVID-19, розуміючи, що NO відіграє ключову захисну роль в обмеженні тяжкості не лише серцево-судинних захворювань, а й здатний діяти як селективний легеневий вазодилататор, покращуючи легеневу функцію у пацієнтів з гострою та хронічною легеневою гіпертензією [100]. Зниження рівня NO та його біодоступності, а також рівня інших газотрансмітерів, зокрема сірководню, має суттєве значення в патофізіологічних механізмах пошкодження ендотелію, оскільки вони мають вазозахисні функції зі значними протизапальними, антитромботичними та противірусними властивостями [101 - 103]. Крім того *in vitro* доведено наявність противірусних властивостей NO щодо SARS-CoV, про що свідчить специфічне інгібування циклу реплікації вірусу під дією NO [104]. Зазначені результати дослідження стали підставою для спроби застосування в клінічній практиці інгаляційного NO. Так, в дослідженні [105] продемонстровано сприятливий вплив інгаляційного NO на артеріальну оксигенацію у хворих з ГРДС.

У хворих на COVID-19 встановлено підвищення рівня нітритозину в еритроцитах, що підтверджено результатами імуногістохімічного дослідження [16]. Вплив оксидативного стресу на гематологічні параметри при COVID-19, а саме на вміст та якісні характеристики еритроцитів, продемонстровано в ряді досліджень [16, 17, 106 - 108]. Вже в перші тижні пандемії COVID-19 було звернуто увагу на зниження рівня гемоглобіну у пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби [106, 107]. Доведено, що SARS-CoV-2 здатний взаємодіяти із гемоглобіном в еритроцитах, що, ймовірно, сприяє його денатурації, відповідно, зниженню його функціональності, зниженню біодоступності NO та, у кінцевому підсумку, розвитку окислювального стресу [106]. На сьогодні обговорюється можливий вплив модифікації гемоглобіну при COVID-19 на поглинання, зв'язування та вивільнення кисню з еритроциту [108]. В умовах окисного стресу високий вміст вільних радикалів знижує активацію NO-синтази, в тому числі й еритроцитів [109]. В ряді досліджень



продемонстровано взаємозв'язок ступеня виразності оксидативного стресу зі змінами гематологічних параметрів, які мають чітку залежність від тяжкості перебігу SARS-CoV-2-інфекції, що дало змогу дослідникам пропонувати прогнозування клінічних результатів COVID-19 [14, 110, 111].

Роль нітротирозину та білків теплового шоку в ураженні ендотеліальних клітин була доведена в дослідженні [112]. Були виявлені імуногістохімічні зміни при дослідженні тканини легень померлих, які на думку дослідників, можна вважати патогномонічними для ураження легень при COVID-19. Імунопозитивність Hsp60 і Hsp90 була значно вищою в групі померлих внаслідок COVID-19, порівняно з тканиною легень померлих внаслідок інших причин, а імунолокалізація була виявлена в плазматичній мембрані ендотеліальних клітин у суб'єктів COVID-19. Коефіцієнти спільної локалізації для Hsp60/3-нітротирозину та Hsp60/ацетилат-лізину були значно збільшені саме в групі померлих внаслідок COVID-19 [112].

Таким чином, в умовах прогресування пневмонії при коронавірусній хворобі (COVID-19) має місце розвиток оксидативного стресу, що має зв'язок із гострозапальними імунними реакціями при формуванні «цитокінового шторму». При цьому на особливу увагу заслуговує вивчення клініко-патогенетичної та прогностичної ролі нітрозативного стресу в прогресуванні пневмонії та розвитку поліорганних уражень у хворих на COVID-19, оскільки нітротирозин вважається одним з головних маркерів пошкодження клітин в умовах оксидативного стресу.

1.3 Патогенетичні механізми ураження ендотелію SARS-CoV-2 та роль ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні пневмонії при COVID-19

Для функціонування будь-якого органу важливим є підтримка цілісності ендотеліального бар'єру, який суворо регулює та забезпечує контрольований обмін кисню та речовин між системою кровообігу та



тканинами [26]. У фізіологічних умовах ендотелій має антикоагулянтні, протизапальні та антиоксидантні властивості. Перехід від функціонального ендотелію до дисфункціонального, при якому ендотелій дуже швидко набуває протромботичних, прозапальних і прооксидантних властивостей, відбувається при формуванні патологічних станів. Однак для відновлення функції ендотелію в подальшому потрібен значний проміжок часу [113].

При багатьох патологічних станах, як гострих, так і хронічних, під дією патогенів, їх токсинів, різних сигнальних молекул тощо відбувається індукція ендотеліальної дисфункції, що призводить до підвищеної проникності мембран клітин, виникненню прозапальних та протромботичних змін, розвитку та прогресуванню окислювального стресу, погіршенню процесів проліферації клітин та подальшої загибелі клітин [26]. Ендотеліальну дисфункцію зазвичай визначають як зниження біодоступності NO та збільшення вазоконстрикторних сполук, насамперед ендотеліну-1, ангіотензину II тощо [114]. Проте сучасне визначення ендотеліальної дисфункції було розширено до сукупності клітинних явищ, які включають окислювальний стрес, запалення та адгезію лейкоцитів, ендотеліально-мезенхімальний перехід, дисфункцію мітохондрій, старіння та дерегуляцію метаболізму ендотеліальних клітин тощо [115].

На сьогодні з'являється все більше доказів щодо підтвердження ролі ендотеліальної дисфункції як одного з ключових патогенетичних механізмів прогресування COVID-19, зокрема й розвитку ГРДС при цій хворобі [24 - 26]. При цьому більшість досліджень, що присвячені визначенню патогенетичних механізмів ураження легень при COVID-19, акцентувалися на респіраторному епітелії, зокрема альвеоцитах II типу, які є головною мішенню для вірусу [116, 117]. На сьогодні, в умовах циркуляції SARS-CoV-2, з урахуванням його тропізму до клітин ендотелію судин, виникла особлива необхідність з'ясування патогенетичних механізмів розвитку дисфункції ендотелію та клінічної значущості цих змін, особливо у пацієнтів із розвитком пневмонії при COVID-19 [26].



На сьогодні є переконливі докази щодо інфікування SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин як судин легень, так і судин позалегенової локалізації [118 - 121]. Ендотеліальні клітини експресують на своїй мембрані рецептор ACE2, який необхідний SARS-CoV-2 для зв'язування із субодиницею спайкового білку S1 [118]. Проте лише зв'язування із поверхневим рецептором недостатньо для проникнення вірусу всередину ендотеліальної клітини, оскільки S-білок вірусу повинен бути праймованим протеазами клітини-мішені, зокрема поверхнево експресованою трансмембранною сериною протеазою 2 (TMPRSS2). Саме розщеплення S-білку із вивільненням S1 та індукцією структурних змін в S2 призводить до злиття вірусу та клітинної мембрани й, відповідно, до потрапляння вірусу всередину ендотеліальної клітини [36, 122].

При морфологічному дослідженні біоптатів різних органів було доведено наявність експресії на мембрані ендотеліальних клітин як ACE2, так і TMPRSS2 [36]. Результати електронної мікроскопії ендотелію легеневої тканини продемонстрували наявність SARS-CoV-2 внутрішньоклітинно, що також є підтвердженням здатності цього вірусу інфікувати ендотеліальні клітини [123]. Морфологічні дослідження тканин померлих внаслідок COVID-19 навели докази, що інфікування SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин пов'язано з їх апоптозом [43]. Крім апоптозу інфіковані SARS-CoV-2 клітини піддаються піроптозу, що призводить до вивільнення молекулярних структур, які пов'язані з пошкодженням, і викликає продукцію прозапальних цитокінів та хемокінів, що, відповідно, призводить до активації ендотеліальних клітин [26, 124]. Дослідниками [125] було висловлено припущення, що посилена піроптотична загибель ендотеліальних клітин у хворих із SARS-CoV-2-інфекцією може сприяти системному тромбозу, який спостерігається у хворих на COVID-19 [125]. Інфікування ендотелію альвеолярних капілярів SARS-CoV-2 призводить до їх активації або загибелі, що сприяє прогресуванню набряку легень та розвитку тромбоемболії легеневої артерії [126]. Крім того, в дослідженні [127] при імуногістохімічному дослідженні тканин померлих



внаслідок COVID-19 було встановлено гетерогенну експресію ACE2 і, відповідно, певну різницю в пошкодженні ендотелію різних тканин. Було зроблено висновок про залежність SARS-CoV-2-інфекції від експресії ACE2 в ендотеліальних клітинах [127]. До того ж, з'явилися дані щодо зростання експресії ACE2 в ендотеліальних клітинах легневих судин з віком [128], що певною мірою може пояснити більш тяжке ураження легень при COVID-19 у літніх хворих [129]. В ряді досліджень продемонстровано також імуногістохімічні докази прямої вірусної SARS-CoV-2-інфекції ендотеліальних клітин іншої локалізації, зокрема нирок [43] та печінки [130].

Ураження ендотеліальних клітин при COVID-19 відбувається не лише за рахунок прямої дії SARS-CoV-2, а й внаслідок розвитку імунних порушень, зокрема «цитокіновому шторму» [131, 132]. На значну роль імунозалежних механізмів в перебігу COVID-19 вказує різноманітність клінічних проявів, незважаючи на майже ідентичний вірусний геном SARS-CoV-2 на ранніх стадіях пандемії [133]. Багато досліджень вже на початку пандемії COVID-19 продемонстрували роль цитокінів в патогенезі цієї нової коронавірусної хвороби. При цьому на особливу увагу заслуговує IL-6, значне підвищення рівня якого асоціювалося з тяжчим перебігом та ризиком летального результату [131, 132]. Припускається, що підвищений рівень IL-6 здатний індукувати дисфункцію ендотелію посилюючи експресію інших прозапальних цитокінів та хемокінів та молекул адгезії в ендотеліальних клітинах, а також посилювати запалення за рахунок подальшого рекрутування лейкоцитів [26]. На сьогодні поки що вивчаються механізми впливу IL-6 на ендотеліальні клітини. Зокрема висувається гіпотеза про можливість індукції IL-6 значної проникності ендотеліальних клітин за рахунок змін ендотеліального цитоскелету, що забезпечує щільність з'єднання цих клітин. Так, *in vitro* було продемонстровано, що ендотеліальні клітини під впливом IL-6 демонструють зниження компонентів щільного з'єднання, підвищення фосфорилування судинного ендотеліального кардигену, втрату судинного ендотеліального кардигену на рівні міжклітинних з'єднань, дезорганізацію цитозольного



актину та деформацію ендотеліальних клітин тощо [134, 135]. Експериментально було також доведено, що не лише IL-6, а й інші медіатори запалення, зокрема фактор росту ендотелію судин (VEGF) [136], IL-1 β , можуть індукувати порушення функції ендотеліального бар'єру за зазначеними вище механізмами [137].

Вивчення особливостей «цитокінового шторму» при COVID-19 продовжується. Так, дослідники [138] з'ясували, що у хворих на COVID-19 запальний профіль відрізнявся від «цитокінових штормів», що реєструються при інших хворобах. В цьому дослідженні було встановлено, що переважна більшість змінених циркулюючих в крові факторів запалення у хворих на COVID-19 були хемокінами, факторами росту та розчинними рецепторами, а не прозапальними цитокінами. При систематичному профілюванні та порівнянні 65 прозапальних цитокінів, хемокінів та факторів росту у крові госпіталізованих хворих на COVID-19, були значно підвищені рівні 20 із 65 проаналізованих факторів. При цьому змінені фактори включали 10 хемокінів, 4 фактори росту, зокрема VEGF-A, 5 розчинних рецепторів та лише 1 прозапальний цитокін [138].

Відомо, що функція ендотеліального бар'єру має важливе значення для запобігання надмірній втраті рідини, що може призвести до набряку легень, який є ознакою тяжкого перебігу COVID-19, і регулюється комплексами міжклітинної адгезії, а саме судинним ендотеліальним кадгеріном [9, 139]. Відомо, що певний баланс між загибеллю ендотеліальних клітин та їх проліферацією визначає стабільну кількість ендотеліальних клітин. Ендотеліальні клітини, які піддаються апоптозу, у фізіологічних умовах вивільняються у кров [129]. Доведено, що SARS-CoV-2-інфіковані ендотеліальні клітини швидше відокремлюються без ефективної регенерації [113]. Зменшення кількості ендотеліальних клітин з поверхні просвіту судин призводить до зменшення продукції NO внаслідок зменшення eNOS, що відповідно порушує ендотелій-залежну вазодилатацію [113]. У дослідженні [140] було продемонстровано, що збільшення кількості циркулюючих



ендотеліальних клітин є інформативним предиктором тяжкого перебігу COVID-19. Про втрату зв'язків між ендотеліальними клітинами свідчать й результати дослідження [140], в якому також встановлено, що хворі на COVID-19, які потребували лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, мали більшу кількість циркулюючих ендотеліальних клітин, аніж пацієнти, які не мали показань до інтенсивної терапії. Відомо, що циркулюючі ендотеліальні клітини являють собою стресові клітини, які відокремлюються від ушкоджених кровоносних судин, що є певним маркером серйозного пошкодження судин [141]. Слід зазначити, що у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 мають місце порушення ендотеліальних і мікроциркуляторних функцій у судинах різних органів. Це має особливе значення для пацієнтів із наявною ендотеліальною дисфункцією, що обумовлена такими супутніми хворобами як діабет, гіпертонія та серцево-судинні захворювання, що певною мірою пояснює несприятливі результати COVID-19 насамперед серед пацієнтів так званих груп ризику [43, 142, 143].

Розуміння зазначених вище механізмів пошкодження ендотеліального бар'єру стало підставою для експериментальних досліджень, спрямованих на пошук терапевтичної стратегії, спрямованої на відновлення ендотеліального бар'єру. Так, експериментально на багатьох моделях тварин, що відтворюють набряк легень (полімікробний сепсис, інфекція високопатогенним пташиним грипом тощо), відтворюють зміцнення цілісності ендотеліального бар'єру шляхом введення активного фрагмента нейронального направляючого білка відновлювало судинний ендотеліальний кадгерин на поверхні клітини, що сприяло зниженню проникності ендотеліальних клітин та відповідно підвищувало виживання експериментальних тварин [144].

При вивченні патогенетичних закономірностей COVID-19 було висловлено припущення, що втрата цілісності ендотеліального бар'єру, спричинена SARS-CoV-2, може бути також пов'язана з порушенням щільності з'єднання ендотеліальних клітин [145]. Так, *in vitro* обробка моношарів ендотеліальних клітин плазмою пацієнтів із COVID-19 підвищувала



проникність ендотелію, спричиняла втрату з'єднувального судинного ендотеліального кадгерину, індукувала актинові стресові волокна та утворення міжклітинних проміжків протягом кількох годин. При цьому ступінь виразності зазначених змін корелювала із тяжкістю перебігу та наслідками COVID-19 у пацієнтів, плазма яких була використана для обробки моношарів ендотеліальних клітин *in vitro* [145]. В іншому дослідженні [146] *in vitro* було доведено, що S-білок SARS-CoV-2 здатний індукувати експресію молекул адгезії та прозапальних цитокінів і хемокінів, що свідчить про індукцію прозапального фенотипу в ендотеліальних клітинах.

Вважається, що однією з ранніх ознак розвитку ендотеліальної дисфункції при різних патологічних станах є пошкодження ендотеліального глікокаліксу [147]. Ендотеліальний глікокалікс являє собою полісахаридну структуру на поверхні ендотеліальних клітин, до складу якого переважно входять глікопротеїни і протеоглікани, які забезпечують зв'язки між ендотеліальними клітинами, їх електростатичний заряд, іонну буферність, приймають участь у регуляції проникності та забезпечують здатність цих клітин до механочутливості та механотрансдукції [148]. Ендотеліальний глікокалікс відокремлює судинну стінку від циркулюючої крові. Саме таке фізичне розташування глікокаліксу дозволяє низці його компонентів, зокрема сілової кислоти, гліпікану-1, гепарансульфату тощо брати участь у механочутливості та механотрансдукції напруги зсуву, що залежить від потоку крові та стимулює активацію eNOS та відповідно синтез NO, опосередковано обумовлюючи вазодилатацію [148, 149]. До основних функцій ендотеліального глікокаліксу також слід віднести регуляцію проникності судин і модуляцію запальних реакцій. Особливості структури ендотеліального глікокаліксу та його негативний заряд запобігають зв'язуванню та витіку за межі судин макромолекул більше ~ 70 кДа, катіонних молекул, а також екстравазації патогенів, зокрема бактерій та вірусів. Задля збереження постійної товщини ендотеліального глікокаліксу, що має назву перфузійна межа область, ендотеліальний глікокалікс знаходиться в безперервному процесі деградації та



оновлення через постійний вплив зсуву та циркулюючих ферментів, зокрема нейрамінідази, гепаранази, гіалуронідази та інших [150 - 152].

В ряді досліджень було продемонстровано прогностичне значення оцінки стану ендотеліального глікокаліксу за показником перфузійної межової області у хворих на COVID-19 [153 - 155]. У пацієнтів з критичним перебігом COVID-19, які перебували на штучній вентиляції легень, було виявлено серйозне пошкодження глікокаліксу, про що свідчило його потоншення та підвищення вмісту в крові певних компонентів ендотеліального глікокаліксу, наприклад синдекану-1 [153]. За результатами цього дослідження саме ступінь потоншення глікокаліксу продемонструвало найвищу інформаційну цінність щодо прогнозування 60-ти денної смертності у зазначеній категорії хворих на COVID-19 [153]. Вважається, що у оголених глікокаліксом ендотеліальних клітинах індуковане зсувом виробництво NO здебільшого відсутнє [156]. Зміна окремих компонентів ендотеліального матриксу не є специфічним для COVID-19, оскільки численні глікозаміноглікани та їх фрагменти були значно підвищені в крові пацієнтів не лише з COVID-19 [154, 155], а й у хворих на сепсис [157].

Таким чином, на сьогодні триває дослідження стану ендотелію при новій коронавірусній хворобі (COVID-19). Накопичення доказів щодо підтвердження ролі ендотеліальної дисфункції як одного з ключових патогенетичних механізмів прогресування COVID-19, зокрема й розвитку пневмонії з формуванням ГРДС при цій хворобі обумовлює доцільність вивчення клініко-патогенетичних ланок ендотеліальної дисфункції, особливо за умов розвитку пневмонії у хворих на COVID-19. Триває також пошук інформативних маркерів дисфункції ендотелію, які мають прогностичне значення при коронавірусній хворобі (COVID-19).



1.4 Сучасні уявлення про взаємозв'язки ангіогенезу та ендотеліальної дисфункції у хворих на COVID-19 з пневмонією та їх патогенетична роль в формуванні тромботичних ускладнень

На сьогодні вважається, що COVID-19 слід розглядати як системне захворювання. Окрім надмірної продукції прозапальних цитокінів саме через дисфункцію ендотеліальних клітин розвивається ще кілька основних патологічних явищ, а саме гіперкоагуляція, мікро- і макротромбоз. Проте однією з останніх знахідок є патологічний ангіогенез [9]. При формуванні клінічно значущих форм коронавірусної хвороби має місце надмірна експресія різних проангіогенних факторів, таких як VEGF, фактор росту фібробластів як в плазмі, так і в тканині легень хворих на COVID-19 [9]. Вважається, що саме гіпоксія та ішемія стимулюють продукцію факторів росту, що сприяють ангіогенезу, при цьому VEGF є одним із ключових ангіогенних факторів, який сприяє процесу утворення нових кровоносних судин на основі вже існуючих [158]. Доведено, що вік і стать не мають значного впливу на рівень VEGF, тоді як фактори, що призводять до гіпоксії або пошкодження ендотелію стимулюють підвищення його концентрації [159].

Слід зазначити, що надмірна продукція VEGF не є специфічною ознакою COVID-19. Інші віруси, наприклад герпесвіруси та віруси гепатитів, також призводять до підвищення експресії VEGF прямо чи опосередковано через багато механізмів, що включають циклооксигеназу 2, білок-активатор 1, IL-6 тощо [160]. При гострих респіраторних вірусних інфекціях, які викликані вірусом грипу та респіраторно-синцитіальним вірусом, рівень підвищення VEGF у біологічних зразках пацієнтів виявився інформативним маркером тяжкості захворювання [161 - 163]. Підвищення продукції VEGF при цих вірусних інфекціях була не ізольована подія, а поєднувалася із підвищенням прозапальних цитокінів та хемокінів [161 - 163]. Доведено, що при респіраторних вірусних інфекціях VEGF можуть вивільняти бронхіальні або легеневі епітеліальні клітини, а також тучні клітини [164].



Незважаючи на те, що активація VEGF-шляху не була винятковою для COVID-19, порівняння експресії VEGF при SARS-CoV-2-інфекції та інших респіраторних вірусних інфекціях іншої етіології встановило різні тенденції. Так, у дослідженні [165] при оцінці імунних змін у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19 та пандемічного грипу А(Н1N1) було виявлено вищу експресію VEGF у сироватці крові саме хворих на COVID-19. Схожі результати були отримані й іншими дослідниками [166], які продемонстрували, що у дітей, госпіталізованих з приводу COVID-19, респіраторно-синцитіальної інфекції, грипу, аденовірусної інфекції було виявлено підвищення різних цитокінів, проте лише VEGF був єдиним, що достовірно пов'язаний з COVID-19 [166].

При вивченні патогенетичних механізмів прогресування COVID-19 в ряді досліджень [9, 153, 167 - 169] звернута увага саме на роль VEGF, який є важливим регулятором ангиогенезу. Вважається, що VEGF відіграє ключову роль у регулюванні фізіологічної проникності судин під час ангиогенезу [170]. На сьогодні відомо, що сімейство VEGF складається з восьми членів: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, плацентарного фактору росту та фактору росту ендокринних залоз [9, 171].

VEGF-A або VEGF є висококонсервативним секретованим сигнальним білком, найбільш відомим своєю роллю в розвитку судин і ангиогенезі. VEGF-A найбільш відомий своєю роллю в ангиогенезі, VEGF-C і VEGF-D переважно залучені в лімфангиогенезі, а чітка біологічна роль VEGF-B ще залишається не визначеною [172]. Зараз встановлено багато неендотеліальних ролей VEGF, завдяки відкриттю того, що VEGF і його рецептори VEGFR1 і VEGFR2 експресуються в багатьох несудинних типах клітин [172].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених визначенню ролі VEGF в перебігу COVID-19, їх результати мають певні протиріччя. Так було доведено наявність підвищених рівней VEGF-A та плацентарного фактору росту у плазмі крові хворих на COVID-19, при цьому рівень підвищення мав пряму кореляцію з тяжкістю захворювання [153, 167, 168].



Так, навіть було розраховано межовий рівень плацентарного фактору росту, а саме >30 пг/мл, перевищення якого було визначено як найкращий предиктор внутрішньолікарняної смертності пацієнтів з COVID-19 [168]. За результатами досліджень [138, 173] було також встановлено, що VEGF можна вважати одним з ключових факторів, який бере участь у запаленні при COVID-19, а його різке підвищення корелювало з тяжкістю захворювання. Базуючись на розумінні ролі VEGF у розвитку ГРДС при SARS-CoV-2-інфекції під час пандемії навіть дебютувало клінічне випробування застосування моноклональних рекомбінантних антитіл, націлених на VEGF (бевацизумаб) в лікуванні тяжкого ураження легень у пацієнтів з COVID-19 [174].

Існує ще одне пояснення значного підвищення рівня VEGF-A в крові хворих на COVID-19. Припускається, що S-білок SARS-CoV-2 має здатність зв'язуватися з нейропіліном-1, який зазвичай є корецептором для VEGF-A. Тобто, оскільки S-білок здатний антагонізувати взаємодію VEGF-A з нейропіліном-1, то це може призвести до порушення фізіологічних шляхів, залучених до ангиогенезу та ноцицепції. Внаслідок зазначеного вище механізму, в крові може підвищуватися вміст вільно циркулюючих форм VEGF-A, які надалі можуть зв'язуватися з іншими рецепторами, що в свою чергу, може бути причиною дифузного мікросудинного ураження та нейропатії [175 - 178]. Надлишок VEGF-A може призвести й до ремоделювання інтерстиціальних просторів міокарду, що пояснює появу у низки хворих на COVID-19 серцевих аритмій [179].

Секреція VEGF позитивно корелювала як з тяжкістю перебігу COVID-19, так і з появою шлунково-кишкових симптомів, що на думку авторів [180] дає підставу вважати рівень VEGF одним з ключових прогностичних факторів. Дослідники встановили вищий рівень VEGF-A у тканині тонкого кишечника хворих на COVID-19, порівняно зі здоровими людьми. При цьому лише рівень VEGF-A був значно підвищеним, на відміну від VEGF-B і VEGF-C, рівні яких залишилися незмінними [180]. Проте й ці дані мають певні протиріччя в результатах інших дослідників. Так, за даними авторів [153, 167], у хворих на



COVID-19 рівень VEGF-B залишався майже не зміненим, а рівень VEGF-D був навіть нижчим, порівняно зі здоровими особами, та мав зворотну кореляцію із оцінкою поліорганності уражень. Проте інші дослідники [169], навпаки, продемонстрували, що рівень підвищення VEGF-D є найважливішим показником в оцінці тяжкості захворювання, навіть інформативнішим за D-димер, рівень IL-6 та абсолютну кількість лімфоцитів у периферичній крові.

Вивчення маркерів ангиогенезу при COVID-19 у взаємозв'язку із морфологічними змінами довело, що їх зміни були пов'язані із наявністю так званого інвагінативного ангиогенезу, що спостерігався в легеневій тканині пацієнтів з COVID-19 [11]. Особливістю інвагінального ангиогенезу є формування інвагінаційного стовпа, що являє собою циліндричну мікроструктуру, яка охоплює просвіт дрібних судин та капілярів. При цьому подовження стовпа вниз по осі кровоносної судини є механізмом для створення двох просвітів з однієї судини. Тобто виникає процес дуплікації судин, що є механізмом розширення мікросудинної мережі в ішемізованій тканині через мінімальну потребу в проліферації ендотелію [181]. Вважається, що при COVID-19 розвиток інвагінального ангиогенезу, який являє собою аномальний фенотип судин, пов'язаний саме з ендотеліальною дисфункцією [9]. Важливо, що ступінь інвагінального ангиогенезу продовжує зростати за умов потреби в тривалій госпіталізації, тобто інвагінативний ангиогенез є фундаментальним механізмом мікросудинного розширення та ремоделювання судин [9].

VEGF тісно пов'язаний з іншим проангіогенним фактором, а саме із NO, який являє собою розчинний газ, що виробляється ендотеліальними клітинами та має широку дію на організм [182]. NO є вазодилататором, регулює судинний кровотік і тиск, а також відіграє значну роль у ангиогенезі. Крім того, NO відіграє важливу роль в формуванні імунних реакцій, оскільки здатний впливати на агрегацію та адгезію тромбоцитів, активацію лейкоцитів та медіаторів запалення [182]. В ендотеліальних клітинах NO синтезується завдяки ферменту NO-синтази з використанням L-аргініну, кисню та



нікотинамидаденіндинуклеотидфосфату. Існує три ізоформи синтази NO: нейрональна синтаза NO, індукбельна синтаза NO і eNOS [182].

Експресія eNOS має чітку залежність від підвищення пулу L-аргініну, який синтезується із L-цитруліну в циклі цитрулін-NO. Особливістю циклу синтезу eNOS є наявність ферменту аргіносукцинатсинтази, який обмежує швидкість реакцій в цьому циклі та дозволяє контролювати синтез NO, що індукований саме eNOS [183]. В умовах розвитку ГРДС знижується доступність L-аргініну, що може призвести до розщеплення eNOS, що викликає окислювальне пошкодження як легеневого ендотелію, так і епітелію [6, 184]. ГРДС являє собою гостре дифузне запальне ураження легень, що призводить до підвищення проникності легневих судин. Зміни в тканині легень, які в подальшому спричиняє інфільтрація імунними клітинами, призводять до збільшення венозної домішки (втрата перфузії), збільшення мертвого простору та зниження податливості легень [185]. Відомо, що ступінь тяжкості ГРДС відображає ступінь гіпоксемії, яка спричинена невідповідністю швидкості вентиляції та перфузії, що насамперед є результатом змін легневих судин [185, 186]. У хворих із COVID-19 за наявності пневмонії комп'ютерна томографія показала вищу перфузію в областях з помутніннями та консолидацією, зниження швидкості вентиляції та перфузії [187].

Вважається, що у фізіологічних умовах у здорових людей гіпоксемія викликає вазоконстрикцію у внутрішньолегневих артеріях задля зменшення потоку ненасиченої крові через недостатньо вентильовані ділянки в легенях, перенаправляючи його до сегментів легень, у яких забезпечення киснем є кращим. І навпаки, високий кров'яний тиск у цих областях легень сприяє напрузі зсуву, що збільшує активність eNOS, відповідно забезпечуючи NO-індуковану вазодилатацію [188, 189]. Патологічні зміни при ГРДС характеризуються, навпаки, активацією вазодилатації в невентильованих частинах легень та вазоконстрикцію у вентильованих областях, що відповідно свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції [6, 190]. Дифузне запалення в легневій тканині стимулює в ендотеліальних клітинах підвищення



активності аргінази, що знижує доступність L-аргініну та, відповідно, спричиняє руйнування eNOS, сприяючи ендотеліальній дисфункції. Зазначені зміни пояснюють формування внутрішньолегового шунта до ділянок, де газообмін скомпрометований, ще більшою мірою погіршуючи невідповідність швидкості вентиляції та перфузії, призводячи до прогресування гіпоксемії [6, 191]. За результатами дослідження [192] було доведено, що смертність від COVID-19 може бути пов'язана зі зниженням продукції та біодоступності саме ендотеліального NO. Крім того, вазоконстрикція, що прогресує внаслідок зниження активності eNOS та зниження біодоступності NO, має певний внесок в формування тромботичних ускладнень [193].

Вважається, що неадекватна продукція NO внаслідок зниження eNOS є основною причиною розвитку ендотеліальної дисфункції, що може призвести до порушення цілісності судин [194]. Так, до числа факторів ризику летального результату від COVID-19 є старший вік. Одним з пояснень цієї закономірності є відоме зниження активності eNOS та ендотелій-залежної вазодилатації, що прогресує з віком. До того ж чітко залежне від віку зниження рівня біодоступності NO може сприяти підвищенню чутливості людей похилого віку до SARS-CoV-2 [194, 195]. Встановлені за результатами багатьох досліджень такі фактори ризику смертності від COVID-19 як літній вік, гіпертонія та діабет, характеризуються вже існуючою до SARS-CoV-2-інфекції у пацієнтів ендотеліальною дисфункцією, що також пояснює формування певних груп ризику [194 - 196].

NO та VEGF тісно пов'язані між собою функціонально. Так, в дослідженні [197] було доведено, що блокада NO знижує експресію VEGF, тобто VEGF-індукований ангиогенез може потребувати повного забезпечення системи NO. Докази щодо перехресної регуляції між NO та VEGF були також наведені іншими дослідниками [197], які повідомили, що VEGF активує відповідний рецептор VEGFR на мембрані ендотеліальних клітин, що сприяє виробленню NO. Було встановлено, що NO регулює продукцію VEGF аутокринно або паракринно у гладком'язових клітинах судин, макрофагах та



кератиноцитах тощо. NO сприяє утворенню VEGF завдяки механізму позитивного зворотного зв'язку. Вважається, що VEGF за рахунок стимуляції фосфорилування eNOS індукує виробництво NO [182, 198].

Проте дані сучасної наукової літератури щодо з'ясування взаємодії між NO та VEGF мають певні протиріччя, що з одного боку відображає складні взаємодії цих речовин, а з іншого боку демонструє їх можливість відігравати різні ролі в різних тканинах [182]. Так, в дослідженні [199] було продемонстровано, що VEGF здатний ініціювати ріст та проліферацію ендотеліальних та мезангіальних клітин в нирках, що призводило до накопичення позаклітинного матриксу, тобто формування фіброзу нирок. А в дослідженні [200] було доведено критичну участь VEGF і NO в індукції фіброзу в інших органах, зокрема в серці і легенях. Було продемонстровано, що VEGF і NO є ключовими профіброгенними медіаторами, які приймають участь у формуванні фіброзу легень [200].

На сьогодні порушення коагуляції та тромботичні ускладнення сприймаються як домінантні прояви ендотеліальної дисфункції при тяжкому перебігу COVID-19 [201]. Відомо, що однією з головних функцій ендотелію в стані спокою є запобігання непотрібному тромбозу, при цьому прокоагулянтні ефекти можуть бути викликані активованими ендотеліальними клітинами внаслідок інфікування їх вірусами [26]. Вже на початку пандемії COVID-19 з'явилися численні повідомлення про порушення згортання крові у пацієнтів з SARS-CoV-2-інфекцією. При цьому альвеолярні капілярні мікротромби у хворих на COVID-19 реєструвалися в 9 разів частіше, аніж у хворих на грип [11]. За даними дослідників [29] 57 % хворих на COVID-19 мали легеневі мікротромби, а у 15 % випадків розтину померлих внаслідок COVID-19 було виявлено тромбоз середніх і великих легеневих судин.

Одним з пояснень високої частоти тромботичних ускладнень при COVID-19 стало розуміння формування так званого імунотромбозу, морфологічні ознаки якого були зафіксовані у 40,8 % судин [29]. SARS-CoV-2-асоційований імунотромбоз формується внаслідок гіперкоагуляції, що



регулюється медіаторами запалення та супроводжується активацією та взаємодією тромбоцитів, нейтрофілів та позаклітинних структур, які вивільняються активованими нейтрофілами та складаються з білків і деконденсованого хроматину [30]. На сьогодні звертається увага на роль активованих нейтрофілів в формуванні імунотромбозу, оскільки з одного боку вивільнення позаклітинних структур активованими нейтрофілами відіграє певну роль у захисті організму, а з іншого боку їх вивільнення пов'язано з пошкодженням тканин, гіперкоагуляцією та тромбозом [31]. В ряді досліджень доведено, що саме позаклітинні структури, які вивільняються активованими нейтрофілами безпосередньо викликають загибель ендотеліальних клітин, активують тромбоцити, рекрутують прокоагуляційні фактори та стимулюють продукцію прозапальних цитокінів імункомпетентними клітинами [31, 202]. На сьогодні патогенетичні механізми формування імунотромбозу при COVID-19 лише вивчаються. Припускається, що SARS-CoV-2-асоційоване пошкодження ендотелію провокує утворення позаклітинних структур, які вивільняються активованими нейтрофілами. Однак розглядається й можливість зворотного механізму, а саме пошкодження ендотелію як наслідок надмірного утворення позаклітинних структур, які вивільняються активованими нейтрофілами [203, 204]. Дані, що отримані в клінічній практиці, доводять, що коагулопатія при COVID-19 спричинена пошкодженням ендотелію, сприяє тяжкості хвороби та ризику розвитку летального результату. В дослідженнях [32, 33] продемонстровано найбільш виражене підвищення маркерів активації тромбоцитів та ендотеліальних клітин у пацієнтів, які лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії. При цьому ризик летального результату асоціювався із високим рівнем фактору фон Віллебранда і розчинного тромбомодуліну [32, 33].

Відомо, що прокоагулянтні зміни виникають при багатьох інфекційних захворюваннях, однак активація гіперкоагуляції та механізми її прогресування при COVID-19 [205] відрізняються від механізмів при сепсисі [206]. Так, зміни в системі гемокоагуляції характеризуються низькою кількістю тромбоцитів,



подовженим протромбіновим часом і зниженням антитромбіну [207], тоді як у хворих на COVID-19 реєструється високі рівні фібриногену та D-димеру при майже відсутніх змінах таких показників як кількість тромбоцитів, протромбіновий час і антитромбін [205]. Дослідження, які були присвячені розумінню клінічного значення підвищення D-димеру при COVID-19, продемонстрували сильний корелятивний зв'язок між рівнем D-димеру в крові та морфологічними змінами в мікросудинах, а саме закупорка капілярів фібринозними мікротромбами максимально було виражено при аутопсії легень пацієнтів, які померли внаслідок COVID-19 [43, 208, 209]. У госпіталізованих хворих на COVID-19 були виявлені ознаки тромботичної оклюзії судин, що поєднувалося із циркуляцією коагулянту D-димеру [30, 210], який вважається інформативним індикатором коагуляційних змін [211]. В сучасній науковій літературі представлена значна кількість досліджень, в яких доведено прогностичне значення рівня активації коагуляції за показником D-димеру, який позитивно корелював із тяжкістю перебігу COVID-19 та смертністю, зокрема й внаслідок розвитку таких судинних ускладнень як тромбоемболія легеневої артерії, ішемічний інсульт, інфаркт міокарду тощо [212, 213].

Ендотеліальна дисфункція, що розвивається при COVID-19, має прокоагулянтний потенціал, що спричиняє активацію тромбоцитів, які також приймають участь в формуванні прокоагулянтних зрушень та утворенні тромбів у хворих із SARS-CoV-2-інфекцією [214, 215]. Проте на сьогодні описаний й зворотний ефект, а саме SARS-CoV-2 здатний безпосередньо активувати тромбоцити за рахунок експресії на їх мембрані ACE2 та TMPRSS2 [216].

За результатами багатоцентрового проспективного когортного дослідження було доведено, що у 42,7 % пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії з приводу ГРДС при COVID-19, було діагностовано клінічно значущі тромботичні ускладнення, незважаючи на принаймні профілактичне введення гепарину з моменту госпіталізації [205].



Слід зазначити, що розвиток тромбоемболії легеневої артерії є одним із найчастіших фатальних тромбозів при COVID-19 [205]. Існують певні патогенетичні механізми, які можуть допомогти пояснити, чому з високою частотою виникають мікротромби переважно в судинах легень у пацієнтів із системним запаленням, включаючи хворих на COVID-19. Відомо, що ендотеліальні клітини мікросудин різних органів мають тканинно-специфічні молекулярні ознаки на геномному рівні, тому відповідно мають унікальні фенотипи [217]. Ця гетерогенність ендотеліальних клітин стосується й особливостей регуляції гемостазу та тромбоутворення. Так, фактор фон Вілебранду експресується в багатьох, але не у всіх ендотеліальних клітинах судин мікроциркуляції. Особливо високою є експресія цього фактору в ендотеліальних клітинах легень та мозку, на відміну від синусоїдального ендотелію печінки, де не відбувається експресії фактору фон Вілебранду [218 - 220]. До того ж слід враховувати, що різні стимули запалення по-різному стимулюють експресію фактору фон Вілебранду в різних органах [221].

На сьогодні накопичуються докази щодо ролі ендотеліальної дисфункції у формуванні фіброзу легень при COVID-19. Зокрема в дослідженнях [222, 223] доведено, що SARS-CoV-2-інфекція спричиняє формування ендотеліально-мезенхімального переходу, який визначається як втрата ендотеліальних маркерів (CD31, судинного ендотеліального кардигену та інших) і збільшення маркерів мезенхімальних клітин (α -актину гладких м'язів, віментину та інших), та вважається головним механізмом формування COVID-19-індукованого фіброзу легень [222, 223].

Таким чином, на сьогодні розуміння патогенетичних ланок ураження ендотелію при COVID-19 із формуванням ендотеліальної дисфункції повинно включати розуміння як безпосередньої прямої дії SARS-CoV-2, так й імунозалежних механізмів. Дані сучасної наукової літератури накопичують все більше доказів щодо багатогранності патогенетичних механізмів формування ендотеліальної дисфункції, включаючи зниження біодоступності NO, окислювальний стрес, пошкодження ендотелію, потоншення глікокаліксу,



гіперпроникність, запалення, ендотеліально-мезенхімальний перехід, гіперкоагуляцію тощо. Зазначене вище потребує з'ясування клініко-прогностичної значущості різних параметрів ендотеліальної дисфункції в перебігу COVID-19 у хворих з пневмонією.

Резюме

Під час пандемії COVID-19 було з'ясовано, що дихальна система є основною мішенню інфекції для збудника нової коронавірусної хвороби за рахунок тропності SARS-CoV-2 до рецепторів ACE2, які експресують альвеоцити II типу у нижніх дихальних шляхах. При інфікуванні альвеоцитів II типу SARS-CoV-2 запускаються складні імунні механізми, які у частини хворих спричиняють гіперзапальну імунну відповідь, що супроводжується міграцією активованих імунокомпетентних клітин в тканину легень, які в свою чергу, продукують надмірну кількість прозапальних цитокінів, призводячи до розвитку «цитокіновому шторму». Проте при тяжкому перебігу COVID-19 з пневмонією мішенню для SARS-CoV-2 є не лише альвеоцити II типу, а у ендотеліальні клітини, тому судинні розлади та формування поліорганних уражень у цих пацієнтів вважаються ключовою проблемою. Особливе значення це має для пацієнтів із коморбідними станами. Починаючи з першої хвили пандемії COVID-19 в багатьох дослідженнях розпочалося обговорення факторів ризику, що передбачають тяжкість перебігу цієї інфекції та несприятливі наслідки. Отже, суперечливі результати досліджень щодо прогностичної ролі окремих коморбідних станів в прогнозуванні несприятливого результату COVID-19 спонукали до з'ясування інформативності різних індексів коморбідності в оцінці насамперед летальності від нової коронавірусної хвороби.

На сьогодні триває з'ясування патогенетичних ланок нової коронавірусної хвороби (COVID-19), при цьому все більше накопичується даних щодо клініко-патогенетичної ролі оксидативного стресу в прогресуванні COVID-19. Вважається, що розвиток пневмонії та формування ГРДС в умовах



«цитокінового шторму» спричиняє тяжку гіпоксію, що призводить до підвищення рівня активних форм кисню та, відповідно, є причиною розвитку оксидативного стресу. Розвиток нітрозативного стресу, що є одним з компонентів оксидативного стресу, тісно пов'язаний із розвитком ендотеліальної дисфункції. Тому актуальним на сьогодні є вивчення патогенетичних ланок нітрозативного стресу, оскільки нітротирозин вважається одним з головних маркерів пошкодження клітин в умовах оксидативного стресу, при COVID-19 та з'ясування його прогностичної значущості.

З'являється все більше доказів щодо підтвердження ролі ендотеліальної дисфункції як одного з ключових патогенетичних механізмів прогресування COVID-19, зокрема й розвитку ГРДС при цій хворобі. На сьогодні, в умовах циркуляції SARS-CoV-2, з урахуванням його тропізму до клітин ендотелію судин, виникла особлива необхідність з'ясування патогенетичних механізмів розвитку дисфункції ендотелію та клінічної значущості цих змін, особливо у пацієнтів із розвитком пневмонії при COVID-19. Триває вивчення патогенетичних механізмів ураження ендотеліоцитів як за рахунок безпосередньої дії вірусу, так і за рахунок імунних реакцій. Накопичення доказів щодо підтвердження ролі ендотеліальної дисфункції як одного з ключових патогенетичних механізмів прогресування COVID-19, зокрема й розвитку пневмонії з формуванням ГРДС при цій хворобі, обумовлює доцільність вивчення клініко-патогенетичних ланок ендотеліальної дисфункції, особливо за умов розвитку пневмонії у хворих на COVID-19. Отже триває пошук інформативних маркерів дисфункції ендотелію, які мають прогностичне значення при коронавірусній хворобі (COVID-19).



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

Дослідження було проведено на базі Комунального неприбуткового підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (КНП «ОІКЛ» ЗОР) з вересня 2020 року по грудень 2021 року. В дослідження було включено 123 хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією віком від 29 до 88 років, які проходили лікування в стаціонарі. Жінок було 66, чоловіків – 57. При наданні медичної допомоги користувалися Стандартом медичної допомоги, а саме Наказом МОЗ України від 28.03.2020 року №722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» та Наказом МОЗ України від 02.04.2020 року №762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». У всіх пацієнтів діагноз коронавірусної хвороби (COVID-19) було підтверджено виділенням RNA-SARS-CoV-2 в носоглотковому слизу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), яке було проведено в вірусологічному відділі Державної установи «Запорізький обласний лабораторний центр» (завідувач відділом - Зеленухіна О.В.). Пневмонію у всіх пацієнтів верифіковано за результатами методів візуалізації (рентгенографія або комп'ютерна томографія органів грудної клітки).

Дослідження проспективне, відкрите. Всі хворі на коронавірусну хворобу (COVID-19) включені в дослідження за випадковою ознакою та за наявності інформованої письмової згоди.

Критерії включення хворих на COVID-19 з пневмонією в дослідження:

- наявність ПЛР-підтвердження COVID-19.
- вік від 18 до 89 років.



➤ наявність у хворих на COVID-19 пневмонії, підтвердженої методами візуалізації.

➤ наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідження.

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 підтвердження пневмонії за даними методів візуалізації.

➤ наявність тяжких соматичних захворювань у стадії декомпенсації.

➤ наявність у хворих на COVID-19 інфікування вірусом імунодефіциту людини.

➤ відсутність письмової інформованої згоди на участь у дослідження.

Серед пацієнтів, включених в дослідження, переважали хворі похилого та середнього віку. Кожен другий пацієнт був похилого віку (55,3 %), а кожен четвертий хворий був середнього віку (25,2 %). Хворих старечого віку було 13,0 %, а пацієнтів молодого віку лише 6,5 %. Розподіл чоловіків та жінок не відрізнявся у всіх вікових групах (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на COVID-19 із пневмонією за віком та статтю

Показник, одиниці виміру	Хворі на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією			
	молодого віку	середнього віку	похилого віку	старечого віку
	25-44 років	45-59 років	60-74 років	74-89 років
Всі хворі (n=123), абс (%)	8 (6,5)	31 (25,2)	68 (55,3)	16 (13,0)
Чоловіки (n=57), абс (%)	4 (7,0)	16 (28,1)	29 (50,9)	8 (14,0)
Жінки (n=66), абс (%)	3 (4,5)	15 (22,7)	39 (59,1)	9 (13,7)



В умовах стаціонарного лікування в КНП «ОІКЛ» ЗОР всім хворим на COVID-19 з пневмонією, що включені в дослідження, проводилися комплексні лабораторні дослідження в динаміці, а саме: загальний аналіз крові та сечі; визначалися біохімічні параметри крові: загальний білірубін, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), визначалися показники тимолової проби, сечовини, креатиніну, загального білку, глюкози крові, коагулограми (протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване співвідношення, фібриноген), визначали рівень D-димеру, прокальцитоніну та С-реактивного протеїну. За наявності змін в функціональних показниках печінкових проб у хворих на COVID-19 з пневмонією обов'язково досліджувалися скринінгові маркери вірусних гепатитів методом імуноферментного аналізу (HBsAg, anti-HCV, IgM anti-NAV) в лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР.

Всі хворі на COVID-19 з пневмонією були обстежені на антитіла до вірусу імунодефіциту людини та було отримано негативний результат. Дослідження імунохроматографічним методом проведено в КНП «ОІКЛ» ЗОР, а імуноферментним методом в вірусологічному відділі Державної установи «Запорізький обласний лабораторний центр».

За період стаціонарного лікування в КНП «ОІКЛ» ЗОР хворі на COVID-19 з пневмонією були проконсультовані також лікарями кардіологом та неврологом, за необхідності також й ендокринологом.

За наявності показань пацієнтам з COVID-19 проводилось бактеріологічне дослідження мокротиння, крові, сечі на наявність бактерійної флори в бактеріологічній лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР.

Дані щодо коморбідної патології у пацієнтів було отримано згідно заключень суміжних спеціалістів під час лікування в КНП «ОІКЛ» ЗОР, а також на підставі аналізу медичної документації, наданої пацієнтами, зокрема піддавалися аналізу виписки зі стаціонарів іншого профілю, амбулаторні картки, ксерокопії яких наявні в картках стаціонарних хворих. Спектр



4654255757218160

коморбідних станів у хворих на COVID-19 з пневмонією представлений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Спектр коморбідних станів у хворих на COVID-19 з пневмонією, абс (%)

Показник, одиниці виміру	Хворі (n=123)
Серцево-судинна патологія:	78 (63,4)
➤ ішемічна хвороба серця	64 (52,0)
➤ постійна форма фебриляції передсердь	16 (13,0)
➤ гіпертонічна хвороба II-III стадій	72 (58,5)
➤ постінфарктний кардіосклероз	8 (6,5)
➤ ішемічний інсульт в анамнезі	8 (6,5)
Хронічні захворювання легень:	9 (7,3)
➤ хронічне обструктивне захворювання легень	5 (4,1)
➤ бронхіальна астма	3 (2,4)
➤ саркоїдоз легень	1 (0,8)
➤ порушення легеневого кровообігу «легеневе серце»	1 (0,8)
Дисциркуляторна енцефалопатія	29 (23,6)
Ендокринні захворювання:	32 (26,0)
➤ діабет	26 (21,1)
➤ аутоімунний тиреоїдит	6 (4,9)
Хронічна хвороба нирок II-III стадій	7 (5,7)
Ожиріння	35 (28,5)
Захворювання шлунково-кишкового тракту:	10 (8,1)
➤ виразкова хвороба без кровотеч	2 (1,6)
➤ захворювання печінки	8 (6,5)
Онкопатологія в стадії ремісії	2 (1,6)
Ревматоїдний артрит	6 (4,9)
Облітеруючий ендартеріт	1 (0,8)
Гемофілія	1 (0,8)



Для інтегральної оцінки впливу коморбідної патології на ризик розвитку летального результату у хворих на COVID-19 з пневмонією був застосований індекс коморбідності Еліксхаузера (ECI). При розрахунку ECI приймаються до уваги 30 коморбідних станів, кожному з яких присвоєні певні бали задля створення зваженого індексу, що підсумовує загальний тягар захворювань на ризик летального результату [59].

Залежно від перебігу та наслідку COVID-19 у хворих з пневмонією пацієнти були розділені на групи:

- 32 хворих з середньотяжким перебігом без кисневої залежності;
- 45 хворих з тяжким перебігом із кисневою залежністю, що одужали;
- 46 хворих з критичним перебігом та летальним результатом.

При аналізі отриманих клініко-лабораторних даних також враховували розподіл пацієнтів за появою кисневої залежності та за наслідком хвороби.

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

2.2 Спеціальні методи дослідження

Спеціальні методи дослідження включали визначення в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією та здорових осіб контрольної групи методом імуноферментного аналізу вмісту нітротирозину (Hycult Biotech, Нідерланди), eNOS (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China), VEGF (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd., JAPAN) згідно з інструкціями виробників. Імуноферментні дослідження проводили на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (керівник – доктор фармацевтичних наук, професор Щербина Р.О.).



Задля можливості порівняння результатів спеціальних імуноферментних методів дослідження нами було сформовано контрольну групу, до якої було залучено 20 здорових осіб: 11 (55,0 %) жінок та 9 (45,0 %) чоловіків. Вік здорових осіб коливався від 30 до 76 років. Критерії включення здорових осіб до контрольної групи були такі: відсутність хронічної патології в стадії загострення або в стані декомпенсації, відсутність ознак гострих захворювань, зокрема гострих респіраторних захворювань, відсутність інфікування вірусом імунодефіциту людини та наявність письмової інформованої згоди.

2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень

Статистична обробка отриманих даних, що отримані в ході дослідження, проведена нами в програмі Statistica 13 для Windows (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). В роботі для обробки отриманих даних використовували методи непараметричної статистики із представленням кількісних показників у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху [IQR: Q₂₅-Q₇₅], оскільки було відхилення від нормального закону розподілу. Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними характеристиками в незалежних вибірках використовувався U критерій Мана-Уїтні, а в залежних вибірках – критерій Вілкоксона. Для оцінки достовірності відмінностей між якісними характеристиками застосовували критерій χ^2 . Для встановлення взаємозв'язків між кількісними ознаками застосовували кореляцію Спірмена. Для встановлення взаємозв'язків між кількісними та ранговими ознаками застосовували метод рангової кореляції гамма. Для встановлення діагностичної значущості певних досліджуваних параметрів у на COVID-19 з пневмонією було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. Проведено дискримінантний аналіз із створенням математичної моделі. Достовірно значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.



РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ (COVID-19) З ПНЕВМОНІЄЮ, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ

3.1 Демографічні дані та коморбідні стани у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від перебігу хвороби

В цьому підрозділі роботи ми проаналізували демографічні дані, спектр та частоту певної коморбідної патології у хворих на коронавірусно хворобу (COVID-19) з пневмонією із урахуванням перебігу хвороби, а саме наявності кисневої залежності та летального результату. Слід зазначити, що не було встановлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$) гендерних ознак серед хворих із різним перебігом COVID-19 з пневмонією. Так, серед хворих без кисневої залежності було 16 (50,0 %) чоловіків та 16 (50,0 %) жінок; серед пацієнтів з кисневою залежністю, які одужали відповідно 21 (43,7 %) та 24 (53,3 %); а серед померлих хворих відповідно 20 (43,5 %) та 26 (56,5 %). При порівнянні статі хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби також не було встановлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Так, серед хворих, які одужали 48,1 % (37 із 77) були чоловіки, а серед померлих хворих чоловіки склали 43,5 % (20 із 46), відповідно жінки склали 51,9 % (40 із 77) та 56,5 % (26 із 46).

Проведений аналіз віку пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19) з пневмонією в залежності від перебігу хвороби показав, що медіана віку хворих з летальним результатом хвороби вище ($p = 0,001$), ніж пацієнтів без кисневої залежності. Слід зазначити, що більш тяжкий перебіг COVID-19 з пневмонією асоціювався зі збільшенням частки хворих старечого віку та зменшенням частки пацієнтів молодого віку. Так, серед хворих із кисневою залежністю, які померли, пацієнтів старечого віку було в 3,6 рази більше



($\chi^2=7,16$, $p=0,007$), ніж серед хворих без кисневої залежності (11,1 % проти 3,1% відповідно). А серед хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності в 7 рази частіше ($\chi^2=4,68$, $p=0,03$) реєструвалися пацієнти молодого віку, ніж серед хворих із наявністю кисневої залежності, які одужали (15,6 % проти 2,2 % відповідно) (табл. 3.1).

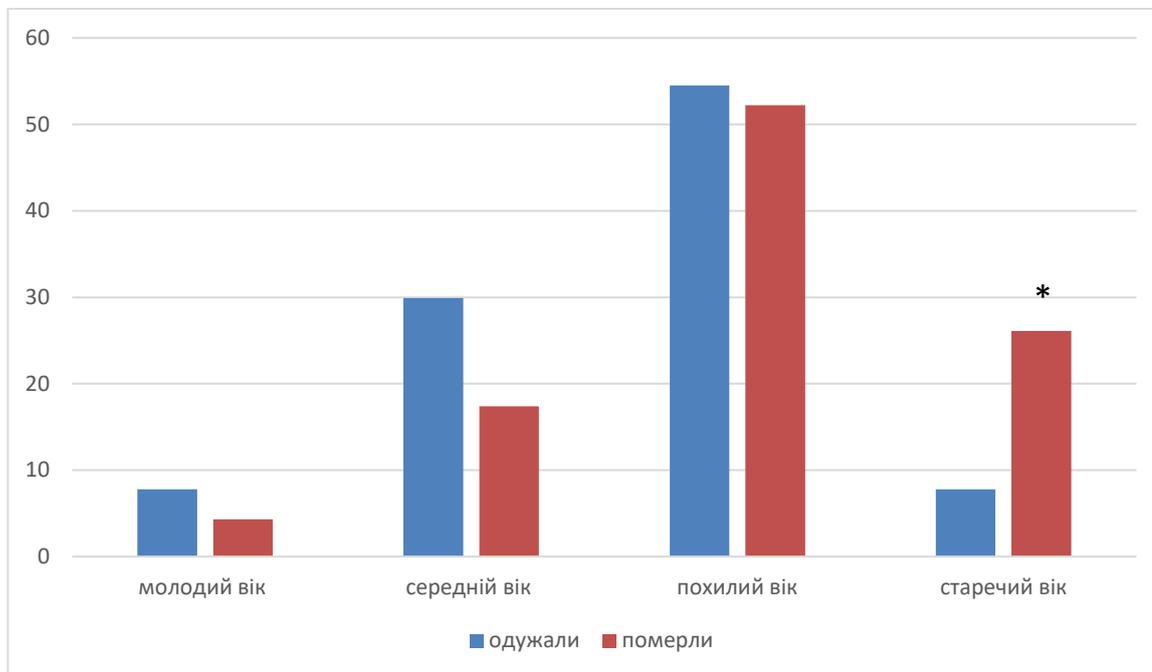
Таблиця 3.1 – Порівняння віку хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від перебігу хвороби

Показник, одиниця виміру	Хворі на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності (n=32)	Хворі на COVID-19 з пневмонією з кисневою залежністю	
		одужали (n=45)	померли (n=46)
Вік, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], роки	62,0 [55,5; 65,5]	65,0 [56,0; 71,0]	69,0 [61,0; 77,0] ¹
Молодий вік (25-44 років), абс (%)	5 (15,6)	1 (2,2) ¹	2 (4,3)
Середній вік (45-59 років), абс (%)	7 (21,9)	16 (35,6)	8 (17,4) ²
Похилий вік (60-74 роки), абс (%)	19 (59,4)	23 (51,1)	24 (52,2)
Старечій вік (75-89 років), абс (%)	1 (3,1)	5 (11,1)	12 (26,1) ¹

Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із хворими без кисневої залежності ($p<0,05$); 2 – порівняно із хворими з кисневою залежністю, що одужали ($p<0,05$).

Порівняння віку хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби встановило, що медіана віку пацієнтів з летальним результатом хвороби виявилася вище ($p=0,003$), ніж пацієнтів, що одужали, та склала відповідно 69,0 [61,0; 77,0] років проти 63,0 [56,0; 69,0] років.

При цьому звертала на себе увагу в 3,3 рази вища частка пацієнтів старечого віку серед померлих хворих ($\chi^2=7,72$, $p=0,005$), при порівнянні із пацієнтами, які одужали (26,1 % проти 7,8 % відповідно (рис. 3.1).



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

Рисунок 3.1 – Порівняння віку хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби.

З урахуванням встановленої вище закономірності щодо віку хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією із різним перебігом та відповідно різними наслідками хвороби, задля з'ясування прогностичної значущості віку хворих в оцінці ризику летального результату нами було проведено ROC-аналіз. За результатами ROC-аналізу було встановлено, що вік >66 років ($AUC=0,661$, $p=0,002$) у хворих на COVID-19 з пневмонією асоціювався із ризиком летального результату хвороби (чутливість – 63,04 %, специфічність – 66,23 %) (рис. 3.2).

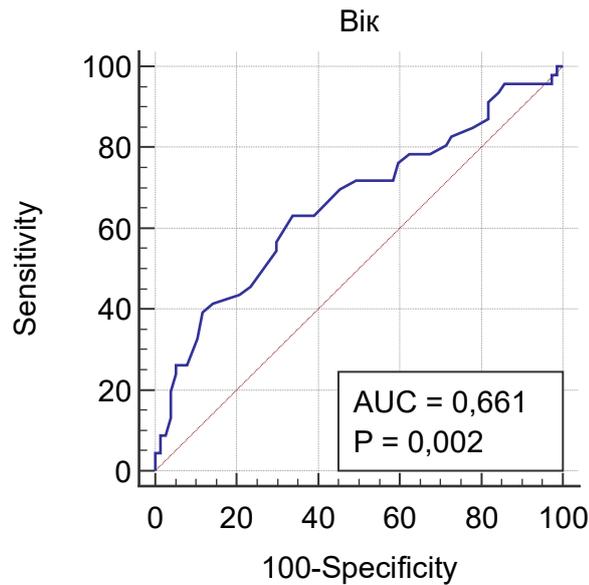


Рисунок 3.2 – ROC-аналіз щодо визначення прогностичної значущості віку хворих на COVID-19 з пневмонією в оцінці ймовірності летального результату

За результатами проведеного аналізу частоти наявності та поєднання коморбідних станів було встановлено, що тяжкість перебігу COVID-19 з пневмонією та наслідок мали чітку залежність від наявності коморбідної патології та поєднання кількості коморбідних станів. Так, відсутність коморбідної патології у хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності була майже втричі частіше, ніж у хворих з наявністю кисневої залежності та подальшим одужанням ($\chi^2=4,84$, $p=0,03$) та в 7 разів частіше, ніж у хворих з кисневою залежністю та подальшим летальним результатом хвороби ($\chi^2=4,87$, $p=0,03$). Натомість частота поєднання двох та більше коморбідних станів серед хворих, що померли внаслідок COVID-19, виявилася статистично значуще найвищою та перевищувала аналогічний показник серед кисневозалежних пацієнтів, що одужали, в 1,3 рази ($\chi^2=5,64$, $p=0,02$) та в 2 рази порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності ($\chi^2=18,68$, $p=0,00001$) (табл. 3.2).

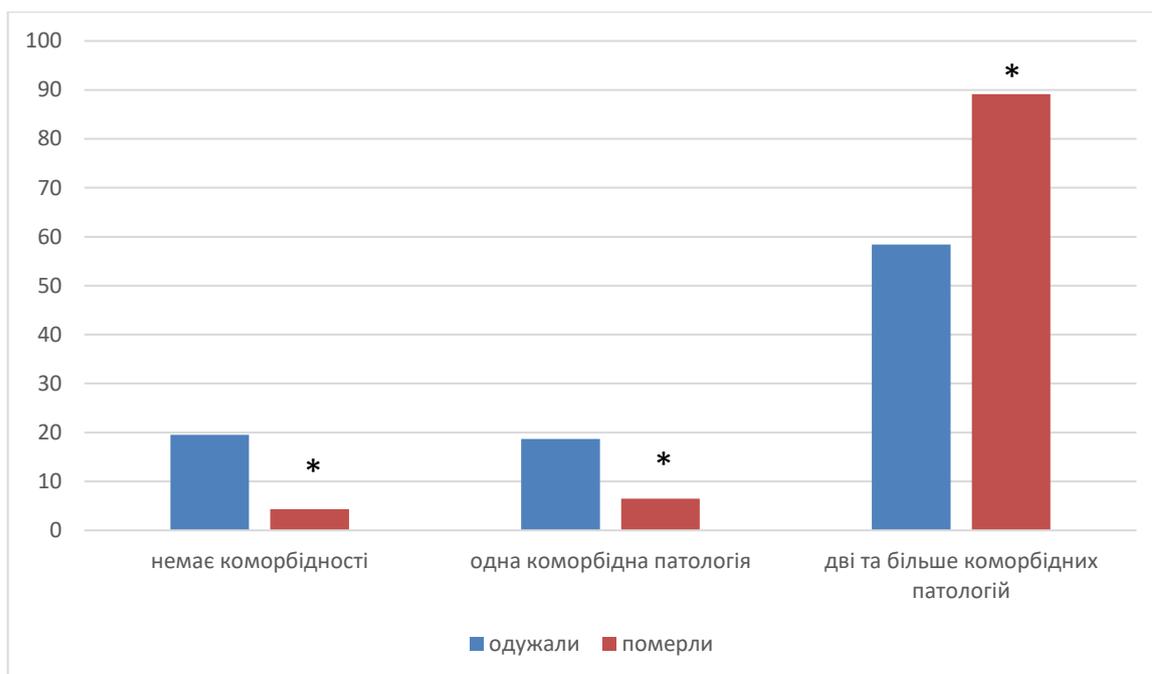


Таблиця 3.2 – Частота поєднання коморбідних станів у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від перебігу хвороби

Показник, одиниця виміру	Хворі на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності (n=32)	Хворі на COVID-19 з пневмонією з кисневою залежністю	
		одужали (n=45)	померли (n=46)
Немає супутньої патології, абс (%)	10 (31,1)	5 (11,1) ¹	2 (4,3) ¹
Одна супутня патологія, абс (%)	8 (25,0)	9 (20,0)	3 (6,5) ¹
Два та більше коморбідних стани, абс (%)	14 (43,8)	31 (68,9) ¹	41 (89,1) ^{1,2}

Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із хворими без кисневої залежності ($p < 0,05$); 2 – порівняно із хворими з кисневою залежністю, що одужали ($p < 0,05$).

Аналіз частоти наявності та поєднання коморбідної патології у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наслідку хвороби було встановлено, що наявність двох та більше коморбідних станів асоціювалося із несприятливим наслідком хвороби. Наявність двох та більше коморбідних станів була зафіксована серед померлих хворих в 1,5 рази частіше ($\chi^2=12,89$, $p=0,0003$), ніж серед хворих, що одужали, та склала відповідно 89,1 % (41 із 46) проти 58,4 % (45 із 77). Навпаки, відсутність коморбідних станів серед хворих, що померли зафіксовано в 4,5 рази рідше ($\chi^2=5,54$, $p=0,02$), ніж серед хворих, що одужали, та склала відповідно 4,3 % (2 із 46) проти 19,5 % (15 із 77) (рис. 3.3).



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

Рисунок 3.3 – Порівняння частоти наявності коморбідних станів у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наслідку хвороби.

При аналізі спектру хронічної супутньої патології у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією було встановлено широкий спектр коморбідної патології. При цьому найчастіше реєструвалася хронічна серцево-судинна патологія (63,4 %) із превалюванням гіпертонічної хвороби (58,5 %) та ішемічної хвороби серця (52,0 %). Слід відзначити, що серед пацієнтів, що померли внаслідок COVID-19 частіше, ніж у хворих, що одужали, реєструвалася ішемічна хвороба серця (73,9 % проти 38,9 %, $\chi^2=14,10$, $p=0,0002$) та наявність серцевої аритмії у вигляді постійної форми фебриляції передсердь (26,1 % проти 5,2 %, $\chi^2=11,11$, $p=0,001$). Майже у кожного третього пацієнта із COVID-19 з пневмонією мало місце ожиріння (28,5 %), при цьому частота цього коморбідного стану була статистично значуще вище у хворих, що померли, порівняно із групою хворих, які одужали (39,1 % проти 22,1 %, $\chi^2=4,11$, $p=0,04$). У кожного четвертого пацієнта із COVID-19 з пневмонією реєструвалася ендокринна патологія (26,0 %), причому серед пацієнтів, у яких відбувся летальний результат хвороби частіше



мали місце коморбідні ендокринні захворювання (41,3 % проти 16,9 %, $\chi^2=8,92$, $p=0,003$), насамперед діабет (34,8 % проти 13,5 %, $\chi^2=8,21$, $p=0,004$). Майже у кожного четвертого пацієнта мала місце коморбідна дисциркуляторна енцефалопатія (23,6 %), яка також частіше була наявна у хворих з подальшим летальним результатом хвороби (41,3 % проти 13,0 %, $\chi^2=12,82$, $p=0,0003$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Спектр коморбідних станів у хворих на COVID-19 з пневмонією та порівняння їх частоти залежно від наслідку хвороби, абс (%)

Показник, одиниці виміру	Хворі на COVID-19 з пневмонією (n=123)	Хворі на COVID-19 з пневмонією	
		одужали (n=77)	померли (n=46)
1	2	3	4
Серцево-судинна патологія:	78 (63,4)	44 (57,1)	34 (73,9)
➤ ішемічна хвороба серця	64 (52,0)	30 (38,9)	34 (73,9) *
➤ постійна форма фебриляції передсердь	16 (13,0)	4 (5,2)	12 (26,1) *
➤ гіпертонічна хвороба II-III стадій	72 (58,5)	44 (57,1)	28 (60,9)
➤ постінфарктний кардіосклероз	8 (6,5)	3 (3,9)	5 (10,9)
➤ ішемічний інсульт в анамнезі	8 (6,5)	4 (5,2)	4 (8,7)
Хронічні захворювання легень:	9 (7,3)	4 (5,2)	5 (10,9)
➤ хронічне обструктивне захворювання легень	5 (4,1)	2 (2,6)	3 (6,5)
➤ бронхіальна астма	3 (2,4)	2 (2,6)	1 (2,2)
➤ саркоїдоз легень	1 (0,8)	-	1 (2,2)
➤ порушення легеневого кровообігу «легеневе серце»	1 (0,8)	-	1 (2,2)



Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
Дисциркуляторна енцефалопатія	29 (23,6)	10 (13,0)	19 (41,3) *
Ендокринні захворювання:	32 (26,0)	13 (16,9)	19 (41,3) *
➤ діабет	26 (21,1)	10 (13,0)	16 (34,8) *
➤ аутоімунний тиреоїдит	6 (4,9)	3 (3,9)	3 (6,5)
Хронічна хвороба нирок II-III стадій	7 (5,7)	3 (3,9)	4 (8,7)
Ожиріння	35 (28,5)	17 (22,1)	18 (39,1) *
Захворювання шлунково- кишкового тракту:	10 (8,1)	8 (10,4)	2 (4,3)
➤ виразкова хвороба без кровотеч	2 (1,6)	2 (2,6)	-
➤ захворювання печінки	8 (6,5)	6 (7,8)	2 (4,3)
Онкопатологія в стадії ремісії	2 (1,6)	1 (1,3)	1 (2,2)
Ревматоїдний артрит	6 (4,9)	2 (2,6)	4 (8,7)
Облітеруючий ендартеріїт	1 (0,8)	-	1 (2,2)
Гемофілія	1 (0,8)	-	1 (2,2)

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією, що одужали ($p < 0,01$).

Таким чином, у хворих на COVID-19 з пневмонією більш тяжкий перебіг хвороби асоціювався зі збільшенням частки хворих старечого віку та зменшенням частки пацієнтів молодого віку, а також з наявністю та поєднанням коморбідної патології. Серед померлих хворих пацієнтів старечого віку було в 3,6 рази більше (11,1 % проти 3,1 %, $p = 0,007$), ніж серед хворих без кисневої залежності. А серед хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності в 7 рази частіше (15,6 % проти 2,2 %, $p = 0,03$) реєструвалися пацієнти молодого віку, ніж серед хворих із наявністю кисневої



залежності, які одужали. Серед померлих хворих внаслідок COVID-19 з пневмонією в 3,3 рази вища частка пацієнтів старечого віку (26,1 % проти 7,8 %, $p=0,005$), порівняно із пацієнтами, які одужали. У хворих на COVID-19 з пневмонією вік >66 років ($AUC=0,661$, $p=0,002$) асоціюється із ризиком летального результату хвороби. Наявність двох та більше коморбідних станів була зафіксована серед померлих хворих в 1,5 рази частіше (89,1 % проти 58,4 %, $p=0,0003$), ніж серед хворих, що одужали. Коморбідні стани у хворих на COVID-19 з пневмонією найчастіше були представлені хронічною серцево-судинною патологією (63,4 %), ожирінням (28,5 %), ендокринною патологією (26,0 %) та дисциркуляторною енцефалопатією (23,6 %). Серед пацієнтів з летальним результатом хвороби частіше, ніж у хворих, що одужали, реєструється ішемічна хвороба серця ($p=0,0002$) із наявністю серцевої аритмії ($p=0,001$), ожиріння ($p=0,04$), ендокринні захворювання ($p=0,003$), насамперед діабет ($p=0,004$) та дисциркуляторна енцефалопатія ($p=0,0003$).

3.2 Прогнозування ризику летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією із урахуванням індексу коморбідності Еліксхаузера

В подальшій частині нашої роботи ми провели аналіз частоти виявлення коморбідних станів, які враховує ЕСІ, у хворих на COVID-19 з пневмонією та порівняння частоти їх виявлення залежно від летального результату хвороби. Було встановлено, що збільшення частоти поєднання двох та більше коморбідних стани з ЕСІ асоціювалося з появою кисневої залежності та несприятливим результатом COVID-19 у хворих з пневмонією. Так, частота поєднання двох та більше коморбідних станів з ЕСІ у пацієнтів з летальним результатом виявилася в 1,4 рази вище ($\chi^2=18,64$, $p=0,00001$), ніж у хворих із кисневою залежністю, які в подальшому одужали, та в 2,3 рази вище ($\chi^2=14,09$, $p=0,0002$), ніж серед хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності. Натомість відсутність коморбідної патології у хворих з летальним



результатом було відзначено в 5,8 рази рідше ($\chi^2=11,66$, $p=0,001$), ніж серед хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Частота поєднання коморбідних станів, які враховані при розрахунку ECI, у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від перебігу хвороби

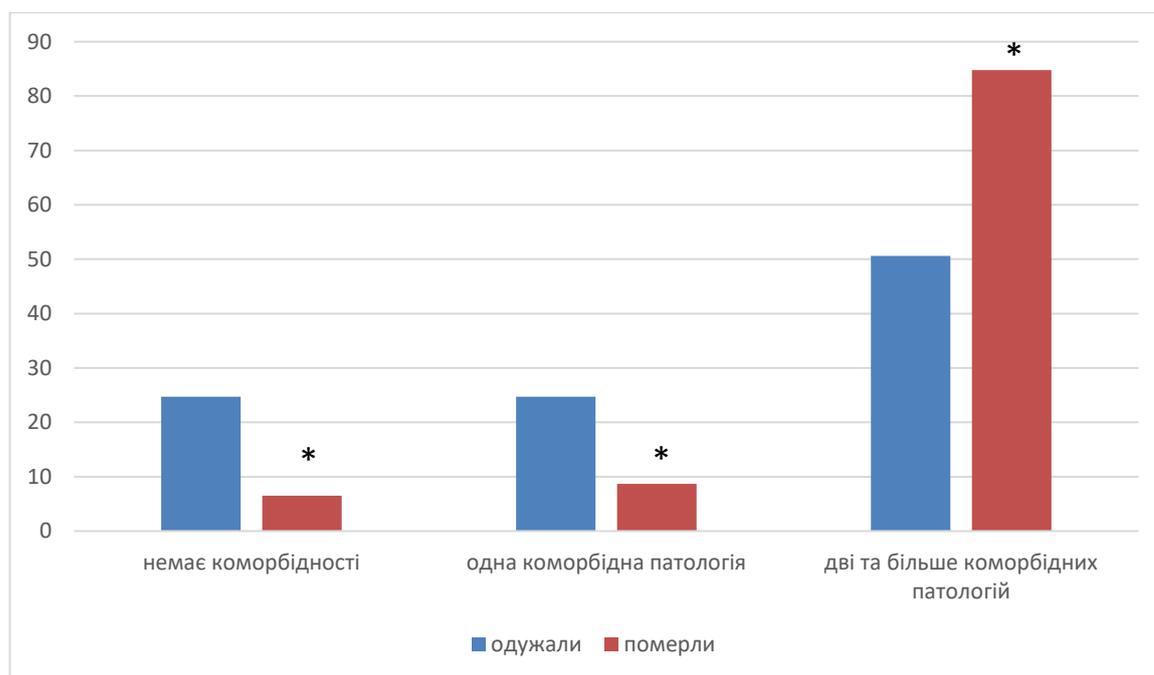
Показник, одиниця виміру	Хворі на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності (n=32)	Хворі на COVID-19 з пневмонією з кисневою залежністю	
		одужали (n=45)	померли (n=46)
Немає супутньої патології, абс (%)	12 (37,5)	7 (15,6) ¹	3 (6,5) ¹
Одна супутня патологія, абс (%)	8 (25,0)	11 (24,4)	4 (8,7) ^{1,2}
Два та більше коморбідних стани, абс (%)	12 (37,5)	27 (60,0)	39 (84,8) ^{1,2}

Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із хворими без кисневої залежності ($p<0,05$); 2 – порівняно із хворими з кисневою залежністю, що одужали ($p<0,05$).

Проведений аналіз частоти наявності та поєднання коморбідної патології, яка врахована при розрахунку ECI, у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наслідку хвороби було встановлено, що наявність двох та більше коморбідних станів з ECI асоціювалося із несприятливим наслідком хвороби. Наявність двох та більше коморбідних станів, які враховані при розрахунку ECI, було зафіксовано серед померлих хворих в 1,7 рази частіше ($\chi^2=14,06$, $p=0,0007$), ніж серед хворих, що одужали, та склала відповідно 84,8 % (29 із 46) проти 50,6 % (39 із 77). Навпаки, відсутність коморбідних станів серед хворих, що померли зафіксовано в 3,8 рази рідше



($\chi^2=6,46$, $p=0,03$), ніж серед хворих на COVID-19 з пневмонією, що одужали, та склала відповідно 6,5 % (3 із 46) проти 24,7 % (19 із 77) (рис. 3.4).



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

Рисунок 3.4 – Порівняння частоти коморбідних станів, які враховані при розрахунку ЕСІ, у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наслідку хвороби.

Найчастіше у хворих на COVID-19 з пневмонією виявлялися наступні коморбідні стани, що є компонентами ЕСІ: гіпертензія (58,5 %) застійна серцева недостатність (33,3 %), ожиріння (28,5), нейродегенеративні розлади (23,6 %), а також діабет як без хронічних ускладнень (13,8 %), так і з наявністю хронічних ускладнень (7,7 %). Порівняння частоти наявності хронічних коморбідних станів у хворих на COVID-19 з пневмонією із різними наслідками хвороби показав, що у хворих, які померли внаслідок COVID-19, частіше, ніж у пацієнтів, що одужали, мала місце коморбідна застійна серцева недостатність ($\chi^2=6,95$, $p=0,008$), серцеві аритмії ($\chi^2=11,11$, $p=0,001$), нейродегенеративні розлади ($\chi^2=12,82$, $p=0,0003$), наявність діабету ($\chi^2=8,21$,



$p=0,004$), зокрема діабету без хронічних ускладнень ($\chi^2=6,28$, $p=0,01$) та ожиріння ($\chi^2=4,11$, $p=0,04$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Порівняння частоти коморбідних станів, які враховані при підрахунку ЕСІ, у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби

Показник, одиниці виміру	Хворі на COVID-19 з пневмонією (n=123)	Хворі на COVID-19 з пневмонією	
		одужали (n=77)	померли (n=46)
1	2	3	4
Застійна серцева недостатність, абс (%)	41 (33,3)	19 (24,7)	22 (47,8) *
Серцеві аритмії, абс (%)	16 (13,0)	4 (5,2)	12 (26,1) *
Порушення легеневого кровообігу, абс (%)	1 (0,8)	-	1 (2,2)
Розлади периферичних судин, абс (%)	1 (0,8)	-	1 (2,2)
Гіпертензія, абс (%)	72 (58,5)	44 (57,1)	28 (60,9)
Нейродегенеративні розлади, абс (%)	29 (23,6)	10 (13,0)	19 (41,3) *
Хронічні захворювання легень, абс (%)	9 (7,3)	4 (5,2)	5 (10,9)
Немає діабету, абс (%)	97 (78,9)	67 (87,0)	30 (65,2) *
Діабет без хронічних ускладнень, абс (%)	17 (13,8)	6 (7,8)	11 (23,9) *
Діабет з хронічними ускладненнями, абс (%)	9 (7,3)	4 (5,2)	5 (10,9)
Гіпотиреоз, абс (%)	6 (4,9)	3 (3,9)	3 (6,5)



4654255757218160

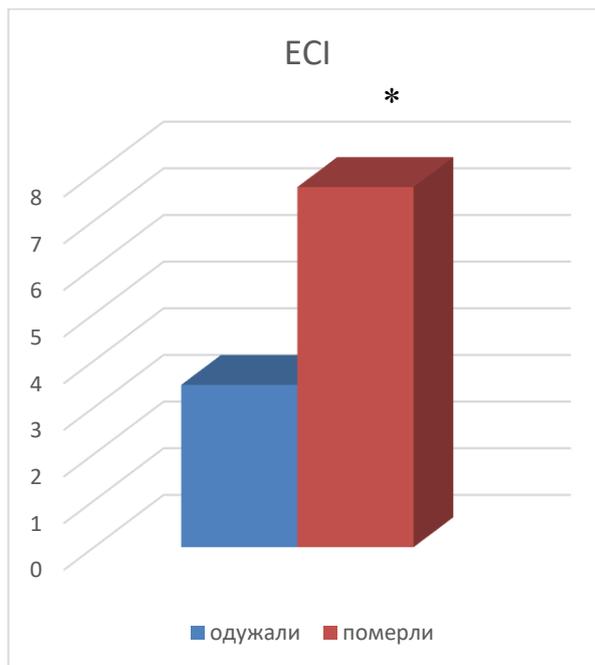
Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Ниркова недостатність, абс (%)	7 (5,7)	3 (3,9)	4 (8,7)
Захворювання печінки, абс (%)	8 (6,5)	6 (7,8)	2 (4,3)
Виразкова хвороба без кровотеч, абс (%)	2 (1,6)	2 (2,6)	-
Солідна пухлина без метастазів, абс (%)	2 (1,6)	1 (1,3)	1 (2,2)
Ревматоїдний артрит / колагенози, абс (%)	6 (4,9)	2 (2,6)	4 (8,7)
Коагулопатія, абс (%)	1 (0,8)	-	1 (2,2)
Ожиріння, абс (%)	35 (28,5)	17 (22,1)	18 (39,1) *

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією, що одужали ($p < 0,01$).

За результатами нашого дослідження показник ЕСІ у хворих на COVID-19 з пневмонією склав $5,07 \pm 0,50$ балів. Порівняння показника ЕСІ залежно від наслідку COVID-19 продемонструвало статистично значуще вищий його рівень в групі хворих, які померли, порівняно із групою пацієнтів, що одужали: $7,72 \pm 1,03$ балів проти $3,48 \pm 0,48$ балів (в 2,2 рази, $p < 0,05$) (рис. 3.5).

Для визначення межового рівня показника ЕСІ у хворих на COVID-19 з пневмонією щодо прогнозування ймовірного летального результату хвороби було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. За результатами отриманого результату ROC-аналізу була встановлена діагностична цінність показника ЕСІ у хворих на COVID-19 з пневмонією. Показник ЕСІ > 7 вказував на високу ймовірність летального результату хвороби ($AUC = 0,656$, $p = 0,002$) (чутливість – 50,0 %, специфічність – 81,7 %) (рис. 3.6).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із хворими на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією, що одужали ($p < 0,01$).

Рисунок 3.5 – Порівняння показника ECI у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наслідку хвороби.

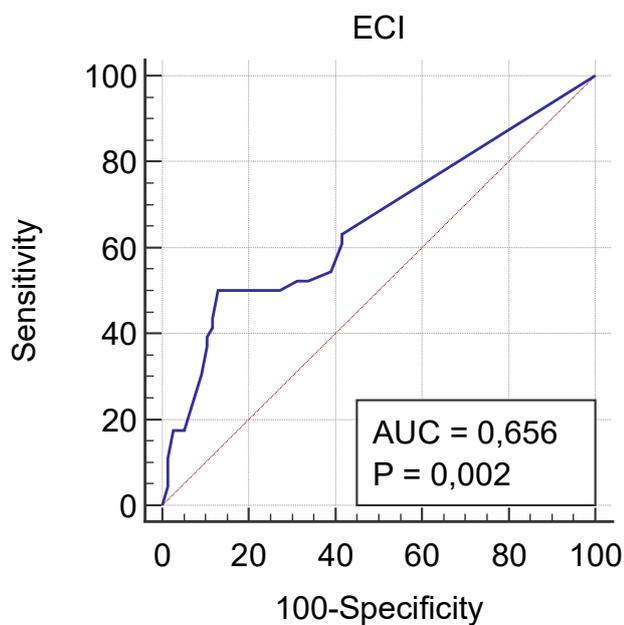


Рисунок 3.6 – Межовий рівень показника ECI для оцінки ризику летального результату хвороби у хворих на COVID-19 з пневмонією.



Клінічне спостереження. Хвора В., 72 років, (карта стаціонарного пацієнта № 4079) була госпіталізована до Комунального неприбуткового підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради 28.10.2020 р. на 9-й день хвороби. На момент надходження мала скарги на слабкість, підвищення температури тіла, сухий кашель, задишку, послаблення випорожнень до 4-5 разів на добу.

В анамнезі хвороби було з'ясовано, що захворіла 20.10.2020 р. з підвищення температури тіла до 38°C, слабкості, кашлю. Протягом трьох днів лікувалася симптоматичними засобами, проте без ефекту. Звернулася до сімейного лікаря 23.10.2020 р., було взято мазок із носоглотки, за результатами полімеразної ланцюгової реакції було ідентифіковано RNA-SARS-CoV-2. З 28.10.2020 р. з'явилася задишка, у зв'язку з чим викликала бригаду швидкої допомоги, сатурація кисню виявилася зниженою до 90 % на повітрі, у зв'язку з чим пацієнтка була госпіталізована в той же день.

При надходженні до інфекційного стаціонару було проаналізовано амбулаторну картку пацієнтки, згідно якої було з'ясовано наявність у пацієнтки низькі коморбідних станів: ішемічна хвороба серця із наявністю серцевої недостатності II-B стадії, порушення ритму серця у вигляді постійної форми фебриляції передсердь; гіпертонічна хвороба II стадії; хронічна хвороба нирок III стадії, цукровий діабет 2 типу без ускладнень, дисциркуляторна енцефалопатія II ступеня.

На момент госпіталізації стан пацієнтки оцінено як тяжкий, температура тіла 38,8°C, задишка 24 на хвилину, пацієнтка була емоційно лабільна, сатурація кисню на повітрі становила 90 %. Аускультативно над легенями в нижніх відділах вислуховувалася крепітація з обох сторін. Рентгенологічно було виявлено ознаки двобічної полісегментарної пневмонії (28.10.2020 р.). Пацієнтці у відділенні надана киснева підтримка потоковим киснем, завдяки чому показник сатурації кисню відновився до 96 %. Згідно Протоколу було призначено дексаметазон, еноксопарин, симптоматичне



4654255757218160

лікування. Проте незважаючи на лікування, що проводилося, тривало прогресування гострої дихальної недостатності. З 01.11.2020 р. (12-й день хвороби) при проведенні кисневої підтримки 15 л/хвилину показник сатурації кисню знизився до 85 %, положення пацієнтки ортопное. Була розпочата неінвазивна штучна вентиляція легень. Однак з причини її неефективності з 02.11.2020 р. пацієнтка була переведена на інвазивну штучну вентиляцію легень, що дозволило утримати показник сатурації кисню на рівні 95-94 %. Рентгенологічно від 02.11.2020 р. встановлено наростання інфільтративних змін в паренхімі легень з обох сторін. Проте 05.11.2020 р. показник сатурації кисню вже становив 92 %, з 09.11.2020 р. – 90 %, а 12.11.2020 р. зафіксовано летальний результат.

Слід зазначити, що в лабораторних показниках, незважаючи на лікування тривало прогресування абсолютної лімфопенії від $0,9 \times 10^9/\text{л}$ до $0,4 \times 10^9/\text{л}$, наростання С-реактивного протеїну від 53 mg/l до 324 mg/l, наростання рівня фібриногену від 3,8 г/л до 5,3 г/л, а також прогресування ознак гострого ураження нирок із збільшенням рівня креатиніну крові від 166 мкмоль/л до 177 мкмоль/л, відповідно зниженням швидкості клубочкової фільтрації до 24 мл/год, наростанням сечовини крові від 14,9 ммоль/л до 30 ммоль/л; зберігалася гіперглікемія на рівні 12,9 ммоль/л; в печінкових пробах мало місце підвищення активності АлАТ до 78,6 од/л, АсАТ до 70,7 од/л, ЛФ до 95,4 од/л, ГГТ до 110,6 од/л.

Відповідно до викладеного вище остаточний основний клінічний діагноз був таким: «Коронавірусна хвороба (COVID-19) (виділення RNA-SARS-CoV-2 в носоглотковому слизу методом полімеразної ланцюгової реакції), тяжкий перебіг. Негоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, IV група. Гострий респіраторний дистрес синдром III ст. Гостре ураження нирок, печінки. Дисциркуляторна енцефалопатія змішаного генезу. Гостра серцево-судинна недостатність». Супутня патологія: «Ішемічна хвороба серця із серцевою недостатністю II-B стадії, постійна форма фебриляції передсердь.



Гіпертонічна хвороба II стадії. Хронічна хвороба нирок III стадії. Цукровий діабет 2 типу. Дисциркуляторна енцефалопатія II ступеня».

При патолого-морфологічному дослідженні було підтверджено наявність двобічної субтотальної вірусної пневмонії: в легеневій тканині множинні дрібні ателектази, вогнища дислектазів, вогнищевий пневмофіброз; виражена запальна поліморфно-клітинна інфільтрація строми; виражений альвеолярно-інтерстиційний набряк; стінки альвеол потовщені із помірно вираженою лімфо-лейкоцитарною інфільтрацією; в просвіті альвеол макрофаги, злущений альвеолярний епітелій, виражена метаплазія епітеліоцитів. У паренхімі внутрішніх органів було виявлено морфологічні зміни, що пов'язані з ендогенною інтоксикацією та гіпоксією, а саме набряк-набухання головного мозку, вогнищеві тубулярні некрози нирок, вогнищеві централобулярні некрози печінки, повнокров'я внутрішніх органів.

Слід зазначити, що при патоморфологічному дослідженні аутопсійного матеріалу було встановлено низьку морфологічних змін, що демонстрували відповідний морфологічний субстрат коморбідної патології. Ознаки ішемічної хвороби серця засвідчував дифузний дрібновогнищевий кардіосклероз по передньо-бічній стінці лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинці на тлі нерівномірно стенозуючого до 50 % атеросклерозу коронарних артерій. Про наявність коморбідної гіпертонічної хвороби свідчило потовщення стінки лівого шлуночка, ексцентрична гіпертрофія серця. Вогнищевий артеріолонефросклероз підтверджував наявність хронічної хвороби нирок. В тканині підшлункової залози мав місце вогнищевий помірно виражений ліпосклероз та ліпоматоз міждолькових просторів, атрофія острівцевого апарату, що є характерними ознаками цукрового діабету.

Наведене в нашій роботі клінічне спостереження демонструє, що у пацієнтки 72 років із коронавірусною хворобою (COVID-19) з пневмонією, яка була госпіталізована до інфекційного стаціонару 9-й день хвороби та отримала лікування згідно діючого Протоколу, мало місце невпинне прогресування



хвороби та відбувся летальний результат. Аналіз прогностично несприятливих факторів зазначив, що розрахунковий ЕСІ дорівнював у пацієнтки 23 бали (застійна серцева недостатність – 7 балів, серцева аритмія – 5 балів, нейродегенеративні розлади – 6 балів, ниркова недостатність – 5 балів). Показник ЕСІ пацієнтки у порівнянні із розрахованим в роботі межевим його рівнем для оцінки ризику летального результату при COVID-19 з пневмонією наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Показник ЕСІ хворої В., 72 років із коронавірусною хворобою (COVID-19) з пневмонією та його прогностичне значення

Показник, одиниці виміру	Прогнозування згідно ROC-аналізу	Хвора В., 72 роки
ЕСІ	> 7	23

Як видно з наведеного нами клінічного спостереження, у хворої В., 72 років, з наявністю низькі коморбідних станів, серед яких чотири входили до критеріїв, які використовуються при розрахунку ЕСІ, а саме застійна серцева недостатність (7 балів), серцева аритмія (5 балів), нейродегенеративні розлади (6 балів), ниркова недостатність (5 балів), при цьому остаточно показник ЕСІ становив 23 бали. Високий показник ЕСІ в даному випадку виявився інформативним прогностичним фактором ймовірності несприятливого перебігу хвороби. Незважаючи на проведення лікування відповідно до діючого Протоколу, у пацієнтки мало місце невпинне прогресування гострого респіраторного дистрес синдрому, формування поліоранної недостатності, що й стало причиною летального результату хвороби.

Таким чином, серед коморбідних станів, які враховує ЕСІ, у хворих на COVID-19 з пневмонією найчастіше виявляється гіпертензія (58,5 %) застійна серцева недостатність (33,3 %), ожиріння (28,5 %), нейродегенеративні розлади (23,6 %), а також діабет як без хронічних ускладнень (13,8 %), так і з наявністю хронічних ускладнень (7,7 %). У хворих на COVID-19 з пневмонією, які померли внаслідок COVID-19, частіше, ніж у пацієнтів, що



одужали, наявні такі компоненти індекс коморбідності Еліксхаузера: застійна серцева недостатність ($p=0,008$), серцеві аритмії ($p=0,001$), нейродегенеративні розлади ($p=0,0003$), наявність діабету ($p=0,004$), зокрема діабету без хронічних ускладнень ($p=0,01$), та ожиріння ($p=0,04$). ECI у пацієнтів з летальним результатом в 2,2 рази вище ($p<0,05$), ніж у хворих на COVID-19 з пневмонією, які одужали. Прогностичне значення щодо оцінки ймовірності летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією має ECI >7 (AUC=0,656, $p=0,002$).

3.3 Порівняльна клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19) з пневмонією залежно від перебігу хвороби

В цьому підрозділі ми провели аналіз клініко-лабораторних даних залежно від перебігу COVID-19 з пневмонією. З результатами порівняння клінічних даних було встановлено, що пацієнти досліджуваних груп статистично не відрізнялися ($p>0,05$) за днем хвороби, на який було здійснено госпіталізацію, виразністю гарячки, наявністю інтоксикаційних проявів та катарального синдрому. Слід зазначити, що позалегеневі прояви COVID-19 реєструвалися у кожного десятого пацієнта із пневмонією. Так, позалегеневий прояв з боку центральної нервової системи, а саме аносія, було зафіксовано у 9,8 % (12 із 123) пацієнтів, позалегеневі прояви з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді нудоти та діареї було зафіксовано відповідно у 4,9 % (6 із 123) хворих та 12,2 % (15 із 123) хворих на COVID-19 з пневмонією. Хворі на COVID-19 з пневмонією з кисневою залежністю мали статистично значуще ($p<0,01$) вищий показник медіани частоти дихальних рухів та достовірно ($p<0,01$) нижчий показник сатурації кисню при надходженні до інфекційного стаціонару, порівняно із групою хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності. Слід зазначити, що саме ці відмінності були основою при формуванні досліджуваних груп хворих на COVID-19 з пневмонією (табл. 3.7).



Таблиця 3.7 – Порівняння клінічних даних хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від перебігу хвороби

Показник, одиниця виміру	Хворі на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності (n=32)	Хворі на COVID-19 з пневмонією з кисневою залежністю	
		одужали (n=45)	померли (n=46)
День хвороби на момент госпіталізації, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], день	9,0 [7,0; 11,5]	9,0 [7,0; 12,0]	8,5 [7,0; 11,0]
Температура тіла, °С	38,5 [38,0; 39,0]	38,0 [38,0; 39,0]	38,4 [38,0; 38,8]
Тривалість лихоманки, діб	12,0 [9,0; 13,0]	12,0 [10,0; 14,0]	11,0 [7,0; 17,0]
Слабкість, абс (%)	32 (100)	45 (100)	46 (100)
Кашель, абс (%)	32 (100)	45 (100)	46 (100)
Частота дихальних рухів на момент госпіталізації, /хв	20,0 [18,0; 20,0]	24,0 [22,0; 29,5] *	24,0 [22,0; 28,0] *
Сатурація кисню, %	95,5 [94,0; 97,0]	90,0 [88,0; 93,0] *	89,5 [81,0; 93,0] *
Аносмія, абс (%)	5 (15,6)	5 (11,1)	2 (4,3)
Нудота, абс (%)	-	3 (6,7)	3 (6,5)
Діарея, абс (%)	6 (18,8)	5 (11,1)	4 (8,7)

Примітка. * – різниця достовірна, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності (p<0,01).



В подальшій частині роботи ми провели порівняння лабораторних показників у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наявності кисневої залежності.

На момент госпіталізації хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією з наявністю кисневої залежності рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові виявився в 2,5 рази вищим ($p < 0,01$), частіше виявлялася абсолютна лімфопенія (82,4 % проти 46,9 %, $\chi^2 = 15,23$, $p = 0,001$) та нижчим був показник абсолютної кількості лімфоцитів крові ($p = 0,004$), вищим рівень абсолютної кількості нейтрофілів ($p = 0,03$) та відповідно вищим виявився коефіцієнт співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів (N/L) ($p = 0,0001$), порівняно із пацієнтами без кисневої залежності (табл. 3.8).

Протягом першого тижня спостереження у хворих досліджуваних груп було відзначено протилежну динаміку гострофазових показників. Так, у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією без кисневої залежності зафіксовано зниження рівня С-реактивного протеїну ($p = 0,0001$), зниження частоти наявності лімфопенії ($\chi^2 = 16,33$, $p = 0,001$) та зменшення ступеня виразності абсолютної лімфопенії ($p = 0,001$) та відповідно зниження коефіцієнту співвідношення N/L ($p = 0,001$). У хворих на COVID-19 із пневмонією, які мали кисневу залежність, навпаки, протягом тижня відзначено наростання частоти виявлення лейкоцитозу ($\chi^2 = 19,98$, $p = 0,0001$) та рівня підвищення лейкоцитозу ($p = 0,001$), абсолютного нейтрофільозу ($p = 0,001$), коефіцієнту співвідношення N/L ($p = 0,02$) незважаючи на зменшення рівня С-реактивного протеїну ($p = 0,001$), зниження частоти наявності абсолютної лімфопенії ($\chi^2 = 8,93$, $p = 0,003$) та зменшення ступеня виразності абсолютної лімфопенії ($p = 0,001$) (табл. 3.8).



4654255757218160

Таблиця 3.8 – Показники гострозапальної реакції у хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 з пневмонією залежно від розвитку кисневої залежності в динаміці хвороби

Показник, одиниці виміру	Хворі на COVID-19 з пневмонією на момент госпіталізації		Хворі на COVID-19 з пневмонією в динаміці через 7 діб	
	без кисневої залежності (n=32)	з кисневою залежністю (n=91)	без кисневої залежності (n=32)	з кисневою залежністю (n=91)
С-реактивний протеїн, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мг/л	40,1 [18,4; 82,0]	100,5 [44,2; 175,1] ¹	8,4 [5,0; 15,0] ²	36,5 [16,0; 111,5] ^{1,2}
Лейкоцитоз, абс (%)	8 (25,0)	26 (28,6)	4 (12,5)	56 (61,5) ^{1,2}
Лейкоцити, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]x10 ⁹ /л	6,0 [4,6; 7,1]	7,1 [4,9; 9,5]	7,5 [6,1; 8,6]	10,8 [7,6; 18,4] ²
Нейтрофіли, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]x10 ⁹ /л	4,3 [3,5; 6,9]	6,2 [4,0; 8,7] ¹	4,8 [3,5; 6,3]	9,1 [6,2; 17,3] ^{1,2}
Лімфопенія, абс (%)	15 (46,9)	75 (82,4) ¹	1 (3,1) ²	57 (62,6) ^{1,2}
Лімфоцити, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]x10 ⁹ /л	1,1 [0,8; 1,5]	0,8 [0,6; 1,0] ¹	1,8 [1,3; 2,2] ²	1,0 [0,7; 1,3] ^{1,2}
N/L	3,7 [2,7; 7,0]	8,3 [4,9; 12,1] ¹	2,5 [1,9; 3,8] ²	9,0 [5,1; 22,4] ^{1,2}

Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності у відповідний термін спостереження (p<0,05); 2 - порівняно з госпіталізацією хворих відповідної групи (p<0,05).



Порівняння гострофазових показників через тиждень комплексного лікування показало, що у хворих на COVID-19 з пневмонією з наявністю кисневої залежності лабораторні ознаки імунного запалення були значно більш вираженими, ніж у пацієнтів без ознак кисневої залежності. А саме, вищим залишався рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові ($p=0,001$), вищою була частота лейкоцитозу ($\chi^2=22,79$, $p=0,0001$), рівень виразності абсолютного нейтрофілозу ($p=0,0001$), вищою була частота абсолютної лімфопенії ($\chi^2=33,65$, $p=0,0001$) та нижче рівень абсолютної кількості лімфоцитів ($p=0,0001$) та відповідно вище коефіцієнт співвідношення N/L ($p=0,0001$) (табл. 3.8).

За результатами проведених досліджень нами було встановлено, що на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби біохімічні ознаки ураження печінки у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією були виявлені у 45,5 % (56 із 123) хворих, про що свідчило підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) в сироватці крові від 43,0 Од/л до 333,0 Од/л. Слід зазначити, що частота ураження печінки залежала від появи кисневої залежності, а саме в зазначений термін спостереження частота підвищення активності АлАТ в сироватці крові хворих з кисневою залежністю була статистично значуще вище, ніж у хворих без наявності ознак кисневої залежності (52,7 % проти 25,0 %, $\chi^2=7,35$, $p=0,007$). Показник активності аспаратамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові в зазначений термін спостереження статистично не відрізнявся у хворих досліджуваних груп ($p>0,05$) (табл. 3.9).

При порівнянні активності ферментів, що відображають розвиток внутрішньопечінкового холестазу, на момент госпіталізації медіана активності лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові залишалася в межах референтних значень, при цьому серед хворих без кисневої залежності в жодному випадку не було зафіксовано підвищення цього показника, а серед пацієнтів з наявністю ознак кисневої залежності у 18,1 % було відзначено підвищення активності цього ферменту в 1,2-1,3 рази від верхньої межі норми (табл. 3.9).



4654255757218160

Таблиця 3.9 – Біохімічні показники функції печінки та нирок у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією з урахуванням розвитку кисневої залежності в динаміці хвороби

Показник, виміру	одиниці	Хворі на COVID-19 з пневмонією на момент госпіталізації		Хворі на COVID-19 з пневмонією в динаміці через 7 діб	
		без кисневої залежності (n=32)	з кисневою залежністю (n=91)	без кисневої залежності (n=32)	з кисневою залежністю (n=91)
1		2	3	4	5
Загальний білірубін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л		10,0 [8,1; 11,8]	10,0 [8,5; 12,5]	9,5 [7,9; 10,7]	11,9 [9,8; 16,8]
Активність АЛАТ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Од/л		29,3 [20,6; 41,6]	40,4 [30,6; 58,0] ¹	33,9 [28,8; 75,1]	51,1 [32,0; 98,4] ¹
Підвищення активності АЛАТ, абс (%)		8 (25,0)	48 (52,7) ¹	12 (37,5)	57 (62,6) ¹
Активність АсАТ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Од/л		43,0 [27,9; 48,9]	46,3 [31,4; 65,9]	26,0 [20,8; 40,0]	42,6 [30,3; 73,0] ¹
Активність ЛФ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Од/л		52,8 [54,1; 72,6]	77,6 [61,7; 97,3]	68,1 [64,1; 82,6]	89,1 [71,6; 104,0]
Підвищення активності ЛФ, % (абс)		0 (0 із 25)	18,1 (13 із 72)	0 (0 із 24)	30,2 (16 із 53)



4654255757218160

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
Активність ГГТП, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Од/л	48,1 [44,6; 62,5]	72,9 [34,9; 111,5]	78,1 [56,7; 78,6]	82,2 [51,0; 113,0]
Підвищення активності ГГТП, % (абс)	24,0 (6 із 25)	59,7 (43 із 72) ¹	54,2 (13 із 24) ²	60,4 (32 із 53)
Тимолова проба, од	1,8 [1,4; 3,1]	2,1 [0,9; 3,0]	2,9 [1,5; 4,6]	5,0 [1,5; 7,9] ²
Креатинін, мкмоль/л	113,0 [93,8; 126,0]	114,0 [99,0; 136,0]	104,0 [87,5; 115,0] ²	105,0 [91,0; 138,0] ²
Підвищення креатиніну, абс (%)	13 (40,6)	54 (59,3)	6 (18,8)	38 (63,7) ¹
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/год	69,0 [54,0; 76,0]	49,0 [39,0; 60,0] ¹	72,0 [61,0; 87,5] ²	55,0 [38,0; 64,0] ^{1,2}
Зниження швидкості клубочкової фільтрації, абс (%)	4 (12,5)	49 (53,8) ¹	1 (3,1)	36 (39,6) ¹
Сечовина, ммоль/л	5,4 [4,8; 7,5]	7,3 [5,3; 10,4] ¹	5,2 [4,5; 6,5]	9,9 [7,0; 15,5] ^{1,2}

Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності у відповідний термін спостереження (p<0,05); 2 - порівняно з госпіталізацією хворих відповідної групи (p<0,05).



Медіана активності гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією з кисневою залежністю мала тенденцію ($p > 0,05$) до вищого рівня, порівняно із пацієнтами без ознак кисневої залежності, проте частота підвищення активності ГГТП в сироватці крові була статистично значуще вище у хворих з кисневою залежністю, порівняно із пацієнтами без кисневої залежності (59,7 % проти 24,0 %, $\chi^2=9,47$, $p=0,002$). Порушення пігментного обміну із підвищенням рівня загального білірубину було зафіксовано лише у окремих пацієнтів (7 із 123, 5,7 %) в межах від 21,9 мкмоль/л до 68,0 мкмоль/л, при цьому медіана цього показника не відрізнялася ($p > 0,05$) у пацієнтів досліджуваних груп (табл. 3.9).

В динаміці спостереження протягом тижня частота підвищення активності АлАТ в сироватці крові мала тенденцію до збільшення, проте це не було статистично значуще: у хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності з 25,0 % до 37,5 % ($\chi^2=1,16$, $p > 0,05$) та у хворих з кисневою залежністю відповідно з 37,5 % до 62,6 % ($\chi^2=1,82$, $p > 0,05$). Медіана показника активності АлАТ в сироватці крові в динаміці спостереження протягом тижня статистично значуще не змінювалася ($p > 0,05$). Серед пацієнтів без кисневої залежності в динаміці збільшилася частка пацієнтів із підвищеною активністю ГГТП ($\chi^2=9,47$, $p=0,002$), а у хворих з кисневою залежністю збільшилася інтенсивність мезенхімально-запальної реакції за показником тимолової проби ($p < 0,01$) (табл. 3.9).

При порівнянні біохімічних показників функції печінки через тиждень комплексного лікування було зазначено збереження закономірності, що встановлена на момент госпіталізації хворих на COVID-19 із пневмонією. В зазначений термін спостереження у хворих з кисневою залежністю зберігався вищим рівень активності АлАТ в сироватці крові, порівняно із хворими без ознак кисневої залежності ($p < 0,05$), та вищою залишалася частота виявлення підвищеної активності АлАТ в сироватці крові (62,6 % проти 37,5 %, $\chi^2=6,07$, $p=0,01$). Слід відзначити, що в цей період спостереження було зазначено вищу медіану показника активності АсАТ в сироватці крові у хворих з кисневою



залежністю, порівняно із хворими без ознак кисневої залежності ($p < 0,05$), що свідчило про поглиблення ураження печінки у кисневозалежних хворих. При цьому й в динаміці лікування, при порівнянні медіан параметрів внутрішньопечінкового холестазу та показнику пігментного обміну у пацієнтів досліджуваних груп, не було встановлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) (табл. 3.9).

Проведений кореляційний аналіз досліджуваних параметрів на момент госпіталізації підтвердив наявність взаємозв'язку розвитку цитолітичного синдрому із появою кисневої залежності, а саме встановлена зворотна кореляція показника активності АлАТ в сироватці крові із показником сатурації кисню на повітрі при надходженні ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Зафіксовані також прямі кореляції між показниками цитолітичного синдрому, а саме між АлАТ та АсАТ ($r = +0,54$, $p < 0,01$), а також між показником активності АлАТ та показником тимолової проби, що відображає ступінь виразності мезенхімально-запальної реакції ($r = +0,26$, $p < 0,05$). Також встановлено статистично значущі кореляції між показником сатурації кисню на повітрі при надходженні та гострофазовими показниками, що підтверджують роль імунозапальних змін в формуванні кисневої залежності у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією. Показник сатурації кисню корелював із показниками: С-реактивного протеїну ($r = -0,37$, $p < 0,05$), відносної ($r = +0,36$, $p < 0,05$) та абсолютної ($r = +0,23$, $p < 0,05$) кількості лімфоцитів, абсолютною кількістю нейтрофілів ($r = -0,32$, $p < 0,05$) та коефіцієнтом співвідношення N/L ($r = -0,42$, $p < 0,05$). Також встановлено ряд кореляцій між гострофазовими показниками, а саме рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові корелював із показниками відносної ($r = -0,38$, $p < 0,05$) та абсолютної ($r = -0,26$, $p < 0,05$) кількості лімфоцитів, абсолютною кількістю нейтрофілів ($r = +0,23$, $p < 0,05$) та коефіцієнтом співвідношення N/L ($r = +0,32$, $p < 0,05$). В динаміці через 7 днів лікування було встановлено пряму кореляцію між показниками активності АлАТ та ГГТП ($r = +0,65$, $p < 0,05$) в сироватці крові.



Аналіз функціональних показників нирок показав, що у 43,1 % (53 із 123) хворих на COVID-19 з пневмонією мали місце чіткі лабораторні ознаки ураження нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Порівняння частоти зниження швидкості клубочкової фільтрації залежно від наявності кисневої залежності встановило, що як на момент госпіталізації хворих, так й в динаміці через 7 діб лікування в стаціонару частота виявлення зниження цього показника була вищою за наявності ознак кисневої залежності. Так, на момент госпіталізації частота зниження показника швидкості клубочкової фільтрації становила за наявності кисневої залежності 53,8 % проти 12,5 % пацієнтів без кисневої залежності ($\chi^2=16,50$, $p=0,00001$), а в динаміці через 7 діб відповідно 39,6 % проти 3,1 % ($\chi^2=14,94$, $p=0,0001$). При порівнянні медіани швидкості клубочкової фільтрації також встановлено її нижчий рівень у пацієнтів із наявністю кисневої залежності, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності, як на момент госпіталізації ($p=0,00001$), так і в динаміці через 7 діб лікування ($p=0,00001$). При цьому слід зазначити, що у пацієнтів обох досліджуваних груп в динаміці лікування відзначалося збільшення показника швидкості клубочкової фільтрації ($p<0,05$) (табл. 3.9).

У кожного другого пацієнта з COVID-19 з пневмонією, а саме у 54,5 % (53 із 123) хворих, було зафіксовано підвищення рівня креатиніну крові. Якщо на момент госпіталізації частота підвищення рівня креатиніну у пацієнтів обох досліджуваних груп не мала статистично значущої відмінності, то в динаміці через 7 діб у пацієнтів з наявністю кисневої залежності частота виявлення підвищеного рівня креатиніну була в 3,4 рази вище, ніж у хворих без кисневої залежності та склала 63,7 % проти 18,8 % ($\chi^2=5,45$, $p=0,02$). Проте порівняння медіани цього показника не виявило статистично значущої різниці між пацієнтами досліджуваних груп в обидва періоди спостереження ($p>0,05$). Проте цьому слід зазначити, що у пацієнтів кожної з досліджуваних груп в динаміці лікування відзначалося зниження показника креатиніну крові ($p<0,05$) (табл. 3.9).



Порівняльний аналіз вмісту сечовини в крові хворих на COVID-19 з пневмонією показав вищий рівень цього показника у хворих з наявністю кисневої залежності, порівняно із показником пацієнтів без кисневої залежності, як на момент госпіталізації ($p=0,003$), так і в динаміці лікування через 7 діб ($p=0,00001$). До того ж, слід зазначити, що у пацієнтів з кисневою залежністю сечовина в крові збільшилася протягом 7 діб лікування, порівняно із цим показником на момент госпіталізації ($p=0,001$) (табл. 3.9).

Про ураження нирок свідчило також виявлення протеїнурії в межах від 0,066 г/л до 0,165 г/л у 39,8 % (49 із 123) хворих на COVID-19 з пневмонією на момент госпіталізації. Слід відзначити, що частота виявлення протеїнурії була найвищою у пацієнтів з кисневою залежністю, порівняно із пацієнтами без кисневої залежності ($\chi^2=20,36$, $p=0,00001$).

Проведений кореляційний аналіз Спірмена дозволив продемонструвати взаємозв'язки між ступенем виразності кисневої залежності та прогресуванням ураженням нирок у хворих на COVID-19 з пневмонією. Так, якщо на момент госпіталізації було встановлено кореляцію показника сатурації кисню лише з рівнем сечовини крові ($r= -0,30$, $p<0,05$), то в динаміці через 7 діб лікування показник сатурації кисню мав кореляцію як з показником вмісту сечовини крові ($r= -0,63$, $p<0,05$), так і з показником швидкості клубочкової фільтрації ($r= +0,40$, $p<0,05$).

Клініко-патогенетичну роль імунного запалення в формуванні ураження нирок у хворих на COVID-19 з пневмонією підтвердили встановлені кореляції показника швидкості клубочкової фільтрації через 7 діб лікування із показником С-реактивного протеїну ($r= -0,30$, $p<0,05$), співвідношенням N/L ($r= -0,45$, $p<0,05$), абсолютною кількістю нейтрофілів ($r= -0,31$, $p<0,05$), відносною ($r= +0,35$, $p<0,05$) та абсолютною ($r= +0,43$, $p<0,05$) кількістю лімфоцитів крові. А також встановлені кореляції показника вмісту сечовини в крові на момент госпіталізації із показниками С-реактивного протеїну ($r= +0,25$, $p<0,05$), співвідношенням N/L ($r= +0,29$, $p<0,05$), абсолютною кількістю нейтрофілів ($r= +0,38$, $p<0,05$), відносною ($r= -0,25$, $p<0,05$) кількістю



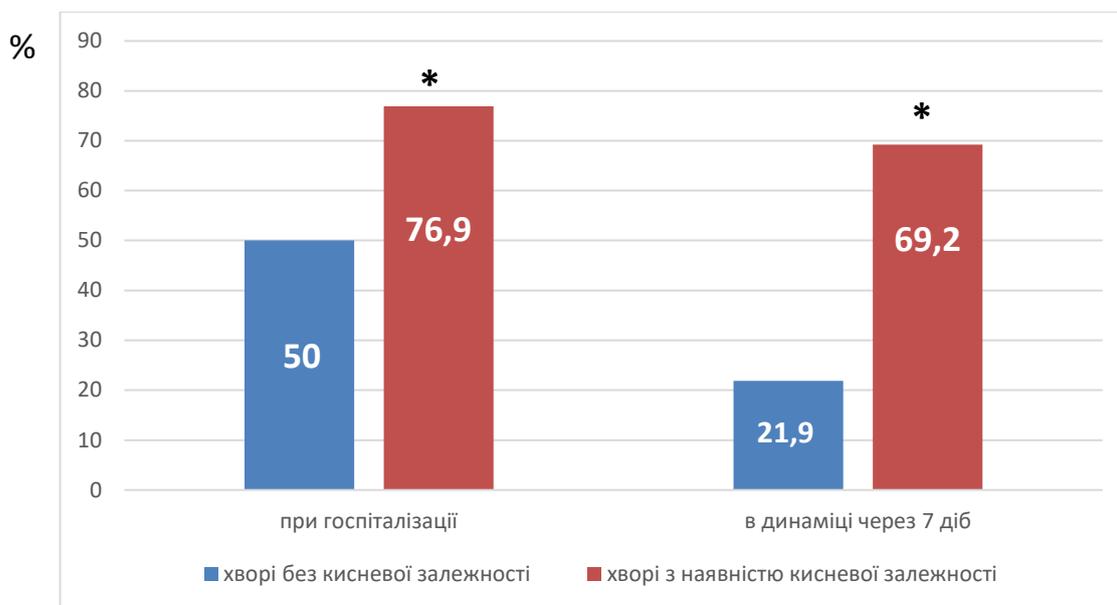
лімфоцитів; а в динаміці через 7 діб лікування із показником С-реактивного протеїну ($r = +0,50$, $p < 0,05$), співвідношенням N/L ($r = +0,68$, $p < 0,05$), абсолютною кількістю нейтрофілів ($r = +0,68$, $p < 0,05$), відносною ($r = -0,69$, $p < 0,05$) та абсолютною ($r = -0,46$, $p < 0,05$) кількістю лімфоцитів крові.

За результатами аналізу частоти виявлення гіперглікемії у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією було встановлено її наявність на момент госпіталізації у 69,9 % (86 із 123) пацієнтів. Частота виявлення гіперглікемії була вищою у хворих з наявністю кисневої залежності, порівняно із хворими без кисневої залежності, як на момент госпіталізації: у 70 (76,9 %) хворих проти 16 (50,0 %) пацієнтів ($\chi^2 = 8,16$, $p = 0,004$), так і в динаміці через 7 діб лікування: у 63 (69,2 %) хворих проти 7 (21,9 %) пацієнтів ($\chi^2 = 21,65$, $p = 0,00001$). Слід зазначити, що у хворих без кисневої залежності частота виявлення гіперглікемії протягом тижня лікування достовірно знизилася ($\chi^2 = 5,50$, $p = 0,02$), на відміну від пацієнтів з кисневою залежністю, в групі яких цей показник протягом тижня статистично значуще не змінився ($p > 0,05$) (рис. 3.7).

Порівняння медіани показника глюкози крові у хворих на COVID-19 з пневмонією показало, що на момент госпіталізації рівень глікемії не залежав від появи кисневої залежності та склав відповідно 7,0 [6,3; 8,9] ммоль/л у пацієнтів без кисневої залежності та 8,1 [6,8; 10,3] ммоль/л у пацієнтів зі зниженим показником сатурації кисню ($p > 0,05$). Проте в динаміці через 7 діб лікування у хворих без кисневої залежності було відзначено зниження ($p = 0,001$) вмісту глюкози в крові до 6,1 [5,5; 6,6] ммоль/л, тоді як рівень глікемії у хворих з кисневою залежністю не змінився ($p > 0,05$) за цей термін спостереження. Слід також відзначити, що при порівнянні цього показника у хворих досліджуваних груп в динаміці через 7 діб лікування медіана вмісту глюкози в крові хворих з кисневою залежністю виявилася статистично значуще вищою ($p = 0,0001$), порівняно із відповідним показником хворих без кисневої залежності та склала 8,0 [6,6; 10,8] ммоль/л проти 6,1 [5,5; 6,6] ммоль/л відповідно (рис. 3.8).

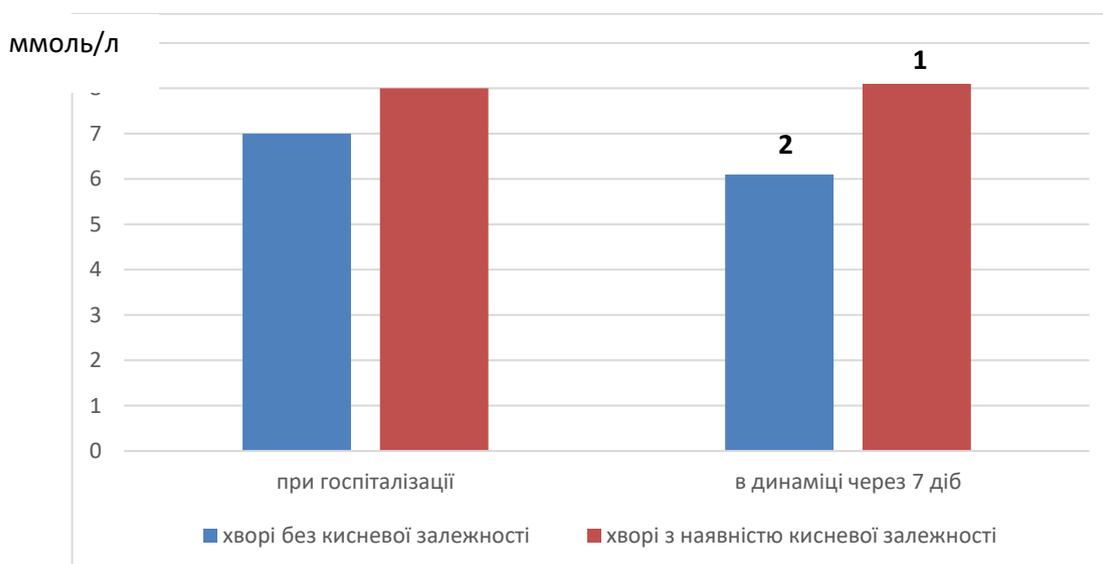


4654255757218160



Примітка. * – різниця достовірна, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності у відповідний термін спостереження ($p < 0,05$).

Рисунок 3.7 – Частота виявлення гіперглікемії у хворих на COVID-19 з пневмонією з урахуванням кисневої залежності в динаміці хвороби.



Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності у відповідний термін спостереження ($p < 0,05$); 2 - порівняно з госпіталізацією хворих відповідної групи ($p < 0,05$).

Рисунок 3.8 – Порівняння виразності рівня глікемії у хворих на COVID-19 з пневмонією з урахуванням кисневої залежності в динаміці хвороби.



Роль імунного запалення в розвитку гіперглікемії у хворих на COVID-19 з пневмонією підтверджують встановлені кореляції за Спірменом рівня глюкози крові з показниками: N/L ($r = +0,36$, $p < 0,05$), відносної ($r = -0,34$, $p < 0,05$) та абсолютної ($r = -0,35$, $p < 0,05$) кількості лімфоцитів крові.

На момент госпіталізації хворих на COVID-19 із пневмонією зміни в системі гемостазу свідчили про зсув у бік гіперкоагуляції, на що вказувало підвищення рівня фібриногену у переважної більшості пацієнтів та вищий за референтні значення показник D-димеру у хворих обох досліджуваних груп. Проте на момент госпіталізації не було зазначено статистично значущої різниці ($p > 0,05$) в параметрах гемокоагуляції, що вивчалися (табл. 3.10).

В динаміці в групі хворих без кисневої залежності через 7 діб лікування було відзначено зменшення кількості пацієнтів з підвищеним вмістом фібриногену ($\chi^2 = 12,44$, $p = 0,0004$), зниження медіани вмісту фібриногену ($p < 0,05$) за відсутності змін рівня D-димеру ($p > 0,05$). У хворих на COVID-19 із пневмонією, які мали ознаки кисневої залежності, в динаміці незважаючи на зменшення кількості пацієнтів із гіперфібриногенемією ($\chi^2 = 8,53$, $p = 0,004$) та рівня гіперфібриногенемії ($p = 0,001$) було відзначено наростання рівня D-димеру в 2,4 рази ($p = 0,005$) (табл. 3.10).

Проведене порівняння показників гемокоагуляції хворих досліджуваних груп в динаміці лікування встановило більш значущий зсув в бік гіперкоагуляції в групі пацієнтів із кисневою залежністю, про що свідчили вищий вміст фібриногену ($p = 0,001$), вища частота виявлення гіперфібриногенемії ($\chi^2 = 14,08$, $p = 0,0002$) та вищий рівень D-димеру ($p = 0,005$), порівняно із групою хворих без кисневої залежності у відповідний термін спостереження (табл. 3.10).

Взаємозв'язок змін в системі гемостазу із розвитком кисневої залежності підтвердили кореляції показника сатурації кисню у хворих на COVID-19 із пневмонією із вмістом фібриногену ($r = -0,26$, $p < 0,05$) на момент госпіталізації та із рівнем D-димеру ($r = -0,38$, $p < 0,05$) в динаміці через 7 діб спостереження.



4654255757218160

Таблиця 3.10 – Показники гемостазу у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією з урахуванням розвитку кисневої залежності в динаміці хвороби

Показник, одиниці виміру	Хворі на COVID-19 з пневмонією на момент госпіталізації		Хворі на COVID-19 з пневмонією в динаміці через 7 діб	
	без кисневої залежності (n=32)	з кисневою залежністю (n=91)	без кисневої залежності (n=32)	з кисневою залежністю (n=91)
Протромбіновий індекс, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], %	111,4 [102,5; 120,5]	119,0 [109,5; 126,5]	107,1 [94,8; 123,9]	94,8 [83,1; 104,7] ^{1,2}
Міжнародне нормалізоване співвідношення, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,94 [0,89; 1,01]	0,89 [0,85; 0,94]	0,93 [0,83; 1,05]	1,04 [0,96; 1,16] ^{1,2}
Фібриноген, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] г/л	4,4 [3,8; 5,6]	5,2 [4,1; 6,4]	3,4 [2,7; 4,0] ²	4,4 [3,3; 5,8] ^{1,2}
Підвищення фібриногену, , % (абс)	21 (65,6)	73 (80,2)	7 (21,9) ²	55 (60,4) ^{1,2}
D-димер, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкг/мл	0,7 [0,1; 0,9]	1,3 [0,7; 2,2]	0,7 [0,2; 0,9]	3,1 [1,2; 9,5] ^{1,2}
Тромбоцити, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], 10 ⁹ /л	205,0 [162,5; 243,0]	279,5 [223,5; 318,5]	209,0 [175,0; 265,0] ²	260,0 [190,0; 332,0] ²

Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності у відповідний термін спостереження (p<0,05); 2 - порівняно з госпіталізацією хворих відповідної групи (p<0,05).



Таким чином, групи пацієнтів з COVID-19 з пневмонією з кисневою залежністю та без неї статистично не відрізнялися ($p > 0,05$) за днем хвороби на момент госпіталізації, виразністю гарячки, наявністю інтоксикаційних проявів та катарального синдрому, частотою позалегенової симптоматики. За наявності кисневої залежності вище був рівень таких гострозапальних показників: С-реактивного протеїну ($p < 0,01$), рівня абсолютної кількості нейтрофілів ($p = 0,03$), коефіцієнта N/L ($p = 0,0001$), що поєднувалося із вищою частотою абсолютної лімфопенії ($p = 0,001$) та нижчим показником абсолютної кількості лімфоцитів крові ($p = 0,004$). У хворих на COVID-19 із пневмонією розвиток кисневої залежності супроводжувався збільшенням частоти появи біохімічних ознак ураження паренхіматозних органів, а саме печінки (25,0 % проти 52,7 %, $p = 0,007$), нирок (53,8 % проти 12,5 %, $p = 0,00001$), підшлункової залози (76,9 % проти 50,0 %, $p = 0,004$). Зазначена закономірність змін зберігалася й через тиждень комплексного лікування. Зміни в системі гемостазу свідчили про зсув у бік гіперкоагуляції вже на момент госпіталізації, а в динаміці лікування встановлено більш значущий зсув в бік гіперкоагуляції в групі пацієнтів із кисневою залежністю, про що свідчили вищий вміст фібриногену ($p = 0,001$), вища частота виявлення гіперфібриногенемії ($p = 0,0002$) та вищий рівень D-димеру ($p = 0,005$), порівняно із групою хворих без кисневої залежності у відповідний термін спостереження.

3.4 Прогнозування перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів із пневмонією за клініко-лабораторними даними на момент госпіталізації

Хворі на COVID-19 з пневмонією були госпіталізовані на 9,0 [7,0; 11,5] день хвороби. Всі пацієнти отримали лікування згідно діючого Протоколу МОЗ України. Всі хворі отримували антикоагулянтну терапію, всі кисневозалежні пацієнти отримували лікування дексаметазоном. Задля розуміння можливого



впливу на результат COVID-19 у хворих з пневмонією нами було проведено порівняння частоти застосування протівірусної та додаткової імунотропної терапії серед хворих з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19) з різним результатом хвороби. Так, серед кисневозалежних хворих протівірусне лікування ремдесивіром, що було розпочато з моменту госпіталізації, було проведено 22,0 % (20 із 91) пацієнтам, при цьому частота застосування ремдесивіру не впливала на летальний результат хвороби в цій когорті хворих. Так, серед кисневозалежних хворих на COVID-19 з пневмонією, що одужали, 7 (15,6 %) пацієнти отримали лікування ремдесивіром проти 13 (22,3 %) хворих, які померли ($\chi^2=2,14$, $p>0,05$). Додаткову імунотропну терапію тоцилізумабом було проведено 47,3 % (42 із 91) кисневозалежним пацієнтам, при цьому частота засосування цієї терапії статистично не відрізнялася ($p>0,05$) при порівнянні хворих, які одужали (22 – 48,9 %) та пацієнтів, які померли (21 – 45,7 %). Летальний результат був зафіксований у 46 хворих на 27,0 [22,0; 32,0] день хвороби та відповідно на 18,0 [14,0; 23] день лікування у стаціонарі.

В цьому підрозділі нами проведено дискримінантний аналіз задля створення математичної моделі прогнозування ймовірності тяжкого перебігу хвороби з урахуванням клініко-параклінічних даних на момент надходження хворих на COVID-19 з пневмонією до інфекційного стаціонару.

В дискримінантний аналіз було взято 14 клініко-лабораторних параметрів хворих на COVID-19 з пневмонією, що були отримані на момент їх надходження до стаціонару. До цих параметрів увійшли: вік пацієнта, ЕСІ, рівень сатурації кисню, кількість лейкоцитів крові, абсолютна кількість нейтрофілів, абсолютна та відносна кількість лімфоцитів крові, співвідношення N/L, вміст глюкози крові, креатиніну крові, швидкість клубочкової фільтрації, фібріноген та С-реактивний протеїн.

В налаштуваннях програми «Statistica» при розрахунку дискримінантного аналізу була обрана опція «Покрокового включення» («Forward stepwise») та відповідно проведено оцінку значущості тієї чи іншої



змінної для включення до статистичного аналізу, чи, навпаки, виключення з нього. Тобто всі змінні були розташовані у порядку від найбільшого до найменшого впливу. В результаті аналізу програмою було обрано 6 показників, що найкраще впливали на розподіл пацієнтів на групи. Слід зазначити, два показника із переліку включених до дискримінантного аналізу (сатурація кисню, абсолютна кількість лімфоцитів) мали низьку достовірність, проте їх загальний внесок підвищував достовірність моделі в цілому (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Результати дискримінантного аналізу розрахунку зв'язку значень клініко-лабораторних показників при надходженні до стаціонару хворих на COVID-19 з пневмонією щодо оцінки ймовірного тяжкого перебігу

Найменування параметру	Параметр	Лямбда Уїлкса	F-критерій Фішера	p достовірність	Вихідні коефіцієнти канонічного аналізу
1	2	3	4	5	6
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	X1	0,70	28,54	>0,0001	-0,072
Співвідношення N/L	X2	0,52	5,71	0,002	0,087
Вміст креатиніну крові, мкмоль/л	X3	0,52	4,95	0,03	-0,021
C-реактивний білок, мг/л	X4	0,51	4,18	0,046	0,005
Сатурація кисню, %	X5	0,50	3,15	0,08	-0,031
Абсолютна кількість лімфоцитів, $\times 10^9$ /л	X6	0,49	2,03	0,16	-0,5
Константа канонічного аналізу	-	-	-	-	8,8

Примітка. Лямбда Уїлкса=0,47; F-критерій для загального аналізу (6,59) – 10,99, ($p < 0,00001$).



4654255757218160

Лямбда Уїлкса, що вказує на цінність нашого розрахунку, дорівнює 0,47, що свідчить про незначну внутрішньогрупову дисперсію, що підвищує якість розподілу. Показник F-критерію також є значущим ($F(6,59) = 10,99$, $p < 0,00001$). Висока загальна якість розпізнавання (84,4 %). Зазначене вище дає змогу стверджувати про коректність моделі, що запропонована (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Матриця класифікації зв'язку прогнозування тяжкості перебігу COVID-19 з пневмонією як результат застосування дискримінантного аналізу

Параметр	Точність діагностики, %	Висока вірогідність нетяжкого перебігу COVID-19	Низька вірогідність нетяжкого перебігу COVID-19
Нетяжкий перебіг	84,4	27	5
Тяжкий перебіг	84,4	7	38
Всього	84,4	34	43

Кінцевим результатом проведеного дискримінантного аналізу є отримання формули з використанням коефіцієнтів канонічного аналізу, значень кожного параметру та розрахованої константи. Цим результатом стала формула:

$$Y = (-0,072 \times X_1) + (0,087 \times X_2) + (-0,021 \times X_3) + (0,005 \times X_4) + (-0,031 \times X_5) + (-0,5 \times X_6) + 8,8$$

В цій формулі такі перемінні:

- X_1 – швидкість клубочкової фільтрації, в мл/хв
- X_2 – коефіцієнт співвідношення N/L
- X_3 – рівень креатиніну крові, мкмоль/л
- X_4 – С-реактивний протеїн, мг/л
- X_5 – сатурація кисню, %
- X_6 – абсолютна кількість лімфоцитів, $\times 10^9$ /л
- 8,8 – розрахований коефіцієнт відповідно до канонічного аналізу



4654255757218160

Значення Y є розрахунковим, тобто його значення розраховано для кожного клінічного випадку окремо. Після підрахунку Y для всіх пацієнтів, визначено середнє значення для кожної когорти пацієнтів. Середнє значення Y для хворих на COVID-19 з пневмонією при надходженні до стаціонару, що в результаті мали нетяжкий перебіг хвороби склало $-1,29$. Середнє значення Y для хворих на COVID-19 з пневмонією при надходженні до стаціонару, що в результаті мали тяжкий перебіг хвороби склало $0,84$. Ці середні значення необхідні для інтерпретації нових клінічних випадків. Якщо взяти пацієнта не з нашої вибірки, порахувати для нього значення Y та порівняти з кожним цим середнім значенням Y , то віднести нового пацієнта потрібно до тої когорти до якої його Y виявиться ближчим. Наприклад: якщо у нового пацієнта $Y = 0,75$ – ймовірно пацієнт матиме тяжкий перебіг COVID-19 (з вірогідністю $84,4\%$).

З метою уточнення значення Y , яке є межею для прогнозування тяжкого перебігу COVID-19 з пневмонією на момент госпіталізації, нами було проведено ROC-аналіз. Найвищу чутливість та специфічність для розділення цих двох когорт пацієнтів ми отримали при значення Y , що дорівнював або був меншим за $-0,57$ (чутливість – $84,62\%$ [$65,1 - 95,6\%$], специфічність – $92,5\%$ [$79,6 - 98,4\%$]) ($p < 0,0001$). Тобто, у випадках коли розраховане значення дорівнює або менше $-0,57$ – ймовірно пацієнт хворий на COVID-19 матиме нетяжкий перебіг хвороби. Якщо розраховане значення більше за $-0,57$ – ймовірним є формування тяжкого перебігу COVID-19 з пневмонією. Значення AUC ($0,947$) свідчить про високу здатність моделі дискримінації на коректну стратифікацію хворих на COVID-19 з пневмонією за ризиком тяжкості перебігу хвороби (рис. 3.9).

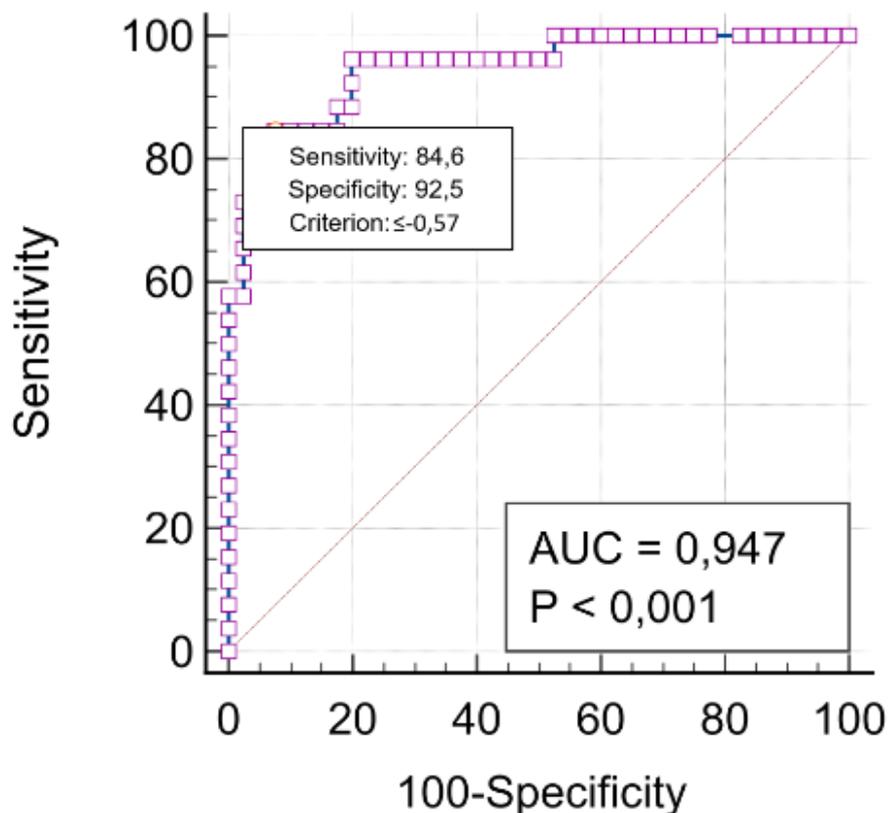


Рисунок 3.9 – ROC-аналіз із визначенням межового значення Y задля стратифікації хворих на COVID-19 з пневмонією на момент госпіталізації за ризиком подальшого формування тяжкого перебігу хвороби.

В подальших розрахунках нами було з'ясовано наскільки підвищується ризик тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) з пневмонією при перевищенні отриманого в ході ROC-аналізу межового рівня значення Y -0,57. Для цього нами була використана методика розрахунку відносного ризику (RR). Відповідно до проведеного розрахунку, перевищення значення Y -0,57 на момент надходження до стаціонару хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією підвищує ризик розвитку тяжкого перебігу хвороби в 5,83 рази (95% CI 2,59-13,11) (табл. 3.13).



4654255757218160

Таблиця 3.13 – Визначення рівню ризику формування тяжкого перебігу COVID-19 у хворих з пневмонією на момент госпіталізації

Значення Y	Хворі на COVID-19 з пневмонією		Відносний ризик
	нетяжкий перебіг (n=32)	тяжкий перебіг (n=45)	
$\leq -0,57$	27	4	RR=5,83, 95% CI 2,59-13,11, p<0,0001
$> -0,57$	5	41	

Задля визначення найбільш значущих факторів ризику летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією на момент госпіталізації було визначно показник відносного ризику ряду клініко-лабораторних даних, а саме: наявності фебрильної лихоманки, зниження показника сатурації кисню, наявність задишки, наявність позалегенових проявів з боку нервової системи (авгезія) та шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота), наявність лейкоцитозу, абсолютної лімфопенії, гіперглікемії, цитолітичного синдрому, змін функціональних показників ураження нирок та змін показників гемостазу.

За результатами оцінки відносного ризику було встановлено, що інформативними прогностичними клініко-лабораторними факторами ризику летального є наступні параметри на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 11,5] день хвороби пацієнтів з COVID-19 з пневмонією є наступні: зниження показника сатурації кисню RR 39,17 [95 % CI 2,46 – 624,77] (p=0,009), наявність задишки RR 10,75 [95 % CI 1,48 – 77,91] (p=0,019), наявність цитолітичного синдрому RR 1,51 [95 % CI 1,06 – 1,14] (p=0,020), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації RR 1,73 [95 % CI 1,17 – 2,25] (p=0,006) та підвищення рівня D-димеру RR 4,00 [95 % CI 1,27 – 12,6] (p=0,018) (табл. 3.14).



4654255757218160

Таблиця 3.14 – Аналіз прогностичної значущості клінічних та лабораторні параметрів як факторів ризику летального результату на момент госпіталізації хворих на COVID-19 з пневмонією

Фактор ризику, одиниці вимірювання	Хворі на COVID-19 з пневмонією		RR (95 % CI)	p
	одужали (n=77)	померли (n=46)		
1	2	3	4	5
Фебрильна лихоманка, абс (%)	10 (12,9)	6 (13,0)	0,98 [0,86 – 1,12]	0,804
Зниження сатурації кисня, абс (%)	45 (58,4)	46 (100)	39,17 [2,46 – 624,77]	0,009
Задишка, абс (%)	59 (76,6)	45 (97,8)	10,75 [1,48 – 77,91]	0,019
Позалегенові прояви з боку нервової системи, абс (%)	10 (12,9)	2 (4,3)	0,91 [0,82 – 1,01]	0,080
Позалегенові прояви з боку шлунково-кишкового тракту, абс (%)	14 (18,2)	7 (15,2)	0,97 [0,82 – 1,14]	0,705
Лейкоцитоз, абс (%)	19 (24,7)	14 (30,4)	1,08 [0,86 – 1,36]	0,498
Лімфопенія $<1,2 \times 10^9/\text{л}$, абс (%)	53 (68,8)	38 (82,6)	1,84 [0,91 – 3,74]	0,090
Гіперглікемія, абс (%)	50 (64,9)	36 (78,3)	1,18 [0,59 – 2,32]	0,650
Підвищення активності АлАТ, абс (%)	24 (31,2)	25 (54,3)	1,51 [1,06 – 2,14]	0,020



Продовження таблиці 3.14.

1	2	3	4	5
Підвищення рівня креатиніну, абс (%)	39 (50,6)	28 (60,9)	1,26 [0,82 – 1,93]	0,285
Зниження швидкості клубочкової фільтрації, абс (%)	25 (32,5)	28 (60,9)	1,73 [1,17 – 2,55]	0,006
Підвищення протромбінового індексу, абс (%)	36 (46,8)	22 (47,2)	1,02 [0,72 – 1,44]	0,908
Зниження міжнародного нормалізованого співвідношення, абс (%)	4 (5,2)	3 (6,5)	1,01 [0,92 – 1,11]	0,765
Підвищення рівня фібриногену, абс (%)	56 (72,7)	38 (82,6)	1,56 [0,76 – 3,25]	0,226
Підвищення D-димеру, % (абс)	60,0 (21 із 35)	90,0 (27 із 30)	4,00 [1,27 – 12,60]	0,018

Таким чином, на підставі проведеного дискримінантного аналізу визначено ряд інформативних параметрів щодо прогнозування тяжкого перебігу COVID-19 у хворих з пневмонією (швидкість клубочкової фільтрації, коефіцієнт співвідношення N/L, креатинін крові, С-реактивний протеїн, сатурація кисню, абсолютна кількість лімфоцитів) та, відповідно, створено математичну модель. На підставі оцінки відносного ризику було встановлено, що інформативними прогностичними клініко-лабораторними факторами ризику летального є наступні параметри на момент госпіталізації пацієнтів з COVID-19 з пневмонією: зниження показника сатурації кисню ($p=0,009$), наявність задишки ($p=0,019$), наявність цитолітичного синдрому ($p=0,020$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації ($p=0,006$) та підвищення рівня D-димеру ($p=0,018$).



Резюме.

У хворих на COVID-19 з пневмонією коморбідні стани найчастіше були представлені хронічною серцево-судинною патологією (63,4 %), ожирінням (28,5 %), ендокринною патологією (26,0 %) та дисциркуляторною енцефалопатією (23,6 %). Серед коморбідних станів, які враховує ЕСІ, найчастіше виявлялася гіпертензія (58,5 %) застійна серцева недостатність (33,3 %), ожиріння (28,5 %), нейродегенеративні розлади (23,6 %), а також діабет як без хронічних ускладнень (13,8 %), так і з наявністю хронічних ускладнень (7,7 %). У хворих на COVID-19 з пневмонією, які померли внаслідок COVID-19, частіше, ніж у пацієнтів, що одужали, були наявні такі компоненти ЕСІ: застійна серцева недостатність ($p=0,008$), серцеві аритмії ($p=0,001$), нейродегенеративні розлади ($p=0,0003$), наявність діабету ($p=0,004$), зокрема діабету без хронічних ускладнень ($p=0,01$), та ожиріння ($p=0,04$). ЕСІ у пацієнтів з летальним результатом в 2,2 рази вище ($p<0,05$), ніж у хворих, які одужали. Прогностичне значення щодо оцінки ймовірності летального результату мав ЕСІ >7 ($AUC=0,656$, $p=0,002$).

Пацієнти з COVID-19 з пневмонією були госпіталізовані на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби. Групи пацієнтів з кисневою залежністю та без неї статистично не відрізнялися ($p>0,05$) за днем хвороби на момент госпіталізації, виразністю гарячки, наявністю інтоксикаційних проявів та катарального синдрому, частотою позалегенової симптоматики. За наявності кисневої залежності вище був рівень таких гострозапальних показників як С-реактивного протеїну (в 2,5 рази, $p<0,01$), рівня абсолютної кількості нейтрофілів ($p=0,03$), коефіцієнта N/L ($p=0,0001$), що поєднувалося із вищою частотою абсолютної лімфопенії (82,4 % проти 46,9 %, $p=0,001$) та нижчим показником абсолютної кількості лімфоцитів крові ($p=0,004$). Зазначена закономірність зберігалася й через тиждень комплексного лікування хворих.

У хворих на COVID-19 із пневмонією поява кисневої залежності супроводжувалася збільшенням частоти появи біохімічних ознак ураження паренхіматозних органів. Так, частота ураження печінки збільшувалася при



появі кисневої залежності (25,0 % проти 52,7 %, $p=0,007$), що підтверджувала кореляція між показником активності АлАТ та показником сатурації кисню ($r= -0,31$, $p<0,05$). Ураження нирок на момент госпіталізації підтверджувало зниження показника швидкості клубочкової фільтрації за наявності кисневої залежності у 53,8 % проти 12,5 % пацієнтів без кисневої залежності ($p=0,00001$), а в динаміці через 7 діб відповідно у 39,6 % проти 3,1 % ($p=0,0001$). Медіана цього показника була нижче у пацієнтів із наявністю кисневої залежності, порівняно із хворими без кисневої залежності у всі терміни спостереження ($p=0,001$). У 54,5 % хворих зафіксовано підвищення рівня креатиніну крові. Якщо на момент госпіталізації частота підвищення рівня креатиніну у пацієнтів обох досліджуваних груп не мала статистично значущої відмінності, то в динаміці через 7 діб за наявності кисневої залежності частота підвищення цього показника була в 3,4 рази вище ($p=0,02$), ніж у хворих без кисневої залежності. Встановлена кореляція між ступенем виразності кисневої залежності та показником швидкості клубочкової фільтрації ($r= +0,40$, $p<0,05$). Крім того, частота гіперглікемії була вищою у хворих з наявністю кисневої залежності, порівняно із хворими без кисневої залежності, як на момент госпіталізації (76,9 % проти 50,0 %, $p=0,004$), так і в динаміці через 7 діб лікування (69,2 % проти 21,9 %, $p=0,00001$).

На момент госпіталізації хворих на COVID-19 із пневмонією зміни в системі гемостазу свідчили про зсув у бік гіперкоагуляції, проте в цей термін спостереження не було зазначено залежності цих змін від наявності кисневої залежності ($p>0,05$). Проте в динаміці лікування встановило більш значущий зсув в бік гіперкоагуляції в групі пацієнтів із кисневою залежністю, про що свідчили вищий вміст фібриногену ($p=0,001$), вища частота виявлення гіперфібриногенемії ($\chi^2=14,08$, $p=0,0002$) та вищий рівень D-димеру ($p=0,005$), порівняно із групою хворих без кисневої залежності у відповідний термін спостереження. Взаємозв'язок цих змін підтвердили кореляції показника сатурації кисню у хворих на COVID-19 із пневмонією із вмістом фібриногену



($r = -0,26$, $p < 0,05$) на момент госпіталізації та із рівнем D-димеру ($r = -0,38$, $p < 0,05$) в динаміці через 7 діб спостереження.

На підставі проведеного дискримінантного аналізу визначено ряд інформативних параметрів щодо прогнозування тяжкого перебігу COVID-19 у хворих з пневмонією (швидкість клубочкової фільтрації, коефіцієнт співвідношення N/L, креатинін крові, С-реактивний протеїн, сатурація кисню, абсолютна кількість лімфоцитів) та, відповідно, створено математичну модель. На підставі оцінки відносного ризику було встановлено, що інформативними прогностичними клініко-лабораторними факторами ризику летального є наступні параметри на момент госпіталізації пацієнтів з COVID-19 з пневмонією: зниження показника сатурації кисню ($p = 0,009$), наявність задишки ($p = 0,019$), наявність цитолітичного синдрому ($p = 0,020$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації ($p = 0,006$) та підвищення рівня D-димеру ($p = 0,018$).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [224 - 228].



РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ (COVID-19) З ПНЕВМОНІЄЮ

В цьому розділі ми проаналізували вміст нітротирозину в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією з урахуванням розвитку кисневої залежності, а також залежно від несприятливого наслідку хвороби.

Задля з'ясування змін вмісту нітротирозину залежно від розвитку кисневої залежності пацієнти були розділені на групи: 32 хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності та 91 пацієнт з наявністю кисневої залежності. За результатами порівняння груп хворих, що сформовані, не встановлено статистично значущої різниці за гендерною ознакою ($p > 0,05$) та днем хвороби на момент госпіталізації ($p > 0,05$). Хворі на COVID-19 з пневмонією були госпіталізовані на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби.

Статистично значуще нижчий рівень сатурації кисню на момент госпіталізації у хворих з кисневою залежністю, порівняно із хворими на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності передбачено при формуванні груп хворих. Так, показник сатурації кисню на повітрі хворих з наявністю кисневої залежності склав 90,0 [86,0; 93,0] % проти 95,0 [94,0; 97,0] % хворих без ознак кисневої залежності ($p < 0,001$).

При порівнянні зазначено, що вік хворих з кисневою залежністю був вище ($p < 0,01$), ніж хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності та склав 67,0 [58,0; 73,0] років проти 62,0 [55,5; 65,5] років. З урахуванням отриманої статистично значущої різниці у медіані віку пацієнтів досліджуваних груп, нами було проведено більш детальний аналіз вікової структури хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією з урахуванням кисневої залежності, а також порівняння вмісту нітротирозину в сироватці крові залежно від віку при надходженні до стаціонару. Було



встановлено, що 80 % (99 із 123) хворих були середнього та похилого віку, при цьому частота хворих зазначених вікових категорій не мала статистично значущих відмінностей при порівнянні групи хворих без кисневої залежності із групою пацієнтів з наявністю кисневої залежності ($p > 0,05$). Слід зазначити, що пацієнти молодого віку в обох досліджуваних групах були поодинокі. Серед хворих на COVID-19 із пневмонією без кисневої залежності, пацієнти молодого віку реєструвалися частіше, ніж серед хворих з кисневою залежністю (15,6 % проти 3,3 %, $\chi^2=5,92$, $p=0,015$). Хворі на COVID-19 із пневмонією старшого віку реєструвалися лише в групі пацієнтів із кисневою залежністю (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Порівняння віку хворих на COVID-19 з пневмонією з урахуванням наявності кисневої залежності

Показник, одиниці виміру	Хворі на COVID-19 із пневмонією			
	молодого віку	середнього віку	похилого віку	старечого віку
	25-44 років	45-59 років	60-74 років	75-89 років
Хворі без кисневої залежності, абс (%)	5 (15,6)	7 (21,9)	20 (62,5)	–
Хворі з кисневою залежністю, абс (%)	3 (3,3) *	24 (26,4)	48 (52,7)	16 (17,6)

Примітка: * - різниця достовірна, порівняно із хворими без кисневої залежності ($p < 0,05$).

З урахуванням зазначених вікових закономірностей у хворих із коронавірусною хворобою (COVID-19) із пневмонією нами було проведено порівняння вмісту нітротирозину в сироватці крові на момент надходження до стаціонару залежно від віку у різних клінічних групах. Не було встановлено статистично значущої різниці вмісту нітротирозину в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності при порівнянні пацієнтів



молодого та середнього віку із пацієнтами похилого та старчого віку: 312,29 [224,27; 533,93] нмоль/мл проти 334,03 [164,98; 507,98] нмоль/мл ($p>0,05$). Аналогічні дані були отримані нами в групі хворих на COVID-19 з пневмонією з кисневою залежністю при порівнянні пацієнтів молодого та середнього віку із пацієнтами похилого та старчого віку: вміст нітротирозину в сироватці крові склав відповідно 723,83 [509,95; 927,60] нмоль/мл проти 741,36 [564,86; 978,04] нмоль/мл ($p>0,05$).

За результатами проведеного визначення нітротирозину в сироватці крові було встановлено, що у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією обох досліджуваних груп його рівень перевищував ($p<0,001$) показник здорових людей, який склав 9,77 [7,48; 10,50] нмоль/мл.

Проведений порівняльний аналіз нітротирозину на момент госпіталізації хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією показав вищий ($p<0,001$) його рівень за умов наявності кисневої залежності. А саме у хворих з наявністю кисневої залежності рівень нітротирозину склав 728,54 [519,96; 955,09] нмоль/мл проти 320,77 [281,54; 441,67] нмоль/мл пацієнтів, у яких коронавірусна хвороба (COVID-19) із пневмонією перебігала без кисневої залежності ($p<0,001$) (рис. 4.1).

Для оцінки діагностичної значущості рівня нітротирозину в сироватці крові в прогнозуванні ризику розвитку кисневої залежності на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення.

Нами було встановлено, що межовий рівень нітротирозину в сироватці крові $> 481,97$ нмоль/мл ($AUC= 909$, $p <0,001$) вказував на високу ймовірність появи кисневої залежності у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією (чутливість – 78,6 %, специфічність – 100 %) (рис. 4.2).



4654255757248160



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із хворими без кисневої залежності ($p < 0,001$).

Рисунок 4.1 – Порівняння вмісту нітротирозину в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією з урахуванням наявності кисневої залежності.

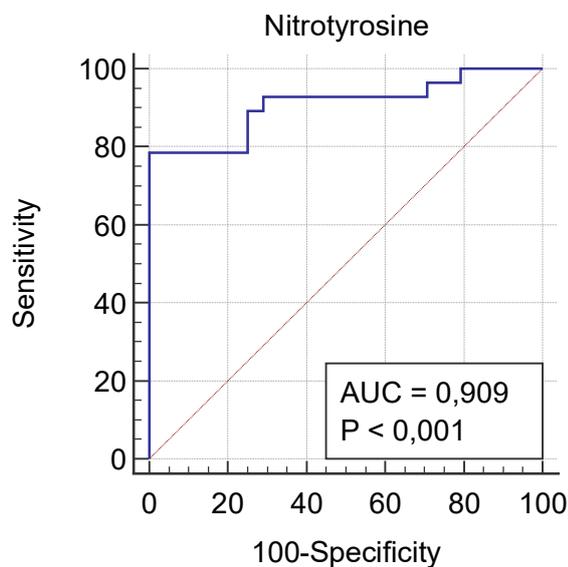
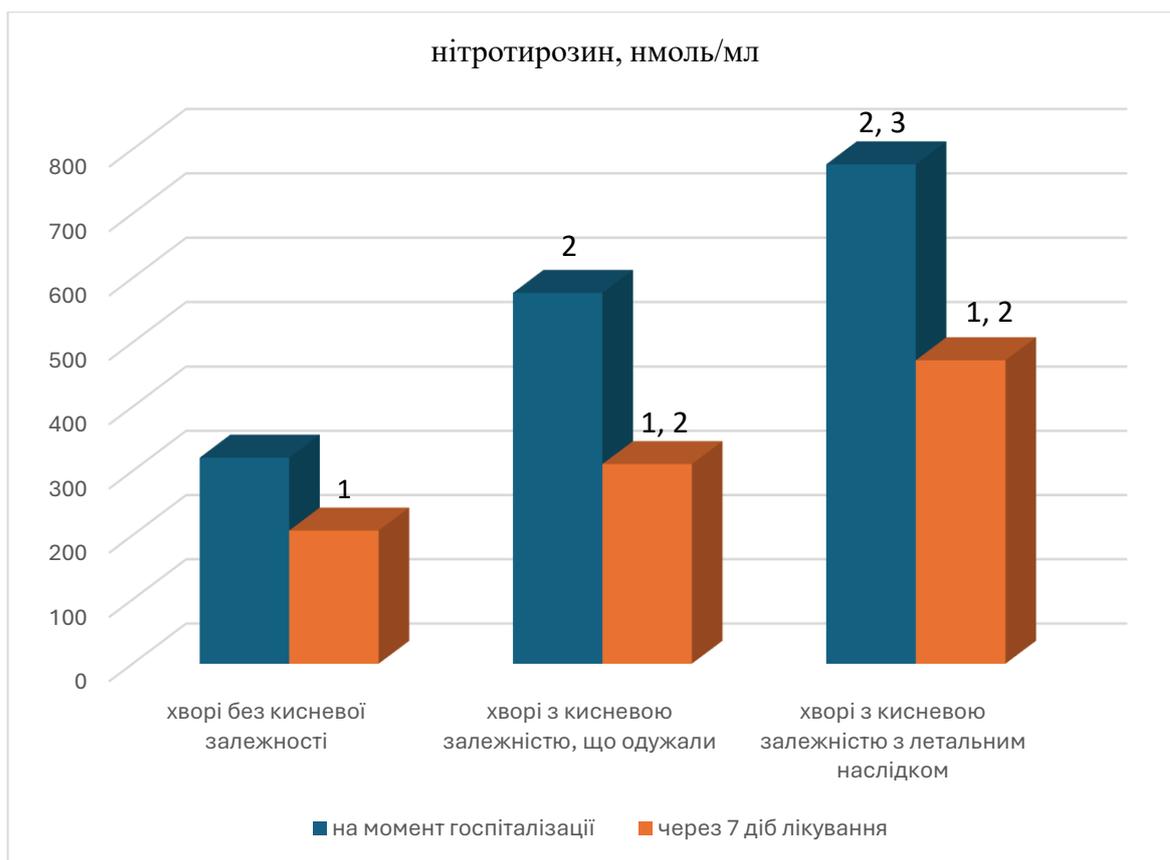


Рисунок 4.2 – Визначення межового рівня нітротирозину в сироватці крові для прогнозування ймовірності розвитку кисневої залежності на момент госпіталізації хворих на COVID-19 з пневмонією.



В подальшій частині роботи було проведено порівняльний аналіз рівня нітротирозину в сироватці хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від тяжкості перебігу та наслідку хвороби в динаміці. Слід зазначити, що при госпіталізації хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією рівень підвищення нітротирозину в сироватці крові чітко залежав від тяжкості перебігу хвороби, наявності кисневої залежності та мав певне діагностичне значення в оцінці ризику розвитку летального результату. Так, на момент надходження цей показник виявився найвищим у пацієнтів, які в подальшому померли – 776,45 [717,57; 965,07] нмоль/мл та пацієнтів з кисневою залежністю, які в подальшому одужали – 576,85 [414,09; 807,39] нмоль/мл, достовірно перевищуючи ($p < 0,001$) рівень нітротирозину в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності – 320,77 [281,54; 441,67] нмоль/мл. Крім того слід зазначити, що при госпіталізації рівень нітротирозину в сироватці крові хворих, у яких в подальшому відбувся летальний результат, був вище ($p < 0,01$), ніж у кисневозалежних хворих, які в подальшому одужали (рис. 4.3).

В динаміці на тлі лікування через 7 діб рівень нітротирозину в сироватці крові хворих всіх досліджуваних груп знижувався ($p < 0,01$), порівняно із відповідним показником на момент госпіталізації, та склав в цей термін спостереження у хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності – 207,29 [114,98; 414,09] нмоль/мл, у пацієнтів з кисневою залежністю, що одужали – 310,69 [265,63; 491,53] нмоль/мл та у хворих з кисневою залежністю, що в подальшому померли – 472,21 [258,20; 627,75] нмоль/мл. Порівняння цього показника в зазначений термін спостереження встановило, що у кисневозалежних хворих обох досліджуваних груп він залишався вище ($p < 0,01$), ніж у хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності. Проте в зазначений термін спостереження статистично значущої різниці рівня нітротирозину в сироватці крові хворих з кисневою залежністю але різним наслідком коронавірусної хвороби (COVID-19) з пневмонією не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 4.3).



Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із госпіталізацією пацієнтів відповідної групи ($p < 0,001$); 2 – порівняно з хворими без кисневої залежності у відповідний термін спостереження ($p < 0,001$); 3 – порівняно з хворими з кисневою залежністю, що одужали у відповідний термін спостереження ($p < 0,01$).

Рисунок 4.3 – Порівняння рівня нітротирозину в сироватці хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від перебігу та наслідку хвороби в динаміці.

В подальшій частині нашої роботи було проведено ROC-аналіз для оцінки діагностичної значущості рівня нітротирозину в сироватці крові в прогнозуванні ризику розвитку летального результату у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією в різні терміни спостереження за хворими. Цей показник виявився інформативним як на момент госпіталізації зазначеної категорії хворих, так і в динаміці спостереження за хворими на тлі лікування протягом 7 днів. Так, на момент госпіталізації хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією межовий рівень нітротирозину, який вказував на високу ймовірність

летального результату хвороби склав $> 521,96$ нмоль/мл (AUC= 842, $p < 0,001$) (чутливість – 92,9 %, специфічність – 73,1 %) (рис. 4.4).

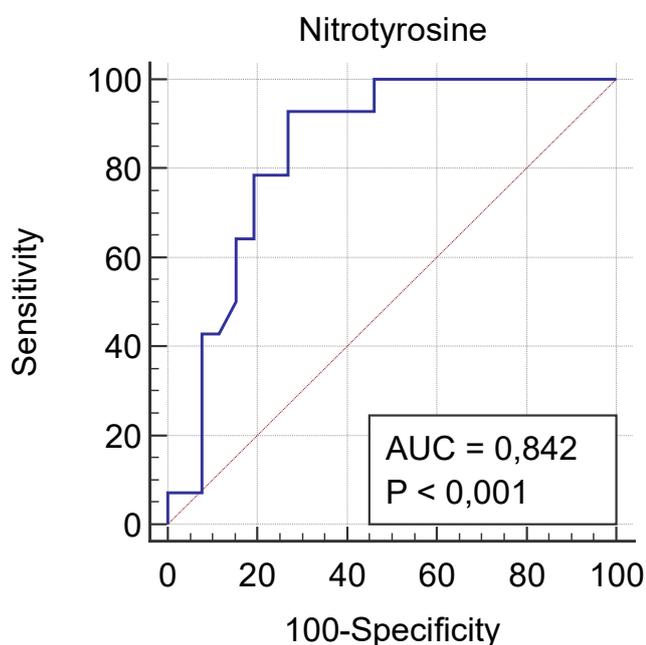


Рисунок 4.4 – Визначення межового рівня нітротирозину в сироватці крові задля прогнозування ймовірності летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією при госпіталізації.

В динаміці лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією через 7 діб збереження підвищеного рівня нітротирозину в сироватці крові $> 507,98$ нмоль/мл (AUC= 681, $p < 0,001$) (чутливість – 50,0 %, специфічність – 92,3 %) вказувало на високу ймовірність летального результату хвороби (рис. 4.5). Летальний результат у цих хворих був зафіксований на 27,0 [22,0; 32,0] день хвороби та відповідно на 18,0 [14,0; 23,0] день стаціонарного лікування.

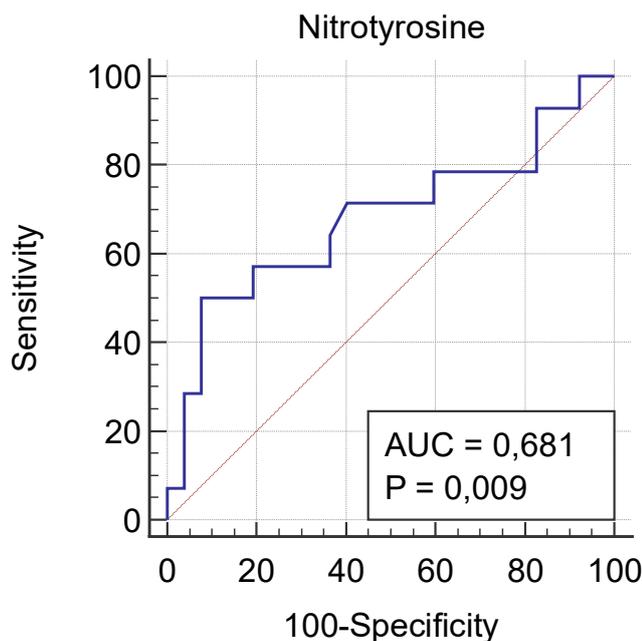


Рисунок 4.5 – Визначення межового рівня нітротирозину в сироватці крові задля прогнозування ймовірності летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією в динаміці через 7 діб лікування.

Клініко-патогенетичну роль нітротирозину в перебігу COVID-19 з пневмонією підтвердили результати кореляційного аналізу. Встановлена зворотна кореляція нітротирозину із показником сатурації кисню ($r = -0,53$, $p < 0,05$) підтвердила роль нітрозативного стресу у розвитку та прогресуванні кисневої залежності. Наявність статистично значущих кореляцій рівню нітротирозину з показниками гострозапальних реакцій, а саме з рівнем С-реактивного протеїну ($r = +0,25$, $p < 0,05$) та показником співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів ($r = +0,26$, $p < 0,05$), свідчила про участь нітрозативного стресу у розвитку «цитокінового шторму». Крім того, встановлена пряма кореляція рівню нітротирозину з показником активності аланінамінотрансферази ($r = +0,26$, $p < 0,05$) та зворотна кореляція із показником швидкості клубочкової фільтрації ($r = -0,27$, $p < 0,05$) підтвердили роль нітрозативного стресу у формуванні поліорганної недостатності у хворих на COVID-19 з пневмонією.



Таким чином, отримані нами дані щодо взаємозв'язків рівня підвищення нітротирозину в сироватці крові з прогресуванням коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією дозволили встановити межові рівні нітротирозину в сироватці крові, що мають діагностичне значення для прогнозування формування кисневої залежності та ризику летального результату. Клініко-патогенетичну роль нітротирозативного стресу у розвитку «цитокінового шторму» підтверджують кореляції нітротирозину з показником сатурації кисню, з показниками гострозапальних реакцій, а саме рівнем С-реактивного протеїну, показником співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів. Роль нітрозативного стресу у формуванні поліорганної недостатності у умовах прогресування COVID-19 з пневмонією підтверджують кореляції нітротирозину з показником активності аланінамінотрансферази та показником швидкості клубочкової фільтрації.

Резюме.

У хворих на COVID-19 з пневмонією при появі кисневої залежності рівень нітротирозину в сироватці крові є вищим ($p < 0,001$), порівняно із пацієнтами без кисневої залежності. Роль нітрозативного стресу у розвитку та прогресуванні кисневої залежності підтверджує зворотна кореляція нітротирозину із показником сатурації кисню ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Межовий рівень нітротирозину в сироватці крові, який вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією складає $> 481,97$ нмоль/мл ($AUC = 0,909$, $p < 0,001$)

Встановлена залежність рівня підвищення нітротирозину від несприятливого наслідку COVID-19 з пневмонією. Встановлено межовий рівень нітротирозину в сироватці крові $> 521,96$ нмоль/мл, який на момент госпіталізації вказує на високу ймовірність летального результату хвороби ($AUC = 0,842$, $p < 0,001$). В динаміці через 7 діб лікування хворих на COVID-19 з пневмонією збереження рівня нітротирозину в сироватці крові $> 507,98$



нмоль/мл (AUC= 681, $p < 0,001$) свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

Клініко-патогенетичну роль нітротирозативного стресу у формуванні розвитку «цитокінового шторму» підтверджують кореляції нітротирозину з показниками гострозапальних реакцій, а саме рівнем С-реактивного протеїну ($r = +0,25$, $p < 0,05$) та показником співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів ($r = +0,26$, $p < 0,05$). Роль нітрозативного стресу у формуванні поліорганної недостатності у умовах прогресування COVID-19 з пневмонією підтверджують кореляції нітротирозину з показником активності аланінамінотрансферази ($r = +0,26$, $p < 0,05$) та показником швидкості клубочкової фільтрації ($r = -0,27$, $p < 0,05$).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [229 - 231].



РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ІЗ ПАРАМЕТРАМИ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ, А ГЕМОСТАЗУ ТА ЇЇ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ В ОЦІНЦІ РИЗИКУ ЛЕТАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТУ COVID-19 У ХВОРИХ З ПНЕВМОНІЄЮ

5.1 Вміст eNOS в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією у взаємозв'язку із параметрами гемостазу залежно від клінічного перебігу та його прогностичне значення

В цьому розділі ми проаналізували вміст eNOS в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією з урахуванням розвитку кисневої залежності, а також залежно від несприятливого наслідку хвороби. Задля з'ясування змін вмісту нітритозину залежно від перебігу хвороби з урахуванням розвитку кисневої залежності пацієнти були розділені на групи: 32 хворих на COVID-19 з пневмонією без кисневої залежності, 45 пацієнтів з кисневою залежністю, що одужали та 46 хворих з кисневою залежністю, що померли.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що вміст eNOS в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією був значно нижчим ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб контрольної групи на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби. При цьому ступінь зниження вмісту eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією чітко залежала від тяжкості перебігу хвороби, розвитку кисневої залежності та подальшого наслідку цієї хвороби.

Вміст eNOS в сироватці крові хворих із наявністю кисневої залежності, які в подальшому одужали, був нижче ($p < 0,001$), ніж у хворих на COVID-19 з пневмонією без ознак кисневої залежності. А вміст eNOS в сироватці крові хворих з подальшим летальним результатом був нижче ($p < 0,001$) за відповідні



показники хворих як без ознак кисневої залежності, так і із тяжким перебігом з наявністю кисневої залежності, що в подальшому одужали (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Вміст eNOS в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією при госпіталізації залежно від клінічного перебігу хвороби, Me [Q₂₅; Q₇₅], pg/ml

Показник, одиниці виміру	Здорові люди (n=20)	Хворі на COVID-19 із пневмонією		
		без кисневої залежності (n=32)	з кисневою залежністю, що одужали (n=45)	з кисневою залежністю, що померли (n=46)
eNOS, pg/ml	2036,29 [1984,49; 2450,09]	883,12 [596,32; 1148,39] ¹	595,24 [295,15; 759,74] ^{1,2}	155,08 [105,41; 562,27] ^{1,2,3}

Примітки: 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми (p<0,001); 2 - порівняно із хворими без кисневої залежності (p<0,001); 3 - порівняно із хворими з кисневою залежністю, що одужали (p<0,001).

Роль eNOS в прогресуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією було підтверджено встановленими корелятивними взаємозв'язками з показниками імунного запалення, гемостазу та біохімічними ознаками, що характеризують появу поліорганної недостатності. Так, виявлені зв'язки між вмістом eNOS та розвитком абсолютної лімфопенії (гамма 0,29, p=0,003) та рівнем підвищення С-реактивного протеїну (r= -0,39, p<0,05), що підтверджує роль імунного запалення в пошкодженні ендотеліальних клітин. Встановлені кореляції між вмістом eNOS та гіперфібриногенемією (гамма 0,22 p=0,04) та зниженням показника міжнародного нормалізованого співвідношення (гамма 0,58 p<0,0001), що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції в формуванні гіперкоагуляції. Крім того, встановлені кореляції вмісту eNOS зі зниженням показника швидкості клубочкової фільтрації (гамма 0,34, p=0,0001) та ступенем її



виразності ($r= +0,34$, $p<0,05$), що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції в формуванні гострого ураження нирок у хворих на COVID-19 із пневмонією.

В подальшій частині нашої роботи нами було проведено порівняння вмісту eNOS в сироватці крові та показників гемостазу хворих на COVID-19 із пневмонією з урахуванням появи кисневої залежності та проведено визначення прогностичної значущості eNOS в оцінці ризику розвитку кисневої залежності. Встановлено, що розвиток кисневої залежності у хворих на COVID-19 із пневмонією супроводжувався зниженням вмісту eNOS в сироватці крові (в 3 рази, $p<0,001$), що свідчило про поглиблення ендотеліальної дисфункції та прокоагулянтними змінами, на що вказував вищий рівень фібриногену (в 1,2 рази, $p<0,05$) та D-димеру (в 1,9 рази, $p<0,05$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 Порівняння eNOS в сироватці крові та показників гемостазу у хворих на COVID-19 із пневмонією на момент госпіталізації залежно від розвитку кисневої залежності

Показник, одиниці виміру	Хворі на COVID-19 із пневмонією	
	без кисневої залежності (n=32)	з кисневою залежністю (n=91)
1	2	3
eNOS, pg/ml	883,12 [596,32; 1148,39]	297,36 [157,89; 601,73] *
Протромбінний індекс, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], %	111,4 [102,5; 120,5]	107,1 [94,8; 123,9]
Міжнародне нормалізоване співвідношення, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,94 [0,88; 1,01]	0,93 [0,83; 1,05]
Фібриноген, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], г/л	4,4 [3,8; 5,7]	5,3 [4,1; 6,4] *
Підвищений фібриноген, абс (%)	21 (65,6)	73 (80,2)
D-димер, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], µg/ml	0,7 [0,1; 0,9]	1,3 [0,7; 2,2] *
Підвищений D-димер, % (абс)	60,0 (3 із 5)	81,5 (44 із 54)



4654255757218160

Продовження таблиці 5.2

1	2	3
Тромбоцити, Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅], ×10 ⁹ /л	205,0 [162,5; 243,0]	209,0 [175,0; 265,0]
Тромбоцитопенія, абс (%)	10 (31,3)	25 (27,5)
Тромбоцитоз, абс (%)	1 (3,1)	4 (4,4)

Примітка: * - різниця достовірна, порівняно з хворими без кисневої залежності (p<0,05).

З урахуванням виявленого майже в тричі нижчого вмісту eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією з наявністю кисневої залежності, для оцінки прогностичної значущості цього показника в оцінці ризику розвитку саме кисневої залежності на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби нами було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. Встановлено, що межовий рівень eNOS в сироватці крові $\leq 327,09$ pg/ml (AUC=0,861, p<0,001) свідчив на користь високої ймовірності появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією (чутливість – 58,6 %, специфічність – 100 %) (рис. 5.1).

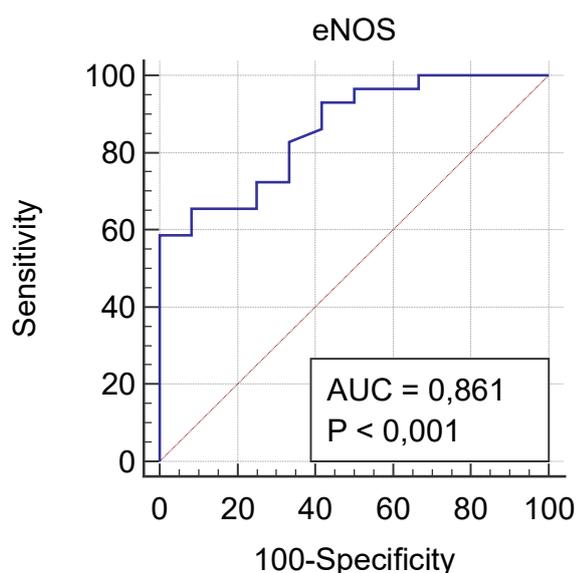


Рисунок 5.1 – Визначення межового рівня вмісту eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією при госпіталізації для прогнозування ризику розвитку кисневої залежності.



Порівняння вмісту eNOS в сироватці крові та показників гемостазу хворих на COVID-19 із пневмонією з урахуванням наслідку цієї хвороби встановило, що на момент госпіталізації вміст eNOS у пацієнтів, які в подальшому померли, був значно нижче (в 4,5 рази, $p < 0,001$), ніж у пацієнтів, які одужали. Значне зниження вмісту eNOS у хворих на COVID-19 із пневмонією, які в подальшому померли, поєднувалося з вищим рівнем D-димеру ($p < 0,05$) та вищою частотою його підвищеного рівня (90,0 % проти 68,9%, $\chi^2 = 4,03$, $p = 0,04$), порівняно із хворими, що одужали, що свідчило не лише про наявність вираженої ендотеліальної дисфункції, а й про тромбоутворення (табл. 5.3). Слід зазначити, що вміст eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією мав сильну кореляцію не лише з летальним результатом хвороби (гамма 0,79, $p < 0,05$), а й з формуванням тромботичних ускладнень (гамма 0,86, $p < 0,05$). У хворих з летальним результатом хвороби тромботичні ускладнення (тромбоемболія легеневої артерії, ішемічний інсульт, інфаркт міокарду) формувалися значно частіше, ніж у хворих на COVID-19 з пневмонією, що одужали, а саме у 23,9 % (11 із 46) проти 1,3 % (1 із 77) ($\chi^2 = 16,72$, $p = 0,0001$).

Таблиця 5.3 – Порівняння eNOS в сироватці крові та показників гемостазу у хворих на COVID-19 із пневмонією при госпіталізації залежно від подальшого летального результату хвороби

Показник, одиниці виміру	Хворі на COVID-19 із пневмонією	
	одужали (n=77)	померлі (n=46)
1	2	3
eNOS, pg/ml	703,46 [327,09; 958,88]	155,08 [105,41; 562,27] *
Протромбіновий індекс, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], %	110,0 [98,4; 124,0]	107,1 [94,8; 123,6]
Міжнародне нормалізоване співвідношення, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,94 [0,87; 1,04]	0,93 [0,83; 1,03]



Продовження таблиці 5.3

1	2	3
Фібриноген, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], г/л	5,2 [3,9; 5,9]	5,6 [4,3; 6,3]
Підвищений фібриноген, абс (%)	56 (72,7)	38 (82,6)
D-димер, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], μg/ml	0,9 [0,5; 1,8]	1,3 [0,9; 2,3] *
Підвищений D-димер, % (абс)	68,9 (20 із 29)	90,0 (27 із 30) *
Тромбоцити, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], ×10 ⁹ /л	220,0 [181,0; 287,0]	204,0 [158,0; 251,0]
Тромбоцитопенія, абс (%)	19 (24,7)	16 (34,8)
Тромбоцитоз, абс (%)	4 (5,2)	1 (2,2)

Примітка: * - різниця достовірна, порівняно з хворими без кисневої залежності (p<0,05).

З урахуванням виявленого на момент госпіталізації майже в 4,5 рази нижчого вмісту eNOS в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією, які в подальшому померли, для оцінки прогностичної значущості цього показника в ризику летального результату нами було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. Було встановлено, що межовий рівень eNOS в сироватці крові $\leq 201,75$ pg/ml (AUC=0,892, p<0,001) свідчив на користь високої ймовірності летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією (чутливість – 71,4 %, специфічність – 96,3 %) (рис. 5.2).

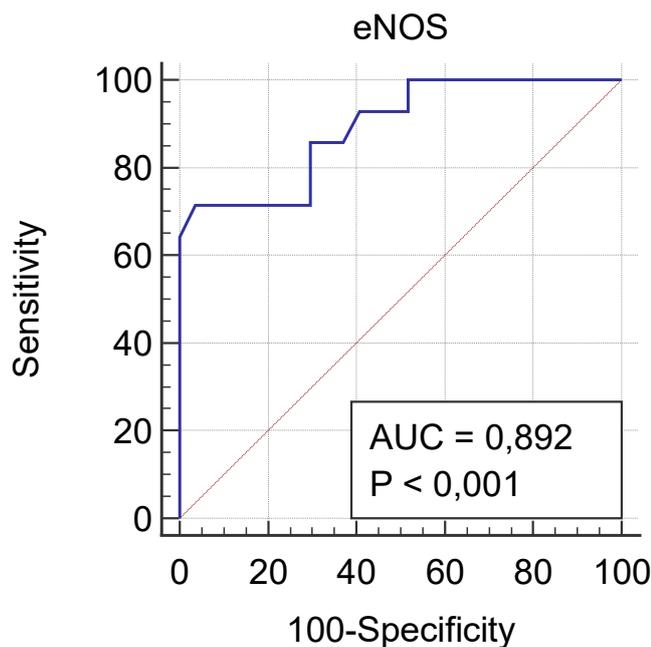


Рисунок 5.2 – Визначення межового вмісту eNOS в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією при госпіталізації для оцінки ризику летального результату.

Таким чином, вміст eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією при госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби нижче ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб, а ступінь його зниження залежить від тяжкості перебігу хвороби, розвитку кисневої залежності та подальшого наслідку цієї хвороби. Клініко-патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції за показником вмісту eNOS в сироватці крові в формуванні несприятливих наслідків COVID-19 у хворих з пневмонією підтверджують кореляції ($p < 0,05$) між вмістом eNOS та розвитком абсолютної лімфопенії, рівнем С-реактивного протеїну, гіперфібриногенемією, зниженням показника міжнародного нормалізованого співвідношення, показником швидкості клубочкової фільтрації та ступенем її виразності.



5.2 Клініко-патогенетичне та прогностичне значення вмісту VEGF в сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією у взаємозв'язку із параметрами імунного запалення та гемостазу в оцінці ризику розвитку тромботичних ускладнень та летального результату

В цій частині роботи нами проаналізовано вмісту VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із пневмонією у взаємозв'язку із параметрами імунного запалення та гемостазу залежно від розвитку летального результату із урахуванням тромботичних ускладнень. Хворі на COVID-19 з пневмонією були розділені на групи: 77 пацієнтів, що одужали та 46 пацієнтів із летальним результатом.

За результатами проведених досліджень було встановлено, що у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією обох досліджуваних груп показник вмісту VEGF в сироватці крові був статистично значуще вище ($p < 0,05$), порівняно зі здоровими людьми протягом всього періоду спостереження. На момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби у хворих, які в подальшому померли, рівень VEGF в сироватці крові виявився в 1,9 рази вищим ($p < 0,05$), ніж у хворих, які в подальшому одужали. Зазначена закономірність зберігалася й через 7 діб спостереження, а саме рівень VEGF в сироватці крові був в 1,4 рази вищим ($p < 0,05$) у хворих із несприятливим результатом хвороби (табл. 5.4).

З урахуванням встановленої закономірності змін вмісту VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією в динаміці залежно від наслідку хвороби, задля встановлення діагностичної значущості в оцінці ймовірності ризику летального результату нами було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення в різні терміни спостереження.

За результатами ROC-аналізу було встановлено, що на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби межовий рівень VEGF в сироватці крові склав $>32,04$ pg/ml (AUC=0,842, $p < 0,001$), тобто перевищення цього



рівня свідчило про високу ймовірність летального результату в подальшому (чутливість – 100 %, специфічність – 54,17 %) (рис. 5.3).

Таблиця 5.4 – Динаміка вмісту VEGF в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наслідку хвороби

Показник, одиниці виміру	Здорові люди (n=20)	Хворі при госпіталізації, які в подальшому		Хворі в динаміці через 7 діб, які в подальшому	
		одужали (n=77)	померли (n=46)	одужали (n=77)	померли (n=46)
VEGF, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] pg/ml	13,08 [10,50; 14,96]	32,04 [20,07; 51,11] ¹	62,82 [39,99; 93,75] ^{1,2}	50,58 [33,84; 62,50] ^{1,3}	72,58 [63,20; 81,19] ^{1,2}

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

Аналіз діагностичної значущості рівня VEGF в сироватці крові через 7 діб комплексного лікування згідно Протоколу МОЗ України лікування хворих на COVID-19 з пневмонією показав, що за умов підвищення його рівня $> 58,79$ pg/ml ($AUC = 0,899$, $p < 0,001$) у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією зберігалася висока ймовірність розвитку критичного перебігу із подальшим летальним результатом (чутливість – 92,86 %, специфічність – 72,00 %) (рис. 5.4).

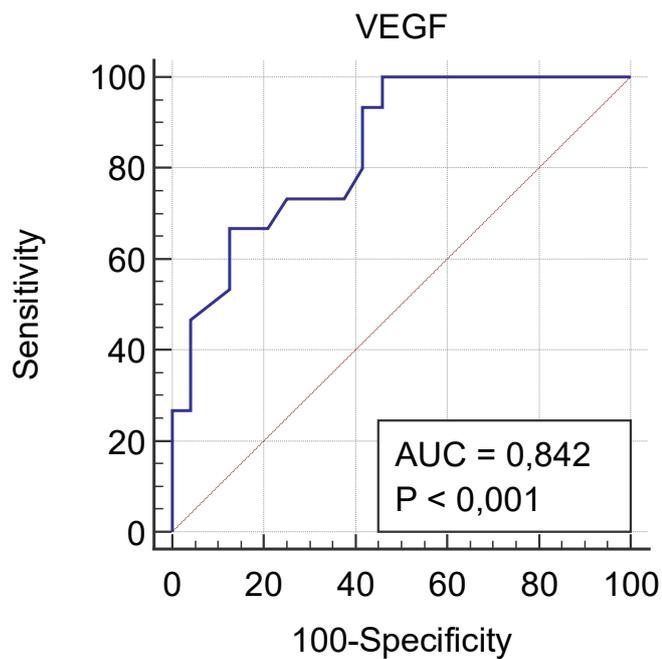


Рисунок 5.3 – Визначення межового рівня вмісту VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією при госпіталізації для оцінки ризику летального результату.

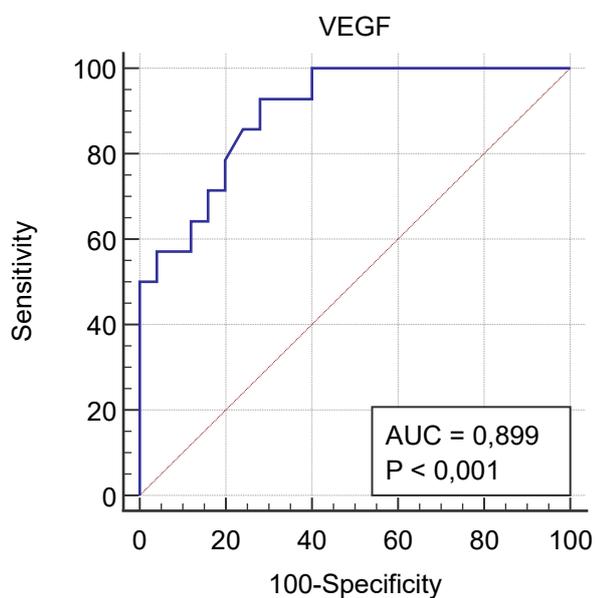


Рисунок 5.4 – Визначення межового рівня вмісту VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією через 7 днів лікування для оцінки ризику летального результату.



Аналіз частоти тромботичних ускладнень у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією показав, що у кожного десятого пацієнта (9,8 %) розвинулися тромботичні ускладнення, а саме ішемічний інсульт, інфаркт міокарду та тромбоемболія легеневої артерії. У одного пацієнта мало місце поєднання ішемічного інсульту та інфаркту міокарду. Слід зазначити, що частота розвитку тромботичних ускладнень чітко була пов'язана із несприятливим наслідком COVID-19. Так, розвиток тромботичних ускладнень статистично значуще частіше мав місце за умов летального результату хвороби, ніж у пацієнтів, що одужали (в 18,4 рази, $\chi^2=16,73$, $p=0,000001$). Крім того, за умов несприятливого перебігу COVID-19 частіше мав місце розвиток інфаркту міокарду ($\chi^2=8,72$, $p=0,003$) та тромбоемболії легеневої артерії ($\chi^2=6,63$, $p=0,01$), ніж у хворих, які одужали (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Порівняння тромботичних ускладнень у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наслідку хвороби

Тромботичні ускладнення, абс (%)	Хворі на COVID-19 з пневмонією (n=123)	Хворі на COVID-19 з пневмонією	
		одужали (n=77)	померли (n=46)
Наявність тромботичних ускладнень, в тому числі:	12 (9,8)	1 (1,3)	11 (23,9) *
➤ ішемічний інсульт	4 (3,3)	1 (1,3)	3 (6,5)
➤ інфаркт міокарду	5 (4,1)	-	5 (10,9) *
➤ тромбоемболія легеневої артерії	4 (3,3)	-	4 (8,7) *
➤ поєднання тромботичних ускладнень	1 (0,8)	-	1 (9,1)

Примітка: * – різниця достовірна, порівняно із хворими, які одужали, у відповідний термін спостереження ($p<0,05$).



Проведений кореляційний аналіз гамма дозволив встановити взаємозв'язок розвитку тромботичних ускладнень із рівнем підвищення VEGF в сироватці крові як на момент госпіталізації (гамма +0,32, $p < 0,05$), так і через 7 діб лікування (гамма +0,37, $p < 0,05$), що підтвердило клініко-патогенетичний взаємозв'язок ступеня підвищення рівня VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією в формуванні тромботичних ускладнень.

З урахуванням встановленої закономірності змін вмісту VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією в динаміці хвороби залежно від розвитку тромботичних ускладнень, задля встановлення діагностичної значущості в оцінці ймовірності їх розвитку нами було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення в різні терміни спостереження.

За результатами ROC-аналізу з визначенням точки відсічення було встановлено, що на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби рівень VEGF в сироватці крові у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією не мав прогностичної значущості щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень ($AUC=0,657$, $p=0,08$) (рис. 5.5).

Проте в динаміці через 7 діб комплексного лікування згідно Протоколу МОЗ України лікування інформаційна цінність цього показника у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією стала статистично значущою. А саме за умов підвищення рівня VEGF в сироватці крові $>51,91$ pg/ml ($AUC=0,680$, $p=0,019$) у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією виникав ризик розвитку тромботичних ускладнень (чутливість – 100 %, специфічність – 35,39 %) (рис. 5.6).

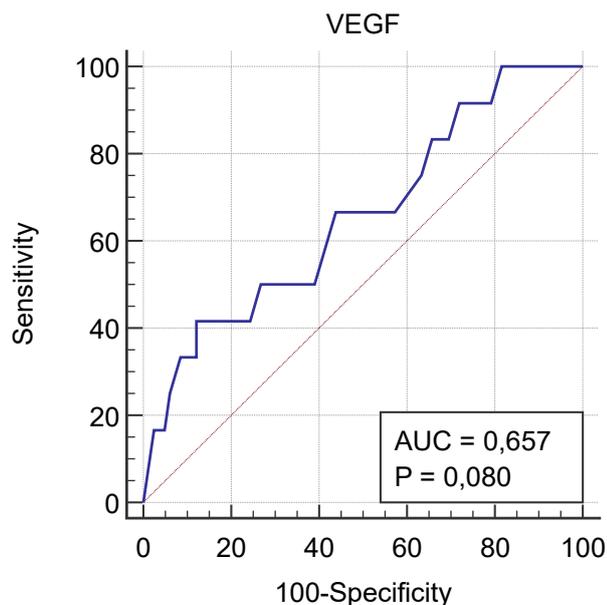


Рисунок 5.5 – Діагностична значущість вмісту VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією при госпіталізації в оцінці ризику розвитку тромботичних ускладнень.

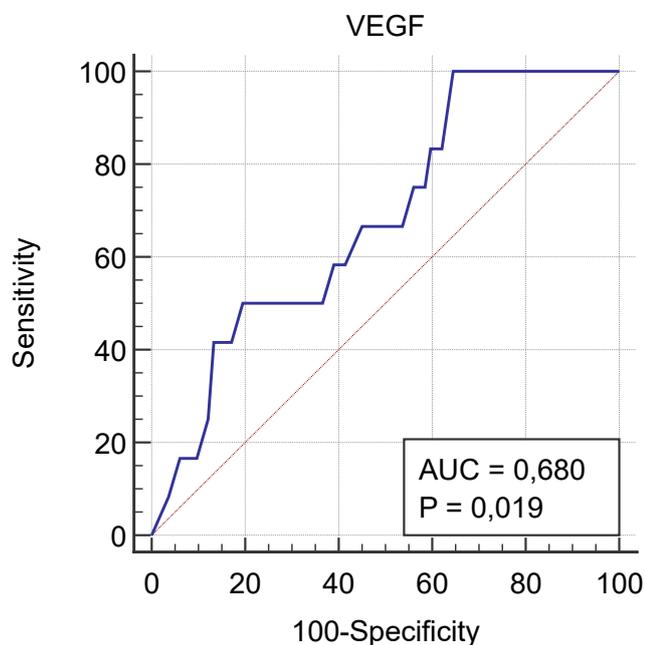


Рисунок 5.6 – Діагностична значущість вмісту VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією через 7 днів лікування в оцінці ризику розвитку тромботичних ускладнень.



Порівняльний аналіз показників гострозапальної реакції та гемостазу у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби показав, що при госпіталізації у хворих, які в подальшому померли, гострозапальні зміни та ознаки гіперкоагуляції були більш вираженими, ніж у хворих, які в подальшому одужали, що підтверджували вищий ($p < 0,05$) вміст С-реактивного протеїну, показник співвідношення абсолютного числа нейтрофілів до абсолютного числа лімфоцитів (N/L) та вміст D-димеру в крові (табл. 5.6).

В динаміці спостереження через 7 діб комплексного лікування у пацієнтів, що в подальшому одужали, спостерігалось зниження рівня С-реактивного протеїну в сироватці крові (в 3,6 рази, $p < 0,05$), підвищення рівня лімфоцитів ($p < 0,05$), зменшення показника N/L ($p < 0,05$) в поєднанні зі зниженням вмісту фібриногену (в 1,4 рази, $p < 0,05$) та підвищенням кількості тромбоцитів ($p < 0,05$). На відміну від пацієнтів, що одужали, у хворих на COVID-19 із пневмонією, які в подальшому померли, в динаміці спостереження через 7 діб було відзначено наростання лейкоцитозу (в 2,6 рази, $p < 0,01$), збільшення абсолютної кількості нейтрофілів (в 2,7 рази, $p < 0,01$), зниження відносної (в 2,5 рази, $p < 0,01$) кількості лімфоцитів та відповідно підвищення показника N/L (в 2,6 рази, $p < 0,01$), що поєднувалося із різким збільшенням вмісту D-димеру (в 6,8 рази, $p < 0,05$) (табл. 5.6).

Порівняння показників гострозапальної реакції та гемостазу у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наслідку хвороби через 7 діб комплексного лікування згідно Протоколу МОЗ України лікування показало статистично значуще більшу вираженість цих змін у хворих із несприятливим результатом хвороби. А саме, у пацієнтів, які в подальшому померли, на відміну від хворих, які в подальшому одужали, статистично значуще вищими ($p < 0,05$) були вміст С-реактивного протеїну, рівень лейкоцитозу, абсолютної кількості нейтрофілів, показник N/L, рівень D-димеру (в 6,8 рази, $p < 0,05$) та нижчими ($p < 0,05$) рівні відносної та абсолютної кількості лімфоцитів крові (табл. 5.6).



Таблиця 5.6 – Динаміка основних показників гострозапальної реакції та гемостазу у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби

Показник, одиниці виміру	Хворі при госпіталізації, які в подальшому		Хворі в динаміці через 7 діб, які в подальшому	
	одужали (n=77)	померли (n=46)	одужали (n=77)	померли (n=46)
1	2	3	4	5
Показники гострозапальної реакції				
С-реактивний протеїн, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мг/л	53,45 [34,90; 114,10]	131,40 [67,4; 180,0] ¹	15,0 [5,00; 27,5] ²	84,75 [25,95; 161,50] ¹
Лейкоцити, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]x10 ⁹ /л	6,5 [4,8; 9,0]	6,9 [4,6; 9,6]	8,0 [6,0; 9,2]	18,1 [12,1; 28,2] ^{1,2}
Нейтрофіли, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]x10 ⁹ /л	5,46 [3,67; 7,74]	6,25 [3,96; 8,73]	6,01 [4,19; 7,56]	16,96 [11,76; 25,73] ^{1,2}
Лімфоцити, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	12,0 [9,0; 22,0]	10,0 [7,0; 16,0]	19,0 [14,0; 26,0] ²	4,0 [3,0; 7,0] ^{1,2}
Лімфоцити, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]x10 ⁹ /л	0,9 [0,6; 1,2]	0,8 [0,5; 1,0]	1,3 [1,1; 1,8] ²	0,8 [0,6; 1,1] ¹
N/L	6,44 [3,30; 10,00]	8,15 [4,98; 12,96] ¹	4,40 [2,56; 6,40] ²	21,33 [11,83; 32,22] ^{1,2}
Показники гемостазу				
Протромбіновий індекс, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], %	110,0 [98,4; 124,0]	107,1 [94,8; 123,6]	104,1 [92,4; 119,1]	90,0 [69,0; 101,7] ^{1,2}



Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5
Міжнародне нормалізоване співвідношення, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,94 [0,87; 1,04]	0,93 [0,83; 1,03]	0,96 [0,89; 1,05]	1,07 [0,99; 1,26] ^{1,2}
Фібриноген, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], г/л	5,2 [3,9; 5,9]	5,6 [4,3; 6,3]	3,8 [2,9; 4,5] ²	5,0 [3,8; 6,1] ¹
D-димер, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], µg/ml	0,9 [0,5; 1,8]	1,3 [0,9; 2,3] ¹	1,3 [0,6; 2,3]	8,8 [3,7; 21,4] ^{1,2}
Тромбоцити, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], ×10 ⁹ /л	220,0 [181,0; 287,0]	204,0 [158,0; 251,0]	283,0 [224,0; 332,0] ²	219,5 [148,0; 303,0] ¹

Примітки: 1 – різниця достовірна, порівняно із хворими, що в подальшому одужали, у відповідний термін спостереження ($p < 0,01$); 2 - порівняно з госпіталізацією хворих відповідної групи ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз Спірмена дозволив встановити взаємозв'язки рівня підвищення VEGF в сироватці крові з показниками гострозапальної реакції та параметрами гемостазу як на момент госпіталізації, так і в динаміці у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією. На момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби рівень підвищення VEGF в сироватці крові мав зв'язок зі зниженням показника сатурації кисню на повітрі ($r = -0,24$, $p < 0,05$), що вказувало на роль цього ростового фактору в прогресуванні ураження легень у хворих на COVID-19 з пневмонією. На момент госпіталізації рівень VEGF в сироватці крові мав кореляції із рівнем CRP ($r = +0,31$, $p < 0,05$), відносною ($r = -0,29$, $p < 0,05$) та абсолютною ($r = -0,37$, $p < 0,05$) кількістю лімфоцитів крові.

При оцінці корелятивних зв'язків в динаміці через 7 діб комплексного лікування було відзначено наявність кореляцій рівня підвищення VEGF в



сироватці крові як з показниками гострозапальної реакції, а саме з рівнем CRP ($r = +0,35$, $p < 0,05$), загальною кількістю лейкоцитів ($r = +0,47$, $p < 0,05$), абсолютною кількістю нейтрофілів ($r = +0,50$, $p < 0,05$), відносною ($r = -0,53$, $p < 0,05$) та абсолютною ($r = -0,29$, $p < 0,05$) кількістю лімфоцитів крові, показником N/L ($r = -0,50$, $p < 0,05$), а також з показниками гемостазу, а саме рівнем фібриногену ($r = +0,24$, $p < 0,05$) та D-димеру ($r = +0,54$, $p < 0,05$). Встановлені кореляції дозволили підтвердити клініко-патогенетичну роль підвищення рівня VEGF в сироватці крові в прогресуванні хвороби у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією.

Таким чином, у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією рівень підвищення VEGF в сироватці крові має зв'язок із наслідком хвороби. На момент госпіталізації та в динаміці лікування встановлені межові рівні підвищення вмісту VEGF в сироватці крові, що мають діагностичне значення для прогнозування ризику летального результату у хворих з коронавірусною хворобою (COVID-19) з пневмонією. Встановлено взаємозв'язок розвитку тромботичних ускладнень із рівнем підвищення VEGF в сироватці крові як на момент госпіталізації (гамма $+0,32$, $p < 0,05$), так і через 7 діб лікування (гамма $+0,37$, $p < 0,05$). Розвиток тромботичних ускладнень частіше мав місце за умов летального результату хвороби, ніж у пацієнтів, що одужали ($p = 0,000001$). Встановлено межовий рівень підвищення VEGF в сироватці крові, що має прогностичну значущість щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в стаціонарі.

Резюме.

Вміст eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби нижче ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб, а ступінь його зниження залежить від тяжкості перебігу хвороби, розвитку кисневої залежності та подальшого наслідку цієї хвороби. Роль eNOS в прогресуванні COVID-19 у хворих із пневмонією підтверджують



кореляції ($p < 0,05$) між вмістом eNOS та розвитком абсолютної лімфопенії, рівнем С-реактивного протеїну, гіперфібриногенемією, зниженням показника міжнародного нормалізованого співвідношення, показником швидкості клубочкової фільтрації та ступенем її виразності.

Розвиток кисневої залежності у хворих на COVID-19 із пневмонією супроводжується поглибленням ендотеліальної дисфункції та прокоагулянтними змінами, що підтверджує зниження вмісту eNOS в сироватці крові ($p < 0,001$), підвищення рівня фібриногену ($p < 0,05$) та D-димеру ($p < 0,05$). Межовий рівень eNOS в сироватці крові $\leq 327,09$ pg/ml (AUC=0,861, $p < 0,001$) має прогностичне значення щодо появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією.

У хворих на COVID-19 із пневмонією, які в подальшому померли, на момент госпіталізації вміст eNOS нижче ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів, які одужали, що поєднується з вищим рівнем D-димеру ($p < 0,05$) та вищою частотою його підвищення ($p = 0,04$), порівняно із хворими, що одужали. Вміст eNOS має сильну кореляцію не лише з летальним результатом хвороби (гамма 0,79, $p < 0,05$), а й з формуванням тромботичних ускладнень (гамма 0,86, $p < 0,05$), які частіше відбуваються у пацієнтів із несприятливим наслідком (23,9 % проти 1,3 %, $p = 0,0001$). Межовий рівень eNOS в сироватці крові $\leq 201,75$ pg/ml (AUC=0,892, $p < 0,001$) свідчить на користь високої ймовірності летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією.

У хворих на COVID-19 з пневмонією рівень підвищення VEGF в сироватці крові має зв'язок із наслідком хвороби. При госпіталізації рівень VEGF в сироватці крові $> 32,04$ pg/ml (AUC=0,842, $p < 0,001$) свідчить про високий ризик несприятливого результату хвороби, а через 7 діб лікування за умов рівня VEGF $> 58,79$ pg/ml (AUC=0,899, $p < 0,001$) зберігається висока ймовірність летального результату хвороби.

Існує взаємозв'язок розвитку тромботичних ускладнень із рівнем підвищення VEGF в сироватці крові як на момент госпіталізації (гамма +0,32, $p < 0,05$), так і через 7 діб лікування (гамма +0,37, $p < 0,05$). Розвиток



тромботичних ускладнень частіше має місце за умов летального результату хвороби, ніж у пацієнтів, що одужали (в 18,4 рази, $p=0,000001$). Рівень VEGF в сироватці крові $>51,91$ pg/ml (AUC=0,680, $p=0,019$) має прогностичну значущість щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в стаціонарі.

Клініко-патогенетичну роль підвищення рівня VEGF в сироватці крові в прогресуванні хвороби у хворих на COVID-19 з пневмонією демонструють статистично значущі кореляційні зв'язки ($p<0,05$) VEGF із сатурацією кисню на повітрі на момент госпіталізації, а також із основними гострозапальним показниками та параметрами гемостазу як на момент госпіталізації, так і в динаміці лікування.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [232 - 234].



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пандемія нової коронавірусної хвороби (COVID-19), яка розпочалася наприкінці 2019 року, була обумовлена появою нового збудника SARS-CoV-2 [1]. Одразу було звернута увага на значний поліморфізм клінічних форм цієї хвороби від безсимптомних до критичних. При цьому саме розвиток пневмонії у хворих на COVID-19 призводить до формування більш тяжкого перебігу цієї хвороби із формуванням ГРДС, поліорганної недостатності та відповідно є головною причиною летального результату [2, 3]. Триває вивчення патогенетичних ланок розвитку та прогресування пневмонії у хворих на COVID-19. На сьогодні активно проводяться дослідження щодо визначення ключових патогенетичних механізмів, які пов'язані з патофізіологією вторинного пошкодження легеневих судин внаслідок інфікування SARS-CoV-2 [7]. Зокрема розглядається не лише пряма вірусна цитотоксичність збудника COVID-19 [8], а й розвиток ендотеліальної дисфункції [8-11]. Тому, на наш погляд, дослідження окисного стресу та дисфункції ендотелію у хворих на COVID-19 з пневмонією має на сьогодні особливе значення.

Останнім часом з'являється все більше доказів щодо підтвердження ролі ендотеліальної дисфункції як одного з ключових патогенетичних механізмів розвитку та прогресування пневмонії при COVID-19 [24, 25]. Проте більшість досліджень, що присвячені визначенню патогенетичних механізмів ураження легень при COVID-19, акцентувалися на респіраторному епітелії, зокрема альвеоцитах II типу, які є головною мішенню для вірусу. На сьогодні, в умовах триваючої циркуляції SARS-CoV-2, з урахуванням його тропізму до клітин ендотелію судин, виникла необхідність з'ясування патогенетичних механізмів розвитку дисфункції ендотелію та клінічної значущості цих змін, особливо у пацієнтів із розвитком пневмонії при COVID-19 [26]. Вважається, що з'ясування патогенетичних механізмів та клінічного значення дисфункції



ендотелію буде сприяти розробці відповідних ефективних ключових елементів терапевтичної тактики ведення хворих на COVID-19 з пневмонією[27].

На наш погляд, з'ясування клініко-патогенетичної ролі дисфункції ендотелію у взаємозв'язку із параметрами гострозапальної реакції, оксидативного стресу, параметрів гемокоагуляції є актуальним задля подальшого визначення нових інформативних прогностичних предикторів формування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією та ризику летального результату хвороби. Саме цьому присвячена наша дисертаційна робота.

В наше дослідження було включено 123 хворих на COVID-19 з пневмонією, яка була підтверджена методами візуалізації, а діагноз коронавірусної хвороби у всіх пацієнтів мав етіологічне підтвердження, а саме виділення SARS-CoV-2 в носоглотковому слизу методом ПЛР. Дослідження було проведено на базі КНП «ОІКЛ» ЗОР з вересня 2020 року по грудень 2021 року. При наданні медичної допомоги користувалися Стандартом медичної допомоги, а саме Наказом МОЗ України від 28.03.2020 року №722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» та Наказом МОЗ України від 02.04.2020 року №762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

Вже з першої хвилі пандемії COVID-19 в багатьох дослідженнях почалося обговорення факторів ризику, що передбачають тяжкість перебігу цієї інфекції та несприятливі наслідки [45 - 48]. Фактори ризику летального результату COVID-19, на які найчастіше звертали увагу дослідники, були вік пацієнта > 65 років, чоловіча стать, нижчий соціально-економічний статус та різні коморбідні стани [45 - 48, 235 - 237]. При цьому поєднання різних факторів передбачало гірші результати лікування та відповідно вищий ризик летального результату. Однак тягар хронічних супутніх захворювань в цих дослідженнях оцінювався простим підрахунком кількості станів, які з певною ймовірністю можуть вплинути на перебіг COVID-19 [238]. Результати таких досліджень



різних авторів виявилися досить суперечливими щодо ролі різних хронічних захворювань в прогнозуванні клінічних результатів нової коронавірусної хвороби [45, 50, 51].

На сьогодні перспективним напрямом підвищення ефективності прогнозування перебігу різних хвороб є інтегральна оцінка впливу супутньої патології на ризик розвитку потенційних ускладнень та летального результату. ECI є адаптованим для використання Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та найчастіше використовуються в клінічних дослідженнях для оцінки ризику смертності [54 - 56]. Оскільки існуючі інтегральні індекси коморбідності, зокрема ECI, не є спеціалізованими для застосування при конкретній основній патології пацієнта, то проводиться низька досліджень задля з'ясування їх прогностичної значущості при різних патологіях, зокрема для визначення високого ризику хірургічної кровотечі [67], з'ясування ризику повторної госпіталізації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [68], оцінці ризику госпітальної та однорічної смертності та тривалість перебування в стаціонарі хворих із серцево-судинними захворюваннями [69] тощо.

З'ясуванню прогностичної значущості тягаря хронічних супутніх захворювань у хворих на COVID-19, що може суттєво вплинути на перебіг та результат коронавірусної хвороби, присвячено багато досліджень [49, 238]. Однак результати досліджень різних авторів є досить суперечливими щодо ролі різних хронічних захворювань в прогнозуванні клінічних результатів COVID-19 [45, 50, 51]. В нашому дослідженні при з'ясуванні спектру коморбідних станів у хворих на COVID-19 із пневмонією було встановлено, що найчастіше мали місце хронічна серцево-судинна патологія, ожиріння, ендокринна патологія та дисциркуляторна енцефалопатія. Серед пацієнтів з летальним результатом хвороби частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих, що одужали, реєструвалася ішемічна хвороба серця із наявністю серцевої аритмії, ожиріння, ендокринні захворювання, насамперед діабет, та дисциркуляторна енцефалопатія. Проте при співставленні із результатами інших досліджень



звертає на себе увагу, що окремі з них демонструють найбільшу значущість певної супутньої патології. Так, в дослідженні було доведено, що наявність саме цукрового діабету статистично значуще було пов'язано із ризиком летального результату від COVID-19 [50]. Однак за результатами мета-аналізу [51] було відзначено лише перелік певних коморбідних станів, зокрема серцево-судинні захворювання, гіпертонію, діабет, застійну серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок та онкопатологію, які у пацієнтів з COVID-19 створюють більший ризик смертності, порівняно з пацієнтами без цих супутніх захворювань.

З урахуванням зазначеного вище, на особливу увагу на сьогодні заслуговують результати досліджень, в яких застосовують інтегральні індекси коморбідності для оцінки тягара хронічної супутньої патології для оцінки ризику критичного перебігу та летального результату COVID-19. Розрахунок індексів коморбідності передбачає суму балів із урахуванням ваги ризику кожного супутнього захворювання [57, 58]. Врахування зваженої ваги, що надається кожній супутній патології, дозволяє в кінцевому підсумку отримати більш значущу інформацію, оскільки вага, присвоєна кожній супутній патології, відображає вищий, нижчий або нейтральний вплив відповідного коморбідного стану на ризик смерті конкретного пацієнта [55]. Так, ЕСІ був розроблений на основі алгоритмів Міжнародної класифікації хвороб, при цьому для кожного відібраного коморбідного стану було розроблено відповідний ваговий коефіцієнт. Надання відповідних вагових коефіцієнтів певним супутнім станам дало змогу описати тягар певної супутньої патології та підвищити ефективність використання цієї моделі [59 - 62].

В нашому дослідженні ми провели визначення інформаційної цінності ЕСІ в оцінці ризику летального результату від COVID-19 у пацієнтів із пневмонією. Слід зазначити, що в спектрі коморбідних станів, які враховує ЕСІ, у хворих на COVID-19 з пневмонією найчастіше виявляється гіпертензія (58,5 %), застійна серцева недостатність (33,3 %), ожиріння (28,5 %), нейродегенеративні розлади (23,6 %), а також діабет як без хронічних



ускладнень (13,8 %), так і з наявністю хронічних ускладнень (7,7 %). У хворих на COVID-19 з пневмонією, які померли внаслідок COVID-19, частіше, ніж у пацієнтів, що одужали ($p < 0,05$), були наявні такі компоненти ЕСІ, як застійна серцева недостатність, серцеві аритмії, нейродегенеративні розлади, наявність діабету, зокрема діабету без хронічних ускладнень та ожиріння. У хворих на COVID-19 з пневмонією з летальним результатом показник ЕСІ виявився в 2,2 рази вище ($p < 0,05$), ніж у хворих, які одужали. За результатами проведеного ROC-аналізу нами було встановлено межовий рівень ЕСІ, який становив >7 ($AUC=0,656$, $p=0,002$). Тобто за умов перевищення цього рівня ЕСІ у конкретного пацієнта ризик летального результату слід вважати значимим.

Пандемія COVID-19 поставила перед системою охороною здоров'я всіх країн світу безпрецедентні виклики [239]. Отримані нові дані свідчать про те, що саме наявні у пацієнта хронічні захворювання та певні генетичні фактори відіграють вирішальну роль у прогнозуванні тяжкості COVID-19, тому цей напрямок досліджень є найбільш актуальним [239]. За результатами дослідження [239], що спиралося на вибірку з понад 500000 осіб із трьох біобанків, було встановлено значний зв'язок тяжкого перебігу COVID-19 із ожирінням, метаболічними розладами та серцево-судинними захворюваннями, що з одного боку підтверджувало вже відомі фактори ризику, а з іншого боку розширило розуміння зв'язку між існуючими клінічними фенотипами та наслідками COVID-19. При цьому більш нових дослідженнях з'являється все більше доказів, що представлення супутньої хронічної патології не лише у вигляді конкретних діагнозів, а й у вигляді індексів коморбідності (CCI або ЕСІ), дає найбільше покращення прогностичних моделей [240 - 242].

Пацієнти з COVID-19 з пневмонією були госпіталізовані на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби. Групи пацієнтів з кисневою залежністю та без неї статистично не відрізнялися ($p > 0,05$) за днем хвороби на момент госпіталізації, виразністю гарячки, наявністю інтоксикаційних проявів та катарального синдрому, частотою позалегенової симптоматики. За наявності кисневої



залежності вище був рівень таких гострозапальних показників як С-реактивного протеїну (в 2,5 рази, $p < 0,01$), рівня абсолютної кількості нейтрофілів ($p = 0,03$), коефіцієнта N/L ($p = 0,0001$), що поєднувалося із вищою частотою абсолютної лімфопенії (82,4 % проти 46,9 %, $p = 0,001$) та нижчим показником абсолютної кількості лімфоцитів крові ($p = 0,004$). Зазначена закономірність зберігалася й через тиждень комплексного лікування хворих.

У хворих на COVID-19 із пневмонією поява кисневої залежності супроводжувалася збільшенням частоти появи біохімічних ознак ураження паренхіматозних органів. Так, частота ураження печінки збільшувалася при появі кисневої залежності (25,0 % проти 52,7 %, $p = 0,007$), що підтверджувала кореляція між показником активності АлАТ та показником сатурації кисню ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Ураження нирок на момент госпіталізації підтверджувало зниження показника швидкості клубочкової фільтрації за наявності кисневої залежності у 53,8 % проти 12,5 % пацієнтів без кисневої залежності ($p = 0,00001$) та підтверджено встановленою кореляцією між ступенем виразності кисневої залежності та показником швидкості клубочкової фільтрації ($r = +0,40$, $p < 0,05$). Крім того, частота гіперглікемії була вищою у хворих з наявністю кисневої залежності, порівняно із хворими без кисневої залежності (76,9 % проти 50,0 %, $p = 0,004$).

На сьогодні обговорюється декілька механізмів розвитку поліорганних уражень при COVID-19, а саме: пряма дія вірусу на клітини за рахунок експресії на їх мембранах рецептора ACE2 та імуноопосередковані механізми пошкодження в умовах розвитку «цитокінового шторму». Окрім цього, звертається увага на ураження органів внаслідок ішемії, а при оцінці ураження печінки також звертається увага на необхідність виключення побічних гепатотоксичних ефектів препаратів, що застосовуються [243 - 247].

При вивченні прямої дії вірусу на клітини печінки були встановлені певні особливості, а саме рівень експресії ACE2 на гепатоцитах склав 0,31 % на відміну від холангіоцитів, на мембрані яких рівень експресії ACE2 виявився в 20 разів вищим [244]. В дослідженні [245] продемонстровано, що у хворих



на COVID-19 в гепатоцитах виявлено неспецифічні запальні зміни (гіперплазія клітин Купфера, набряк та стеатоз гепатоцитів, слабковиражена інфільтрація лімфоцитами), поява яких та ступінь їх виразності корелювала з суттєвим підвищенням прозапальних цитокінів (IL-2 та IL-6) та відповідно з тяжкістю перебігу COVID-19. В дослідженнях [246, 247] також продемонстровано взаємозв'язок розвитку цитолітичного синдрому та гіпоальбумінемії із підвищенням рівня гострозапальних показників, зокрема С-реактивного протеїну та феритину, та відповідно зв'язок із несприятливим перебігом COVID-19. Окрім зазначених вище гострозапальних маркерів несприятливого перебігу коронавірусної хвороби та розвитку поліорганних уражень при COVID-19 відносять також такі гематологічні зміни як розвиток абсолютної лімфопенії [39] та збільшення співвідношення N/L [248]. Проте дослідники [130, 249] вважають, що печінка не є мішенню для значного запального ураження при COVID 19. Гістопатологія печінки при тяжкій дихальній недостатності COVID 19 свідчить насамперед про судинні зміни, що є вторинним по відношенню до системних змін, спричинених вірусом, зокрема у патогенезі гепатиту при COVID 19 суттєве значення має пошкодження ендотелію та гіперкоагуляція [249].

За результатами нашого дослідження у хворих на COVID-19 з пневмонією зміни в системі гемостазу свідчили про зсув у бік гіперкоагуляції, але в цей термін спостереження не було зазначено залежності цих змін від наявності кисневої залежності ($p > 0,05$). Проте в динаміці лікування встановило більш значущий зсув в бік гіперкоагуляції в групі пацієнтів із кисневою залежністю, про що свідчили вищий вміст фібриногену ($p = 0,001$), вища частота виявлення гіперфібриногенемії ($\chi^2 = 14,08$, $p = 0,0002$) та вищий рівень D-димеру ($p = 0,005$), порівняно із групою хворих без кисневої залежності у відповідний термін спостереження. Взаємозв'язок цих змін підтвердили кореляції показника сатурації кисню у хворих на COVID-19 із пневмонією із вмістом фібриногену ($r = -0,26$, $p < 0,05$) на момент госпіталізації та із рівнем D-димеру ($r = -0,38$, $p < 0,05$) в динаміці через 7 діб спостереження.



При аналізі поліорганних уражень на особливу увагу сьогодні заслуговують дослідження, що присвячені з'ясуванню ураження печінки у хворих на COVID-19 [250 - 252]. Так, в дослідженні [250] із включенням 5700 хворих на COVID-19, в якому було проаналізовано біохімічні показники стану печінки, продемонстровано розвиток цитолітичного синдрому у 39,0 % хворих. За результатами мета-аналізу було доведено, що несприятливий перебіг COVID-19 супроводжується значним підвищенням активності АлАТ, АсАТ та вмісту білірубину [251]. Отримані в ході нашого дослідження дані також продемонстрували, що у 45,5 % хворих на COVID-19 з пневмонією на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] хвороби мали місце біохімічні ознаки ураження печінки, що підтверджено розвитком цитолітичного синдрому. До того ж, при тяжкому перебігу із розвитком кисневої залежності встановлена більш висока частота підвищення активності АлАТ ($p < 0,05$) та більш високий рівень активності цього ферменту ($p < 0,05$), порівняно із хворими на COVID-19 із пневмонією без кисневої залежності. Роль кисневої залежності в збільшенні частоти ураження печінки у хворих на COVID-19 із пневмонією ми підтвердили наявністю кореляції між показником сатурації кисню та активністю АлАТ ($r = -0,31$, $p < 0,05$). За наявності кисневої залежності нами також встановлена вища активність АсАТ в сироватці крові ($p < 0,05$). На певне прогностичне значення підвищення активності АсАТ в сироватці крові хворих на COVID-19 звертали увагу й інші дослідники, а саме було продемонстровано високу частоту підвищення активності цього ферменту саме у госпіталізованих хворих та подальше підвищення цього показника за умов несприятливого перебігу хвороби [252]. Було висловлено припущення, що саме мітохондріальні білки можуть безпосередньо взаємодіяти з SARS-Cov-2, що може призвести до підвищення активності АсАТ в сироватці крові [253].

Згідно отриманих нами результатів у хворих на COVID-19 з пневмонією біохімічні ознаки синдрому внутрішньопечінкового холестазу є слабковираженими, а саме при відсутності статистично значущих змін медіан показників активності як ГГТП, так і ЛФ ($p > 0,05$). Поява кисневої залежності



супроводжувалася лише певним збільшенням числа пацієнтів із підвищеним рівнем ГГТП (59,7 % проти 24,0 %, $p=0,002$). Встановлені нами особливості біохімічних змін щодо синдрому внутрішньопечінкового холестазу у хворих на COVID-19 з пневмонією підтверджують й результати інших досліджень. Так, автори продемонстрували підвищення активності ГГТП в сироватці крові хворих з тяжким перебігом за відсутності змін показника активності ЛФ [254].

На сьогодні вважається, що при формуванні «цитокінового шторму» мають місце саме імуноопосередковані механізми пошкодження не лише легень, а й інших органів [243, 247]. За результатами нашого дослідження було продемонстровано, що вища частота ураження печінки у хворих на COVID-19 з пневмонією за наявності кисневої залежності поєднується із більш вираженими змінами гострозапальних показників, а саме вищим рівнем CRP в сироватці крові ($p<0,01$), частішою ($p=0,001$) та більш вираженою ($p=0,004$) абсолютною лімфопенією, вищим рівнем абсолютного нейтрофілозу ($p=0,03$) та відповідно вищим коефіцієнтом співвідношення N/L ($p=0,0001$). В сучасній літературі представлені дослідження, які також демонструють зв'язок ступеня виразності активності печінкових ферментів із показниками імунного запалення. Так, в дослідженні [255] автори звернули увагу на взаємозв'язок більш високої активності АЛАТ та ГГТП, нижчого рівня альбуміну, вищого рівня феритину, нижчого рівня CD4⁺ Т- і В-лімфоцитів в крові при більш тяжкому перебігу COVID-19. Роль ураження печінки в формуванні несприятливого перебігу COVID-19 підтверджують дані досліджень, в яких продемонстровано підвищення рівня ІЛ-6, феритину, С-реактивного протеїну та АЛАТ при прогресуванні хвороби [247, 256].

Морфологічні зміни паренхіми печінки при COVID-19 описані в літературі як результати автопсії. Так, в патоморфологічному дослідженні [257] було продемонстровано помірний мікроезикалярний стеатоз, портальну і помірну лобулярну запальну активність. Проте вірусні включення у тканині печінки не були ідентифіковані [257, 258]. Тому слід зазначити, що на сьогодні також розглядається механізм ураження печінки за рахунок насамперед



пошкодження ендотелію та розвитку системного мікротромбозу [249, 259]. Так, за результатами патоморфологічного дослідження [249] продемонстроване гостре ураження портальної внутрішньопечінкової системи з наявністю тромботичної ектазії, а внутрішньопечінкові кровоносні судини мали аномальну конфігурацію.

В нашому дослідженні на підставі проведеного дискримінантного аналізу визначено ряд інформативних параметрів щодо прогнозування тяжкого перебігу COVID-19 у хворих з пневмонією (швидкість клубочкової фільтрації, коефіцієнт співвідношення N/L, креатинін крові, С-реактивний протеїн, сатурація кисню, абсолютна кількість лімфоцитів) та, відповідно, створено математичну модель. На підставі оцінки відносного ризику було встановлено, що інформативними прогностичними клініко-лабораторними факторами ризику летального є наступні параметри на момент госпіталізації пацієнтів з COVID-19 з пневмонією: зниження показника сатурації кисню ($p=0,009$), наявність задишки ($p=0,019$), наявність цитолітичного синдрому ($p=0,020$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації ($p=0,006$) та підвищення рівня D-димеру ($p=0,018$).

На сьогодні все більше накопичується даних про клініко-патогенетичну роль оксидативного стресу в прогресуванні COVID-19. Вважається, що розвиток пневмонії та формування ГРДС в умовах «цитокінового шторму» спричиняє тяжку гіпоксію, що призводить до підвищення активних форм кисню та, відповідно, є причиною розвитку оксидативного стресу [12, 13, 87].

Одним з головних маркерів пошкодження клітин в умовах оксидативного стресу є нітротирозин, що утворюється в результаті реакції NO і супероксиду, в ході якої відбувається утворення пероксинітриду, який, який, у свою чергу, нітратує залишки тирозину білків [16 - 18]. Тому в ряді досліджень при визначенні рівня нітротирозину та інших компонентів цієї реакції навіть застосовується термін нітрозативний стрес [16, 17, 133]. Сучасні дослідження доводять, що існує прямий зв'язок між гіпоксією, оксидативним стресом та запаленням [19, 20]. Прозапальні цитокіни, зокрема IL-6, IL-1 β ,



туморнекротизуючий фактор- α контролюються факторами транскрипції, які є високочутливими до окидативного стресу[21, 22]. В дослідженні [23] також було продемонстровано негативний вплив посилення імунологічної та нітрозативної стресової відповіді, ступінь виразності яких поряд із гематологічними та гемореологічними змінами була значно вище у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, порівняно зі здоровими людьми.

За результатами нашого дослідження, у хворих на COVID-19 з пневмонією при появі кисневої залежності рівень нітротирозину в сироватці крові є вищим ($p < 0,001$), порівняно із пацієнтами без кисневої залежності. Роль нітрозативного стресу у розвитку та прогресуванні кисневої залежності підтверджує зворотна кореляція нітротирозину із показником сатурації кисню ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Межовий рівень нітротирозину в сироватці крові, який вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією складає $> 481,97$ нмоль/мл ($AUC = 0,909$, $p < 0,001$). Встановлена залежність рівня підвищення нітротирозину від несприятливого наслідку COVID-19 з пневмонією. Встановлено межовий рівень нітротирозину в сироватці крові $> 521,96$ нмоль/мл, який на момент госпіталізації вказує на високу ймовірність летального результату хвороби ($AUC = 0,842$, $p < 0,001$). В динаміці через 7 діб лікування хворих на COVID-19 з пневмонією збереження рівня нітротирозину в сироватці крові $> 507,98$ нмоль/мл ($AUC = 0,681$, $p < 0,001$) свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

Клініко-патогенетичну роль нітротирозативного стресу у формуванні розвитку «цитокінового шторму» підтверджують встановлені нами кореляції нітротирозину з показниками гострозапальних реакцій, а саме рівнем С-реактивного протеїну ($r = +0,25$, $p < 0,05$) та показником N/L ($r = +0,26$, $p < 0,05$). Роль нітрозативного стресу у формуванні поліорганної недостатності у умовах прогресування COVID-19 з пневмонією підтверджують кореляції нітротирозину з показником активності АлАТ ($r = +0,26$, $p < 0,05$) та показником швидкості клубочкової фільтрації ($r = -0,27$, $p < 0,05$).



Дані літератури свідчать, що розвиток оксидативного стресу тісно пов'язаний із розвитком ендотеліальної дисфункції. В умовах гіпоксії, що прогресує при розвитку ГРДС, наростання оксидативного стресу призводить до зменшення NO, оскільки активні форми кисню інгібують активність eNOS [90]. В свою чергу, низький рівень NO підсилює проліферацію гладком'язових клітин судин, агрегацію тромбоцитів, підвищення експресії хемокінів та прозапальних цитокінів, зокрема IL-6 [90]. Крім того, зниження NO в умовах оксидативного стресу може стимулювати продукцію металоматриксних протеїназ, що ще більшою мірою призводить до пошкодження легень [91].

За результатами нашого дослідження встановлено чіткий прямий взаємозв'язок ступеня виразності нітративного стресу зі ступенем виразності ураження легень, що підтверджувалося появою кисневої залежності та ризику летального результату хвороби зі зростанням рівня нітротирозину в сироватці крові. Так, вміст нітротирозину в сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією з кисневою залежністю виявився вищим ($p < 0,01$), ніж у хворих із середньотяжким перебігом хвороби без кисневої залежності на всіх етапах спостереження. Крім того, нам вдалося встановити межові рівні нітротирозину в сироватці крові хворих на COVID-19 із пневмонією, які мають діагностичне значення щодо прогнозування ймовірності розвитку кисневої залежності та ймовірності летального результату хвороби.

Результати нашого дослідження, щодо встановленої закономірності, співпадають із результатами інших дослідників. Так, дослідниками [18] було продемонстровано підвищенням нітротирозину в крові хворих на COVID-19, рівень якого був вищим за умов тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. До того ж слід зазначити, що паралельно із підвищенням рівня нітротирозину було встановлено значне зниження загального рівня NO у плазмі пацієнтів з COVID-19, порівняно зі здоровими людьми [18]. Виразність цих змін певною мірою пояснює розвиток тяжкого ГРДС у хворих на COVID-19, розуміючи, що NO відіграє ключову захисну роль в обмеженні тяжкості не лише серцево-



судинних захворювань, а й здатний діяти як селективний легеневий вазодилататор, покращуючи легеневу функцію у пацієнтів з гострою та хронічною легеневою гіпертензією [100].

Припускається, що SARS-CoV-2 секвеструє мітохондріальну функцію ураженої клітини та переводить її з аеробної на анаеробну [15, 93]. У цьому стані піруват, що утворюється з глюкози під час гліколізу, окислюється до лактату, що, в свою чергу, призводить до підвищення рівня глюкози в цитозолі клітини та спричиняє утворення обмеженої кількості аденозинтрифосфату [15, 94]. Реплікація SARS-CoV-2 також споживає велику кількість аденозинтрифосфату, тому він швидко виснажується. У цьому стані лактат не метаболізується шляхом глюконеогенезу і накопичується в крові, що призводить до втрати балансу в метаболізмі глюкози [95]. В свою чергу гіперглікемія, що розвивається при COVID-19, сприяє гіперпродукції прозапальних цитокінів та протромботичним зрушенням [96, 97].

SARS-CoV-2 призводить до збільшення продукції активних форм кисню і активних форм азоту, що пов'язане з підвищеною активністю індубельної синтази NO, нікотинамід-адениндинуклеотидфосфату, циклооксигенази-2 та зі змінами в мітохондріальних функціях, які активують фактори транскрипції, що призводить до підвищеної продукції прозапальних цитокінів [98, 99]. Збільшення IL-6, фактору некрозу пухлини- α активує макрофаги та нейтрофіли, що призводить до руйнування альвеолярної стінки, колапсу дрібних дихальних шляхів, гіперпроницності легневих капілярів і набряку легень, що, відповідно, ще більшою мірою посилює гіпоксію [98].

На сьогодні є переконливі докази щодо інфікування SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин як судин легень, так і судин позалегеневої локалізації [118, 121]. Ендотеліальні клітини експресують на своїй мембрані рецептор ACE2, який необхідний SARS-CoV-2 для зв'язування із субодиницею спайкового білку S1 [118]. При морфологічному дослідженні біоптатів різних органів було доведено наявність експресії на мембрані ендотеліальних клітин як рецептору ACE2, так і ко-рецептору TMPRSS 2, що призводить до



праймування S-білку вірусу протеазами клітини-мішені та відповідно до злиття вірусу та клітинної мембрани й потрапляння вірусу всередину клітини [36, 122]. Результати електронної мікроскопії ендотелію легеневої тканини продемонстрували наявність SARS-CoV-2 внутрішньоклітинно, що також є підтвердженням здатності цього вірусу інфікувати ендотеліальні клітини [11].

Окрім цього, накопичуються докази щодо підтвердження ролі ендотеліальної дисфункції як одного з ключових патогенетичних механізмів прогресування COVID-19, зокрема й розвитку ГРДС при цій хворобі [24, 25]. На думку дослідників [27] ендотеліальна дисфункція та пов'язаний з нею ризик формування тромбозів є патогенетичною основою клінічних та параклінічних проявів COVID-19. З'ясування патогенетичних механізмів та клінічного значення дисфункції ендотелію буде сприяти розробці відповідних ефективних ключових елементів терапевтичної тактики ведення хворих на COVID-19 з пневмонією [27].

За результатами проведеного нами дослідження було встановлено, що у хворих на COVID-19 з пневмонією при всіх варіантах клінічного перебігу має місце розвиток дисфункції ендотелію, про що свідчить значно нижчий вміст eNOS в сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,001$). При цьому слід зазначити, що зниження вмісту eNOS поєднувалося із наростанням тяжкості перебігу COVID-19 з пневмонією, розвитку кисневої залежності та подальшого несприятливого наслідку цієї хвороби. Вміст eNOS в сироватці крові виявився на момент госпіталізації найнижчим хворих з подальшим летальним результатом ($p < 0,001$). На інформативність оцінки стану ендотелію при прогнозуванні перебігу COVID-19 вказують й результати інших дослідників. Так, доведено, що SARS-CoV-2-інфіковані ендотеліальні клітини швидше відокремлюються без ефективної регенерації [113]. Зменшення кількості ендотеліальних клітин з поверхні просвіту судин призводить до зменшення продукції NO внаслідок зменшення eNOS, що відповідно порушує ендотелій-залежну вазодилатацію [113]. У дослідженні [140] було продемонстровано, що збільшення кількості циркулюючих ендотеліальних



клітин є інформативним предиктором тяжкого перебігу COVID-19. В іншому дослідженні було доведено прогностичне значення оцінки стану ендотеліального глікокаліксу за показником перфузійної межової області у хворих на COVID-19 [153]. У пацієнтів з критичним перебігом COVID-19, які перебували на штучній вентиляції легень, було виявлено серйозне пошкодження глікокаліксу, при цьому саме ступінь потоншення глікокаліксу продемонструвало найвищу інформаційну цінність щодо прогнозування 60-ти денної смертності у зазначеній категорії хворих на COVID-19 [153]. Вважається, що в оголених глікокаліксом ендотеліальних клітинах індуковане зсувом виробництво NO здебільшого відсутнє [156].

Слід зазначити, що в умовах тяжкого та критичного перебігу COVID-19 відбувається формування поліорганної недостатності. В ряді досліджень продемонстровано імуногістохімічні докази прямої вірусної SARS-CoV-2-інфекції ендотеліальних клітин різної локалізації, зокрема нирок [43] та печінки [130]. За результатами проведеного нами кореляційного аналізу встановлені зв'язки вмісту eNOS зі зниженням показника швидкості клубочкової фільтрації (гамма 0,34, $p=0,0001$) та ступенем її виразності ($r=+0,34$, $p<0,05$), що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції в формуванні гострого ураження нирок у хворих на COVID-19 із пневмонією.

За результатами нашого дослідження встановлено, що розвиток кисневої залежності у хворих на COVID-19 із пневмонією, що відображає прогресування ГРДС, супроводжується зниженням вмісту eNOS в сироватці крові (в 3 рази, $p<0,001$), що свідчить про поглиблення ендотеліальної дисфункції та прокоагулянтних змін, на що вказує вищий рівень фібриногену (в 1,2 рази, $p<0,05$) та D-димеру (в 1,9 рази, $p<0,05$). Відомо, що експресія eNOS має чітку залежність від підвищення пулу L-аргініну, який синтезується із L-цитруліну в циклі цитрулін-NO. Особливістю циклу синтезу eNOS є наявність ферменту аргіносукцинатсинтази, який обмежує швидкість реакцій в цьому циклі та дозволяє контролювати синтез NO, що індукований саме eNOS [183]. В умовах розвитку ГРДС знижується доступність L-аргініну, що



може призвести до розщеплення eNOS, що викликає окислювальне пошкодження як легеневого ендотелію, так і епітелію [6]. Відомо, що ступінь тяжкості ГРДС відображає ступінь гіпоксемії, яка спричинена невідповідністю швидкості вентиляції та перфузії, що насамперед є результатом змін легневих судин [186].

За результатами нашого дослідження порівняння вмісту eNOS в сироватці крові та показників гемостазу хворих на COVID-19 із пневмонією залежно від наслідку цієї хвороби довело, що на момент госпіталізації вміст eNOS у пацієнтів, які в подальшому померли, був в 4,5 рази нижче ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів, які одужали. Значне зниження вмісту eNOS у хворих на COVID-19 із пневмонією, які в подальшому померли, поєднувалося з вищим рівнем D-димеру ($p < 0,05$) та вищою частотою його підвищеного рівня (90,0 % проти 68,9 %, $p = 0,04$), порівняно із хворими, що одужали, що свідчило не лише про наявність вираженої ендотеліальної дисфункції, а й про тромбоутворення. Відомо, що дифузне запалення в легеневій тканині, що відбувається в умовах ГРДС, стимулює в ендотеліальних клітинах підвищення активності аргінази, що знижує доступність L-аргініну та, відповідно, спричиняє руйнування eNOS, сприяючи ендотеліальній дисфункції. Зазначені зміни пояснюють формування внутрішньолегеневого шунта до ділянок, де газообмін скомпрометований, ще більшою мірою погіршуючи невідповідність швидкості вентиляції та перфузії, призводячи до прогресування гіпоксемії [6, 191]. За результатами дослідження [192] було доведено, що смертність від COVID-19 може бути пов'язана зі зниженням продукції та біодоступності саме ендотеліального NO. Крім того, вазоконстрикція, що прогресує внаслідок зниження активності eNOS та зниження біодоступності NO, має певний внесок в формування тромботичних ускладнень [193].

За результатами нашого дослідження вміст eNOS в сироватці крові хворих на COVID-19 з пневмонією мав сильну кореляцію не лише з летальним результатом хвороби (гамма 0,79, $p < 0,05$), а й з формуванням тромботичних ускладнень (гамма 0,86, $p < 0,05$). У хворих з летальним результатом хвороби



тромботичні ускладнення (тромбоемболія легеневої артерії, ішемічний інсульт, інфаркт міокарду) формувалися значно частіше, ніж у хворих на COVID-19 з пневмонією, що одужали (23,9 % проти 1,3 %, $p=0,0001$).

Дефіцит NO та знижений показник eNOS є цінними показниками ендотеліальної дисфункції та тромботичних подій при різних патологічних станах [260]. Оскільки ендотеліальна дисфункція спричиняє погіршення доступності ендогенного NO через зниження виробництва або збільшення розпаду, деякі дослідники висловили припущення, що екзогенне вдихання NO може компенсувати його дефіцит, забезпечуючи вазодилатації судин легень, пряму противірусну дію та антитромботичну дію [261]. Під час епідемії ГРДС, який був викликаний SARS-CoV у 2002-2003 роках, інгаляційний NO був протестований на 6 пацієнтах з критичним перебігом хвороби. Отримані результати лікування свідчили про наявність ряду позитивних ефектів, зокрема зниження легеневої гіпертензії, покращення артеріальної оксигенації та зменшення інтенсивності інфільтративних змін в паренхімі легень [105]. Інгаляційна терапія NO хворих з COVID-19 на сьогодні продовжує досліджуватися в ряді клінічних випробувань [27].

При вивченні патогенетичних механізмів ураження ендотелію та прогресування COVID-19 в ряді досліджень [9, 153, 167 - 169] звернута увага саме на роль фактору росту ендотелію судин (VEGF), який є важливим регулятором ангіогенезу. Вважається, що VEGF відіграє ключову роль у регулюванні фізіологічної проникності судин під час ангіогенезу [170]. Фактор росту судинного ендотелію А (VEGF-A або VEGF) є висококонсервативним секретованим сигнальним білком, найбільш відомим своєю роллю в ангіогенезі [172]. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених визначенню ролі VEGF в перебігу COVID-19, їх результати мають певні протиріччя. Так, було доведено наявність підвищених рівней VEGF-A та плацентарного фактору росту у плазмі крові хворих на COVID-19, при цьому рівень підвищення мав пряму кореляцію з тяжкістю захворювання [153, 167, 168]. Дослідники встановили вищий рівень VEGF-A у тканині тонкого



кишечника хворих на COVID-19, порівняно зі здоровими людьми. При цьому лише рівень VEGF-A був значно підвищеним, на відміну від VEGF-B і VEGF-C, рівні яких залишилися незмінними [180]. Проте й ці дані мають певні протиріччя в результатах інших дослідників. Так, за даними авторів [153, 167], у хворих на COVID-19 рівень VEGF-B залишався майже не зміненим, а рівень VEGF-D був навіть нижчим, порівняно зі здоровими особами, та мав зворотну кореляцію із оцінкою поліорганності уражень. Проте інші дослідники [169], навпаки, продемонстрували, що рівень підвищення VEGF-D є найважливішим показником в оцінці тяжкості захворювання, навіть інформативнішим за D-димер, рівень IL-6 та абсолютну кількість лімфоцитів у периферичній крові [169].

За результатами нашого дослідження було встановлено високий рівень вмісту VEGF в сироватці крові у хворих на COVID-19 з пневмонією протягом всього періоду спостереження, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$). При цьому рівень підвищення VEGF залежав від подальшого результату хвороби, а саме при госпіталізації у хворих, які в подальшому померли, рівень VEGF в сироватці крові виявився в 1,9 рази вищим ($p < 0,05$), ніж у хворих, які в подальшому одужали. Зазначена закономірність зберігалася й через 7 діб спостереження.

Отримані нами дані стикуються із результатами інших досліджень [138, 173], в яких також встановлено, що VEGF можна вважати одним з ключових факторів, який бере участь у прогресуванні COVID-19, а його різке підвищення корелює з тяжкістю хвороби. В сучасній літературі навіть з'явилося певне пояснення значного підвищення рівня VEGF-A в крові хворих на COVID-19. Припускається, що S-білок SARS-CoV-2 має здатність зв'язуватися з нейропіліном-1, який зазвичай є корецептором для VEGF-A. Тобто, оскільки S-білок здатний антагонізувати взаємодію VEGF-A з нейропіліном-1, то це може призвести до порушення фізіологічних шляхів, залучених до ангіогенезу. Внаслідок зазначеного вище механізму, в крові може підвищуватися вміст вільно циркулюючих форм VEGF-A, які надалі можуть зв'язуватися з іншими



рецепторами, що, в свою чергу, може бути причиною дифузного мікросудинного ураження [175 - 178]. Автори вважають, що надлишок VEGF-A може призвести й до ремоделювання інтерстиціальних просторів міокарду, що ймовірно пояснює появу у низки хворих на COVID-19 серцевих аритмій [179].

В нашому дослідженні ми оцінили діагностичну значущість рівня підвищення VEGF в прогнозуванні ризику несприятливого результату хвороби. А саме, за допомогою ROC-аналізу розраховали межові рівні VEGF в сироватці крові в різні періоди спостереження, перевищення яких свідчить про високий ризик летального результату хвороби. Слід зазначити, що розрахований нами межовий рівень VEGF в сироватці крові склав $>32,04$ pg/ml (AUC=0,842, $p<0,001$) на момент госпіталізації на 9,0 [7,0; 12,0] день хвороби. В літературі ми знайшли дослідження [168], в якому автори з'ясовували прогностичне значення іншого представника сімейства VEGF, а саме плацентарного фактору росту у плазмі крові хворих на COVID-19. Дослідниками було доведено, що рівень підвищення плацентарного фактору росту мав пряму кореляцію з тяжкістю захворювання, а також було розраховано межовий рівень плацентарного фактору росту, який довінював 30 pg/ml, перевищення якого було визначено як найкращий предиктор внутрішньолікарняної смертності пацієнтів з COVID-19 [168].

За результатами нашого дослідження ми встановили взаємозв'язок розвитку тромботичних ускладнень із рівнем підвищення VEGF в сироватці крові, як на момент госпіталізації (гамма +0,32, $p<0,05$), так і через 7 діб лікування (гамма +0,37, $p<0,05$), що підтвердило клініко-патогенетичний взаємозв'язок змін рівня VEGF в сироватці крові хворих на рівень COVID-19 з пневмонією в формуванні тромботичних ускладнень. На користь імунного механізму формування прокоагулянтних змін та, відповідно, формування тромботичних ускладнень свідчить не лише їх вища частота розвитку при несприятливому перебігу хвороби (в 18,4 рази, $p=0,000001$), порівняно з хворими, які одужали, а й статистично значуще вищі показники як



гострозапальної відповіді, так й параметрів гемостазу в означені терміни спостереження. Клініко-патогенетичну роль VEGF в прогресуванні COVID-19 з пневмонією підтверджують встановлені статистично значущі кореляції із сатурацією кисню, гострозапальними показниками та параметрами гемостазу.

На сьогодні порушення коагуляції та тромботичні ускладнення сприймаються як домінантні прояви ендотеліальної дисфункції при тяжкому перебігу COVID-19 [201]. Відомо, що однією з головних функцій ендотелію в стані спокою є запобігання непотрібному тромбозу, при цьому прокоагулянтні ефекти можуть бути викликані активованими ендотеліальними клітинами внаслідок інфікування їх вірусами [26]. Вже на початку пандемії COVID-19 з'явилися численні повідомлення про порушення згортання крові у пацієнтів з SARS-CoV-2-інфекцією. При цьому альвеолярні капілярні мікротромби у хворих на COVID-19 реєструвалися в 9 разів частіше, аніж у хворих на грип [11]. За даними дослідників [29] 57 % хворих на COVID-19 мали легеневі мікротромби, а у 15 % випадків розтину померлих внаслідок COVID-19 було виявлено тромбоз середніх і великих легеневих судин.

Незважаючи на те, що активація VEGF-шляху не є винятковою для COVID-19, порівняння експресії VEGF при SARS-CoV-2-інфекції та інших респіраторних вірусних інфекціях іншої етіології встановило різні тенденції. Так, у дослідженні [165] при оцінці імунних змін у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19 та пандемічного грипу А(Н1N1) було виявлено вищу експресію VEGF у сироватці крові саме хворих на COVID-19. Схожі результати були отримані й іншими дослідниками [166], які продемонстрували, що у дітей, госпіталізованих з приводу COVID-19, респіраторно-синцитіальної інфекції, грипу, аденовірусної інфекції було виявлено підвищення різних цитокінів, проте лише VEGF був єдиним, що достовірно пов'язаний з COVID-19.

Однією з останніх знахідок при прогресуванні COVID-19 є патологічний ангиогенез [9]. При формуванні клінічно значущих форм коронавірусної хвороби має місце надмірна експресія різних проангіогенних



факторів, таких як VEGF, фактор росту фібробластів як в плазмі, так і в біоптаті легень хворих на COVID-19 [9]. Вважається, що саме гіпоксія та ішемія стимулюють продукцію факторів росту, що сприяють ангиогенезу, при цьому VEGF є одним із ключових ангиогенних факторів, який сприяє процесу утворення нових кровоносних судин на основі вже існуючих [158]. Доведено, що вік і стать не мають значного впливу на рівень VEGF, тоді як фактори, що призводять до гіпоксії або пошкодження ендотелію стимулюють підвищення його концентрації [159]. Базуючись на розумінні ролі VEGF у розвитку гострого респіраторного дистрес синдрому при SARS-CoV-2-інфекції під час пандемії навіть дебютувало клінічне випробування застосування моноклональних рекомбінантних антитіл, націлених на VEGF (бевацизумаб) в лікуванні тяжкого ураження легень у пацієнтів з критичним перебігом COVID-19 [174].



ВИСНОВКИ

Актуальність COVID-19 обумовлена пандемічним рівнем захворюваності, розвитком у хворих пневмонії, що призводить до формування більш тяжкого перебігу цієї хвороби із формуванням гострого респіраторного дистрес синдрому, поліорганної недостатності та відповідно є головною причиною летального результату. Наразі тривають дослідження щодо з'ясування патогенетичних ланок розвитку та прогресування пневмонії у хворих на COVID-19, зокрема із урахуванням інтегральних індексів коморбідності. При цьому на особливу увагу заслуговує з'ясування клініко-патогенетичного та прогностичного значення пошкодження ендотелію судин внаслідок інфікування цим вірусом, що й обумовило напрямок нашого дослідження.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в підвищенні ефективності прогнозування перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією шляхом встановлення нових інформативних предикторів ризику тяжкого перебігу та летального результату на підставі з'ясування клініко-лабораторних особливостей, значущості індексу коморбідності Еліксхаузера та параметрів ендотеліальної дисфункції в динаміці хвороби.

1. У хворих на COVID-19 з пневмонією поява кисневої залежності супроводжується вищим рівнем гострозапальних показників, збільшенням частоти появи біохімічних ознак ураження паренхіматозних органів та гіперкоагуляції. За наявності кисневої залежності вище рівень підвищення С-реактивного протеїну (в 2,5 рази, $p < 0,01$), абсолютної кількості нейтрофілів ($p = 0,03$), коефіцієнта N/L ($p = 0,0001$), що поєднується із вищою частотою абсолютної лімфопенії (в 1,8 рази, $p = 0,001$) та нижчим показником абсолютної кількості лімфоцитів крові ($p = 0,004$); частіше має місце цитолітичний синдром (в 2,1 рази, $p = 0,007$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації (в 4,3 рази, $p = 0,00001$), розвиток гіперглікемії (в 1,5 рази, $p = 0,004$), а в динаміці



через 7 діб ще й більш значущий зсув в бік гіперкоагуляції із вищим вмістом фібриногену ($p=0,001$), вищою частотою гіперфібриногенемії ($\chi^2=14,08$, $p=0,0002$) та вищим рівнем D-димеру ($p=0,005$). Кореляційні зв'язки ступеня виразності кисневої залежності за показником сатурації кисню з показниками швидкості клубочкової фільтрації ($r= +0,40$, $p<0,05$), активності АлАТ ($r= -0,31$, $p<0,05$), вмістом фібриногену ($r= -0,26$, $p<0,05$) та рівнем D-димеру ($r= -0,38$, $p<0,05$) підтверджують встановлені закономірності.

2. У пацієнтів із COVID-19 з пневмонією при госпіталізації на 9,0 [7,0; 11,5] день хвороби інформативними клініко-лабораторними параметрами щодо оцінки ймовірності тяжкого перебігу хвороби є показники сатурації кисню, вміст C-реактивного протеїну, рівень креатиніну крові, абсолютна кількість лімфоцитів, коефіцієнт співвідношення N/L та швидкість клубочкової фільтрації, на підставі яких створено дискримінантну модель. Інформативними прогностичними факторами ризику летального результату є зниження показника сатурації кисню RR 39,17 [95 % CI 2,46 – 624,77] ($p=0,009$), наявність задишки RR 10,75 [95 % CI 1,48 – 77,91] ($p=0,019$), цитолітичного синдрому RR 1,51 [95 % CI 1,06 – 1,14] ($p=0,020$), зниження показника швидкості клубочкової фільтрації RR 1,73 [95 % CI 1,17 – 2,25] ($p=0,006$) та підвищення рівня D-димеру RR 4,00 [95 % CI 1,27 – 12,6] ($p=0,018$).

3. Серед коморбідних станів, які враховує індекс коморбідності Еліксхаузера, найчастіше виявляється гіпертензія (58,5 %) застійна серцева недостатність (33,3 %), ожиріння (28,5 %), нейродегенеративні розлади (23,6 %), а також діабет як без хронічних ускладнень (13,8 %), так і з їх наявністю (7,7 %). У хворих на COVID-19 з пневмонією, які померли внаслідок COVID-19, частіше, ніж у пацієнтів, що одужали, наявні такі компоненти індексу коморбідності Еліксхаузера: застійна серцева недостатність ($p=0,008$), серцеві аритмії ($p=0,001$), нейродегенеративні розлади ($p=0,0003$), наявність діабету ($p=0,004$), зокрема діабету без хронічних ускладнень ($p=0,01$), та ожиріння ($p=0,04$). Індекс коморбідності Еліксхаузера у пацієнтів з летальним



результатом в 2,2 рази вище ($p < 0,05$), ніж у хворих, які одужали. Прогностичне значення щодо оцінки ймовірності летального результату має індекс коморбідності Еліксхаузера > 7 ($AUC = 0,656$, $p = 0,002$).

4. У хворих на COVID-19 з пневмонією рівень підвищення нітротирозину збільшується при розвитку кисневої залежності ($p < 0,001$) та є найвищим ($p < 0,001$) у пацієнтів з летальним результатом хвороби. Клініко-патогенетичну роль нітротирозативного стресу у формуванні «цитокінового шторму» підтверджують кореляції нітротирозину з показниками сатурації кисню ($r = -0,53$, $p < 0,05$), С-реактивного протеїну ($r = +0,25$, $p < 0,05$), коефіцієнтом N/L ($r = +0,26$, $p < 0,05$), активності АЛАТ ($r = +0,26$, $p < 0,05$) та швидкості клубочкової фільтрації ($r = -0,27$, $p < 0,05$). При госпіталізації хворих на COVID-19 з пневмонією межовий рівень нітротирозину в сироватці крові $> 481,97$ нмоль/мл ($AUC = 0,909$, $p < 0,001$) вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності, а рівень $> 521,96$ нмоль/мл вказує на високу ймовірність летального результату хвороби ($AUC = 0,842$, $p < 0,001$). Через 7 діб лікування збереження рівня нітротирозину в сироватці крові $> 507,98$ нмоль/мл ($AUC = 0,681$, $p < 0,001$) також свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

5. Клініко-патогенетичну роль eNOS в прогресуванні COVID-19 у хворих із пневмонією підтверджують корелятивні зв'язки з показниками імунного запалення, гемостазу та біохімічними ознаками, що характеризують появу поліорганної недостатності. Вміст eNOS має зв'язок з розвитком абсолютної лімфопенії (гамма 0,29, $p = 0,003$), рівнем С-реактивного протеїну ($r = -0,39$, $p < 0,05$), появою гіперфібриногенемії (гамма 0,22 $p = 0,04$), зниженням швидкістю клубочкової фільтрації (гамма 0,34, $p = 0,0001$) та ступенем її виразності ($r = +0,34$, $p < 0,05$). Розвиток кисневої залежності супроводжується поглибленням ендотеліальної дисфункції зі зниженням вмісту eNOS ($p < 0,001$). Межовий рівень eNOS в сироватці крові $\leq 327,09$ pg/ml ($AUC = 0,861$, $p < 0,001$) має прогностичне значення щодо появи кисневої залежності у хворих на COVID-19 з пневмонією. У хворих, які в подальшому померли, вміст eNOS є



найнижчим ($p < 0,001$), вміст eNOS має сильну кореляцію не лише з летальним результатом хвороби (гамма 0,79, $p < 0,05$), а й з формуванням тромботичних ускладнень (гамма 0,86, $p < 0,05$), які частіше відбуваються у пацієнтів із несприятливим наслідком (в 18,4 рази, $p = 0,0001$). Межовий рівень eNOS в сироватці крові $\leq 201,75$ pg/ml (AUC=0,892, $p < 0,001$) свідчить на користь високої ймовірності летального результату COVID-19 у хворих з пневмонією.

6. У хворих на COVID-19 з пневмонією рівень підвищення VEGF в сироватці крові має діагностичне значення щодо прогнозування ризику розвитку тромботичних ускладнень та летального результату хвороби. Розвиток тромботичних ускладнень має зв'язок з рівнем підвищення VEGF в сироватці крові як на момент госпіталізації (гамма +0,32, $p < 0,05$), так і через 7 діб лікування (гамма +0,37, $p < 0,05$). Рівень VEGF в сироватці крові $> 51,91$ pg/ml (AUC=0,680, $p = 0,019$) має прогностичну значущість щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в стаціонарі. При госпіталізації рівень VEGF $> 32,04$ pg/ml (AUC=0,842, $p < 0,001$) свідчить про високий ризик летального результату хвороби, а через 7 діб лікування за умов рівня VEGF $> 58,79$ pg/ml (AUC=0,899, $p < 0,001$) цей ризик зберігається.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ймовірності тяжкого перебігу COVID-19 у хворих з пневмонією на момент госпіталізації рекомендовано застосовувати створену дискримінантну модель, при розрахунку якої слід використати наступні параметри: швидкість клубочкової фільтрації (X_1 , мл/хв), коефіцієнт співвідношення N/L (X_2), рівень креатиніну крові (X_3 , мкмоль/л), С-реактивного протеїну (X_4 , мг/л), сатурації кисню (X_5 , %), абсолютної кількості лімфоцитів (X_6 , $\times 10^9$ /л) та розрахований коефіцієнт (8,8).

$$Y = (-0,072 \times X_1) + (0,087 \times X_2) + (-0,021 \times X_3) + (0,005 \times X_4) + (-0,031 \times X_5) + (-0,5 \times X_6) + 8,8$$

Якщо розраховане значення $Y > -0,57$ – ймовірним є формування тяжкого перебігу COVID-19 з пневмонією, а за умов отриманого значення $Y \leq -0,57$ – ймовірним є нетяжкий перебіг хвороби (чутливість – 84,62 %, специфічність – 92,5 %).

2. Для оцінки коморбідної патології як фактору ризику летального результату у хворих на COVID-19 з пневмонією практичним лікарям рекомендовано враховувати індекс коморбідності Еліксхаузера, межовий рівень якого >7 свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

3. Для стратифікації хворих на COVID-19 з пневмонією з високим ризиком розвитку кисневої залежності та пацієнтів з високим ризиком летального результату рекомендовано оцінювати ступінь виразності нітрозативного стресу за рівнем підвищення нітротирозину в сироватці крові. При госпіталізації хворих рівень нітротирозину в сироватці крові $> 481,97$ нмоль/мл ($p < 0,001$) вказує на високу ймовірність появи кисневої залежності, а рівень $> 521,96$ нмоль/мл вказує на високу ймовірність летального результату хвороби ($p < 0,001$). Через 7 діб лікування збереження рівня нітротирозину в



сироватці крові $> 507,98$ нмоль/мл ($p < 0,001$) свідчить про високу ймовірність летального результату хвороби.

4. Для стратифікації хворих на COVID-19 з пневмонією з високим ризиком розвитку кисневої залежності та пацієнтів з високим ризиком летального результату рекомендовано оцінювати виразність ендотеліальної дисфункції за показником eNOS в сироватці крові. При госпіталізації рівень зниження eNOS в сироватці крові $\leq 327,09$ pg/ml ($p < 0,001$) має прогностичне значення щодо появи кисневої залежності, а зниження eNOS в сироватці крові $\leq 201,75$ pg/ml ($p < 0,001$) свідчить на користь високої ймовірності летального результату хвороби.

5. Для прогнозування ризику розвитку тромботичних ускладнень та летального результату хвороби у хворих на COVID-19 з пневмонією рекомендовано визначення ростового фактору VEGF в сироватці крові. Рівень VEGF в сироватці крові $> 51,91$ pg/ml ($p = 0,019$) має прогностичну значущість щодо оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в стаціонарі. При госпіталізації рівень VEGF $> 32,04$ pg/ml ($p < 0,001$) свідчить про високий ризик летального результату хвороби, а через 7 діб лікування за умов рівня VEGF $> 58,79$ pg/ml ($p < 0,001$) цей ризик зберігається.



4654255757218160

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu. et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 565–574. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions / S. Montazersaheb et al. *Virol. J.* 2022. Vol. 19. Art. 92. URL : <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>
3. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome - authors' reply / G. Grasselli et al. *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol. 9 (1). P. e5–6. DOI : 10.1016/S2213-2600(20)30525-7.
4. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thrombosis Res.* 2022. Vol. 212. P. 51–57. DOI : [10.1016/j.thromres.2022.02.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.016).
5. Stein R. A., Young L. M. From ACE2 to COVID-19: a multiorgan endothelial disease. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 100. P. 425–430. URL : <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.083>
6. Guimarães M. F., Caio Rossini V. T. Claudiana Lameu Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide*. 2021. Vol. 111-112. P. 64–71. DOI : 10.1016/j.niox.2021.04.003.
7. Pulmonary vascular system: A vulnerable target for COVID-19 / J. Ai, W. Hong, M. Wu, X. Wei. *MedComm*. 2021. Vol. 2. P. 531–547. DOI : [10.1002/mco2.94](https://doi.org/10.1002/mco2.94).
8. Vascular manifestations of COVID-19 - thromboembolism and microvascular dysfunction / K. A. Roberts et al. *Front Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 7. Art. 598400. DOI : [10.3389/fcvm.2020.598400](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.598400).
9. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects / D. M. Smadja et al. *Angiogenesis*. 2021. Vol. 24 (4). P. 755–788. DOI : 10.1007/s10456-021-09805-6.



10. Siddiqi H. K., Libby P., Ridker P. M. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 31 (1). P. 1–5. DOI : 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
11. Pulmonary vas-cular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383 (2). P. 120–128. DOI : 10.1056/NEJMoa2015432.
12. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome / P. Brouqui et al. *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 102. P. 233–238. DOI : 10.1016/j.ijid.2020.10.067.
13. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy / A. Rahman et al. *Mol. Biol. Rep.* 2021. Vol. 48. P. 3863–3869. DOI : 10.1007/s11033-021-06358-1.
14. Hyperglycemia and Loss of Redox Homeostasis in COVID-19 Patients / M. E. Soto et al. *Cells.* 2022. Vol. 11 (6). Art. 932. DOI : 10.3390/cells11060932.
15. The kidnapping of mitochondrial function associated with the SARS-CoV-2 infection / E. Soria-Castro et al. *Histol. Histopathol.* 2021. Vol. 36. P. 947–965. DOI : 10.14670/HH-18-354.
16. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters / M. Grau et al. *J. Cell Mol. Med.* 2022. Vol. 26 (10). P. 3022–3030. DOI : 10.1111/jcmm.17320.
17. Romero N., Denicola A., Radi R. Red blood cells in the metabolism of nitric oxide-derived peroxynitrite. *IUBMB Life.* 2006. Vol. 58. P. 572–580. DOI : 10.1080/15216540600936549.
18. Decreased availability of nitric oxide and hydrogen sulfide is a hallmark of COVID-19 / P. Dominic et al. *Redox Biol.* 2021. Vol. 43. Art. 101982. DOI : 10.1016/j.redox.2021.101982.
19. D'Ignazio L., Bandarra D., Rocha S. NF-kappaB and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS J.* 2016. Vol. 283 (3). P. 413–424. DOI : 10.1111/febs.13578.



20. D'Ignazio L., Batié M., Rocha S. Hypoxia and inflammation in cancer, focus on HIF and NF-kappaB. *Biomedicines*. 2017. Vol. 5 (2). Art. 21. DOI : 10.3390/biomedicines5020021.

21. Kerins M. J., Ooi A. The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis. *Antioxid. Redox Signal*. 2018. Vol. 29 (17). P. 1756–1773. DOI : 10.1089/ars.2017.7176.

22. Redox regulation by NRF2 in aging and disease / C. J. Schmidlin, M. B. Dodson, L. Madhavan, D. D. Zhang. *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol. 134. P. 702–707. DOI : 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.016.

23. SARS-CoV-2 Altered Hemorheological and Hematological Parameters during One-Month Observation Period in Critically Ill COVID-19 Patients / D. A. Bizjak et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23 (23). Art. 15332. URL : <https://doi.org/10.3390/ijms232315332>

24. Endothelial dysfunction in COVID-19: a unifying mechanism and a potential therapeutic target / P. Ambrosino et al. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. Art. 812. DOI : 10.3390/biomedicines10040812.

25. de Rooij L., Becker L. M., Carmeliet P. A role for the vascular endothelium in post-acute COVID-19?. *Circulation*. 2022. Vol. 145. P. 1503–5. DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059231.

26. Latreille E., Lee W. L. Interactions of Influenza and SARS-CoV-2 with the Lung Endothelium: Similarities, Differences, and Implications for Therapy. *Viruses*. 2021. Vol. 13 (2). Art. 161. URL : <https://doi.org/10.3390/v13020161>

27. Is It All About Endothelial Dysfunction and Thrombosis Formation? The Secret of COVID-19 / Z. Elyaspour, M. J. Zibaenezhad, M. Razmkhah, I. Razeghian-Jahromi. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2021. Vol. 27. URL : 10760296211042940. URL : <https://doi.org/10.1177/10760296211042940>

28. COVID-19 and the Vasculature: Current Aspects and Long-Term Consequences / B. Martínez-Salazar et al. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. Art. 824851. DOI : 10.3389/fcell.2022.824851.



29. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza / L. P. Hariri et al. *Chest*. 2021. Vol. 159 (1). P. 73–84. DOI : 10.1016/j.chest.2020.09.259.

30. Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia / L. Nicolai et al. *J. Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 19 (2). 574–581. DOI : 10.1111/jth.15179.

31. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome / E. A. Middleton et al. *Blood*. 2020. Vol. 136 (10). P. 1169–1179. DOI : 10.1182/blood.2020007008.

32. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua et al. *Lancet Haematol*. 2020. Vol. 7. P. e575–e582. DOI : 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.

33. High risk of thrombosis in patients with severe SARS - CoV - 2 infection: A multicenter prospective cohort study / J. Helms et al. *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46. P. 1089–1098. DOI : 10.1007/s00134-020-06062-x.

34. Alizon S., Sofonea M. T. SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: A narrative review. *Virulence*. 2025. Vol. 16 (1). Art. 2480633. URL : <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2480633>

35. COVID-19: A threat to the respiratory system / G. Rasool et al. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2024. Vol. 38. P. 1–14. DOI : [10.1177/03946320241310307](https://doi.org/10.1177/03946320241310307).

36. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann et al. *Cell*. 2020. Vol. 181 (2). P. 271–280. DOI : 10.1016/j.cell.2020.02.052.

37. Immunomodulatory approaches in managing lung inflammation in COVID-19: A double-edge sword / G. Verma et al. *Immun. Inflam. Dis*. 2023. Vol. 11 (9). P. e1020. DOI : 10.1002/iid3.1020.

38. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / B. Diao et al. *Front. Immunol*. 2020. Vol. 11. Art. 827. DOI : 10.3389/fimmu.2020.00827.



39. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng et al. *Cell. Mol. Immunol.* 2020. Vol. 17 (5). P. 533–535. DOI : 10.1038/s41423-020-0402-2.

40. Wu D., Yang X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. Vol. 53 (3). P. 368–370. DOI : 10.1016/j.jmii.2020.03.005.

41. Regulatory T cells (Tregs) and COVID-19: Unveiling the mechanisms, and therapeutic potentialities with a special focus on long COVID / M. Dhawan et al. *Vaccines.* 2023. Vol. 11 (3). Art. 699. DOI : 10.3390/vaccines11030699.

42. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2 / X. R. Shen et al. *Signal Transduct. Targeted Ther.* 2022. Vol. 7 (1). Art. 83. DOI : 10.1038/s41392-022-00919-x.

43. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10234). P. 1417–1418. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

44. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome / M. Hosseiny et al. *Am. J. Roentgenol.* 2020. Vol. 214 (5). P. 1078–1082. DOI : 10.2214/AJR.20.22969.

45. Berek M. A., Aziz M. A., Islam M. S. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: a meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon.* 2020. Vol. 6 (12). P. e05684. DOI : 10.1016/j.heliyon.2020.e05684.

46. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / X. Fang et al. *Aging (Albany NY).* 2020. Vol. 12. P. 12493–12503. DOI : 10.18632/aging.103579.

47. The impact of socioeconomic status on the clinical outcomes of COVID-19; a retrospective cohort study / C. Little et al. *J. Community Health.* 2021. Vol. 46 (4). P. 794–802. DOI : 10.1007/s10900-020-00944-3.



48. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review / Y. D. Gao et al. *Allergy*. 2021. Vol. 76. P. 428–455. DOI : 10.1111/all.14657.

49. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan et al. *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55 (5). Art. 2000547. DOI : 10.1183/13993003.00547-2020.

50. Coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events / K. Nandy et al. *Diabet. Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14. P. 1017–1025. DOI : 10.1016/j.dsx.2020.06.064.

51. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo et al. *PLoS one*. 2020. Vol. 15 (8). P. e0238215. DOI : 10.1371/journal.pone.0238215.

52. Prognosis models for severe and critical COVID-19 based on the Charlson and Elixhauser comorbidity indices / W. Zhou et al. *Int. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 17. P. 2257–2263. DOI : 10.7150/ijms.50007.

53. Validation of a simplified comorbidity evaluation predicting clinical outcomes among patients with coronavirus disease 2019: A multicenter retrospective observation studyJames / P. d'Etienne et al. *Am. J. Emerg. Med.* 2022. Vol. 56. P. 57–62. DOI : 10.1016/j.ajem.2022.03.011.

54. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events / M. Pavlou et al. *BMJ*. 2015. Vol. 351. h3868. DOI : 10.1136/bmj.h3868.

55. The effects of comorbidity on colorectal cancer mortality in an Australian cancer population / M. L. Pule, E. Buckley, T. Niyonsenga, D. Roder. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9 (1). Art. 8580. DOI : 10.1038/s41598-019-44969-8.

56. Simple Excel and ICD-10 based dataset calculator for the Charlson and Elixhauser comorbidity indices / P. Prommik et al. *BMC Med. Res. Methodol.* 2022. Vol. 22. Art. 4. URL : <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01492-7>

57. Predicting mortality from change-over-time in the Charlson Comorbidity Index: A retrospective cohort study in a data-intensive UK health system / P.



Fraccaro et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95 (43). P. e4973. DOI : 10.1097/MD.0000000000004973.

58. Gasparini A. comorbidity: An R package for computing comorbidity scores. *J. Open Source Software*. 2018. Vol. 3 (23). Art. 648. URL : <https://doi.org/10.21105/joss.00648>

59. Comorbidity measures for use with administrative data / A. Elixhauser et al. *Med. Care*. 1998. Vol. 36. P. 8–27. DOI : 10.1097/00005650-199801000-00004.

60. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data / C. van Walraven et al. *Med. Care*. 2009. Vol. 47. P. 626–633. DOI : 10.1097/MLR.0b013e31819432e5.

61. A new Elixhauser-based comorbidity summary measure to predict in-hospital mortality / N. R. Thompson et al. *Med. Care*. 2015. Vol. 53. P. 374–379. DOI : 10.1097/MLR.0000000000000326.

62. Identifying increased risk of readmission and in-hospital mortality using hospital administrative data: the AHRQ elixhauser comorbidity index / B. J. Moore et al. *Med. Care*. 2017. Vol. 55. P. 698–705. DOI : 10.1097/MLR.0000000000000735.

63. Development and Validation of the Summary Elixhauser Comorbidity Score for Use With ICD-10-CM-Coded Data Among Older Adults / H. B. Mehta et al. *Ann. Int. Med.* 2022. Vol. 175 (10). P. 1423–1430. URL : <https://doi.org/10.7326/M21-4204>

64. Comparing Charlson and Elixhauser comorbidity indices with different weightings to predict in-hospital mortality: an analysis of national inpatient data / N. Sharma et al. *BMC Health Services Res.* 2021. Vol. 21. Art. 13. DOI : 10.1186/s12913-020-05999-5.

65. Coding algorithms for defining Charlson and Elixhauser co-morbidities in Read-coded databases / D. Metcalfe et al. *BMC Med. Res. Methodol.* 2019. Vol. 19. Art. 115. DOI : 10.1186/s12874-019-0753-5.



66. Differences in the Predictive value of Elixhauser Comorbidity Index and the Charlson Comorbidity indices in patients with hand infections / D. V. Congiusta et al. *J. Clin. Orthopaed. Trauma.* 2021. Vol. 16. P. 27–34. DOI : 10.1016/j.jcot.2020.12.001.

67. Increasing Incremental Burden of Surgical Bleeding Associated with Multiple Comorbidities as Measured by the Elixhauser Comorbidity Index: A Retrospective Database Analysis / M. Afolabi, S. S. Johnston, P. Tewari, W. A. Danker. *Med Devices (Auckl).* 2023. Vol. 16. P. 239–249. DOI : 10.2147/MDER.S434779.

68. Comorbidity and thirty-day hospital readmission odds in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of the Charlson and Elixhauser comorbidity indices / R. G. Buhr et al. *BMC Health Services Res.* 2019. Vol. 19. Art. 701. DOI : 10.1186/s12913-019-4549-4.

69. A disease-specific comorbidity index for predicting mortality in patients admitted to hospital with a cardiac condition / L. Azzalini et al. *CMAJ.* 2019. Vol. 191 (11). P. E299–E307. URL : <https://doi.org/10.1503/cmaj.181186>

70. Toolkit to Compute Time-Based Elixhauser Comorbidity Indices and Extension to Common Data Models / S. Syed et al. *Healthcare Inform. Res.* 2020. Vol. 26 (3). P. 193–200. URL : <https://doi.org/10.4258/hir.2020.26.3.193>

71. Evaluation of risk adjustment performance of diagnosis-based and medication-based comorbidity indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. G. Ie et al. *PLoS one.* 2022. Vol. 17 (7). P. e0270468. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270468>

72. A modified Elixhauser score for predicting in-hospital mortality in internal medicine admissions / F. Fabbian et al. *Eur. J. Intern. Med.* 2017. Vol. 40. P. 37–42. DOI : 10.1016/j.ejim.2017.02.002.

73. Comparing the Performance of Charlson and Elixhauser Comorbidity Indices to Predict In-Hospital Mortality Among a Chinese Population / M. Cai et al. *Clin. Epidemiol.* 2020. Vol. 12. P. 307–316. DOI : 10.2147/CLEP.S241610.



74. Pedersen Prediction Ability of Charlson, Elixhauser, and Rx-Risk Comorbidity Indices for Mortality in Patients with Hip Fracture. A Danish Population-Based Cohort Study from 2014-2018 / J. D. Vesterager et al. *Clin. Epidemiol.* 2022. Vol. 14. P. 275–287. DOI : 10.2147/CLEP.S346745.

75. A Simplified Comorbidity Evaluation Predicting Clinical Outcomes Among Patients With Coronavirus Disease 2019 / J. J. Kirby et al. *J. Clin. Med. Res.* 2021. Vol. 13 (4). P. 237–244. DOI : <https://doi.org/10.14740/jocmr4476>.

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

77. Evaluation of the Potential Risk of Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients According to the Charlson Comorbidity Index / J. R. Gutierrez-Camacho et al. *Healthcare.* 2022. Vol. 10 (2). Art. 362. URL : <https://doi.org/10.3390/healthcare10020362>

78. Performance of Three Measures of Comorbidity in Predicting Critical COVID-19: A Retrospective Analysis of 4607 Hospitalized Patients / D. Monterde et al. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2021. Vol. 14. P. 4729–4737. DOI : [10.2147/RMHP.S326132](https://doi.org/10.2147/RMHP.S326132).

79. Qin Prediction for Progression Risk in Patients With COVID19 Pneumonia: The CALL Score / D. Ji et al. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71. P. 1393–1399. DOI : 10.1093/cid/ciaa414.

80. Rogers Racial disparities in COVID-19 outcomes exist despite comparable Elixhauser comorbidity indices between Blacks, Hispanics, Native Americans, and Whites / F. Qeadan et al. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. Art. 8738. DOI : 10.1038/s41598-021-88308-2.

81. COVID-19 Hospitalization and Death by Race/Ethnicity. CDC. Accessed 24 March 2021. URL : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-race-ethnicity.html>



82. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: a systematic review / D. Pan et al. *EClin. Med.* 2020. Vol. 23. Art. 100404. URL : <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100404>

83. Meyers E. M. Compounding health risks and increased vulnerability to SARS-CoV-2 for racial and ethnic minorities and low socioeconomic status individuals in the United States. Preprints. 2020, 2020040234. URL : <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0234.v>

84. Hospitalization and mortality among Black patients and White patients with Covid-19 / E. G. Price-Haywood, J. Burton, D. Fort, L. S. Seoane. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 2534–2543. URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>

85. The association of race and COVID-19 mortality / L. Golestaneh et al. *EClin. Med.* Vol. 25. Art. 100455. URL : <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100455>

86. Predicting clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection during the Omicron wave using machine learning / S. Cogill et al. *PLoS one.* 2024. Vol. 19 (4). P. e0290221. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290221>

87. Kell D. B., Pretorius E. The potential role of ischaemia-reperfusion injury in chronic, relapsing diseases such as rheumatoid arthritis, Long COVID, and ME/CFS: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / *Biochem. J.* 2022. Vol. 479 (16). P. 1653–1708. DOI : 10.1042/BCJ20220154.

88. Parimala N., Pandey V., Phanithi P. B. Role of nitric oxide and hydrogen sulfide in ischemic stroke and the emergent epigenetic underpinnings. *Mol. Neurobiol.* 2019. Vol. 56. P. 1749–1769. DOI : 10.1007/s12035-018-1141-6.

89. Ming Y., Lai C. L. SARS-CoV-2 infection: Can ferroptosis be a potential treatment target for multiple organ involvement?. *Cell Death Discov.* 2020. Vol. 6. Art. 130. DOI : 10.1038/s41420-020-00369-w.

90. The Molecular basis of COVID-19 pathogenesis, conventional and nanomedicine therapy / S. Kouhpayeh et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. Art. 5438. DOI : 10.3390/ijms22115438.



91. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: A systematic review / A. Prakash et al. *Indian. J. Pharmacol.* 2021. Vol. 53. P. 236–243. DOI : 10.4103/ijp.ijp_382_21.
92. NF-kappaB signaling in inflammation / T. Liu, L. Zhang, D. Joo, S. C. Sun. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017. Vol. 2. Art. 17023. DOI : 10.1038/sigtrans.2017.23.
93. Cuschieri S., Stephan G. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J. Diabet. Complicat.* 2020. Vol. 34. Art. 107637. DOI : 10.1016/j.jdiacomp.2020.107637.
94. The complex combination of COVID-19 and diabetes: Pleiotropic changes in glucose metabolism / A. Mahrooz, G. Muscogiuri, R. Buzzetti, E. Maddaloni. *Endocrine.* 2021. Vol. 72. P. 317–325. DOI : 10.1007/s12020-021-02729-7.
95. Large-scale plasma analysis revealed new mechanisms and molecules associated with the host response to SARS-CoV-2 / E. Barberis et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. Art. 8623. DOI : 10.3390/ijms21228623.
96. Ceriello A., De Nigris V., Prattichizzo F. Why is hyperglycaemia worsening COVID-19 and its prognosis?. *Diabet. Obes. Metab.* 2020. Vol. 22. P. 1951–1952. DOI : 10.1111/dom.14098.
97. Does oxidative stress management help alleviation of COVID-19 symptoms in patients experiencing diabetes? / A. K. Paul et al. *Nutrients.* 2022. Vol. 14. Art. 321. DOI : 10.3390/nu14020321.
98. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch. Med. Res.* 2020. Vol. 51. P. 384–387. DOI : 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
99. Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19 / A. P. Chavarría et al. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021. Vol. 19. P. 1379–1390. DOI : 10.1016/j.csbj.2021.02.009.



100. Sim J. Y. Nitric oxide and pulmonary hypertension. *Korean J. Anesthesiol.* 2010. Vol. 58. P. 4–14. DOI : 10.4097/kjae.2010.58.1.4.

101. Gasotransmitter heterocellular signaling / G. K. Kolluru, X. Shen, S. Yuan, C. G. Kevil. *Antioxid. Redox. Signal.* 2017. Vol. 26. P. 936–960. DOI : 10.1089/ars.2016.6909.

102. Hydrogen sulfide: a novel player in airway development, pathophysiology of respiratory diseases, and antiviral defenses / N. Bazhanov et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017. Vol. 57. P. 403–410. DOI : 10.1165/rcmb.2017-0114TR.

103. Emerson M. Hydrogen sulfide and platelets: a possible role in thrombosis. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015. Vol. 230. P. 153–162. DOI : 10.1007/978-3-319-18144-8_7.

104. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected / S. Akerstrom et al. *Virology.* 2009. Vol. 395. P. 1–9. DOI : 10.1016/j.virol.2009.09.007.

105. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing / L. Chen et al. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39. P. 1531–1535. DOI : 10.1086/425357.

106. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* 2020. Vol. 10. Art. 1271. DOI : 10.4081/cp.2020.1271.

107. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / P. E. Taneri et al. *Eur. J. Epidemiol.* 2020. Vol. 35. P. 763–773. DOI : 10.1007/s10654-020-00678-5.

108. Böning D., Kuebler W. M., Bloch W. The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021. Vol. 321. P. L349–L357. DOI : 10.1152/ajplung.00079.2021.

109. Shear stress ameliorates superoxide impairment to erythrocyte deformability with concurrent nitric oxide synthase activation / L. Kuck, M. Grau,



W. Bloch, M. J. Simmonds. *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. Art. 36. DOI : 10.3389/fphys.2019.00036.

110. Hematologic changes predict clinical outcome in recovered patients with COVID-19 / J. Mao et al. *Ann. Hematol.* 2021. Vol. 100. P. 675–689. DOI : 10.1007/s00277-021-04426-x.

111. Role of hematological parameters in the stratification of COVID-19 disease severity / S. Taj et al. *Ann. Med. Surg.* 2021. Vol. 62. P. 68–72. DOI : 10.1016/j.amsu.2020.12.035.

112. Morphological Alterations and Stress Protein Variations in Lung Biopsies Obtained from Autopsies of COVID-19 Subjects / R. Barone et al. *Cells.* 2021. Vol. 10 (11). Art. 3136. DOI : 10.3390/cells10113136.

113. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19 / I. Six et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23 (11). Art. 6196. DOI : 10.3390/ijms23116196.

114. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19-mechanisms and therapeutic targets / A. Fodor et al. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021. Art. 8671713. DOI : 10.1155/2021/8671713.

115. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies / S. Xu et al. *Pharmacol. Rev.* 2021. Vol. 73. P. 924–67. DOI : 10.1124/pharmrev.120.000096.

116. Denney L., Ho L. P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed. J.* 2018. Vol. 41. P. 218–233. DOI : 10.1016/j.bj.2018.08.004.

117. Influenza virus neuraminidase structure and functions / J. L. McAuley et al. *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. DOI : 10.3389/fmicb.2019.00039.

118. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases / I. Colmenero et al. *Br. J. Dermatol.* 2020. Vol. 183. P. 729–737. DOI : 10.1111/bjd.19327.



119. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) / A. Paniz-Mondolfi et al. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. P. 699–702. DOI : 10.1002/jmv.25915.

120. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: A case series / B. T. Bradley et al. *Lancet.* 2020. Vol. 396. P. 320–332. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.

121. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 / V. G. Puelles et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 590–592. DOI : 10.1056/NEJMc2011400.

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

123. Connors J. M., Levy J. H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18. P. 1559–1561. DOI : 10.1111/jth.14849.

124. Yap J. K. Y., Moriyama M., Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19. *J. Immunol.* 2020. Vol. 205 (2). P. 307–312. DOI : 10.4049/jimmunol.2000513.

125. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19 - Brief Report / S. Nagashima et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. Vol. 40. P. 2404–2407. DOI : 10.1161/ATVBAHA.120.314860.

126. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19 / L. Perico et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021. Vol. 17. P. 46–64. DOI : 10.1038/s41581-020-00357-4.

127. Interferon-alpha or -beta facilitates SARS-CoV-2 pulmonary vascular infection by inducing ACE2 / T. Klouda et al. *Angiogenesis.* 2022. Vol. 25. P. 225–40. DOI : 10.1007/s10456-021-09823-4.

128. Single-cell transcriptomic atlas of primate cardiopulmonary aging / S. Ma et al. *Cell Res.* 2021. Vol. 31. P. 415–32. DOI : 10.1038/s41422-020-00412-6.

129. Xu S. W., Ilyas I., Weng J. P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta*



Pharmacol. Sin. 2023. Vol. 44 (4). P. 695–709. DOI : 10.1038/s41401-022-00998-0.

130. L-SIGN is a receptor on liver sinusoidal endothelial cells for SARS-CoV-2 virus / Y. Kondo et al. *JCI Insight*. 2021. Vol. 6. P. e148999. DOI : 10.1172/jci.insight.148999.

131. 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. P. 846–848. DOI : 10.1007/s00134-020-05991-x.

132. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients / X. Chen et al. *Clin. Infect. Dis*. 2020. Vol. 71 (8). P. 1937–1942. DOI : 10.1093/cid/ciaa449.

133. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan et al. *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol. 382 (18). P. 1708–1720. DOI : 10.1056/NEJMoa2002032.

134. Interleukin -6 Causes Endothelial Barrier Dysfunction via the Protein Kinase C Pathway / T. R. Desai, N. J. Leeper, K. L. Hynes, B. L. Gewertz. *J. Surg. Res*. 2002. Vol. 104. P. 118–123. DOI : 10.1006/jsre.2002.6415.

135. IL-6 Trans-Signaling in Formation and Progression of Malignant Ascites in Ovarian Cancer / C. Lo et al. *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. P. 424–435. DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-10-1496.

136. Gavard J., Gutkind J. S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the β -arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat. Cell Biol*. 2006. Vol. 8. P. 1223–1234. DOI : 10.1038/ncb1486.

137. Interleukin receptor activates a MYD88-ARNO-ARF6 cascade to disrupt vascular stability / W. Zhu et al. *Nature*. 2013. Vol. 492. P. 252–255. DOI : 10.1038/nature11603.

138. Matrix Metalloproteinase-1 and Hyperactivation of Endothelial Cells Occurred in COVID-19 Patients and Were Associated With the Severity of COVID-



19 / F. Syed et al. *J. Infect. Dis.* 2021.Vol. 224 (1). P. 60–69. URL : <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab167>

139. Endothelial cell junctional adhesion molecules / N. Reglero-Real, B. Colom, J. V. Bodkin, S. Nourshargh. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36 (10). P. 2048–2057. URL : <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307610>

140. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID -19 / C. Guervilly et al. *J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 222. P. 1789–93. DOI : 10.1093/infdis/jiaa528.

141. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease / A. D. Blann et al. *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 93. P. 228–235. DOI : 10.1160/TH04-09-0578.

142. Huang I., Lim M. A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabet. Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14. P. 395–403. DOI : 10.1016/j.dsx.2020.04.018.

143. Alvarado-Vasquez N. Could a family history of type 2 diabetes be a risk factor to the endothelial damage in the patient with COVID-19?. *Med. Hypothes.* 2021. Vol. 146. Art. 110378. DOI : 10.1016/j.mehy.2020.110378.

144. Targeting Robo4-Dependent slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza / N. R. London et al. *Sci. Transl. Med.* 2010. Vol. 2 (23). Art. 23ra19. DOI : 10.1126/scitranslmed.3000678.

145. Plasma mediators in patients with severe COVID-19 cause lung endothelial barrier failure / L. Michalick et al. *Eur. Respir. J.* 2021. Vol. 57 (3). Art. 2002384. DOI : 10.1183/13993003.02384-2020.

146. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier / T. P. Buzhdygan et al. *Neurobiol. Dis.* 2020. Vol. 146. Art. 105131. DOI : 10.1016/j.nbd.2020.105131.



147. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases / S. Weinbaum, L. M. Cancel, B. M. Fu, J. M. Tarbell. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2020. Vol. 12. P. 37–71. DOI : 10.1007/s13239-020-00485-9.

148. Endothelial Glycocalyx / Ch. A. Foote et al. *Compr. Physiol.* 2022. Vol. 12 (4). P. 3781–3811. URL : <https://doi.org/10.1002/cphy.c210029>

149. Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels / M. A. Dragovich et al. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. Vol. 311. P. C846–C853. DOI : 10.1152/ajpcell.00288.2015.

150. Tie2 activation promotes protection and reconstitution of the endothelial glycocalyx in human sepsis / C. C. Drost et al. *Thromb. Haemost.* 2019. Vol. 119 (11). P. 1827–1838. DOI : 10.1055/s-0039-1695768.

151. Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis / A. Rovas et al. *Crit. Care.* 2019. Vol. 23 (1). Art. 260. DOI : 10.1186/s13054-019-2542-2.

152. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion / D. H. Lee et al. *PLoS one.* 2014. Vol. 9 (5). P. e96477. DOI : 10.1371/journal.pone.0096477.

153. Microvascular dysfunction in COVID-19: theMYSTIC study / A. Rovas et al. *Angiogenesis.* 2020. Vol. 24. P. 145–157. DOI : 10.1007/s10456-020-09753-7.

154. Injury to the endothelial glycocalyx in critically ill patients with COVID-19 / K. Stahl et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 202 (8). P. 1178–1181. DOI : 10.1164/rccm.202007-2676LE.

155. Endothelial Injury and glycocalyx degradation in critically ill coronavirus disease 2019 patients: implications for microvascular platelet aggregation / D. D. Fraser et al. *Crit. Care Explor.* 2020. Vol. 2 (9). P. e0194. DOI : 10.1097/CCE.0000000000000194.

156. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress / M. Y. Pahakis, J. R. Kosky, R. O. Dull, J. M. Tarbell. *Biochem.*



Biophys. Res. Commun. 2007. Vol. 355. P. 228–233. DOI : 10.1016/j.bbrc.2007.01.137.

157. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis / J. W. Song et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017. Vol. 361 (1). P. 115–121. DOI : 10.1124/jpet.116.239509.

158. VASCULAR-1 and VASCULAR-2 as a New Potential Angiogenesis and Endothelial Dysfunction Markers in Peripheral Arterial Disease / R. Wieczór, D. Rość, A. M. Wieczór, A. Kulwas. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* Vol. 25. 2019. URL : <https://doi.org/10.1177/1076029619877440>

159. The influence of some demographic parameters on the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF) and transforming growth factor β (TGF β) in the blood of healthy people / I. Iwan-Ziętek et al. *Societal Conditioning for Wellness* / eds. G. Nowak-Starz, I. Wrońska. Lublin : NeuroCentrum, 2012. P. 89–101. URL : <https://omega.umk.pl/info/book/UMK4676ad35c7d1499fb14fc32cbebdb3e8?ps=20&lang=en&title=&pn=1&cid=3435559>

160. Alkharsah K. R. VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. Art. 1642. DOI : 10.3390/ijms19061642.

161. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) Levels in the Cerebrospinal Fluid of Children with Influenza-Associated Encephalopathy / S. Morichi et al. *J. Infect. Chemother.* 2017. Vol. 23. P. 80–84. DOI : 10.1016/j.jiac.2016.10.007.

162. Severe Influenza Is Characterized by Prolonged Immune Activation: Results from the SHIVERS Cohort Study / S. S. Wong et al. *J. Infect. Dis.* 2018. Vol. 217. P. 245–256. DOI : 10.1093/infdis/jix571.

163. Predominance of Th2 Cytokines, CXC Chemokines and Innate Immunity Mediators at the Mucosal Level during Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Children / J. F. Bermejo-Martin et al. *Eur. Cytokine Netw.* 2007. Vol. 18. P. 162–167. DOI : 10.1684/ecn.2007.0096.



4654255757218160

164. Airway Epithelial Cells Prime Plasmacytoid Dendritic Cells to Respond to Pathogens via Secretion of Growth Factors / F. Rahmatpanah et al. *Mucosal Immunol.* 2019. Vol. 12. P. 77–84. DOI : 10.1038/s41385-018-0097-1.

165. Clinical and Immunological Factors That Distinguish COVID-19 From Pandemic Influenza A(H1N1) / J. A. Choreño-Parra et al. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. Art. 593595. DOI : 10.3389/fimmu.2021.593595.

166. Clinical Features of Chinese Children with COVID-19 and Other Viral Respiratory Infections / Z. Z. Zhang et al. *Pediatr. Pulmonol.* 2022. Vol. 57. P. 49–56. DOI : 10.1002/ppul.25700.

167. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 / A. B. Pine et al. *Pulm. Circ.* 2020. Vol. 10 (4). Art. 2045894020966547. DOI : 10.1177/2045894020966547.

168. Placental growth factor level in plasma predicts COVID-19 severity and in-hospital mortality / D. M. Smadja et al. *J. Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 19 (7). P. 1823–1830. DOI : 10.1111/jth.15339.

169. VEGF-D: a novel biomarker for detection of COVID-19 progression / Y. Kong et al. *Crit. Care.* 2020. Vol. 24 (1). Art. 373. DOI : 10.1186/s13054-020-03079-y.

170. Rap1B promotes VEGF-induced endothelial permeability and is required for dynamic regulation of the endothelial barrier / S. Lakshmiathan et al. *J. Cell Sci.* 2018. Vol. 131 (1). Art. jcs207605. URL : <https://doi.org/10.1242/jcs.207605>

171. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease / Y. Zhou et al. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. Art. 738325. DOI : 10.3389/fcvm.2021.738325.

172. Wiszniak S., Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules.* 2021. Vol. 11 (1). Art. 128. URL : <https://doi.org/10.3390/biom11010128>

173. Overview: Systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19 / R. B.



Polidoro, R. S. Hagan, S. R. de Santis, N. W. Schmidt. *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. Art. 1626. DOI : 10.3389/fimmu.2020.01626.

174. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe Covid-19 / J. Pang et al. *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. Art. 814. DOI : 10.1038/s41467-021-21085-8.

175. Talotta R. Impaired VEGF-A-Mediated Neurovascular Crosstalk Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Hypothesis Explaining Long COVID-19 Symptoms and COVID-19 Vaccine Side Effects?. *Microorganisms.* 2022. Vol. 10 (12). Art. 2452. DOI : 10.3390/microorganisms10122452.

176. Novel Compounds Targeting Neuropilin Receptor 1 with Potential to Interfere with SARS-CoV-2 Virus Entry / S. Perez-Miller et al. *ACS Chem. Neurosci.* 2021. Vol. 12. P. 1299–1312. DOI : 10.1021/acchemneuro.0c00619.

177. Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B. The Role of Neuropilin-1 (Nrp-1) in Sars-Cov-2 Infection: Review. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. Art. 2772. DOI : 10.3390/jcm10132772.

178. Jobe A., Vijayan R. Neuropilins: C-End Rule Peptides and Their Association with Nociception and COVID-19. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021. Vol. 19. P. 1889–1895. DOI : 10.1016/j.csbj.2021.03.025.

179. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Atrial Arrhythmias by Inducing Acute Intercalated Disk Remodeling / L. Mezache et al. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. Art. 20463. DOI : 10.1038/s41598-020-77562-5.

180. SARS-CoV-2 spike spurs intestinal inflammation via VEGF production in enterocytes / F-M. Zeng et al. *EMBO Mol. Med.* 2022. Vol. 14 (5). P. e14844. DOI : 10.15252/emmm.202114844.

181. Mentzer S. J., Konerding M. A. Intussusceptive angiogenesis: expansion and remodeling of microvascular networks. *Angiogenesis.* 2014. Vol. 17 (3). P. 499–509. DOI : 10.1007/s10456-014-9428-3.

182. Pro- and anti-fibrotic effects of vascular endothelial growth factor in chronickidney diseases / C. Miaoa et al. *Ren. Fail.* 2022. Vol. 44 (1). P. 881–892. URL : <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2079528>



183. Flam B. R., Eichler D. C., Solomonson L. P. Endothelial nitric oxide production is tightly coupled to the citrulline-NO cycle, *Nitric Oxide. Biol. Chem.* 2007. Vol. 17. P. 115–121. DOI : 10.1016/j.niox.2007.07.001.

184. van den Berg M. P., Meurs H., Gosens R. Targeting arginase and nitric oxide metabolism in chronic airway diseases and their co-morbidities. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2018. Vol. 40. P. 126–133. DOI : 10.1016/j.coph.2018.04.010.

185. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition / V. M. Ranieri et al. *JAMA.* 2012. Vol. 307. P. 2526–2533. DOI : 10.1001/jama.2012.5669.

186. Marini J. J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020. Vol. 323. P. 2329–2330. DOI : 10.1001/jama.2020.6825.

187. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT / M. Lang et al. *Lancet Infect. Dis.* Vol. 20 (12). P. 1365-1366. DOI : 10.1016/S1473-3099(20)30367-4.

188. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine / K. J. Dunham-Snary et al. *Chest.* 2017. Vol. 151. P. 181–192. DOI : 10.1016/j.chest.2016.09.001.

189. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure / A. Iring et al. *J. Clin. Invest.* 2019. Vol. 129. P. 2775–2791. DOI : 10.1172/JCI123825.

190. Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome / U. Kaisers et al. *Crit. Care Med.* 2003. P. S337–S342. DOI : 10.1097/01.ccm.0000057913.45273.1a.

191. Arginase 1 is an innate lymphoid-cell-intrinsic metabolic checkpoint controlling type 2 inflammation / L. A. Monticelli et al. *Nat. Immunol.* 2016. Vol. 17. P. 656–665. DOI : 10.1038/ni.3421.

192. Ozdemir B., Yazici A. Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths?. *Med. Hypotheses.* 2020. Vol. 144. Art. 109970. DOI : 10.1016/j.mehy.2020.109970.



193. Gresele P., Momi S., Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 2019. Vol. 166. P. 300–312. DOI : 10.1016/j.bcp.2019.05.030.

194. Guan S. P., Seet R. C., Kennedy B. K. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications?. *Ageing Res. Rev.* 2020 Vol. 64. Art. 101201. DOI : 10.1016/j.arr.2020.101201.

195. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study / A. B. Docherty et al. ISARIC4C investigators. *BMJ.* 2020. Vol. 369:m1985. DOI : 10.1136/bmj.m1985.

196. Li X., Sun X., Carmeliet P. Hallmarks of endothelial cell metabolism in health and disease. *Cell Metab.* 2019. Vol. 30. P. 414–433. DOI : 10.1016/j.cmet.2019.08.011.

197. Nitric oxide modulates vascular disease in the remnant kidney model / D. H. Kang et al. *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 161 (1). P. 239–248. DOI : 10.1016/S0002-9440(10)64175-2.

198. Vascular endothelial growth factor augments arginine transport and nitric oxide generation via a KDR receptor signaling pathway / M. Shashar et al. *Kidney Blood Press. Res.* 2017. Vol. 42 (2). P. 201–208. DOI : 10.1159/000476016.

199. Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007. Vol. 292 (6). P. F1665–1672. DOI : 10.1152/ajprenal.00495.2006.

200. Nitric oxide mediates bleomycin-induced angiogenesis and pulmonary fibrosis via regulation of VEGF / A. K. Iyer et al. *J. Cell Biochem.* 2015. Vol. 116 (11). P. 2484–2493. DOI : 10.1002/jcb.25192.

201. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications / Z. Ma, K. Y. Yang, Y. Huang, K. O. Lu. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2022. Vol. 164. P. 69–82. DOI : 10.1016/j.yjmcc.2021.11.010.



202. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2018. Vol. 18 (2). P. 134–147. DOI : 10.1038/nri.2017.105.

203. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19 / M. Leppkesa et al. *EBioMedicine.* 2020. Vol. 58. Art. 102925. DOI : 10.1016/j.ebiom.2020.102925.

204. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19 / C. Radermecker et al. *J. Exp. Med.* 2020. Vol. 217 (12). P. e20201012. DOI : 10.1084/jem.20201012.

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

206. Early detection of disseminated intravascular coagulation during septic shock: a multicenter prospective study / X. Delabranche et al. *Crit. Care Med.* 2016. Vol. 44 (10). P. e930–e939. DOI : 10.1097/CCM.0000000000001836.

207. Performances of disseminated intravascular coagulation scoring systems in septic shock patients / J. Helms et al. *Ann. Intensive Care.* 2020. Vol. 10 (1). Art. 92. DOI : 10.1186/s13613-020-00704-5.

208. Sublingual microcirculation in patients with SARS-CoV-2 Undergoing Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation / A. Carsetti et al. *Microvasc. Res.* 2020. Vol. 132. Art. 104064. DOI : 10.1016/j.mvr.2020.104064.

209. Microvascular alterations in patients with SARS-COV-2 severe pneumonia / E. Damiani et al. *Ann. Intensive Care.* 2020. Vol. 10 (1). Art. 60. DOI : 10.1186/s13613-020-00680-w.

210. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy / L. Nicolai et al. *Circulation.* 2020. Vol. 142 (12). P. 1176–1189. DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.



211. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert. Rev. Hematol.* 2020. Vol. 13 (11). P. 1265–1275. DOI : 10.1080/17474086.2020.1831383.

212. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18 (4). P. 844–847. DOI : 10.1111/jth.14768.

213. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 / L. Zhang et al. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18 (6). P. 1324–1329. DOI : 10.1111/jth.14859.

214. Yau J. W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. Vol. 15. Art. 130. DOI : 10.1186/s12872-015-0124-z.

215. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 / B. K. Manne et al. *Blood.* 2020. Vol. 136 (11). P. 1317–1329. DOI : 10.1182/blood.2020007214.

216. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19 / S. Zhang et al. *J. Hematol. Oncol.* 2020. Vol. 13 (1). Art. 120. DOI : 10.1186/s13045-020-00954-7.

217. Chavkin N. W., Hirschi K. K. Single cell analysis in vascular biology. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 7. Art. 42. URL : <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00042>

218. Aird W. C. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. Vol. 2 (1). P. a006429. URL : <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006429>

219. Vascular bed-specific regulation of the von Willebrand factor promoter in the heart and skeletal muscle / J. Liu et al. *Blood.* 2011. Vol. 117 (1). P. 342–351. DOI : 10.1182/blood-2010-06-287987.

220. Pusztaszeri M. P., Seelentag W., Bosman F. T. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in



normal human tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 2006. Vol. 54 (4). P. 385–395. DOI : 10.1369/jhc.4A6514.2005.

221. Tissue distribution and regulation of murine von Willebrand factor gene expression in vivo / K. Yamamoto, V. de Waard, C. Fearn, D. J. Loskutoff. *Blood.* 1998. Vol. 92 (8). P. 2791–2801. URL : <https://doi.org/10.1182/blood.V92.8.2791>

222. Endothelial to mesenchymal transition: a precursor to post-COVID-19 interstitial pulmonary fibrosis and vascular obliteration? / M. S. Eapen et al. *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 56. Art. 2003167. DOI : 10.1183/13993003.03167-2020.

223. Endothelial-mesenchymal transition in COVID-19 lung lesions / M. Falleni et al. *Pathol. Res. Pract.* 2021. Vol. 221. Art. 153419. DOI : 10.1016/j.prp.2021.153419.

224. Riabokon O. V., Kuliesh I. O. Features of liver damage in patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to indicators of inflammation taking into account oxygen dependence. *Патологія.* 2024. Т. 21, № 3(62). С. 220–225. DOI : 10.14739/2310-1237.2024.3.302921.

225. Kuliesh I. O., Riabokon O. V., Kalashnyk K. V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia. *Запорізький медичний журнал.* 2025. Т. 27, № 1 (148). С. 25–30. DOI : 10.14739/2310-1210.2025.1.317977.

226. Клініко-лабораторні прояви позалегеневих уражень у хворих з різним перебігом COVID-19 / К. А. Пак, О. В. Рябоконт, І. О. Кулеш, Ю. Ю. Рябоконт. *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). Київ : ДЕЛЬТА, 2023. С. 49–50.

227. Кулеш І. О. Функціональний стан печінки у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наявності кисневої залежності. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024* : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 трав. 2024 р.). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 48–49.



228. Кулеш І. О., Рябоконт О. В. Спектр супутньої патології у госпіталізованих хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби. *Мечниковські читання - 2024* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (01 листоп. 2024 р., м. Харків). Харків : ХНМУ, 2024. С. 59–60.

229. Clinical-pathogenetic and prognostic value of the nitrotyrosine level in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia / O. V. Riabokon, I. O. Kuliesh, I. F. Bielenichev, Yu. Yu. Riabokon. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 2 (61). С. 141–147. DOI : 10.14739/2310-1237.2024.2.299314.

230. Кулеш І. О., Рябоконт О. В. Рівень нітротирозину в крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з різним перебігом хвороби. *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. 42–43.

231. Кулеш І. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Діагностична значимість визначення рівня нітротирозину в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 з пневмонією в прогнозуванні розвитку кисневої залежності. *Глобальні інфекційні виклики сьогодення* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (16-17 трав. 2024 р., м. Чернівці). Київ : Дельта, 2024 С. 35–36.

232. The endothelial NO synthase content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in association with hemostatic parameters depending on the clinical course and its prognostic significance / O. V. Riabokon, I. O. Kuliesh, I. F. Bielenichev, Yu. Yu. Riabokon. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 6 (147). С. 450–456. DOI : 10.14739/2310-1210.2024.6.310243.

233. Riabokon O. V., Kuliesh I. O., Pavlov S. V. Clinical, pathogenetic and prognostic significance of vascular endothelial growth factor content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to the parameters of immune inflammation and haemostasis in assessing the risk of



death. *Сучасні медичні технології*. 2025. Т. 17, № 1 (64). С. 33–40. DOI : 10.14739/mmt.2025.1.320833.

234. Кулеш І. О., Рябокони О. В., Рябокони Ю. Ю. Тромботичні ускладнення у хворих на COVID-19 із пневмонією та прогностичне значення вмісту VEGF в сироватці крові в їх розвитку. *Глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (22-23 трав. 2025 р., м. Луцьк). Київ : Дельта, 2025 С. 20–21.

235. Білоконь О. О., Литвин К. Ю. Чинники ризику госпітальної летальності пацієнтів з COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023. № 1. С. 44–50. URL : <https://doi.org/10.30978/TB2023-1-44>

236. Білоконь О. О., Литвин К. Ю. Аналіз клініко-лабораторних характеристик COVID-19 у пацієнтів похилого віку. *Інфекційні хвороби*. 2023. № 3. С. 12–17. URL : <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.3.13472>

237. Ваценко А. І., Марченко О. Г. Вікові особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів у Полтавській області. *Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2022. Т. 22, № 1 (77). С. 13–17. URL : <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.13>

238. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy / G. Grasselli et al. *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180. P. 1345–1355. DOI : 10.1001/jamainternmed.2020.3539.

239. Uncovering associations between pre-existing conditions and COVID-19 Severity: A polygenic risk score approach across three large biobanks / L. G. Fritsche et al. *PLoS Genetics*. 2023. Vol. 19 (12). P. e1010907. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010907>

240. Host Genetic Factors, Comorbidities and the Risk of Severe COVID-19 / D. Zhu et al. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2023. Vol. 13 (2). P. 279–291. DOI : 10.1007/s44197-023-00106-3.



241. Retrospective, Observational Analysis on the Impact of SARS-CoV-2 Variant Omicron in Hospitalized Immunocompromised Patients in a German Hospital Network - The VISAGE Study / I. Nachtigall et al. *Vaccines (Basel)*. 2024. Vol. 12 (6). Art. 634. DOI : 10.3390/vaccines12060634.

242. 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.

243. COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury - Systematic Review of the Existing Literature / M. Kukla et al. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (5). Art. 1420. URL : <https://doi.org/10.3390/jcm9051420>

244. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection / X. Chai et al. Preprint from bioRxiv. 2020.02.03.931766. 13 p. URL : <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>

245. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382 (8). P. 727–733. URL : <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>

246. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10229). P. 1054–1062. URL : [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)

247. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality / Z. Fan et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18 (7). P. 1561–1566. URL : <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>

248. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / X. Li et al. *Crit. Care*. 2020. Vol. 24 (1). URL : <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>



249. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations / A. Sonzogni et al. *Liver Intern.* 2020. Vol. 40 (9). P. 2110–2116. URL : <https://doi.org/10.1111/liv.14601>

250. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson et al. *JAMA.* 2020. Vol. 323 (20). Art. 2052. URL : <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

251. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol. Res.* 2020. Vol. 50 (8). P. 924–935. URL : <https://doi.org/10.1111/hepr.13510>

252. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China / F. Lei et al. *Hepatology.* 2020. Vol. 72 (2). P. 389–398. URL : <https://doi.org/10.1002/hep.31301>

253. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing / D. E. Gordon et al. *Nature.* 2020. Vol. 583 (7816). P. 459–468. URL : <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

254. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu et al. *Liver Int.* 2020. Vol. 40 (5). P. 998–1004. URL : <https://doi.org/10.1111/liv.14435>

255. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 / Y. Wang et al. *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73 (4). P. 807–816. URL : <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>

256. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China / P. Mo et al. *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 73 (11). P. e4208-e4213. URL : <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>

257. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu et al. *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8 (4). P. 420–422. URL : [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x)



258. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper / T. Boettler et al. *JHEP Reports*. 2020. Vol. 2 (3). Art. 100113. URL : <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>

259. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy / Q. Liu et al. *Fa yi xue za zhi = J. Forens. Med.* 2020. Vol. 36 (1). P. 21–23. URL : <https://doi.org/10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005>

260. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis et al. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012. Vol. 10 (1). P. 4–18. DOI : 10.2174/157016112798829760.

261. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? / J. Martel, Y-F. Ko, J. D. Young, D. M. Ojcius. *Microbes Infect.* 2020. Vol. 22 (4). P. 168–171. DOI : 10.1016/j.micinf.2020.05.002.



4654255757218160

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Обласна інфекційна
клінічна лікарня» ЗОР
Олександр ПЕДЧЕНКО
«30» 01 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Прогнозування ризику розвитку кисневої залежності та ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією.
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб, професор Рябоконт Олена Вячеславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Riabokon O.V., Kuliesh I.O., Bielenichev I.F., Riabokon Yu.Yu. Clinical-pathogenetic and prognostic value of the nitrotyrosine level in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia // Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 141-147. // DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.299314.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2024 - 2025 р.р. в КНП «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з вересня 2024 р. по січень 2025 р.
- Загальна кількість спостережень: 28
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) прогнозування розвитку кисневої залежності та ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією є високою.
- Зауваження, додатки: немає

«30» 01 2025 р.

Відповідальна за впровадження:
Медичний директор



Ольга АНДРИШКО



4654255757218160

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська клінічна
інфекційна лікарня» ОМР»

Світлана ЛАВРЮКОВА



« 30 » 04 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Оцінка ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією.
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб, професор Рябоконь Олена Вячеславівна, доцент кафедри інфекційних хвороб Калашник Кирило Вадимович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Kuliesh I.O., Riabokon O.V., Kalashnyk K.V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia // Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 25-30. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.317977.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2025 р.р. КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» ОМР»
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з лютого 2025 р. по квітень 2025 р.
- Загальна кількість спостережень: 12



4654255757218160

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) прогнозування розвитку летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією є високою.

8. Зауваження, додатки: немає

«30» 04 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення № 10 КНП «МКІЛ» ОМР»

Людмила БОШКОВА



4654255757218160

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Харків пр. Байрона, 160

Д.І. Кухар

« 10 » _____ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** «Оцінка ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією».
- 2. Джерело інформації:** Kuliesh I.O., Riabokon O.V., Kalashnyk K.V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia // Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 25-30. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.317977.
- 3. Де і коли впроваджено:** КНП «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» Харківської обласної ради.
- 4. Дата початку впровадження** _____
Загальна кількість спостережень 14
- 5. Результати застосування методу за період з вересня 2024 року по березень 2025 року.**
Позитивні (кількість спостережень) 14
Не визначені —
Негативні —
- 6. Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб дав змогу підвищити ефективність прогнозування розвитку летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією. Ефективність є високою.
- 7. Зауваження, пропозиції – немає.**
- 8. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035,
Кулеш Ірина Олександрівна,
Рябоконт Олена Вячеславівна,
Калашник Кирило Вадимович

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор



П.В. Нартов



4654255757218160

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор ОКНП
«Чернівецька обласна клінічна лікарня»
проф. Дмитро ДОМБРОВСЬКИЙ



«30» 04 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб, професор Рябоконт Олена Вячеславівна, доцент кафедри інфекційних хвороб Калашник Кирило Вадимович.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Kuliesh I.O., Riabokon O.V., Kalashnyk K.V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia // Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 25-30. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.317977.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2024-2025 рр. – інфекційне відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».
5. Строки впровадження – грудень 2024 р. – квітень 2025 р.
6. Загальна кількість спостережень: 12.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) прогнозування розвитку летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією є високою.
8. Зауваження, додатки: немає

«30» 04 2025 р.

Відповідальна за впровадження:
Завідувачка інфекційного відділення



Валентина МИНДРЕСКУ



4654255757218160

ДОДАТОК А5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
КНП СОР «МКЦХТД
ім. З. Й. Красовицького»
Юрій Будніков
«27» 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Назва впровадження: Прогнозування ризику розвитку кисневої залежності та ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією.

2 Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035;
аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна,
завідувач кафедри інфекційних хвороб, професор Рябоконт Олена
Вячеславівна

3 Джерело інформації:

Riabokon O.V., Kuliesh I.O., Bielenichev I.F., Riabokon Yu.Yu. Clinical-pathogenetic and prognostic value of the nitrotyrosine level in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia // Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 141-147. // DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.299314.

4 Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького».

Термін впровадження: серпень 2024 – грудень 2024

Загальна кількість спостережень: 24

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (кількість спостережень): 24
- не визначені: 0
- негативні: 0

Ефективність впровадження: 100 %

Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:
медичний директор

Ірина Троцька



4654255757218160

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Університетської клініки СумДУ
Ірина МОІСЕЄНКО
«24» _____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Прогнозування ризику розвитку кисневої залежності та ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією.

(назва пропозиції для впровадження)

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб, професор Рябоконт Олена Вячеславівна

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

Джерело інформації: Riabokon O.V., Kuliesh I.O., Bielenichev I.F., Riabokon Yu.Yu. Clinical-pathogenetic and prognostic value of the nitrotyrosine level in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia // Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 141-147. // DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.299314.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

Впроваджено за 2024 р. в Університетській клініці СумДУ

(назва лікувально-профілактичної установи)

Строки впровадження з серпня 2024 р. по грудень 2024 р.

Загальна кількість спостережень: 12

Результати застосування методу за період спостережень:

позитивні: 12, не визначені: 0, негативні: 0

Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) прогнозування розвитку кисневої залежності та ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією: 100%

Зауваження, додатки: немає

«24» _____ 2024 р.

Лікар - терапевт
Університетської клініки СумДУ

Світлана ЄРМОЛЕНКО



4654255757218160

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету
професор Вадим ВІЗІР

«16» 06 2025 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування ризику розвитку кисневої залежності та летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035) аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб Рябоконт Олена Вячеславівна.

3. Джерело інформації: Riabokon O.V., Kuliesh I.O., Bielenichev I.F., Riabokon Yu.Yu. Clinical-pathogenetic and prognostic value of the nitrotyrosine level in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia // Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 141-147. // DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.299314.

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».

5. Термін впровадження: 2024-2025 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри інфекційних хвороб
к.мед.н., доцент

 Олена КОРНІЄНКО



4654255757218160

ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

«25»

06

2025 р.



АКТ

впровадження у навчальний процес

1. Назва впровадження: «Оцінка ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035) аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб Рябоконт Олена Вячеславівна, доцент кафедри інфекційних хвороб Калашник К.В.

3. Джерело інформації: Kuliesh I.O., Riabokon O.V., Kalashnyk K.V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia // Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 25-30. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.317977.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):

в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5, 6 курсу медичного факультетів та лікарів-інтернів за темою «Коронавірусна інфекція (SARS, MERS, COVID-19)».

5. Термін впровадження: 2024-2025 навчальний рік.

Затверджено на засіданні кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології від 31 березня 2025 р., протокол №10

Відповідальний за впровадження:

Завуч кафедри інфекційних хвороб
з курсом дерматовенерології

Наталія ВЕРБА



4654255757218160

ДОДАТОК А9



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету

проф. Михайло МИРОШНИЧЕНКО

«31» 03 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Оцінка ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією».
2. Ким і коли запропоновано: кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035) аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб Рябоконт Олена Вячеславівна, доцент кафедри інфекційних хвороб Калашник К.В.
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо) Kuliesh I.O., Riabokon O.V., Kalashnyk K.V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia // Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 25-30. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.317977.
4. Де і коли впроваджено в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 і 6 курсу медичних факультетів та лікарів-інтернів за темою «Катарально-респіраторний синдром. ГРВІ» (витяг із засідання кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ №6 від 12.03.2025 р.)
5. Результати застосування методу за період з жовтня 2024 року по березень 2025 року.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) проведена оцінка ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією.
7. Зауваження, пропозиції не має.

Відповідальний за впровадженнязавідувачка кафедри
інфекційних хвороб, дитячих
інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ,
проф.

К.В. Юрко

31.03.2025 р.

(дата)

(підпис)



4654255757218160

ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету

доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ



« 04 » 04 2025 р.

АКТ

впровадження в освітній процес

- 1. Назва впровадження:** «Оцінка ризику летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією».
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035), аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб Рябоконт Олена Вячеславівна, доцент кафедри інфекційних хвороб Калашник К.В.
- 3. Джерело інформації:** Kuliesh I.O., Riabokon O.V., Kalashnyk K.V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia // Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 25-30. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.317977.
- 4. Де впроваджено (назва навчального закладу):** в освітній процес кафедри інфекційних хвороб Буковинського 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».
- 5. Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
та епідеміології Буковинського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Василь МОСКАЛЮК



4654255757218160

ДОДАТОК А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перша проректорка Сумського
державного університету
Інна ШКОЛЬНИК
«23» 12 2024 р.

АКТ впровадження у навчальний процес

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування ризику розвитку кисневої залежності та летального результату коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих з пневмонією».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) аспірантка Кулеш Ірина Олександрівна, завідувач кафедри інфекційних хвороб Рябоконт Олена Вячеславівна.

3. Джерело інформації: Riabokon O.V., Kuliesh I.O., Bielenichev I.F., Riabokon Yu.Yu. Clinical-pathogenetic and prognostic value of the nitrotyrosine level in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia // Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 141-147. // DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.299314.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):
в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Сумського державного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 6 курсу медичних факультетів та лікарів-інтернів за темою «Гострі респіраторні вірусні інфекції», протокол засідання кафедри №3 від 25.10.2024 р.

5. Термін впровадження: 2024-2025 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри інфекційних хвороб
д.мед.н., професор

Микола ЧЕМИЧ



4654255757218160

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Clinical-pathogenetic and prognostic value of the nitrotyrosine level in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia / O. V. Riabokon, I. O. Kuliesh, I. F. Bielenichev, Yu. Yu. Riabokon. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 2 (61). С. 141–147. DOI : 10.14739/2310-1237.2024.2.299314. *(Дисертанткою 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; Беленічев І.Ф. – проведення імуноферментних досліджень; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних)*

2. The endothelial NO synthase content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in association with hemostatic parameters depending on the clinical course and its prognostic significance / O. V. Riabokon, I. O. Kuliesh, I. F. Bielenichev, Yu. Yu. Riabokon. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 6 (147). С. 450–456. DOI : 10.14739/2310-1210.2024.6.310243. *(Дисертанткою 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; Беленічев І.Ф. – проведення імуноферментних досліджень; Рябоконт Ю.Ю. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних)*

3. Riabokon O. V., Kuliesh I. O. Features of liver damage in patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to indicators of inflammation taking into account oxygen dependence. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 3(62). С. 220–225. DOI : 10.14739/2310-1237.2024.3.302921. *(Дисертанткою 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)

4. Kuliesh I. O., Riabokon O. V., Kalashnyk K. V. Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia. *Запорізький медичний журнал*. 2025. Т. 27, № 1 (148). С. 25–30. DOI : 10.14739/2310-1210.2025.1.317977. *(Дисертанткою 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; Калашник К.В. – допомога у статистичній обробці даних, аналіз та інтерпретація даних)*

5. Riabokon O. V., Kuliesh I. O., Pavlov S. V. Clinical, pathogenetic and prognostic significance of vascular endothelial growth factor content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to the parameters of immune inflammation and haemostasis in assessing the risk of death. *Сучасні медичні технології*. 2025. Т. 17, № 1 (64). С. 33–40. DOI : 10.14739/mmt.2025.1.320833. *(Дисертанткою 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; Павлов С.В. – проведення імуноферментних досліджень)*

6. Клініко-лабораторні прояви позалегенових уражень у хворих з різним перебігом COVID-19 / К. А. Пак, О. В. Рябоконт, І. О. Кулеш, Ю. Ю. Рябоконт. *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). Київ : ДЕЛЬТА, 2023. С. 49–50. *(Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*



7. Кулеш І. О., Рябоконт О. В. Рівень нітротирозину в крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з різним перебігом хвороби. *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. 42–43. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

8. Кулеш І. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Діагностична значимість визначення рівня нітротирозину в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 з пневмонією в прогнозуванні розвитку кисневої залежності. *Глобальні інфекційні виклики сьогодні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (16-17 трав. 2024 р., м. Чернівці). Київ : Дельта, 2024 С. 35–36. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

9. Кулеш І. О. Функціональний стан печінки у хворих на COVID-19 з пневмонією залежно від наявності кисневої залежності. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024* : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 трав. 2024 р.). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 48–49.

10. Кулеш І. О., Рябоконт О. В. Спектр супутньої патології у госпіталізованих хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) з пневмонією залежно від наслідку хвороби. *Мечниковські читання - 2024* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (01 листоп. 2024 р., м. Харків). Харків : ХНМУ, 2024. С. 59–60. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)

11. Кулеш І. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Тромботичні ускладнення у хворих на COVID-19 із пневмонією та прогностичне значення



4654255757248160

вмісту VEGF в сироватці крові в їх розвитку. *Глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (22-23 трав. 2025 р., м. Луцьк). Київ : Дельта, 2025 С. 20–21. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)



4654255757248160

ДОДАТОК В

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція «Інфекційні та паразитарні хвороби сучасності: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани», м. Ужгород, 4-5 травня 2023 р. (стендова доповідь та публікація тез).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція «На межі компетенції: дерматовенерологія та терапія», м. Запоріжжя, 26-27 травня 2023 р. (усна доповідь).
3. 5-й Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та інфектології, м. Київ, 27-29 вересня 2023 р. (стендова доповідь).
4. 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) (стендова доповідь та публікація тез).
5. VI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», м. Одеса 21-22 березня 2024 р. (стендова доповідь).
6. Науково-практична конференція «Глобальні інфекційні виклики сьогодення», м. Чернівці 16-17 травня 2024 р. (стендова доповідь та публікація тез).
7. 84 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2024», м. Запоріжжя 23-24 травня 2024 р. (усна доповідь та публікація тез).
8. Науково-практична конференція «Актуальні сезонні інфекційні хвороби. Ураження нервової системи» (on-line) 10 вересня 2024 року (стендова доповідь).



4654255757248160

9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання - 2024», м. Харків, 01 листопада 2024 року (on-line) (стендова доповідь та публікація тез).
10. Науково-практична конференція «Інфекційні та паразитарні хвороби: сучасні проблеми, особливості діагностики та лікування», м. Київ, 7-8 листопада 2024 року (on-line) (стендова доповідь).
11. VII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», м. Одеса, 20-21 березня 2025 року (on-line) (стендова доповідь).
12. Науково-практична конференція «Інфекційні хвороби у сучасному світі: глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики», м. Луцьк, 22-23 травня 2025 року (on-line) (стендова доповідь та публікація тез).

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;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: КУЛЄШ ПРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА 3069602104;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3069602104;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000EBD72F01EFF02D07;
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): 10:51 10.02.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 10:51 10.02.2026;



4654255757218160

