

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології та інфекційного відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, експерт із пульмонології УОЗ ОДА, член Європейського респіраторного товариства, **С.Л. Гріф**, заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина), **О.В. Дудар**, директор КП «Волинська обласна клінічна лікарня», **Р.М. Біднюк**, судинний хірург, **Н.В. Бобрик**, невролог, **Т.М. Галькевич**, пульмонолог, **П.А. Гащишин**, анестезіолог, **Л.О. Івлева**, нефролог, **В.П. Капець**, хірург (кардіохірург), **І.В. Кобилан**, пульмонолог, **І.О. Кобилан**, невролог, **О.І. Кришок**, алерголог, **І.В. Манзій**, гастроентеролог, **Л.П. Мілінчук**, лікар-лаборант, **В.Л. Недільський**, хірург (проктолог), **А.А. Приймак**, хірург (проктолог), **Л.Я. Романів**, алерголог, **Р.Б. Сидор**, офтальмолог, **Ю.С. Філіпчук**, анестезіолог, **С.М. Шевчук**, ендокринолог, **М.В. Рекачук**, лікар-патологоанатом, КП «Волинське обласне патологоанатомічне бюро» Волинської облради, **О.Г. Ханін**, Волинський національний університет ім. Лесі Українки, **Т.Л. Яковенко**, пульмонолог, ТОВ «Клініка алергії та кашлю» (м. Луцьк)

Тяжкий перебіг COVID-19: досвід 2020 року

Вступ

Восьмого грудня 2019 р. в м. Ухань (провінція Хубей, Китай) був офіційно зафіксований перший випадок пневмонії невідомої етіології. 31 грудня 2019 р. Китай прозвітував перед Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) про 27 випадків пневмонії невідомої етіології, а 7 січня 2020 р. китайські науковці ідентифікували патоген нового коронавірусу під назвою SARS-CoV-2 [35]. 30 січня 2020 р. ВООЗ оголосила спалах захворювання надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, що спричинило міжнародне занепокоєння, заявивши про 7736 випадків захворювання і 170 летальних випадків унаслідок зазначеної інфекції в Китаї, та 83 підтверджених випадки поза Китаєм [30]. Станом на 20 лютого 2020 р. в Китаї зафіксовано 74 675 підтверджених випадків і 2121 летальний випадок від пневмонії, спричиненої новою інфекцією, та 1073 підтверджених випадки і 8 летальних випадків поза Китаєм [35].

11 березня 2020 р. ВООЗ оголосила спалах нового захворювання, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2 (коронавірусна хвороба 2019, COVID-19), глобальною пандемією [11]. Станом на 12.04.2020, згідно з епідеміологічними даними Інституту Хопкінса, був зафіксований 136 284 991 новий випадок COVID-19 і 2 940 601 летальний випадок унаслідок цього захворювання у 192 країнах і регіонах світу, у тому числі 1 913 415 випадків захворювання і 39 012 летальних випадків в Україні [7]. На сьогодні клінічний досвід вказує на те, що COVID-19 може мати дуже різноманітний перебіг, від безсимптомного, легкого до середньотяжкого, тяжкого і критичного, спричиняючи смерть [34].

Тяжкий перебіг COVID-19 встановлюють у разі сатурації кисню <94% при диханні повітрям на рівні моря, індексу оксигенації < 300 мм рт. ст., частоти дихання > 30/хв або легеневих інфільтратів > 50% [8].

Багато факторів, зокрема стать і супутні захворювання, є ключовими щодо визначення тяжкості і подальшого прогресування захворювання. Саме похилий вік є важливим фактором ризику тяжкого перебігу і смерті від COVID-19 [34].

Незалежним фактором ризику серед 10 найбільших у загальній популяції є цукровий діабет (ЦД), який призводить до прогресування COVID-19, особливо в людей похилого віку (співвідношення ризиків (hazard ratio – HR) = 1,79), а рівень глюкози крові >12,0 ммоль/л асоціюється з тяжким перебігом COVID-19 [23]. Перебіг ЦД при COVID-19 ускладнює терапію системними глюкокортикоїдами (СГК), зокрема дексаметазоном (ДМ). Незважаючи на доведену ефективність ДМ в дозі 6 мг/добу протягом 10 днів у лікуванні тяжкого перебігу COVID-19 (дослідження RECOVERY), ця «низька доза ДМ» фактично в 5-6 разів перевищує терапевтичну замісну дозу СГК, що, зі свого боку, посилює гіперглікемію у хворих на ЦД, викриває не діагностований ЦД, а в тих, хто має ризик ЦД, може спричинити гіперглікемію і ЦД, індукований ГК [13].

На момент оцінки клінічного стану окрім підвищеного рівня глюкози крові є багато інших лабораторних показників, які залежать від перебігу COVID-19 [3]. Частина лабораторних маркерів, таких як високий рівень феритину, тропоніну, С-реактивного білка (СРБ) та Д-димеру (ДД), асоціюється з тяжким перебігом COVID-19 і смертністю, а патологічні гематологічні зміни, у тому числі нейтрофілія, лімфопенія, еозінопенія, і показники зниження функції нирок пов'язані з більшим ризиком тяжкого перебігу COVID-19 у лікарні [28].

Також одним із незалежних прогностичних лабораторних біомаркерів, який впливає на прогресування пневмонії в пацієнтів із COVID-19, є нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (НЛІ), адже саме кількість лейкоцитів, а також співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів та лімфоцитів і моноцитів є показниками системної запальної реакції.

Так, в одному з досліджень було показано, що клінічні симптоми ставали дедалі тяжчими, а прогресування від моменту поступлення до реанімації, лікування та виписки або механічної вентиляції було швидшим пацієнтів віком ≥ 49,5 року за умови НЛІ ≥ 3,3 в 46,1% пацієнтів із легким перебігом COVID-19, який трансформувався в тяжкий [1]. Тяжкий перебіг COVID-19 зазвичай розвивається приблизно через тиждень після появи перших симптомів і зазначається в 14% пацієнтів із симптомами, які мають високий ризик тривалого і критичного перебігу захворювання, що загрожує смертю (рис. 1) [10].

Прогресуюча дихальна недостатність (ДН) розвивається в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 незабаром після появи задишки і гіпоксемії. Такі пацієнти зазвичай відповідають критеріям гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [10].

Більшість пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 мають лімфопенію, а деякі – тромбоемболічні ускладнення, ураження нервової системи, гостре пошкодження міокарда, печінки і нирок [10]. Вірус SARS-CoV-2 може не лише спричинити пошкодження нирок, але й ускладнити перебіг і лікування вже наявного захворювання і збільшити ймовірність летального кінця в зазначеній категорії хворих [32].

Найпоширенішими проявами ураження нервової системи в пацієнтів із COVID-19 є міалгії (від 1,8 до 32,4%), головний біль

(1,8-20,4%) і порушення свідомості (1,8-21,3%) [5, 26]. Описані неспецифічні енцефалопатії (у 13-40% неврологічних ускладнень), випадки постінфекційних синдромів, таких як гострий розсіяний демієлінізувальний енцефаломієліт, гостра енцефалопатія, енцефаліт Бекерстафа, генералізований міоклонус, гострий поперечний мієліт, лімбічний енцефаліт, ішемічні інсульти (1,3-4,7% випадків коронавірусної хвороби), геморагічний інсульт, церебральний венозний тромбоз, PRES-синдром (posterior reversible encephalopathy). Описані ураження периферичної нервової системи при COVID-19 представлені синдромом Гійєна–Барре, краніальними поліневритами, лицевою диплегією, ізольованими окоруховими розладами, міопатіями [15]. Крім ураження нервової системи мають місце офтальмологічні прояви тяжкого перебігу COVID-19 у вигляді ретинопатії і тромботичної оклюзії центральної вени сітківки одного або обох очей [2, 24, 33].

Тяжкий перебіг COVID-19 може супроводжуватися порушеннями серцевого ритму, рабдоміолізом, коагулопатією і шоком, що пов'язано із запаленням, яке можна діагностувати як клінічно, так і лабораторно – на основі високої температури тіла, тромбоцитопенії, гіперферитинемії і підвищення рівня СРБ та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [10].

Наукова література і засоби масової інформації, для яких коронавірусна хвороба є чи не найголовнішим «нюзмейкером» вже другий рік поспіль, публікують, що ДН при COVID-19 являє собою нову сутність. Описані клінічні випадки пацієнтів із COVID-19 демонструють ДН з помірною і тяжкою гіпоксемією та гострими двосторонніми легеневиими інфільтратами, ГРДС, найтяжчими формами гострої травми легень (ГТЛ) і гістопатологічно асоціюються з різними проявами, такими як дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП), гостра фібриозна організуюча пневмонія (ГФОП), а також фіброзні зміни в пацієнтів із тривалим перебігом захворювання [19]. Судинні тромбози і мікротромбози часто спостерігають при ДАП, навіть за відсутності системної гіперкоагуляції. Вважають, що вони є наслідком місцевого запалення. При пневмонії, асоційованій із COVID-19, мікротромбоз малих і середніх судин був зазначений у 57% випадків, тоді як у разі пневмонії, зумовленої H1N1, мікротромбози спостерігали в 24% випадків [19].

Рівень ІЛ-6 корелює зі ступенем тяжкості COVID-19, що свідчить про імунну дисрегуляцію і ГРДС, які можуть впливати на його рівень, а накопичення



О.К. Яковенко



С.Л. Гріф



О.В. Дудар

лімфоцитів і запальних моноцитів, ендотеліт, апоптоз, тромбоз і ангиогенез у легенях пацієнтів із COVID-19 свідчать про те, що судинне запалення і дисфункція сприяють розвитку патофізіологічних ознак тяжкої пневмонії при COVID-19 [16].

COVID-19 також характеризується станом прокоагуляції, який може призвести до летальних тромбоемболічних подій [14]. Найчастіше повідомляють про коагуляцію і фібринолітичну аномалію, асоційовану зі збільшенням рівня ДД, і його зв'язок із прогнозом захворювання. Патофізіологія дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), асоційованого з COVID-19, значно відрізняється від такої в разі септичного ДВЗ-синдрому. Необхідно зазначити, що при коронавірусній хворобі мають місце ускладнення як тромботичного, так і геморагічного характеру. Тромбоз при COVID-19 охоплює макро- і мікротромбоз, діагностика останнього залежить від маркерів коагуляції і фібринолізу [14].

У низці досліджень описано високу поширеність вовчакового антикоагулянту (ВА), що може принаймні частково пояснити профіль прокоагуляції при COVID-19, проте не було доведено асоціації ВА зі смертністю і необхідністю штучної вентиляції легень (ШВЛ) у тих, хто вижив [6]. ВА є лабораторним маркером антифосфоліпідного синдрому (АФС), проте, щоб стверджувати про наявність вторинного АФС на підставі ВА, цей лабораторний тест, як і інші антифосфоліпідні антитіла, мають бути позитивними через 12 тиж за наявності чітких клініко-лабораторних критеріїв АФС [38].

Ураховуючи виникнення ДН, важливим аспектом ведення пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 є рання киснева терапія після появи симптомів гіпоксії, оскільки було доведено, що ранній початок оксигенотерапії пов'язаний із меншою смертністю в цієї категорії пацієнтів [20]. Безумовно важливим є ретельний контроль дихального статусу, щоб вчасно визначити потребу в ШВЛ [10].

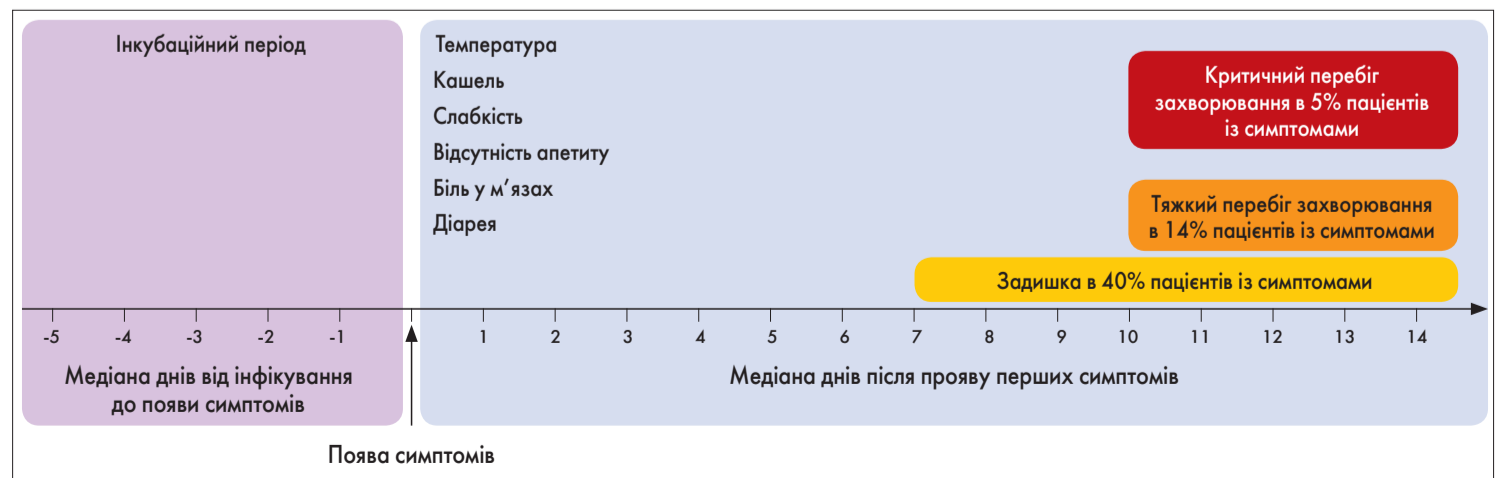


Рис. 1. Шкала часу

Пацієнтам із тяжким перебігом COVID-19 рекомендоване застосування ДМ, про що свідчать дані рандомізованого клінічного дослідження RECOVERY. При застосуванні ДМ спостерігали зниження смертності протягом 28 днів серед пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, що перебували на ШВЛ або кисневій терапії [27].

Для профілактики тромбозів при коронавірусній хворобі треба вводити лише профілактичні дози антикоагулянтів [10], оскільки терапевтичні їх дози в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 не покращують виживаність у лікарні та не знижують кількість днів перебування в стаціонарі порівняно зі звичайною фармакологічною тромбопрофілактикою [25].

Основні напрями терапії COVID-19 можна розподілити на:

- противірусне лікування;
- лікування цитокінового шторму;
- лікування тромбозів [14].

Оскільки реплікація SARS-CoV-2 є чинником різноманітних, у тому числі й тяжких, клінічних проявів COVID-19, у світі активно досліджують ефективність і безпеку противірусних засобів. Ця група препаратів пригнічує потрапляння вірусу через рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) і трансмембранну серинову протеазу-2. З огляду на те що реплікація вірусу може бути особливо активною на початку COVID-19, противірусна терапія може мати найбільший вплив до того, як хвороба перейде в гіперзапальний стан, який може зумовлювати пізні, тяжчі, стадії захворювання, у тому числі критичний перебіг COVID-19.

На сьогодні Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) схвалено поки єдиний противірусний препарат для лікування COVID-19 із класу нуклеотидних аналогів – ремдесивір [8]. Було доведено, що цей противірусний препарат перевершив плацебо щодо скорочення часу до одужання в дорослих пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу COVID-19 і мали дані за інфекцію нижніх дихальних шляхів [17].

Інші імуномодулювальні агенти, які зараз запропоновані для лікування тяжкого перебігу COVID-19, у тому числі пасивна імунотерапія реконвалесцентною плазмою, моноклональні нейтралізуючі антитіла й інгібітори ІЛ-1, вивчають у рамках рандомізованих досліджень, оскільки ризики і переваги цих методів лікування поки невідомі [10].

До препаратів, які вже довели свою ефективність у лікуванні тяжких форм COVID-19, належать моноклональні антитіла до рецептора ІЛ-6 – тоцилізумаб (ТЦМ) – і доведений імуноглобулін. Перші повідомлення про застосування ТЦМ при COVID-19 були опубліковані на основі результатів когортних досліджень, проведених у Китаї, Італії і Франції, що згодом дало поштовх для таких клінічних досліджень, як REMAP-CAP, RECOVERY і COVACTA. Перший позитивний досвід застосування ТЦМ для лікування COVID-19 був отриманий у Китаї в період з 5 по 14 лютого 2020 р., коли 21 пацієнт із тяжким COVID-19 отримав цей препарат. Було продемонстровано, що призначення ТЦМ ефективно покращує клінічні симптоми і загальний стан у когорті пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби [31].

В Італії з 21 лютого по 30 квітня 2020 р. у багатоцентровому ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою пневмонією (n=544), асоційованою з COVID-19, вивчали ефективність і безпечність застосування ТЦМ. Препарат вводили внутрішньовенно (по 8 мг/кг у двох інфузіях з інтервалом 12 год) або підшкірно (по 162 мг, двома дозами одночасно, по одній у кожне стегно). У результаті було повідомлено про зниження ризику

потреби в механічній вентиляції легень і летальних наслідків [22].

У Франції в період з 1 по 13 квітня 2020 р. 21 пацієнт із тяжким перебігом коронавірусної хвороби отримав ТЦМ, у результаті спостерігали достовірне зменшення частоти скерування таких хворих до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і летальних наслідків [18]. Водночас, згідно з опублікованими даними дослідження COVACTA, в якому брали участь госпіталізовані пацієнти з тяжкою пневмонією, асоційованою з COVID-19, яким було призначено ТЦМ, на 28-й день дослідження не було досягнуто ані первинної кінцевої точки дослідження, а саме покращання клінічного стану, ані вторинної кінцевої точки щодо зниження смертності таких пацієнтів. Проте препарат продемонстрував хороший профіль безпеки. Також спостерігали позитивну тенденцію щодо скорочення часу до виписки зі стаціонару в пацієнтів, які отримували ТЦМ [16].

Загальні результати дослідження RECOVERY показали, що застосування ТЦМ сприяло зниженню смертності від усіх причин через 28 днів (29% пацієнтів, що отримали ТЦМ, проти 33%, що отримували звичайне лікування, померли до 28-го дня; відносний ризик (RR) 0,86; 95% довірчий інтервал (CI) 0,77-0,96), проте аналіз підгрупи на користь ТЦМ показав, що смертність знижувалася серед учасників, які також отримували СГК (RR 0,80; 95% CI 0,70-0,90); жодної користі серед тих, хто отримував ТЦМ без СГК, не спостерігали [8].

Результати дослідження REMAP-CAP, яке включало групу хворих із критично тяжким перебігом захворювання, яким була потрібна респіраторна підтримка і які були госпіталізовані до ВІТ, показали, що тих з його учасників, які на додаток до СГК (а саме ДМ) отримували ТЦМ, у середньому виписували з реанімації на 7-10 днів раніше. Летальність серед них була на 24% нижчою, ніж у контрольній групі, у якій застосовували лише рекомендовані стандарти лікування, у тому числі СГК. Також застосування ТЦМ сприяло зменшенню внутрішньолікарняної смертності (28% пацієнтів після ТЦМ проти 36% після звичайної терапії) і збільшенню кількості днів без респіраторної підтримки (10 днів у групі ТЦМ проти 0 днів у звичайній групі лікування; 1,64; 95% CI 1,25-2,14) [8].

У 2020 р. група українських учених провела клінічне дослідження з оцінки ефективності препарату доведеного імуноглобуліну Біовен у комплексній терапії пацієнтів із пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією COVID-19/SARS-CoV-2 2020 (код дослідження: 2020-BV-BPID ClinicalTrials.gov: NCT04500067) [37]. Дослідження проводилося в Україні в 9 клініках. Внутрішньовенний імуноглобулін Біовен застосовувався в комплексній терапії пацієнтів із пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією, у дозі 0,8-1,0 г/кг упродовж 2 діб (курсова доза – 1,6-2,0 г/кг маси тіла). Препарат підтвердив

свою клінічну ефективність у даній категорії хворих, що проявлялося швидкою нормалізацією клінічного стану, зростанням абсолютної кількості лімфоцитів як одного з найбільш прогностично значущих критеріїв тяжкості COVID-19 і достовірним зменшенням летальності проти контрольної групи. Це пояснюється імуномодулювальною дією високих доз внутрішньовенного імуноглобуліну, що впливає на цитокіновий шторм, який вважається одним з основних патогенетичних механізмів тяжкого перебігу COVID-19 [37], що, зі свого боку, дало змогу з упевненістю внести цей препарат до Національного протоколу лікування COVID-19 [36].

Спільна еволюція вірусних і бактеріальних респіраторних збудників призвела до формування середовища, в якому вірусна інфекція створює умови для одночасного або вторинного інфікування бактеріальними збудниками, що веде до збільшення захворюваності і смертності і значно збільшує тягар захворювання на суспільство [21]. Незважаючи на те що вірусно-бактеріальні ко-інфекції добре вивчені, дослідження, що детально описують їхній вплив під час пандемії COVID-19, ще тривають [29].

Спираючися на поточні обмежені дані, переважна більшість пацієнтів із доведеною респіраторною хворобою COVID-19, які поступають у лікарні, не мають бактеріальної ко-інфекції [12]. Проте, на жаль, антибіотики широкого спектра дії широко застосовують у пацієнтів із COVID-19. Є занепокоєння, що збільшення застосування антибактеріальних препаратів під час пандемії COVID-19 може посилити поточну глобальну пандемію антимікробної резистентності [4].

Доказова база щодо бактеріальних інфекцій при COVID-19 наразі обмежена. Повідомляється про бактеріальну ко-інфекцію при зверненні у 3,5% хворих на COVID-19, тоді як вторинні бактеріальні інфекції під час госпіталізації спостерігали в майже 15%. Наявні дані свідчать, що ризик розвитку вторинних інфекцій становить лише до 20% у пацієнтів із COVID-19, особливо в тяжко хворих [12].

Також у нещодавньому дослідженні, проведеному в США, бактеріальну ко-інфекцію в групі SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів виявляли в 33%, де основним збудником був *Haemophilus influenzae* і *Staphylococcus aureus*. Загалом, у SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів спостерігали меншу частоту бактеріальних ко-інфекцій, якщо порівняти з пацієнтами без SARS-CoV-2, в яких бактеріальну ко-інфекцію виявляли в 35% [29]. В іншому дослідженні у Франції було зафіксовано 28% випадків бактеріальної ко-інфекції при госпіталізації пацієнтів у реанімацію з тяжкою пневмонією, асоційованою з SARS-CoV-2, здебільшого пов'язану із *S. aureus*, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* і *Enterobacteriaceae* spp. [9].

Нині антибактеріальну терапію (АБТ) при пневмонії, асоційованій із COVID-19, рекомендовано розпочинати лише після отримання культури відповідно

до місцевих і/або національних протоколів [12], а сама АБТ має бути раціональною і безпечною для пацієнта. Перш ніж застосовувати антибактеріальні препарати (АБП), необхідно отримати зразки культури мокротиння і крові, а також провести дослідження сечі на пневмококовий антиген. У тих випадках, коли була розпочата емпірична АБТ, але при обстеженні через 48 год не виявлено ознак бактеріальних збудників, застосування АБП варто припинити [12].

Ураховуючи актуальність проблеми, нами було проведено ретроспективне когортне дослідження з вивчення особливостей тяжкого перебігу COVID-19 у частини пацієнтів, які поступили в інфекційний стаціонар КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради (КП «ВОКЛ» ВОР) у 2020 р. [39]. У рамках дослідження проводили аналіз демографічних показників, лабораторних маркерів із гістопатологією легень померлих від COVID-19 і основних методів лікування, які вплинули на одужання або погіршили перебіг захворювання за відсутності етіотропної противірусної терапії. Усі показники в репрезентативних групах пацієнтів, які одужали (n=101) і померли (n=70), порівнювали з використанням статистичних методів інтервальної оцінки (довірчий інтервал), U-критерію Манна-Уїтні, біноміального критерію для показників, виміряних у дихотомічній шкалі, T-тесту для двох незалежних вибірок у разі, якщо показники мають нормальний розподіл (перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова). Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми IBM SPSS Statistics 26.

Із квітня по грудень 2020 р. в інфекційне відділення № 2 КП «ВОКЛ» ВОР поступило 724 хворих із COVID-19. У структурі захворюваності тяжкий COVID-19 становив 44,75% (n=324). Показник летальності становив 9,66% (n=70). Летальність у інфекційному відділенні становила 24,3% (n=17), летальність пацієнтів, які були переведені в реанімацію з палатами інтенсивної терапії (РПІТ), становила 75,7% (n=53), у тому числі 21,4% (n=15) хворих перебували на апараті ШВЛ.

Встановлена причина смерті (клінічний діагноз):

- Тяжкий COVID-19. Двобічна полісегментарна інтерстиціальна пневмонія COVID-19. ДН-ГРДС – у 65,7% (n=46).
- Тяжкий COVID-19. ДН-ГРДС із тромбоемболією легеневої артерії та іншими тромботичними ускладненнями – 10% (n=7).
- Тяжкий COVID-19. Двобічна полісегментарна інтерстиціальна пневмонія. ДН-ГРДС з асистолею – 15,7% (n=17).
- Тяжкий COVID-19. Двобічна полісегментарна інтерстиціальна пневмонія. ДН-ГРДС із нирковою недостатністю – 62,85%, у тому числі гострою нирковою недостатністю – 8,5% (n=6).

Наявність супутньої патології:

- обтяжений онкологічний анамнез – у 10% (n=7);
- супутня серцево-судинна патологія – 74,2% (n=52), у тому числі гостре порушення мозкового кровообігу (n=3), нестабільна стенокардія (n=3);
- ЦД до встановлення діагнозу COVID-19 – 47,1% (n=33), підвищений рівень глюкози сироватки >6,5 ммоль/л – у 88,57% хворих на тлі лікування ДМ в інфекційному стаціонарі (рис. 2).

У групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які померли (n=70), середній показник дня захворювання на момент поступлення в стаціонар становив 9,89 дня (максимум 27, медіана 10, стандартне відхилення 4,927); середня кількість днів, проведених у стаціонарі до летального наслідку, становила 10,57 (максимум 29, медіана 9, стандартне відхилення 7,129);

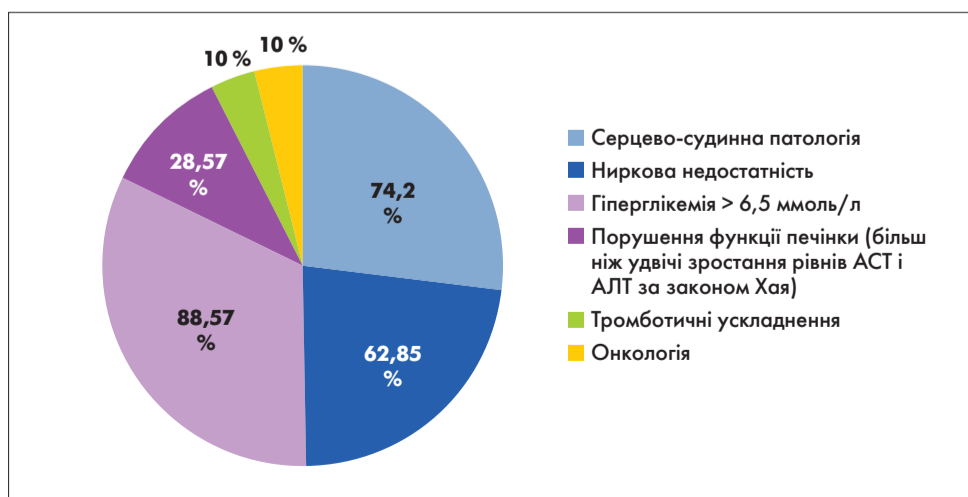


Рис. 2. Супутня патологія, асоційована з летальністю при COVID-19

Продовження на стор. 16.

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології та інфекційного відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, експерт із пульмонології УОЗ ОДА, член Європейського респіраторного товариства, **С.Л. Гріфф**, заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина), **О.В. Дудар**, директор КП «Волинська обласна клінічна лікарня», **Р.М. Біднюк**, судинний хірург, **Н.В. Бобрик**, невролог, **Т.М. Галькевич**, пульмонолог, **П.А. Гащицин**, анестезіолог, **Л.О. Івлева**, нефролог, **В.П. Капець**, хірург (кардіохірург), **І.В. Кобилан**, пульмонолог, **І.О. Кобилан**, невролог, **О.І. Кришок**, алерголог, **І.В. Манзій**, гастроентеролог, **Л.П. Мілінчук**, лікар-лаборант, **В.Л. Недільський**, хірург (проктолог), **А.А. Приймак**, хірург (проктолог), **Л.Я. Романів**, алерголог, **Р.Б. Сидор**, офтальмолог, **Ю.С. Філіпчук**, анестезіолог, **С.М. Шевчук**, ендокринолог, **М.В. Рекачук**, лікар-патологоанатом, КП «Волинська обласна патологоанатомічне бюро» Волинської облради, **О.Г. Ханін**, Волинський національний університет ім. Лесі Українки, **Т.Л. Яковенко**, пульмонолог, ТОВ «Клініка алергії та кашлю» (м. Луцьк)

Тяжкий перебіг COVID-19: досвід 2020 року

Продовження. Початок на стор. 14.

середня тривалість тяжкого COVID-19 становила 20,46 днів (максимум 39 днів, медіана 19,50, стандартне відхилення 7,624 днів). 85,71% (n=60) пацієнтів цієї групи були переведені в тяжкому стані з інших медичних закладів області і вже отримували лікування в інших інфекційних стаціонарах за місцем проживання.

У групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які одужали (n=101), середній показник дня захворювання на момент поступлення в інфекційний стаціонар становив 8,35 днів (медіана 7, стандартне відхилення 3,943); середня кількість днів, проведених у стаціонарі до виписки, становила 20,90 (медіана 21, стандартне відхилення 6,927); середня тривалість тяжкого COVID-19 становила 29,86 днів (максимум 61 день, медіана 29, стандартне відхилення 8,392). 61,53% (n=64) пацієнтів цієї групи також були переведені з інших медичних закладів області.

Серед пацієнтів із тяжким COVID-19, які померли (чоловіки n=43, жінки n=27), наймолодший пацієнт був віком 36 років, найстарший – 93 роки, середній вік $69,14 \pm 2,66$ року, 67% померлих були віком ≥ 65 років. Серед пацієнтів із тяжким COVID-19, які вижили, наймолодший вік становив 23 роки, найстарший – 88 років, середній – $60,33 \pm 2,33$ року. Середній вік у групі пацієнтів, що померли, виявився значно вищим за такий у групі, що одужала. У групі пацієнтів, які одужали, частка хворих віком молодше 65 років була значно вищою, що мало позитивний вплив на одужання (рівень значимості U Манна–Уїтні 0,000).

Було перевірено, чи є статистично значуща відмінність між середнім віком пацієнтів однієї статі, які одужали і не одужали. У групі жінок немає статистично значущої різниці між середнім віком тих, хто одужав ($61,59 \pm 3,61$) і не одужав ($66,75 \pm 5,03$). Натомість у групі чоловіків спостерігалася значуща відмінність: пацієнти, що одужали ($59,06 \pm 3,28$), були в середньому молодшими за пацієнтів, що не одужали ($68,85 \pm 3,49$), причому ця різниця у віці з імовірністю 95% становила від 5 до 14,5 року.

У пацієнтів, які одужали (n=101) або померли (n=70), були зазначені такі скарги, які асоціювались із тяжким перебігом COVID-19: загальна слабкість, психотичні розлади, безсоння, синкопальні стани з порушенням свідомості, неврологічні розлади у вигляді парестезій, головного болю, аносмії, агевзії та клінічні прояви гострого порушення мозкового кровообігу і вірусного енцефаліту,

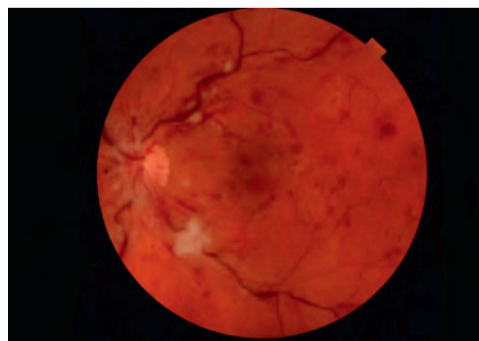


Рис. 3. COVID-19, одужання (3D OCT-2000 FA). Посттромботична ретинопатія внаслідок тромбозу центральної вени сітківки лівого ока (OS; тут і надалі – фото власних спостережень автора)



Рис. 4. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Вірусна екзантема, асоційована із SARS-CoV-2. Множинні плямисто-папульозні висипання з петехіями і схильністю до злиття

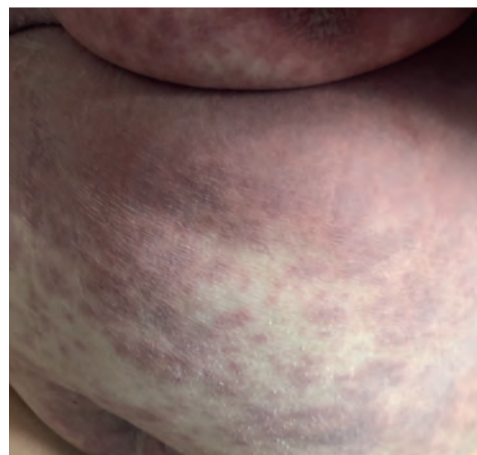


Рис. 5. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кінцем. Обширні геморагічні висипання за типом плямистої пурпури з формуванням тонкоścінних пухирів великих розмірів на тлі антибактеріальної пневмонії

порушення зору (рис. 3), біль у грудній клітці, кашель, задишка з відчуттям нестачі повітря, зниження толерантності до фізичного навантаження, нудота, блювання, пронос, спрага, ураження шкірних покривів (рис. 4–6) і слизових оболонок (рис. 7, 8), ексикоз (рис. 9), тромботичні ускладнення (рис. 10, 11), підвищення температури тіла.

При визначенні об'єктивного статусу температура тіла під час поступлення в пацієнтів, що одужали, значно відрізнялася від температури пацієнтів, що померли (рівень значимості U Манна–Уїтні 0,002). У середньому температура під час поступлення в пацієнтів, які одужали, була вищою (середній ранг значень температури для тих, хто одужав, – 95,56 проти 72,20 у пацієнтів, які померли) (рис. 12). У групі, що померли, мінімальна температура була $35,4^\circ\text{C}$, максимальна – 39°C , середня – $36,97^\circ\text{C}$ (медіана – 37°C , стандартне відхилення – 0,77), і лише 21,4% (n=15) пацієнтів, які померли, мали під час поступлення температуру вище 38°C . В обох досліджуваних групах частина лабораторних показників у пацієнтів із тяжким COVID-19 була поза межами нормальних референтних значень і асоціювалась із тяжким перебігом і смертністю (табл. 1).



Рис. 6. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Сітчасте ліведо



Рис. 7. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кінцем. Афтозний стоматит і глосит, асоційований із SARS-CoV-2, на тлі АБТ

Було встановлено, що значний негативний вплив на процес одужання і кореляцію зі смертністю має рівень лейкоцитів $>11 \times 10^9$ (значимість U Манна–Уїтні 0,000), НЛП >3 (значимість U Манна–Уїтні 0,000; рис. 13), підвищений показник креатиніну >100 мкмоль/л (значимість U Манна–Уїтні 0,000; рис. 14), рівень загального білка <66 г/л (значимість U Манна–Уїтні 0,001; рис. 15) та підвищений рівень глюкози сироватки вище норми (значимість U Манна–Уїтні 0,001; рис. 16). Не встановлений значущий вплив на смертність таких лабораторних показників, як лімфопенія (значимість U Манна–Уїтні 0,844), гематокрит (значимість U Манна–Уїтні 0,206), рівні печінкових ферментів АСТ (значимість U Манна–Уїтні 0,300) і АЛТ (значимість U Манна–Уїтні 0,169).

Було також встановлено, що в групі пацієнтів, які померли, відсоток тих, що мали рівень еритроцитів $<4 \times 10^{12}$ /л (анемія), і відсоток тих, що мали підвищений показник гематокрити ($>0,46$; тенденція до згущення крові), значуще перевищував відповідний відсоток у групі пацієнтів, які одужали. За допомогою біноміального критерію було встановлено, що відсутність анемії і нормальний гематокрит збільшують шанси вижити.

Водночас не вдалося встановити статистично значущого зв'язку між рівнем прокальцитоніну і ймовірністю одужання. У померлих середній показник



Рис. 8. Тяжкий COVID-19 з одужанням. Грибкове ураження слизових стінок зів, асоційоване із SARS-CoV-2, на тлі АБТ



Рис. 9. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Знижений тургор шкіри внаслідок зневоднення



Рис. 10. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Мікротромбоз і тромбоз гомілкових артерій, асоційований із підвищеними рівнями ДД і ВА



Рис. 11. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Тромбоз підколінної і гомілкової артерій, асоційований із підвищеними рівнями ДД і ВА. Ургентна операція – тромбектомія з ампутацією лівої нижньої кінцівки

прокальцитоніну становив $0,54$ нг/мл (норма $0,01$ нг/мл), у групі осіб, які одужали, – $0,23$ нг/мл. Також не було виявлено статистично значущої відмінності між групами хворих, що одужали і померли, щодо показника тромбоцитопенії $<180 \times 10^9$. Однак у групі пацієнтів в яких рівень тромбоцитів був у нормі, частка тих, хто одужав, значуще перевищувала частку тих, що померли (рівень значущості 0,002).

Частину хворих із тяжким перебігом COVID-19 за клінічними показаннями також було обстежено на рівень ДД у групі пацієнтів, які вижили (n=30),

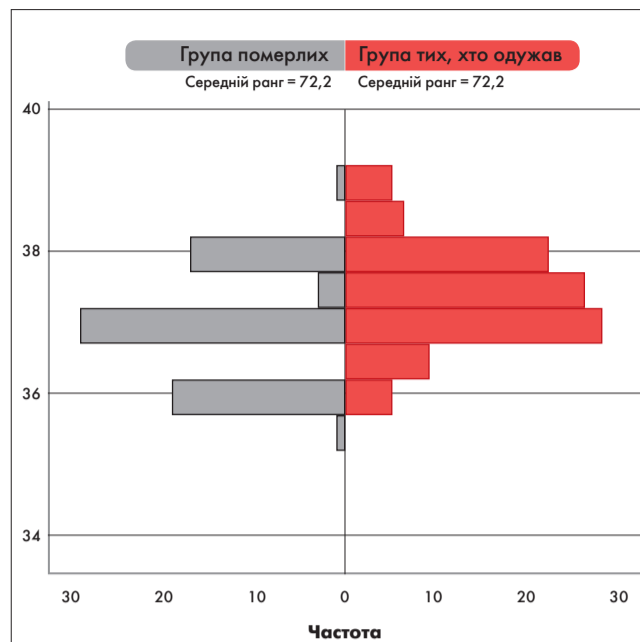


Рис. 12. Температура тіла за U-критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок

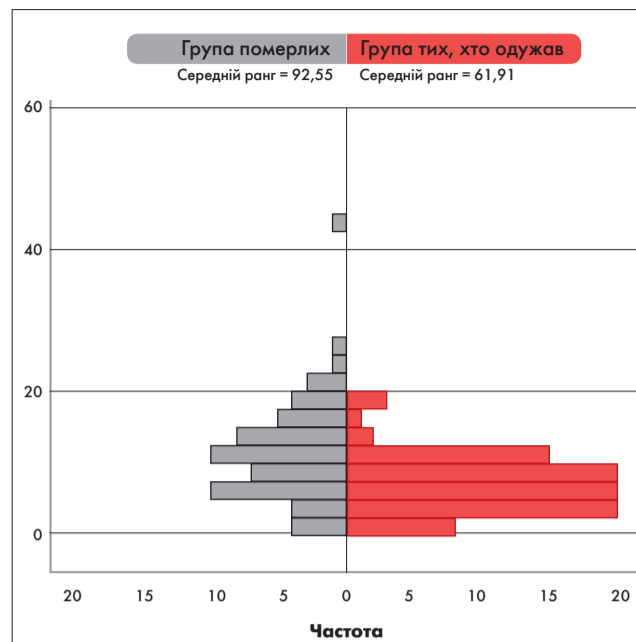


Рис. 13. НЛІ за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

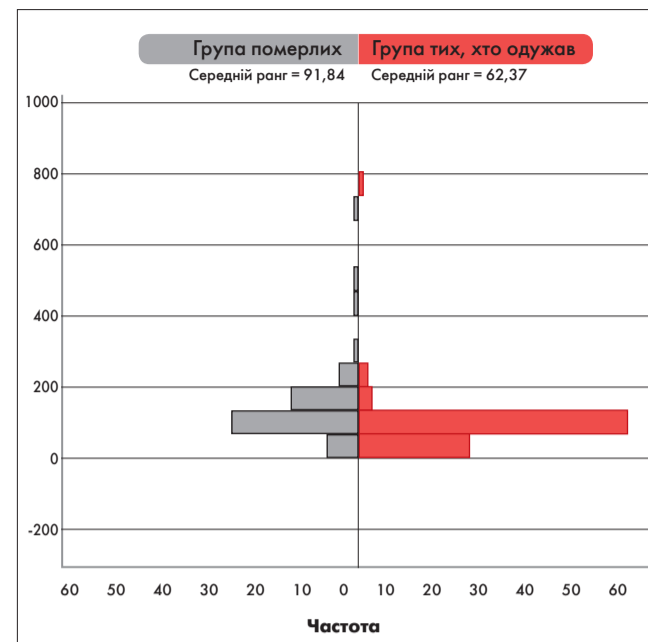


Рис. 14. Креатинін крові за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

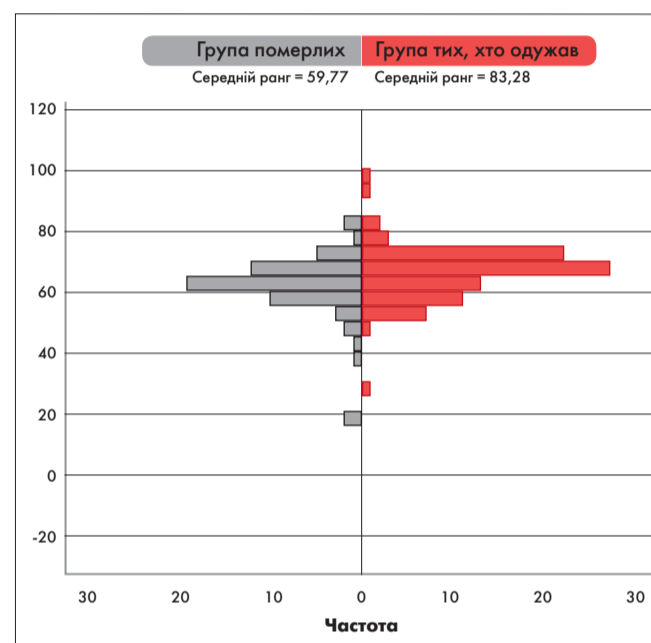


Рис. 15. Рівень загального білка крові за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

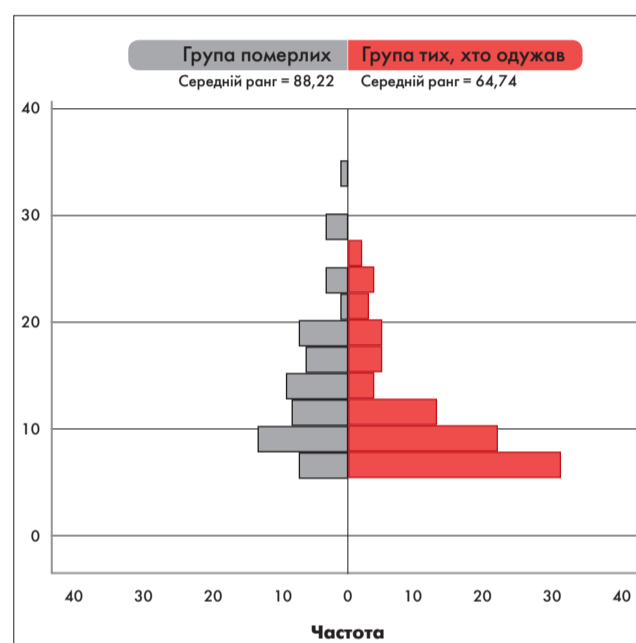


Рис. 16. Рівень глюкози крові за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

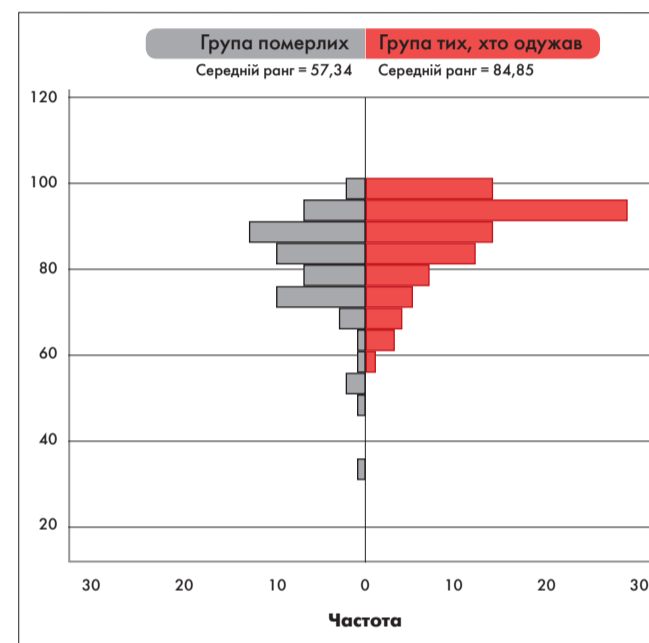


Рис. 17. Показник сатурації за критерієм U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

і в групі померлих (n=16), підвищений рівень якого асоціювався з венозним і артеріальним тромбозом. Перевірка за біноміальним критерієм показала, що різниця між частками пацієнтів, що одужали і не одужали, не носить статистично значущого характеру (рівень значущості 0,227) незалежно від того, чи рівень ДД був нормальним, чи перевищував норму, тобто значущого впливу на смертність встановлено не було. Варто зауважити: вибіркові дані свідчать, що серед тих, хто одужав, приблизно однакова кількість пацієнтів мала нормальний і підвищений уміст ДД (73 і 63% відповідно), як і серед тих, хто не одужав (27 і 37% відповідно). Середнє значення показника ДД в групі пацієнтів, які одужали, – 1,82 нг/мл

(норма – до 0,5 нг/мл), у групі померлих – 2,14 нг/мл (норма – до 0,5 нг/мл). Також частину хворих із COVID-19 обстежували на ВА (n=66). Цей лабораторний маркер АФС був виявлений тільки в 21,2% хворих із COVID-19, у тому числі лише в 40% хворих із тяжким перебігом захворювання (n=14), і асоціювався з тяжкою ДН, інсультом і судинним тромбозом. Значення коефіцієнту кореляції Спірмена між тяжкістю перебігу захворювання і наявністю ВА, за нашими даними, дорівнює 0,603 (середній рівень) і є високо значущим, тобто можна констатувати, що наявність ВА пов'язана зі збільшенням тяжкості хвороби в загальній сукупності хворих, але зв'язок загалом має складний нелінійний характер.

Перевірка за біноміальним критерієм показала, що за наявності ВА ймовірність тяжкого перебігу хвороби є більшою з високим рівнем значущості (у вибірці 100% перевищення норми супроводжувалося тяжким перебігом). У разі відсутності ВА значущої відмінності між ймовірністю тяжкого і нетяжкого перебігу виявлено не було, і можна вважати рівноймовірним будь-який варіант перебігу в загальній сукупності пацієнтів із COVID-19.

Середній показник сатурації у хворих на COVID-19 під час поступлення в групі померлих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (n=70) становив 78,02% (мінімальний – 34%, максимальний – 96%, медіана – 81,00%, стандартне відхилення – 13,01%). Середній показник сатурації в останню добу життя на кисні – 78,84% (медіана – 79,50%). Середній показник парціального тиску кисню артеріальної крові під час лікування в цієї категорії хворих становив 49,95 мм рт. ст. із середнім показником рН артеріальної крові 7,34 (n=43).

Середній показник сатурації під час поступлення в групі пацієнтів із тяжкою пневмонією, асоційованою з COVID-19, які одужали (n=101), становив 85,38% (мінімальний – 55,00%, максимальний – 98,00%, медіана – 88%, стандартне відхилення – 9,65%). Середній показник сатурації перед випискою на кисні був 96% (медіана – 97%). Середній показник парціального тиску кисню артеріальної крові в групі тих, хто одужав, під час лікування становив 72,72 мм рт. ст. із середнім показником рН артеріальної крові 7,43 (n=44).

За допомогою U-критерію Манна-Уїтні була перевірена значущість відмінності показників сатурації під час поступлення в пацієнтів із тяжкою

COVID-19-пневмонією, які одужали або померли. У пацієнтів, які вижили, у середньому сатурація під час поступлення і частка хворих із сатурацією > 80% були вищими, якщо порівняти з групою померлих (значимість 0,000 згідно з U-критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок; рис. 17).

За допомогою комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю (КТВРЗ) у групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які померли (n=35), було діагностовано ураження площі паренхіми легень від 25 до 80% (середній показник – 58,85%), яка залежала від доби захворювання в день проведення КТВРЗ. У 50% випадків замість КТВРЗ була проведена рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) у зв'язку з тяжкою ДН і відсутністю можливості доставити пацієнта на КТВРЗ. Під час КТВРЗ були зазначені такі радіологічні патерни: білатеральне, переважно дифузне, ураження паренхіми легень із патерном матового скла, «spazy raving»-патерн, патерн консолидації, пневмотораксу, пневмомедіастинуму з підшкірною емфіземою (рис. 18, 19).

Під час проведення КТВРЗ в групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які одужали (n=60), ураження площі паренхіми легень було від 10 до 85% (середній показник – 40,67%). Площа ураження легень у день проведення КТВРЗ також залежала від доби захворювання. Під час обстеження КТВРЗ були виявлені такі радіологічні патерни: білатеральне, полісегментарне, переважно субплевральне ураження паренхіми легень із патерном матового скла, консолидації, організуючої

Таблиця 1. Окремі лабораторні показники в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19

Лабораторний показник	Група померлих (n=70)	Група тих, хто одужав (n=101)
Лейкоцитоз >11 тис./мм ³	71,4%	49%
Лімфопенія <1 тис./мм ³	40,0%	37,5%
Анемія <4 млн./мм ³	30,0%	17,3%
Тромбоцити <180 тис./мм ³	41,4%	25,7%
Гематокрит >0,46	30,0%	16,3%
Загальний білок <66 г/л	58,5%	32,6%
Зростання рівнів АСТ і АЛТ більш як удвічі	30,0%	30,7%
СРБ >5 мг/л	95,7%	97,1%
Глюкоза >6,5 ммоль/л	88,5%	83,6%
Креатинін >100 мкмоль/л	62,8%	29,3%

Продовження на стор. 18.

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології та інфекційного відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, експерт із пульмонології УОЗ ОДА, член Європейського респіраторного товариства, **С.Л. Грифф**, заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина), **О.В. Дудар**, директор КП «Волинська обласна клінічна лікарня», **Р.М. Біднюк**, судинний хірург, **Н.В. Бобрик**, невролог, **Т.М. Галькевич**, пульмонолог, **П.А. Гащицин**, анестезіолог, **Л.О. Івлева**, нефролог, **В.П. Капець**, хірург (кардіохірург), **І.В. Кобилан**, пульмонолог, **І.О. Кобилан**, невролог, **О.І. Критюк**, алерголог, **І.В. Манзій**, гастроентеролог, **Л.П. Мілінчук**, лікар-лаборант, **В.Л. Недільський**, хірург (проктолог), **А.А. Приймак**, хірург (проктолог), **Л.Я. Романів**, алерголог, **Р.Б. Сидор**, офтальмолог, **Ю.С. Філіпчук**, анестезіолог, **С.М. Шевчук**, ендокринолог, **М.В. Рекачук**, лікар-патологоанатом, КП «Волинська обласна патологоанатомічне бюро» Волинської облради, **О.Г. Ханін**, Волинський національний університет ім. Лесі Українки, **Т.Л. Яковенко**, пульмонолог, ТОВ «Клініка алергії та кашлю» (м. Луцьк)

Тяжкий перебіг COVID-19: досвід 2020 року

Продовження. Початок на стор. 14.

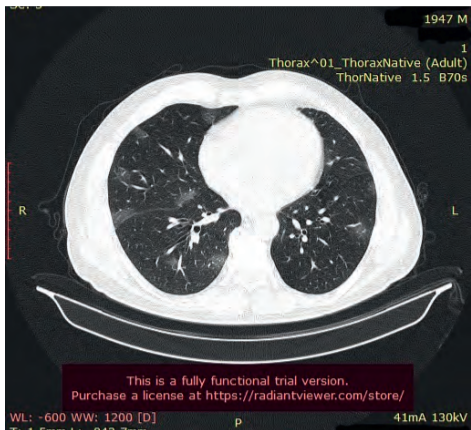


Рис. 18. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кінцем, КТВРЗ на 5-ту добу захворювання. Дебют двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії, патерн матового скла

пневмонії, деструктивної пневмонії, асоційованої з вторинною бактеріальною ко-інфекцією, пневмотораксом (рис. 20).

Під час лікування хворих у 2020 р. нами був помічений такий факт: жоден пацієнт із тяжким перебігом COVID-19, який вижив, не отримувач етіотропної противірусної терапії. Усім пацієнтам в умовах стаціонару 2020 року було надано допомогу згідно з протоколом МОЗ України: киснева терапія з високим потоком через носову канюлю або неререверсивну маску, а частині хворих в умовах РПІТ шляхом неінвазивної (СІРАР) або інвазивної вентиляції легень (ШВЛ), ДМ в стартовій дозі 6-16 мг/добу з поступовою деескалацією дози, еноксапарин у профілактичній дозі 0,4-0,8/добу і в лікувальній дозі при клінічних проявах тромботичних ускладнень і гострого коронарного синдрому, гідроксихлорохін у дозі 200 мг за схемою згідно з протоколом. Частина пацієнтів отримувала інфузійну терапію L-аргініну аспаратом і/або збалансованими ізотонічними електролітними розчинами в дозі 400-800 мл/добу з пероральною регідратаційною терапією мінеральними водами під контролем оптиміального гідробалансу, збалансоване ентеральне харчування, у тому числі гідролізованими білковими сумішами, догляд і обмеження надмірної фізичної активності з прональною позицією в ліжку, симптоматичну терапію і терапію супутньої патології.

Частина пацієнтів отримала ТЦМ у дозі 400-800 мг/курс (n=54) і довенний імуноглобулін у дозі 0,4-1,6 г/курс (n=19). Крім того, пацієнти з COVID-19 отримували АБТ представниками таких груп антибіотиків, як макроліди, бета-лактами, фторхінолони і карбопенеми під час амбулаторного і стаціонарного лікування за місцем проживання, а також із моменту поступлення в інфекційний стаціонар № 2 та в РПІТ КП «ВОКЛ».



Рис. 21. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням. Фурункульоз і флегмона шкіри обличчя, асоційовані із застосуванням ТЦМ

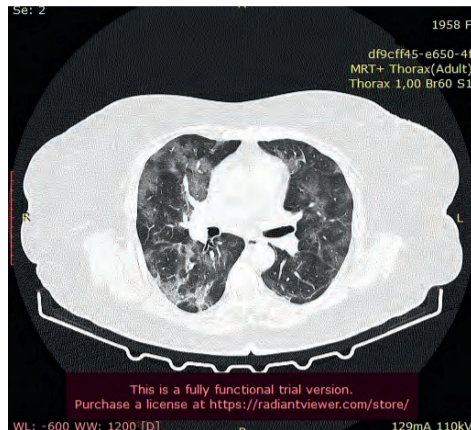


Рис. 19. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кінцем, КТВРЗ на 7-му добу захворювання. Дифузне ураження паренхіми легень, патерн матового скла, консолідації, патерн «crazy paving»

Нами була вивчена терапевтична ефективність і безпека ТЦМ у лікуванні тяжкого перебігу COVID-19 проти групи пацієнтів, які мали тяжкий перебіг COVID-19 і не отримували ТЦМ [40]. Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 отримували ТЦМ у дозі 400-800 мг/курс (n=54). 79,62% пацієнтам ТЦМ було призначено у дозі 400 мг/курс і в 20,38% – 800 мг/курс лікування. У середньому інфузія препарату відбувалася на 11,68 дня від початку захворювання і на 2,97 дня після поступлення в інфекційний стаціонар. Було виявлено, що 77,7% пацієнтів (n=42), які отримали ТЦМ і одужали, мали середній вік 59,40±2,946 року, у тому числі 61,9% – були чоловічої статі. Лише у двох випадках були зафіксовані небажані явища (3,7%) – пірогенна реакція (n=1) і вторинна бактеріальна стафілококова інфекція шкіри: фурункульоз із флегмоною шкіри обличчя (n=1; рис. 21), що дає підстави зробити висновок про високий профіль безпеки ТЦМ.

У групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які отримували ТЦМ і одужали, у 100% випадків спостерігали підвищені рівні СРБ із середнім значенням 114,1 мг/л (при нормі до 5 мг/л) і прокальцитоніну в 59,52% (n=25) із середнім значенням 0,35 нг/мл (при нормі 0,01 нг/мл). У 22,3% введення ТЦМ зупинило патологічний процес, і пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 померли в РПІТ (n=12). Середній вік померлих, які отримували ТЦМ, становив 68,08±4,227 року. Небажаних

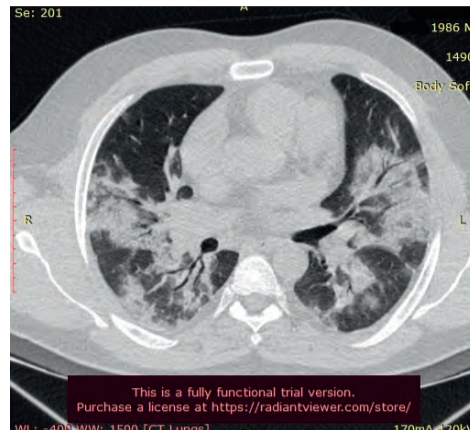


Рис. 20. Тяжкий перебіг COVID-19 з одужанням, КТВРЗ на 8-му добу захворювання. Патерн матового скла, консолідації, бронхографії, організуючої пневмонії

явищ, асоційованих із застосуванням ТЦМ, серед зазначеної групи пацієнтів виявлено не було.

На основі аналізу даних когорти пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які одужали без ТЦМ (n=59) і мали середній вік 61,03±3,515 року, було з'ясовано, що одужання не залежить від застосування ТЦМ. Проте нами було виявлено, що ТЦМ впливає на час лікування, час перебування в стаціонарі (рис. 22, 23) і зменшує ризик потрапити в РПІТ. Щодо ефективності

застосування ТЦМ у хворих із тяжким перебігом COVID-19, що вижили, були проведені порівняння ймовірності потрапити в РПІТ залежно від того, чи вони отримували (n=42) ТЦМ, чи ні (n=59). Для цього був проведений біноміальний тест для двох незалежних дихотомічних вибірок. Результати показали, що на рівні значущості 0,001 відносна частка пацієнтів, що потрапили в РПІТ, серед тих, кому не вводили ТЦМ, є значно більшою за відносну частку тих, кому цей препарат вводили.

Частина пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 отримувала довенний імуноглобулін у дозі 0,4-1,6 г/кг. На тлі використання довенного імуноглобуліну одужало 52,6% хворих (n=10), проте в 47,4% випадків (n=9) застосування довенного імуноглобуліну не дало своїх переваг.

Щодо застосування АБП при ускладненнях COVID-19, нами був виявлений цікавий факт: збільшення кількості застосовуваних АБП значуще асоціювалось із фатальним прогнозом – 76% пацієнтів, які померли, отримували ≥3 АБП (максимальна кількість АБП, які отримували пацієнти, становила 6 препаратів різних груп за весь період захворювання), тоді як у групі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які отримували лише один АБП, вижило 83%, а в групі, яка взагалі не отримувала АБП, вижило 88% (табл. 2).

Ураховуючи наявність лабораторних ознак ниркової недостатності в більшості хворих із тяжким перебігом COVID-19, які померли, ми проаналізували кількість фонових, коморбідної, патології, яка призводить до хронічної ниркової недостатності (ХНН) – гіпертонічна хвороба, ЦД, подагра, – і провели кореляцію між ХНН, супутньою патологією і кількістю отриманих нефротоксичних АБП. Кореляції між рівнем креатиніну і кількістю супутніх патологій, що призводять до ниркової недостатності, а також між рівнем креатиніну

Таблиця 2. Вплив кількості АБП на ймовірність одужання пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19

Кількість АБП	Група	Категорія (1 – одужання, 0 – ні)	N	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне значення (двустор)
0	Група 1	1	7	0,88	0,50	0,070
	Група 2	0	1	0,13		
	Усього		8	1,00		
1	Група 1	1	54	0,83	0,50	0,000
	Група 2	0	11	0,17		
	Усього		65	1,00		
2	Група 1	1	29	0,73	0,50	0,006
	Група 2	0	11	0,28		
	Усього		40	1,00		
3+	Група 1	1	11	0,24	0,50	0,001
	Група 2	0	35	0,76		
	Усього		46	1,00		

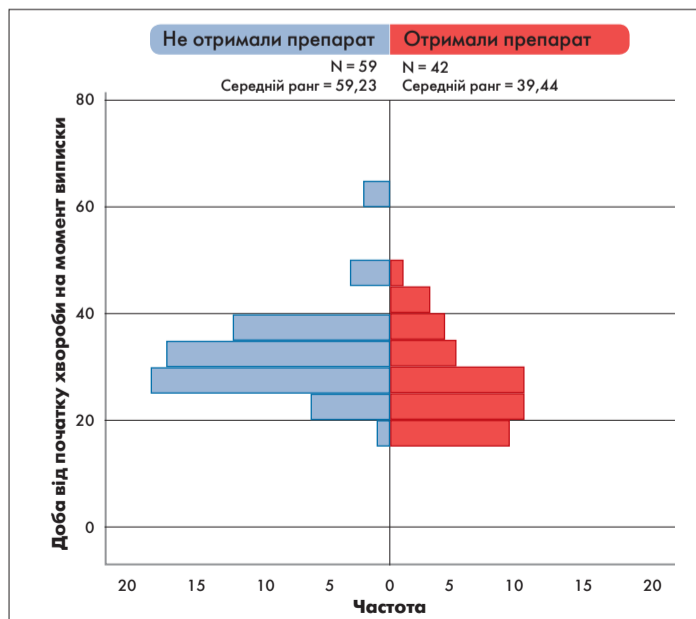


Рис. 22. Вплив застосування ТЦМ на час одужання пацієнтів із тяжким COVID-19 за U-критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок

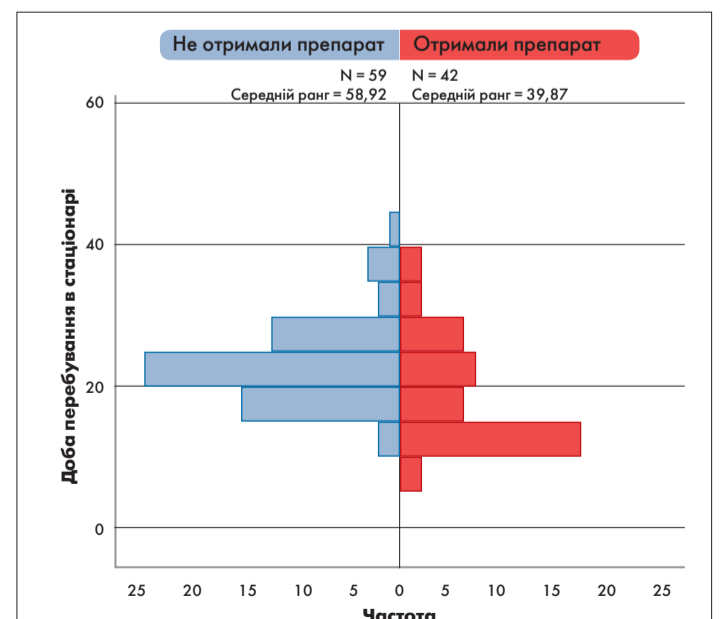


Рис. 23. Вплив застосування ТЦМ на час перебування в стаціонарі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 за U-критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок

Таблиця 3. Вплив кількості коморбідних патологій, які призводять до ХНН і можуть впливати на одужання пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19

Кількість коморбідних захворювань	Категорія (1 – одужання, 0 – ні)	N	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне значення (двустор)
0–1 патологія	Група 1	39	0,57	0,50	0,275
	Група 2	29	0,43		
	Усього	68	1,00		
2–3 патології	Група 1	68	0,67	0,50	0,001
	Група 2	33	0,33		
	Усього	101	1,00		

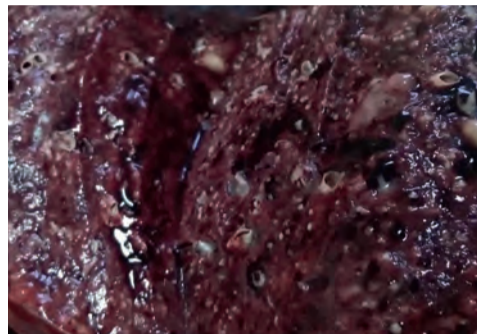


Рис. 24. Тяжкий перебіг COVID-19 із фатальним кітцем. Макропрепарат легень: ДАП (ГРДС), бактеріальна ко-інфекція

і кількістю застосованих АБП є значущими, хоча і слабкими (табл. 3).

Летальність у разі тяжкого перебігу COVID-19 в інфекційному стаціонарі № 2 КП «ВОКЛ ВОР» становила 9,66% (n=70), аутопсія була проведена в 14,2% (n=10) випадків. За результатами аутопсії основною причиною смерті була ДН із ГРДС, зумовлена ДАП (рис. 24).

За результатами патогістологічного дослідження секційного матеріалу легень, яке було проведено за допомогою віртуальної цифрової мікроскопії в Інституті патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина), ДАП було виявлено в 80%, ГФОП – 20%, геморагічний синдром (геморагії) – 30%, початковий фіброз легень – 20%, фіброз середнього ступеня – 30%, легеневої мікротромбоз (тромбоз малих вен) – 50% і бактеріальну суперінфекцію – у 20% (рис. 25, 26).

Обговорення

Представлене ретроспективне когортне дослідження показало, що основною причиною смерті від тяжкого перебігу COVID-19 була ДН із ГРДС, що підтверджувалося результатами патогістологічного дослідження у вигляді ДАП з іншими гістологічними змінами в легенях, таких як ГФОП, геморагічний синдром, вторинна бактеріальна інфекція і фіброз легеневої тканини.

До супутніх захворювань, які погіршують перебіг і прогноз COVID-19, можна віднести ниркову недостатність,

тромботичні ускладнення, які в частині випадків асоційовані з підвищеними рівнями ДД і ВА, супутню онкологічну патологію, серцево-судинну патологію і некомпенсований ЦД. Також нами виявлено, що прогноз захворювання в разі тяжкого перебігу COVID-19 залежить від своєчасного звернення та госпіталізації до розвитку тяжкої ДН, оскільки 85,71% померлих були переведені у важкому стані з інших медичних закладів, а середній показник сатурації крові під час поступлення в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які померли, становив 78,02% проти 85,38% у пацієнтів, які одужали.

Важливий демографічний фактор, що позитивно впливав на одужання, – молодший вік і жіноча стать. Окрім респіраторної та іншої симптоматики прогностичну роль щодо одужання відіграла температура тіла, яка значуще відрізнялась у групах пацієнтів із різними наслідками захворювання. У середньому температура тіла під час поступлення в пацієнтів, які одужали, була вищою, що може бути критерієм у раціональному виборі симптоматичного лікування пацієнтів із COVID-19 на догоспітальному етапі.

Із лабораторних показників найбільш негативними прогностичними критеріями були лейкоцитоз, високий НЛІ, підвищений показник креатиніну як прояв ниркової недостатності, гіпопротеїнемія і високий рівень глюкози сироватки крові. Гіперглікемія >6,5 ммоль/л була виявлена у 88,57% пацієнтів, які померли, і у 83,6% пацієнтів, які одужали, і зазвичай асоціювалась із використанням ДМ. У 40% пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 був виявлений ВА, який асоціювався з тяжкою ДН, інсультом і судинним тромбозом, що дає можливість розглядати наявність вторинного АФС і асоційованих із ним тромботичних ускладнень.

За відсутності етіотропної противірусної терапії позитивно вплинуло на одужання і тривалість захворювання використання ТЦМ, а також, у частині випадків, застосування довенного імуноглобуліну. Негативний вплив на одужання був

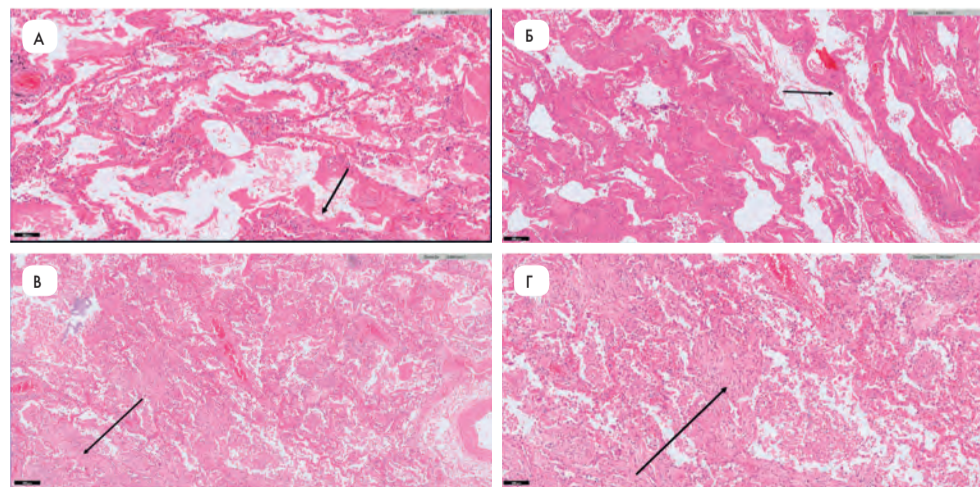


Рис. 25. Мікропрепарати легень пацієнтів, померлих від COVID-19 (гематоксилін-еозин, віртуальна цифрова мікроскопія).

А. Тяжкий перебіг COVID-19. ДАП (ГРДС) без фіброзу. Гіалінові мембрани (×100). Б. Тяжкий перебіг COVID-19. ДАП (ГРДС) з фіброзом. Заміщення гіалінових мембран фіброзною тканиною, фіброзне потовщення альвеолярних перетинок (×50). В. Тяжкий перебіг COVID-19. ГФОП з початковим фіброзом. Фіброзна тканина замість колишнього гіаліну (×50). Г. Тяжкий перебіг COVID-19. ГФОП з фіброзом. Фіброзна тканина замість колишнього гіаліну (×100)

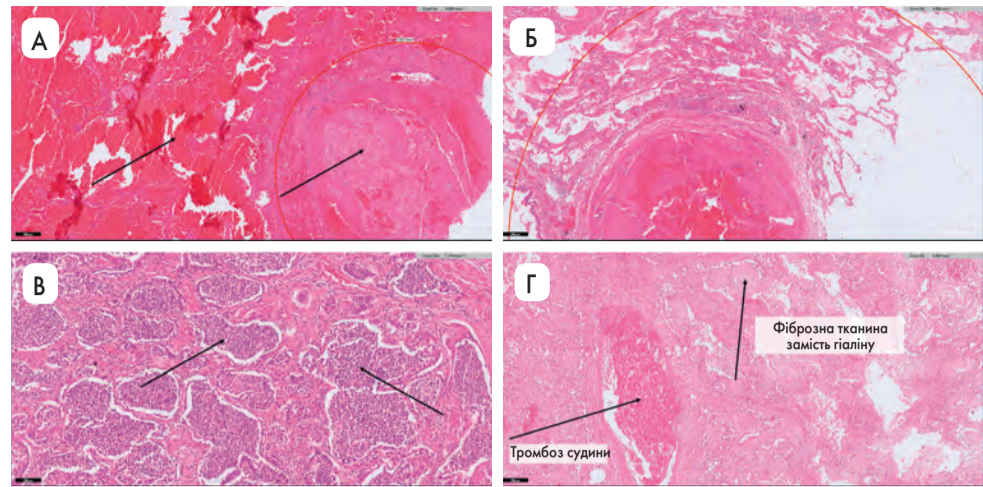


Рис. 26. Мікропрепарати легень пацієнтів, померлих від COVID-19 (гематоксилін-еозин, віртуальна цифрова мікроскопія).

А. Тяжкий перебіг COVID-19. ДАП (ГРДС) з геморагією і тромбозом (×50). Б. Тяжкий перебіг COVID-19. ДАП (ГРДС) із тромбозом (×50). В. Тяжкий перебіг COVID-19. Вторинна бактеріальна інфекція. Численні гранулоцити в альвеолах (×100). Г. Тяжкий перебіг COVID-19. Організуюча пневмонія, фіброз із тромбозом (×50)

виявлений у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які отримували ≥3 АБП; також була виявлена кореляція між рівнем креатиніну, кількістю супутніх патологій і кількістю застосованих АБП, що призводять до ниркової недостатності, яка погіршує прогноз у разі тяжкого перебігу COVID-19.

Література

- Yang A.-P. et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients International Immunopharmacology Volume 84, July 2020, 106504 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
- Invernizzi A. et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Ocul Immunol Inflamm. 2020 Nov 16;28(8):1290–1292. doi: 10.1080/09273948.2020.1807023. oфт
- American College of Emergency Physicians. <https://www.acep.org/coronavirus/covid-19-field-guide/assessment-laboratory-abnormalities/>
- Ginsburg A.S., Klugman K.P. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. Lancet Glob Health. 2020 Dec; 8(12): e1453–e1454. Published online 2020 Nov 11. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30444-7
- Arabi Y.M., Murthy S., Webb S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05955-1>. 6
- Gazzaruso C. et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. Vol.: (0123456789)1 3Journal of Thrombosis and Thrombolysis <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02335-w>
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com>
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
- Contou D., Claudinon A. et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. Ann Intensive Care. 2020 Sep 7;10(1):119. doi: 10.1186/s13613-020-00736-x
- Berlin D.A. et al. Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 383:2451–2460. December 17, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009575
- Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed. 2020 Mar 19;91(1):157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
- Elske Sieswerda, Mark G.J. de Boer et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 an evidence based guideline. Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) 61e66 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>
- Rayman G., Lumb A.N. et al. Dexamethasone therapy in COVID 19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. 02 August 2020 Diabetic Medicine <https://doi.org/10.1111/dme.14378>
- Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation Review Int J Hematol. 2021 Jan; 113(1):45–57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7
- Hoffmann M. et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell 181, 271–280 April 16, 2020 Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Rosas I.O. et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. February 25, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
- Beigel J., Tomashek K., Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. November 5, 2020 N Engl J Med 2020; 383:1813–1826 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- Klopfenstein T. et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. Med Mal Infect. 2020; (published online May 6.) DOI:10.1016/j.medmal.2020.05.001
- Hariri L. et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza A Systematic Review. 159#1 CHEST JANUARY 2021 73–84
- Long L. et al. Effect of early oxygen therapy and antiviral treatment on disease progression in patients with COVID-19: A retrospective study of medical charts in China. Published: January 6, 2021 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009051>
- McCullers J.A. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. Nat Rev Microbiol. 2014; 12: 252–262. DOI: 10.1038/nrmicro3231
- Moreno-Pérez O. et al. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study. J Autoimmun. 2020 Nov;114:102523. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102523. Epub 2020 Jul 16
- Zhang P. et al. Risk factors associated with the progression of COVID-19 in elderly diabetes patients. Diabetes Research and Clinical Practice Volume 171, January 2021, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108550>
- Gascon P. et al. Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report. Ocul Immunol Inflamm. 2020 Nov 16;28(8):1293–1297. doi:10.1080/09273948.2020.1825751.
- Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report The REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.2125274>
- Shereen M.A., Khan S., Kazmi A. et al. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020;24:91–8. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>. 5
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. List of authors. February 25, 2021 N Engl J Med 2021; 384:693–704 DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- Castro V.M. et al. Laboratory Findings Associated With Severe Illness and Mortality Among Hospitalized Individuals With Coronavirus Disease 2019 in Eastern Massachusetts JAMA Network Open. 2020;3(10): e2023934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23934
- Singh V., Upadhyay P. et al. SARS-CoV-2 respiratory co-infections: Incidence of viral and bacterial pathogens. International Journal of Infectious Diseases 105(2021) 617–620. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.087>
- World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva: the Organization; 2020 [cited 2020 Feb 5]
- Xu X., Han M., Li T. et al. Effective Treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026> [accessed April 27, 2020]
- Han X., Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. First published: 05 November 2020 <https://doi.org/10.1002/jmv.26653>
- Gaba W.H. et al. Bilateral Central Retinal Vein Occlusion in a 40-Year-Old Man with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. Am J Case Rep 2020 Oct 29;21: e927691. doi: 10.12659/AJCR.927691
- Chen Y. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. Ageing Res Rev. 2021 Jan; 65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06 квітня 2021 року № 638). Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».
- Рибаків А.Р. та співавт. Результати клінічного дослідження «Відкрите багаточентрове дослідження з оцінки ефективності препарату Біювен, виробництва ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2. Pain, Anaesthesia & Intensive Care.– 2020. – № 4. DOI: 10.25284/2519-2078.4(93).2020.220624.
- Яковенко О.К. та співавт. Антифосфоліпідний синдром під маскою легеневої патології, клінічні спостереження пульмонолога. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2019. – №7. – С. 14–23.
- Яковенко О.К. та співавт. Особливості перебігу важкого COVID-19 з летальним наслідком у мешканців Волинського регіону. Український пульмонологічний журнал. – 2021. – № 2. – С. 16–24.
- Яковенко О.К. та співавт. Клінічна ефективність тоцилізумабу в лікуванні важкого COVID-19 у мешканців Волинського регіону України. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2021.