

О. К. Яковенко, О. Г. Ханін, В. В. Лотиш, С. Л. Гриф ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАЖКОГО COVID-19 З ЛЕТАЛЬНИМ НАСЛІДКОМ У МЕШКАНЦІВ ВОЛИНСЬКОГО РЕГІОНУ

КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради
Волинський національний університет ім. Лесі Українки
Луцький національний технічний університет
Інститут патології HELIOS Kliniken Berlin (Берлін, Німеччина)

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО COVID-19 С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ У ЖИТЕЛЕЙ ВОЛЫНСКОГО РЕГИОНА

О. К. Яковенко, О. Г. Ханин, В. В. Лотиш, С. Л. Гриф

Резюме

11 марта 2020 года ВОЗ объявила вспышку нового заболевания вызванного коронавирусом SarsCov2 (Коронавирусная болезнь-2019, COVID-19) глобальной пандемией, которая унесла почти 4 млн жизней жителей планеты. Наиболее важной проблемой является ведение больных с тяжелым течением COVID-19, ассоциированным с высоким уровнем летальности.

Цель исследования — изучить особенности течения тяжелого COVID-19, демографические показатели, лабораторные маркеры и гистопатологию легких, ассоциированную с тяжелым течением и летальностью.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование 171 взрослого пациента (≥ 18 лет) с тяжелым COVID-19, поступивших в инфекционное отделение № 2 КП «Волинская областная клиническая больница» (КП «Воклен») и были выписаны с положительной динамикой в лечении (n = 101) или умерли (n = 70). Были изучены и проанализированы следующие данные из группы умерших и в группе пациентов, которые выздоровели: демографические показатели, диагноз основного заболевания, сопутствующая патология и осложнения, длительность заболевания и пребывания в стационаре во время лечения, температура при поступлении, сатурация крови кислородом при поступлении и в динамике лечения, основные лабораторные показатели (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты, эритроциты, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), С-реактивный протеин (СРП), трансаминазы АСТ и АЛТ, креатинин, общий белок, глюкоза сыворотки крови и прокальцитонин). У части пациентов были исследованы показатели Д-Димера (ДД), волчаночный антикоагулянт (ВА) и газы артериальной крови. Части умерших пациентов (n = 10) была проведена аутопсия с гистопатологическим исследованием секционного материала легких.

Результаты и обсуждение. Основной причиной смерти от тяжелого COVID-19 был острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и тяжелая дыхательная недостаточность. Сопутствующие заболевания, ухудшающие течение и прогноз COVID-19: почечная недостаточность, тромботические осложнения, которые в части случаев были ассоциированы с повышенным ДД и ВА, сопутствующая онкологическая патология, сопутствующая сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет. Важный демографический фактор, который положительно влиял на прогноз, это младший возраст и женский пол пациентов. Из лабораторных показателей наиболее негативно влияли на прогноз выздоровления — это лейкоцитоз, высокий НЛИ, повышенный показатель креатинина как проявление почечной недостаточности, гипопропротеинемия и высокий уровень глюкозы сыворотки крови. У 40 % пациентов с тяжелым COVID-19 был обнаружен ВА, который ассоциировался с тяжелой дыхательной недостаточностью, инсультом и сосудистым тромбозом.

Ключевые слова: COVID-19, тяжелое течение, летальность, факторы прогноза.

Укр. пульмонолог. журнал. 2021, № 2, С. 16–24.

Яковенко Олег Костянтинович
Волинська обласна клінічна лікарня
Завідувач відділення пульмонології
Канд. мед. наук
м Луцьк, пр. Грушевського, 21, volyn_pulmo@ukr.net

CLINICAL FEATURES OF SEVERE COVID-19 WITH LETHAL OUTCOME IN VOLYN REGION RESIDENTS

O. K. Yakovenko, O. G. Khanin, V. V. Lotysh, S. L. Gryf

Abstract

On March, 11 2020 WHO declared novel SARS-CoV-2 outbreak as pandemic (Coronavirus disease, COVID-19), which took away almost 4 million lives of our planet population. Management of severe COVID-19 represents the most challenging problem being associated with high level of mortality.

Aim of the study: to assess the clinical features of severe COVID-19, demographic factors, laboratory markers and lung pathology findings associated with severe course and lethal outcome.

Material and methods. In retrospective cohort survey we recruited 171 adult patients (age > 18 years) with severe COVID-19, admitted to 2nd infection disease department of municipal hospital "Volyn regional clinical hospital" (CE "Voklen"). 101 patients were discharged after completion of treatment. 70 patients died. In two groups (discharged or deceased) we analyzed demographic data, clinical diagnosis, comorbidity and complications, duration of disease and hospital stay, body temperature at admission, blood oxygen saturation at admission and during the course of treatment, major laboratory parameters (WBC, neutrophils, lymphocytes, thrombocytes, RBC, neutrophil/lymphocyte rate (NLR), C-RP, AST, ALT, creatinine, total protein, blood glucose and procalcitonin). Almost all patients were tested for D-dimer, lupus anticoagulant (LA) and blood gases. In part of deceased patients (n=10) an autopsy was performed with subsequent lung tissue histological examination.

Results and discussion. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) and severe respiratory failure were the major cause of death from COVID-19. Concomitant conditions, which worsened the clinical course and prognosis: renal failure, thrombotic events, in part associated with elevation of D-dimer and LA, neoplasm, cardiovascular conditions and diabetes mellitus. Female sex and younger age were the demographic factors of favorable outcome. Leukocytosis, high NLR, increased creatinine (as an indicator of renal failure), hypoproteinemia and high serum glucose level were the laboratory markers of unfavorable prognosis. LA, associated with severe respiratory failure, stroke and vascular thrombosis, were found positive in 40 % of patients with severe COVID-19.

Key words: COVID-19, severe course, mortality, prognosis factors.

Ukr. Pulmonol. J. 2021; 2: 16–24.

Oleh K. Yakovenko
Volyn regional clinical hospital
Chief of pulmonology dept.
MD, PhD
Lutsk, 21, Grushevsky ave., volyn_pulmo@ukr.net

Вступ

8 грудня 2019 року був офіційно зафіксований перший випадок пневмонії невідомої етіології у місті Ухань (провінція Хубей, Китай), 31 грудня 2019 Китай прозвітував перед Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) про 27 випадків пневмонії невідомої етіології, а 7 січня 2021 китайські науковці ідентифікували патоген нового коронавірусу під назвою SarsCov2 [15].

30 січня 2020 року ВООЗ оголосила спалах захворювання надзвичайною ситуацією у галузі охорони здоров'я, заявивши про 7736 випадків даного захворювання та 170 летальних випадків у Китаї, та 83 підтверджених випадків поза Китаєм [12]. ВООЗ 11 березня 2020 року оголосила спалах нового захворювання викликаного коронавірусом SarsCov2 (Коронавірусна хвороба 2019, COVID-19) глобальною пандемією [6]. Станом на 12.04.2021 згідно епідеміологічних даних інституту Хопкінса зафіксовано 136284991 нових випадків COVID-19 та 2940601 летальних випадків даного захворювання у 192 країнах та регіонах світу, в тому числі 1913415 випадків захворювання та 39012 летальних випадків даного захворювання в Україні [3].

На сьогоднішній день клінічний досвід вказує на те, що COVID-19 є дуже гетерогенним захворюванням, починаючи від безсимптомного, легкого перебігу до важкого ступеня, спричиняючи смерть [14]. За клінічним перебігом COVID-19 поділяють на безсимптомний, легкий, середньо-важкий, важкий та критичний. Важке захворювання COVID-19 виставляють вже у осіб які мають сатурацію менше 94 % дихаючи повітрям на рівні моря, індекс оксигенації менше 300 мм. рт. ст., частота дихання більше 30 хв., або легеневі інфільтрати більше 50 % [4]. Багато факторів, включаючи вік, стать та супутні захворювання, є ключовими факторами, що визначають тяжкість та прогресування захворювання. Саме старіння є важливим фактором ризику важкого захворювання та смерті від COVID-19 [14]. Також незалежним фактором ризику серед 10 найбільших факторів у загальній популяції є цукровий діабет (ЦД), який призводить до прогресування COVID-19 особливо у людей похилого віку (коефіцієнт ризику, HR 1,79), а рівень глюкози крові > 12,0 ммоль/л асоціюється з тяжким перебігом COVID-19 [10]. Частина лабораторних маркерів, таких як високий рівень феритину, тропоніну, С-реактивного білка (СРП) та Д-Дімеру (ДД) асоціюється з важким COVID-19 та смертністю, а патологічні гематологічні зміни, включаючи нейтрофілію, лімфоцитопенію, еозинопенію та зниження функції нирок пов'язані з більшим ризиком важкого перебігу COVID-19 у лікарні [11].

Також одним з незалежних прогностичних лабораторних біомаркерів, який впливає на прогресування пневмонії у пацієнтів з COVID-19, є нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (НЛІ), адже саме кількість лейкоцитів та співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, а також співвідношення лімфоцитів до моноцитів є показниками системної запальної реакції. Так, в одному з досліджень було показано, що клінічні симптоми ставали дедалі важчими, а прогресування від моменту поступлення до реанімації, лікування та виписки або механічної вентиляції був швидким – у віці $\geq 49,5$ років та НЛІ $\geq 3,3$ в 46,1 % пацієнтів із легким COVID-19 переходив у важкий COVID-19 [1].

Важкий COVID-19 зазвичай починається приблизно через один тиждень після появи перших симптомів захворювання та відмічається в 14 % пацієнтів з симптомами, які мають високий ризик тривалого та критичного перебігу захворювання зі смертю [5]. Більшість пацієнтів з важким COVID-19 мають лімфопенію, а деякі мають тромбоемболічні ускладнення, а також ураження нервової системи, гостре пошкодження міокарду, печінки та нирок [5]. Вірус SarsCov2 може не тільки спричинити пошкодження нирок, але і збільшити складність лікування та догляду за людьми з основними захворюваннями нирок та збільшити смертність [13]. Важкий COVID-19 супроводжується серцевими аритміями, рабдоміолізом, коагулопатією та шоком, що в свою чергу пов'язано з клінічними та лабораторними ознаками запалення, включаючи високу температуру, тромбоцитопенію, гіперферритинемію та підвищення рівня СРП та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [5].

Наукова література та засоби масової інформації публікують, що дихальна недостатність (ДН) при COVID-19 являє собою нову сутність, однак клінічні випадки пацієнтів з COVID-19 описують ДН з помірною та важкою гіпоксемією та гострими двосторонніми легеневиими інфільтратами відповідно до попередніх повідомлень ГРДС, найважчої форми гострої травми легень (ГТЛ) та гістопатологічно асоціюється з різними проявами, які включають в себе дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП), гостру фібринозну та організуючу пневмонію (ГФОП), організуючу пневмонію (ОП), а також фіброзні зміни у пацієнтів із тривалим перебігом захворювання [9]. Судинні тромбози та мікротромбози часто спостерігаються при ДАП, навіть за відсутності системного гіперкоагуляційного стану, і вважається, що вони є наслідком місцевого запалення. При пневмонії COVID-19 мікротромбоз малих та середніх судин був відмічений в 57 % випадків у порівнянні з пневмонією H1N1, де мікротромбози також були описані в 24 % випадків [9].

Рівень цитокіну ІЛ-6 корелює із ступенем важкості COVID-19, що свідчить про імунну дисрегуляцію та ГРДС які можуть впливати на ІЛ-6, а накопичення лімфоцитів та запальних моноцитів, ендотеліит, апоптоз, тромбоз та ангіогенез у легневих судинах у пацієнтів із COVID-19 свідчать про те, що судинне запалення та дисфункція сприяють патофізіологічним особливостям важкої пневмонії COVID-19 [8].

COVID-19 також характеризується станом прокоагуляції, який може призвести до летальних тромбоемболічних подій [7]. Найчастіше повідомляється про коагуляцію та фібринолітичну аномалію при COVID-19 асоційовану зі збільшенням ДД та його взаємозв'язок із прогнозом захворювання [7]. Патофізіологія дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), асоційована з COVID-19, сильно відрізняється від патології септичного ДВЗ-синдрому, і слід зазначити як тромботичну, так і геморагічну патологію. Тромбоз COVID-19 включає макро- та мікротромбоз, діагностика останнього залежить від маркерів коагуляції та фібринолізу [7]. Кілька досліджень також зафіксували високу поширеність вовчакового антикоагулянту (ВА), що може принаймні частково пояснити профіль прокоагулянтів при COVID-19, проте не

було доведено асоціації ВА зі смертністю та необхідністю штучної вентиляції легень у тих, хто вижив [2]. ВА є лабораторним маркером антифосфоліпідного синдрому (АФС), проте, щоб стверджувати про наявність вторинного АФС на підставі ВА, даний лабораторний тест як й інші антифосфоліпідні антитіла, мають бути позитивними через 12 тижнів при наявності чітких клініко-лабораторних критеріїв АФС [16].

Мета дослідження — вивчити особливості перебігу важкого COVID-19, демографічні показники, лабораторні маркери та гістопатологію легень, асоційовану з важким перебігом та летальністю.

Матеріал та методи дослідження

3 квітня 2020 року по грудень 2020 року в інфекційне відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» поступило 724 хворих з COVID-19, з них з тяжким перебігом — 324 (44,75 %). Показник летальності склав 9,66 % ($n = 70$). У відділенні померли 17 пацієнтів (24,3 %), у відділенні реанімації з палатами інтенсивної терапії (РПІТ) — 53 (75,7 %), у тому числі 15 хворих, що перебували на апараті штучної вентиляції легень.

Встановлена причина смерті (клінічний діагноз): двобічна полісегментарна інтерстиціальна пневмонія, асоційована з COVID-19, дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром (ДН-ГРДС) — 46 (65,7 %), ДН-ГРДС з тромбоемболією легеневої артерії та іншими тромботичними ускладненнями — 7 (10 %), ДН-ГРДС з асистолією — 17 (15,7 %), в тому числі ДН-ГРДС з гострою нирковою недостатністю — 6 (8,5 %). Наявність супутньої патології: обтяжений онкологічний анамнез — 7 (10 %), супутня серцево-судинна патологія — 52 (74,2 %), в тому числі гостре порушення мозкового кровообігу — 3, нестабільна стенокардія — 3; цукровий діабет до встановлення діагнозу COVID-19 — 33 (47,1 %), підвищений рівень глюкози крові більше 6,5 ммоль/л на фоні лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) в інфекційному стаціонарі у 62 (88,6 %).

Проведено ретроспективне когортне дослідження 171 дорослого пацієнта (≥ 18 років) із важким COVID-19, які поступили в інфекційне відділення №2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (КП «ВОКЛ») та були виписані з позитивною динамікою у лікуванні ($n = 101$) або померли ($n = 70$).

При поступленні всі пацієнти мали лабораторне підтвердження діагнозу COVID-19 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) до SarsCov2. У всіх хворих були визначені демографічні показники, об'єктивний статус, при поступленні в інфекційний стаціонар проводилось вимірювання температури тіла, сатурація киснем та проводилась лабораторна діагностика. Частині хворих з групи померлих ($n = 35$) та пацієнтів, які одужали, ($n = 60$) була проведена комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ). Були вивчені та проаналізовані наступні дані з групи померлих ($n=70$) та в групі пацієнтів які одужали ($n=101$): демографічні показники, діагноз основного захворювання, супутня патологія та ускладнення, тривалість захворювання та перебування у стаціонарі під час лікування, температура при поступленні, сатурація крові киснем при поступленні та в динаміці

лікування, основні лабораторні показники (лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити, еритроцити, НЛІ, СРП, трансамінази АСТ та АЛТ, креатинін, загальний білок, глюкоза сироватки крові та прокальцитонін). Частина пацієнтів була обстежена на Д-Дімер, вовчаковий антикоагулянт та гази артеріальної крові. Частині померлих пацієнтів ($n=10$) була проведена аутопсія з гістопатологічним дослідженням секційного матеріалу легень.

Обидві групи 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 (перевірка нормальності розподілу здійснювалася за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова). Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програми IBM SPSS Statistics 26.

Результати

В групі пацієнтів, які мали важкий COVID-19 та померли ($n = 70$), середній показник дня захворювання на момент поступлення в стаціонар склав 9,89 днів (максимум — 27, медіана — 10, стандартне відхилення — 4,927), середній показник кількості проведених днів у стаціонарі до летального наслідку — 10,57 днів (максимум — 29, медіана — 9, стандартне відхилення — 7,129) днів, середня тривалість захворювання важкого/критичного COVID-19 склала 20,46 (максимум — 39 днів, медіана — 19,50, стандартне відхилення — 7,624) днів. 85,7 % ($n = 60$) пацієнтів з даної групи були переведені у важкому стані з інших медичних закладів області та вже отримували лікування в інших інфекційних стаціонарах по місцю проживання.

В групі пацієнтів з важким COVID-19, які одужали ($n = 101$), середній показник дня захворювання на момент поступлення в інфекційний стаціонар склав 8,35 днів (медіана — 7, стандартне відхилення — 3,943), середній показник кількості проведених днів у стаціонарі до виписки — 20,90 днів (медіана — 21, стандартне відхилення — 6,927) днів, середня тривалість захворювання важкого COVID-19 — 29,86 днів (максимум — 61 день, медіана — 29, стандартне відхилення — 8,392). 61,5 % ($n = 64$) з даної групи також були переведені з інших медичних закладів області.

Серед пацієнтів з важким COVID-19, які померли (чоловіки — 43, жінки — 27), наймолодший вік був 36 років, найстарший 93 роки, середній вік ($69,14 \pm 2,66$) років, 67 % померлих були віком 65 років та старше. Серед пацієнтів з важким COVID-19, які вижили, наймолодший вік був 23 роки, найстарший — 88 років, середній вік — ($60,33 \pm 2,33$) років. Середній вік у групі пацієнтів, що померли, виявився значно вищим за середній вік у групі пацієнтів, що одужали. В 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 існує статистично значуща відмінність між середнім віком пацієнтів однієї статі, які одужали та не одужали. У групі жінок немає статистично значущої різниці між середнім віком тих пацієнок, що

одужали ($61,59 \pm 3,61$) та не одужали ($66,75 \pm 5,03$). Натомість, у групі чоловіків існує високо значуща відмінність: пацієнти, що одужали ($59,06 \pm 3,28$) є у середньому молодшими за пацієнтів, що не одужали ($68,85 \pm 3,49$), причому ця різниця у віці з ймовірністю 95 % складає від 5 до 14,5 років.

При визначенні об'єктивного статусу, температура тіла при поступленні у пацієнтів в групі, що одужали, значно відрізнялась від температури пацієнтів, в групі, що померли (рівень значимості U Манна-Уїтні — 0,002). У середньому температура при поступленні пацієнтів які одужали була вищою (середній ранг значень температури для пацієнтів, що одужали, — 95,56 проти 72,20 в пацієнтів, які померли). В групі, що

померли мінімальна температура була $35,4^{\circ}\text{C}$, максимальна — 39, середня — 36,97 (медіана — 37, стандартне відхилення — 0,77), та лише 21,4 % ($n = 15$) пацієнтів, які померли, мали при поступленні температуру вище 38 градусів.

В обох досліджуваних групах частина лабораторних показників у пацієнтів з важким COVID-19 була поза межами нормальних референтних значень та асоціювались з важким перебігом та смертністю (таблиці 1–3). Було встановлено, що значуще негативно впливає на процес одужання та корелює зі смертністю підвищений рівень лейкоцитів $> 11,0 \times 10^9/\text{л}$ (значимість U Манна-Уїтні — 0,000), нейтрофільно-лімфоцитарний індекс > 3 (значимість U Манна-Уїтні — 0,000), підвищений показ-

Таблиця 1

Окремі лабораторні показники у пацієнтів з важким COVID-19

Лабораторний показник	Група померлих (n = 70)	Група тих, хто одужав (n = 101)
Лейкоцитоз $> 11,0 \times 10^9/\text{л}$	71,4 %	49,0 %
Лімфопенія $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	40,0 %	37,5 %
Анемія $< 4,0 \times 10^{12}/\text{л}$	30,0 %	17,3 %
Тромбоцити $< 180 \times 10^9/\text{л}$	41,4 %	25,7 %
Гематокрит $> 0,46$	30,0 %	16,3 %
Загальний білок $< 66 \text{ г/л}$	58,5 %	32,6 %
АСТ та АЛТ $>$ вдвічі	30,0 %	30,7 %
СРП $> 5 \text{ мг/л}$	95,7 %	97,1 %
Глюкоза $> 6,5 \text{ ммоль/л}$	88,5 %	83,6 %
Креатинін $> 100 \text{ мкмоль/л}$	62,8 %	29,3 %

Таблиця 2

Основні лабораторні показники у пацієнтів з важким COVID-19, які одужали

Статистичні показники	Лабораторні показники												
	Лейкоцити	Лімфоцити	НЛІ	Тромбоцити	Еритроцити	Гематокрит	Прокальцитонін	Креатинін	Загальний білок	СРП	АСТ	АЛТ	Глюкоза
Валідні дані	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101	n = 101
Середнє значення	11,427	2,169	7,1439	273,35	4,4181	0,4101	0,2393	93,047	58,442	95,7977	46,958	63,283	11,2217
Стандартна помилка середнього значення	0,8939	0,6610	0,39911	14,242	0,10369	0,00674	0,02448	7,7479	2,3142	7,89820	5,4746	6,9716	0,57575
Медіана	11,100	1,200	6,7000	233,00	4,4000	0,4100	0,1700	80,300	66,000	75,6000	34,600	41,300	8,7300
Стандартне відхилення	8,9835	6,6433	4,01099	143,127	0,79645	0,06771	0,24603	77,8655	23,2571	79,37595	55,0189	70,0637	5,78618
Мінімум	1,7	0,4	0,20	50	1,70	0,26	0,01	33,2	0,0	0,90	13,0	8,6	4,90
Максимум	84,1	67,2	17,80	739	6,10	0,74	1,39	796,7	96,2	409,32	513,0	501,2	25,70

Таблиця 3

Основні лабораторні показники у пацієнтів з важким COVID-19, які померли

Статистичні показники	Лабораторні показники												
	Лейкоцити	Лімфоцити	НЛІ	Тромбоцити	Еритроцити	Гематокрит	Прокальцитонін	Креатинін	Загальний білок	СРП	АСТ	АЛТ	Глюкоза
Валідні дані	n=69	n=70	n=70	n=70	n=70	n=70	n=46	n=70	n=60	n=70	n=70	n=70	n=70
Середній показник	17,865	3,8920	11,3347	255,99	4,4826	0,4070	0,5339	153,614	60,922	115,3733	56,456	51,749	13,3730
Стандартна помилка середнього значення	2,1274	1,71453	0,82268	20,277	0,11451	0,01052	0,16158	15,7360	1,4314	10,86867	9,4036	8,4509	0,75450
Медіана	13,800	1,2000	10,3500	215,50	4,5500	0,4100	0,2450	112,850	62,700	103,8000	42,800	32,500	11,7500
Стандартне відхилення	17,6715	14,34477	6,88304	169,648	0,95805	0,08803	1,09589	131,6567	11,0875	90,93386	78,6761	70,7051	6,31260
Мінімум	2,0	0,34	0,50	32	1,60	0,10	0,07	38,2	15,1	0,18	4,2	8,7	5,30
Максимум	126,0	99,70	43,70	1016	6,80	0,58	7,39	721,1	80,0	401,00	645,0	577,0	33,50

ник креатиніну > 100 ммоль (значимість U Манна-Уїтні — 0,000), загальний білок < 66 г/л (значимість U Манна-Уїтні — 0,001) та підвищений рівень глюкози сироватки вище норми (значимість U Манна-Уїтні 0,001). Не встановлений значущий вплив на смертність таких лабораторних показників, як лімфопенія (значимість U Манна-Уїтні — 0,844), гематокрит (значимість U Манна-Уїтні — 0,391), С-реактивний білок (СРП) (значимість U Манна-Уїтні — 0,206), печінкові ферменти — АСТ (значимість U Манна-Уїтні — 0,300) та АЛТ (значимість U Манна-Уїтні — 0,169).

Було також встановлено, що, у групі пацієнтів які померли, відсоток тих, що мали рівень еритроцитів менший за $4,0 \times 10^{12}/л$ (анемія), та відсоток тих, що мали підвищений показник гематокриту (> 0,46) (тенденція до згущення крові), значуще перевищує відповідний відсоток у групі пацієнтів, які одужали. За допомогою

біноміального критерію було встановлено, що відсутність анемії та нормальний гематокрит збільшують шанси вижити (таблиця 4). У той же час, не вдалося встановити статистично значущого зв'язку між рівнем прокальцитоніну та ймовірністю одужання (таблиця 5). В померлих середній показник прокальцитоніну склав 0,54 нг/мл (норма — 0,01 нг/мл), в групі які одужали — 0,23 нг/мл.

Також не було відмічено статистично значущої відмінності між частками хворих, що одужали та померли стосовно показника тромбоцитопенії менше $180 \times 10^9/л$. Однак у групі пацієнтів, рівень тромбоцитів у яких був у нормі, частка пацієнтів що одужали значуще перевищує частку пацієнтів, що померли (рівень значущості — 0,002) (таблиця 6).

Частина хворих з важким COVID-19 були обстежені по клінічним показам на Д-Дімер (ДД) в групі пацієнтів,

Таблиця 4

Аналіз показників вмісту еритроцитів і гематокриту

	Категорія	n	Доля для спостереження	Доля для перевірки	Точне знач. (двухстороння)
Еритроцити					
< $4,0 \times 10^{12}/л$	Померли	0	0	0,50	1,000
	Одужали	1	15	0,50	
	Всього		30	1,00	
> $4,0 \times 10^{12}/л$	Померли	0	0	0,37	0,007
	Одужали	1	74	0,63	
	Всього		118	1,00	
Гематокрит					
> 0,46	Померли	0	19	0,58	0,487
	Одужали	1	14	0,42	
	Всього		33	1,00	
< 0,46	Померли	0	40	0,35	0,001
	Одужали	1	75	0,65	
	Всього		115	1,00	

Таблиця 5

Рівень прокальцитоніну та ймовірність одужання

Прокальцитонін	Категорія	n	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне знач. (двухстороннє)
Вище норми	Одужали	1	71	0,63	0,008
	Померли	0	42	0,37	
	Всього		113	1,00	
В межах норми	Одужали	1	33	0,92	0,000
	Померли	0	3	0,08	
	Всього		36	1,00	

Таблиця 6

Кількість тромбоцитів та ймовірність одужання

Тромбоцити (1-норма, 0-ні)		Категорія	n	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне знач. (двустор)
0	Одужали (0-ні, 1-так)	Група 1	0	29	0,53	0,788
		Група 2	1	26	0,47	
		Всього		55	1,00	
1	Одужали (0-ні, 1-так)	Група 1	0	41	0,35	0,002
		Група 2	1	75	0,65	
		Всього		116	1,00	

Таблиця 7

Д-Дімер та ймовірність одужання

Д-Дімер		п	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне знач. (двустороннє)
Вище норми	Одужали	13	0,37	0,50	0,175
	Померли	22	0,63		
	Всього	35	1,00		
В межах норми	Одужали	3	0,27	0,50	0,227
	Померли	8	0,73		
	Всього	11	1,00		

які вижили ($n = 30$), та в групі померлих ($n=16$), підвищений рівень ДД асоціювався з венозним та артеріальним тромбозом. Перевірка за біноміальним критерієм показала, що різниця між частками пацієнтів, що одужали та не одужали, не носить статистично значущого характеру (рівень значущості — 0,227), незалежно від того, чи рівень ДД є нормальним, чи перевищує норму, тобто значущого впливу на смертність не було встановлено (таблиця 7). Слід зауважити, що вибіркові дані свідчать, що серед тих, хто одужав, приблизно однакові частки пацієнтів мають нормальне та понад нормальне значення ДД (73 % та 63 %), як і серед тих, хто не одужав (27 % та 37 % відповідно). Середнє значення показника ДД в групі, які одужали, — 1,82 нг/мл (норма — до 0,5 нг/мл), в групі померлих — 2,14 нг/мл.

Також частина хворих з COVID-19 була обстежена на вовчаковий антикоагулянт (ВА) ($n = 66$). Даний лабораторний маркер антифосфоліпідного синдрому (АФС) був виявлений лише в 21,2 % хворих з COVID-19, в тому числі в 40 % хворих які мали важкий перебіг захворювання ($n = 14$), та асоціювався з важкою дихальною недостатністю, інсультом та судинним тромбозом. Значення коефіцієнту кореляції Спірмена між важкістю перебігу хвороби та наявністю ВА, за нашими даними, дорівнює 0,603 (середній рівень) і є високозначущим, тобто можна констатувати, що наяв-

ність ВА пов'язано із збільшенням важкості перебігу хвороби у генеральній сукупності хворих, але зв'язок, в цілому, має складний нелінійний характер (таблиця 8). Перевірка за біноміальним критерієм показала, що у разі наявності ВА, ймовірність важкого перебігу хвороби є більшою з високим рівнем значущості (у вибірці 100 % перевищення норми супроводжувалося важким перебігом), у разі відсутності ВА, значущої відмінності між ймовірністю важкого та не важкого перебігу немає і можна вважати рівноймовірним важкий та не важкий перебіг у генеральній сукупності хворих з COVID-19 (таблиця 9).

Середній показник сатурації у хворих з COVID-19 при госпіталізації в групі померлих пацієнтів з важким COVID-19 ($n = 70$) склав 78,0 % (мінімальна — 34 %, максимальна — 96 %, медіана 81,0 %, стандартне відхилення 13,0 %). Середній показник сатурації в останню добу життя на кисні 78,8 % (медіана 79,5 %). Середній показник парціального тиску кисню артеріальної крові під час лікування у даної категорії хворих склав 49,95 мм. рт. ст. зі середнім показником рН артеріальної крові 7,34 ($n = 43$).

Середній показник сатурації при поступленні в групі пацієнтів з важкою пневмонією COVID-19, які одужали ($n = 101$), склав 85,4 % (мінімальна — 55,0 %, максимальна — 98,0 %, медіана — 88 %, стандартне відхилення — 9,65 %). Середній показник сатурації перед випискою на

Таблиця 8

Вовчаковий антикоагулянт (ВА) та важкість перебігу хвороби

ВА		Важкий (1-так, 0-ні)	ВА (1-немає, 0-є)
Ро Спірмена	Важкий (1-так, 0-ні)	Коеф кореляції	1,000
		Знач. (двусторон)	.
		п	66
	Наявність ВА (1-є, 0-немає)	Коеф. кореляції	-0,603
		Знач. (двустор)	0,000
		п	51

Таблиця 9

Вовчаковий антикоагулянт (ВА) та ймовірність важкого перебігу хвороби за біноміальним критерієм

Таб 9 (ВА) ВА (1-є, 0-немає)			Категорія	N	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне знач. (двустор)
0	Важкий COVID-19 (1-так, 0-ні)	Група 1	1	14	1,00	0,50	0,000
		Всього		14	1,00		
1	Важкий COVID-19 (1-так, 0-ні)	Група 1	0	31	0,60	0,50	0,212
		Група 2	1	21	0,40		
		Всього		52	1,00		

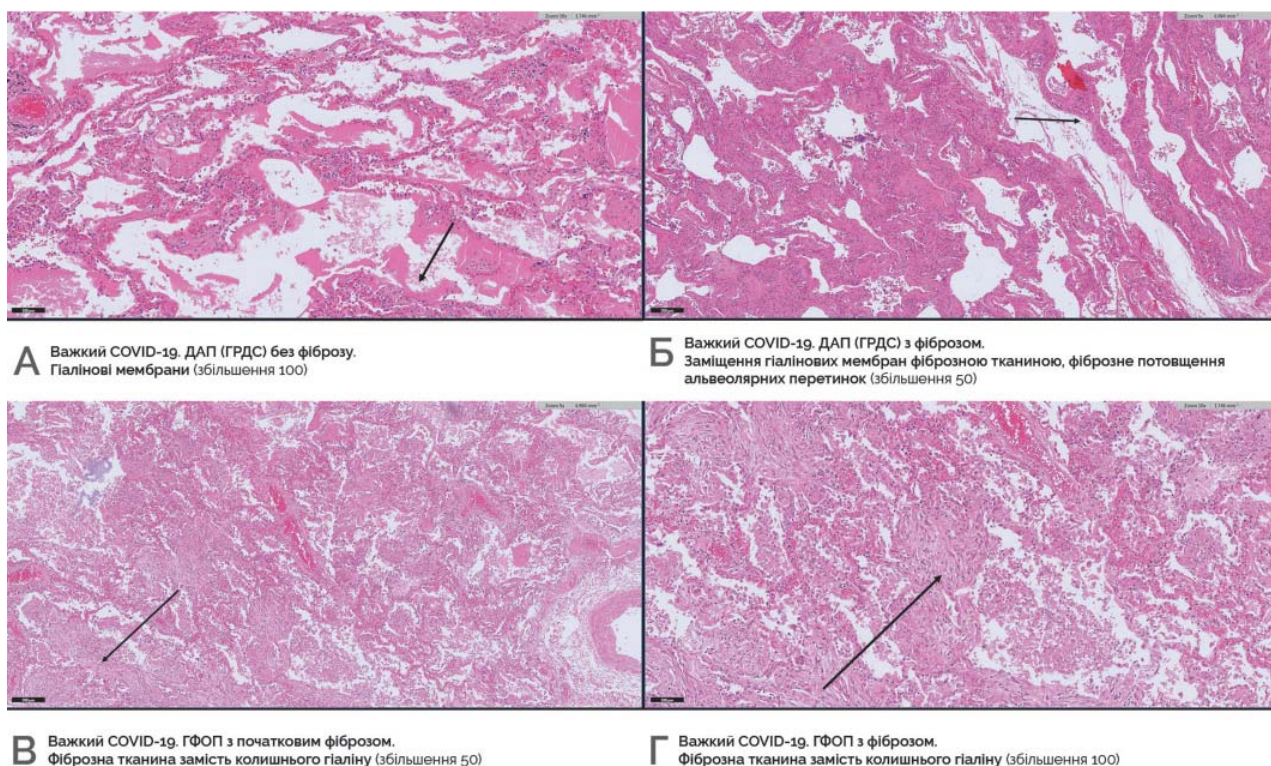


Рис.1. Мікропрепарат легень (гематоксилін-еозин, віртуальна цифрова мікроскопія: варіанти ДАП (ГРДС) при важкому COVID-19

кисні був 96% (медіана 97%). Середній показник парціального тиску кисню артеріальної крові в групі тих, хто одужав під час лікування склав 72,72 мм. рт. ст. з середнім показником рН артеріальної крові — 7,43 (n = 44). За допомогою критерію U Манна-Уїтні була перевірена значущість відмінності показників сатурації при поступленні

у пацієнтів з важкою пневмонією COVID-19, які одужали та померли. У пацієнтів, які вижили, у середньому сатурація при поступленні та частка самих хворих з сатурацією більше 80 % вища у порівнянні з групою померлих (значимість — 0,000 згідно критерія U Манна-Уїтні для незалежних вибірок).

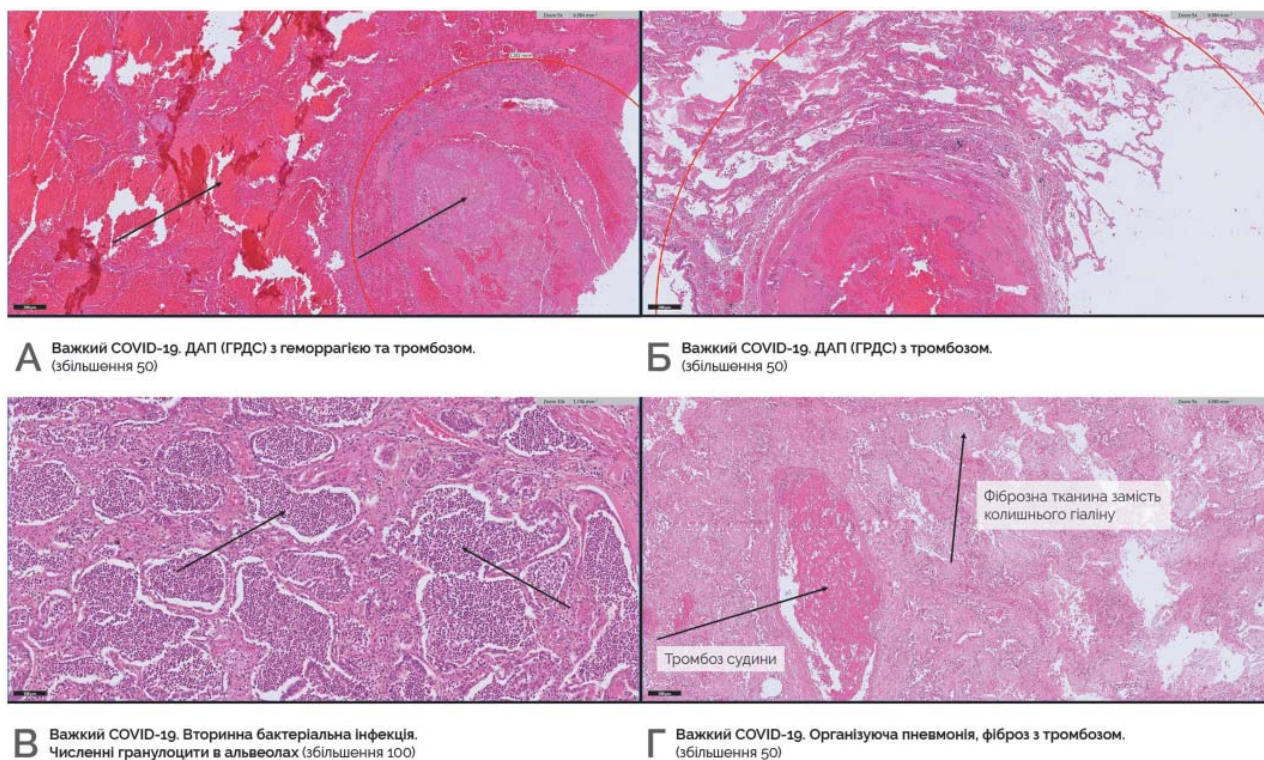


Рис. 2. Мікропрепарат легень (гематоксилін-еозин, віртуальна цифрова мікроскопія: варіанти ДАП (ГРДС) при важкому COVID-19

За допомогою комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ) в групі пацієнтів з важким 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. В 50 % випадків замість КТВРЗ була проведена рентгенографія органів грудної порожнини (РОГП) у зв'язку із важкою ДН, що унеможливило доставити пацієнта на КТВРЗ. Під час обстеження КТВРЗ були відмічені наступні радіологічні паттерни: білатеральне, переважно дифузне, ураження паренхіми легень з паттерном матового скла, «crazy paving» паттерн, паттерн консолідації, паттерн організуючої пневмонії, пневмотораксу, пневмомедіастинуму з підшкірною емфіземою. Під час проведення КТВРЗ в групі з важким COVID-19 які одужали ($n = 60$), ураження площі паренхіми легень було зафіксовано від 10 до 85 % (середній показник 40,67 %). Площа ураження також залежала від доби захворювання в день проведення КТВРЗ. Під час обстеження КТВРЗ були відмічені наступні радіологічні паттерни: білатеральне, полісегментарне, переважно субплевральне ураження паренхіми легень з паттерном матового скла, паттерном консолідації, паттерном організуючої пневмонії, паттерном деструктивної пневмонії та пневмотораксу.

З 70 хворих з важким COVID-19, які померли, аутопсія була проведена лише в 14,25 % ($n = 10$). За результатами гістопатологічного дослідження секційного матеріалу легень виявлено дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП) в 80 %, гостра фібриозна організуюча пневмонія (ГФОП) — в 20 %, геморагічний синдром (геморагії) — в 30%, початковий фіброз легень — в 20 %, фіброз середнього ступеню — в 30 %, легеневий мікротромбоз (тромбоз малих вен) — в 50 %, бактерійна суперінфекція — в 20 % (рис.1, 2).

Обговорення

Дане ретроспективне когортне дослідження показало, що основною причиною смерті від важкого COVID-19

була дихальна недостатність з ГРДС, що також було підтверджено результатами гістопатологічного дослідження легень у вигляді ДАП з іншими гістологічними змінами в легенях. Супутні захворювання, які погіршують перебіг та прогноз COVID-19 – ниркова недостатність, тромботичні ускладнення, які в частині випадків були асоційовані з підвищеним ДД та ВА, супутня онкологічна патологія, супутня серцево-судинна патологія та цукровий діабет. Також нами виявлено, що прогноз захворювання важкого COVID-19 залежить від часу своєчасного звернення та госпіталізації до періоду важкої дихальної недостатності, оскільки 85,7 % пацієнтів, які померли, були переведені у важкому стані з інших медичних закладів, а середній показник сатурації крові при поступленні у пацієнтів з важким COVID-19, які померли, склав 78,0 % у порівнянні з показником сатурації 85,4 % в пацієнтів, які одужали.

Важливий демографічний фактор, який позитивно вплинув на одужання, це молодший вік та жіноча стать пацієнтів. Окрім респіраторної та іншої симптоматики, було з'ясовано, що важливу роль в одужанні відіграла температура тіла, яка при поступленні у пацієнтів в групі, що одужали, значно відрізнялась від температури пацієнтів, що померли. У середньому температура при поступленні пацієнтів які одужали була вищою, що в свою чергу також є певним прогностичним маркером та індикатором щодо вибору симптоматичного лікування у пацієнтів з COVID-19. З лабораторних показників найбільш негативно вплинуло на одужання лейкоцитоз, високий НЛП, підвищений показник креатиніну як прояв ниркової недостатності, гіпопротеїнемія та високий рівень глюкози сироватки крові. Гіперглікемія більше 6,5 ммоль/л була виявлена в 88,57 % у пацієнтів, які померли, та в 83,6% у групі пацієнтів, які одужали та асоціювалась з ГКС. В 40 % пацієнтів з важким COVID-19 був виявлений ВА, який асоціювався з важкою дихальною недостатністю, інсультом та судинним тромбозом, що в свою чергу дає змогу розглядати наявність вторинного АФС та наявність тромботичних ускладнень, асоційованих з АФС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ai-Ping Yang, et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84:106504 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
2. Gazzaruso C, et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02335-w>
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com>
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. David A, Berlin MD, et al. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2451–2460. DOI: 10.1056/NEJMc2009575
6. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
7. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Review Int J Hematol*. 2021;113(1):45–57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y
8. Ivan O, Rosas MD, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
9. Lida P, Hariri MD, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza A Systematic Review. *CHEST*. 2021;159(1):73–84.

REFERENCES

1. Ai-Ping Yang, et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84:106504 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
2. Gazzaruso C, et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02335-w>
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com>
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. David A, Berlin MD, et al. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2451–2460. DOI: 10.1056/NEJMc2009575
6. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
7. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Review Int J Hematol*. 2021;113(1):45–57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y
8. Ivan O, Rosas MD, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
9. Lida P, Hariri MD, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza A Systematic Review. *CHEST*. 2021;159(1):73–84.

10. Pei Z, et al. Risk factors associated with the progression of COVID-19 in elderly diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;17. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108550>
11. Victor M, Castro MS, 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
12. 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.
13. Xiucui H, Qing Y, et al. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26653>
14. Yiyin C, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205
15. Zunyou W, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
16. Яковенко ОК, та ін. Антифосфоліпідний синдром під маскою легеневої патології, клінічні спостереження пульмонолога. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019;(7):14–23.
10. Pei Z, et al. Risk factors associated with the progression of COVID-19 in elderly diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;17. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108550>
11. Victor M, Castro MS, 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
12. 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.
13. Xiucui H, Qing Y, et al. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26653>
14. Yiyin C, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205
15. Zunyou W, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
16. Yakovenko OK, та ін. *Antyfosfolipidnyy syndrom pid maskoyu lehenevoyi patolohiyi, klinichni sposterezhennya pulmonologa (Antiphospholipid syndrome under the guise of pulmonary pathology, clinical observations of a pulmonologist). Klinichna imunologiya. Alerhologiya. Infektologiya*. 2019;(7):14–23.