

О. К. Яковенко, Л. М. Джуманюк, О. Г. Ханін ТЯЖКИЙ COVID-19 В РОЗРІЗІ ПЕРШИХ ДВОХ РОКІВ ПАНДЕМІЇ

КП «Волинська обласна клінічна лікарня»
Волинський національний університет ім. Л. Українки

ТЯЖКИЙ COVID-19 В РОЗРІЗІ ПЕРШИХ ДВОХ РОКІВ ПАНДЕМІЇ

О. К. Яковенко, Л. М. Джуманюк, О. Г. Ханін

Резюме

Мета роботи: вивчити демографічні, клінічні, лабораторні та радіологічні особливості важкого COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів у розрізі 2020–2021 років пандемії COVID-19.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження групи пацієнтів (≥ 18 років) з тяжким COVID-19, які надійшли до інфекційного відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (КП «ВОКЛ») у 2020 році, які були виписані з позитивною динамікою в лікуванні ($n = 101$) або померли ($n = 70$), та групи пацієнтів (≥ 18 років) з тяжким COVID-19, які надійшли до інфекційного відділення № 2 КП «ВОКЛ» у 2021 році, які були виписані з позитивною динамікою в лікуванні ($n = 156$) або померли ($n = 112$). У дослідження були включені лише пацієнти з тяжким COVID-19 за шкалою ВООЗ 6 та більше балів. Були вивчені та проаналізовані такі дані з обох груп пацієнтів: демографічні показники, супутня патологія, тривалість захворювання на момент надходження до стаціонару, тривалість перебування та перебування у стаціонарі, об'єктивний статус (температурна крива), сатурація крові, лабораторні показники, комп'ютерна томографія (КТ) легень, вплив окремих методів лікування, і навіть патоморфологія аутопсії легких. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми IBM SPSS Statistics 26.

Результати та обговорення. У 2020 році показник летальності становив 9,66 % ($n = 70$), у 2021 році — 11,6 % ($n = 112$) від загальної кількості госпіталізованих, проте частки померлих серед хворих з тяжким перебігом, а відповідно і рівень смертності серед пацієнтів, що потрапили в стаціонар у 2020 та 2021 роках, значуще не відрізнялися. Середній вік хворих, які померли, був значно вищим за середній вік хворих, які одужали, як у 2020, так і в 2021 році. Тривалість хвороби до моменту госпіталізації значимо різні в 2020 і 2021 роках, причому медіана тривалості догоспітального перебігу хвороби значно менше в 2021 році, а у померлих пацієнтів від тяжкого COVID-19 в 2021 році, порівняно з 2020 значно більше було значення медіани сатурації на час госпіталізації (88 % проти 81 %), що свідчить про більш раннє звернення до лікарні у 2021 році.

Зміни рівня креатиніну та глюкози крові не надають значного впливу на показник смертності. У пацієнтів з тяжким COVID-19 у 2021 році на КТ легень спостерігалися: переважання ураження периферичного інтерстицію на тлі дифузного ураження паренхіми у 63,3 % випадків проти 39 % у 2020 році (значне збільшення, $p < 0,05$), переважання патерну у 54,6 % проти 36 % (значне збільшення, $p < 0,05$), поява патерну дифузного альвеолярного крововиливу з капіляритом у 11,5 % випадків (значне збільшення, $p < 0,05$), поява атипівих радіологічних змін, пневмотораксу з пневмомедіастинумом та підшкірною емфіземою може свідчити про особливості перебігу даного захворювання у 2021 році.

Незважаючи на те, що у 2020 році у пацієнтів з тяжким COVID-19 було відзначено збільшення кількості застосування антибактеріальних препаратів (АБП), яке значно асоціювалося з фатальним прогнозом (76 % померлих пацієнтів отримували ≥ 3 АБП), у 2021 році виявлено значно меншу частку хворих, яким призначалися АБП, а також значно меншу частку тих пацієнтів, яким призначався більш ніж 1 АБП, при цьому зменшення показника летальності від тяжкого COVID-19 на тлі зменшення застосування АБП у 2021 році не відбулося. Також у 2020–2021 роках частки хворих, які померли від тяжкого COVID-19 і до яких застосовувалася респіраторна підтримка в реанімації з ППТ, значно не відрізнялися ($p > 0,05$), проте спостерігалася значно більша частина хворих, які мали більше ніж 1 супутню хронічну патологію ($p < 0,05$). Частка щеплених пацієнтів вакциною проти вірусу SARS-CoV-2 серед госпіталізованих у 2021 році в інфекційний стаціонар з тяжким COVID-19 та одужалих була

SEVERE COVID-19: A CROSS-SECTION REVIEW OF DATA FROM FIRST TWO YEARS OF PANDEMIC

О. К. Yakovenko, L. M. Dzhumanuk, O. G. Hanin

Abstract

Aim: to study demographic, clinical, laboratory and radiological features of severe COVID-19 in hospitalized patients for 2020-2021 years.

Materials and methods. This was a retrospective cohort study among severe COVID-19 adult (≥ 18 years) patients, admitted to Volyn Regional Hospital # 2 during 2020 (discharged with improvement ($n = 101$) or deceased ($n = 70$)) and 2021 (discharged with improvement ($n = 156$) or deceased ($n = 112$)). Only severe COVID-19 patients (WHO score 6 or higher) were enrolled. Several parameters were assessed: demography, concomitant conditions, time to hospital admission, duration of hospital stay, vital signs and body temperature curve, oxygen saturation, laboratory and computed tomography (CT) data, effect of several treatment modalities and even lung histology findings. Statistical analysis was done using IBM SPSS Statistics 26 software.

Results and discussion. Lethality index in 2020 was 9,66 % ($n = 70$), in 2021 — 11,6 % ($n = 112$) with no difference between severely ill patients subgroup. For both study years the mean age of deceased patients was higher than in cured patients. Time period to hospital admission was longer in 2020, which in combination with lower mean oxygen saturation (88 % vs 81 %) value suggest later referral in 2020 than in 2021.

Blood creatinine and glucose values were not associated with higher mortality. In severe COVID-19 patients, admitted in 2021, the most common CT patterns were diffused parenchymal lesions — 63,3 % vs 39 % in 2020 ($p < 0,05$) and diffused alveolar hemorrhage with capillaritis — 11,5 %. Atypical findings, pneumothorax with pneumomediastinum and subcutaneous emphysema are the distinctive features of the disease in 2021.

In 2020 76 % of deceased patients received more than 3 antibiotics. The proportion of patients received more than 1 antibiotic was lower in 2021, but this has no effect on mortality. The proportion of deceased severe COVID-19 patients which required respiratory support was about the same in 2020 and 2021 ($p > 0,05$). In 2021 there was higher number of patients with more than 1 concomitant disease. In 2021 mortality was lower among vaccinated against SARS-CoV-2 patients than among non-vaccinated ($p < 0,05$), confirming the efficacy of immunization.

Among those who died during 2020-2021 ($n=33$) the autopsy revealed diffused alveolar damage and signs of acute respiratory distress syndrome in 84,8 % of cases.

Key words: severe COVID-19, clinical peculiarities, computed tomography of chest, prognostic factors.

значно вищою, ніж частка вакцинованих пацієнтів, які померли від тяжкого COVID-19, що свідчить про ефективність специфічної від тяжкого COVID-19 ($p < 0,05$). Всі хворі, які померли від тяжкого COVID-19 протягом 2020–2021 років і яким була проведена аутопсія ($n = 33$), у 84,8 % випадків мали патоморфологічні ознаки дифузного альвеолярного ушкодження з клінічним проявом ОРДС та ДН.

Ключові слова: тяжкий COVID-19, клінічні особливості, комп'ютерна томографія легень, фактори прогнозу.

Укр. пульмонолог. журнал. 2022;31(1):57–65.

Яковенко Олег Константинович
КП Волинська обласна клінічна лікарня
Завідувач відділення пульмонології
Канд. мед. наук
21, проспект Грушевського, м. Луцьк, 43005, Україна
volyn_pulmo@ukr.net

Oleg K. Yakovenko
Volyn Regional Clinical Hospital
Head of pulmonology department
MD, PhD
21, Grushevskogo av., Lutsk, 43005, Ukraine
volyn_pulmo@ukr.net

Ukr. Pulmonol. J. 2022;31(1):57–65.

Вступ

8 грудня 2019 р. в м. Ухань (провінція Хубей, Китай) був офіційно зафіксований перший випадок пневмонії невідомої етіології. 31 грудня 2019 року Китай прозвітував перед Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ) про 27 випадків пневмонії невідомої етіології, а 7 січня 2020 р. китайські науковці ідентифікували патоген нового коронавірусу під назвою SARS-CoV-2 [5]. 3 11 березня 2020 року, коли ВОЗ оголосила про спалах нового захворювання та глобальну пандемію спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2 (коронавірусна хвороба 2019, COVID-19) [3], світ вже пережив чотири хвили захворюваності COVID-19 внаслідок мутації вірусу SARS-CoV-2, та станом на 26 грудня 2021 року у всьому світі було зареєстровано вже понад 278 мільйонів випадків захворювання та 5,4 мільйона смертей [7].

В 2022 році також ситуація з пандемією COVID-19 у світі залишається напруженою, та прогнозувати дату остаточного закінчення пандемії COVID-19 нині неможливо. Після тенденції до зниження захворюваності на COVID-19 з останнього піку захворюваності у березні 2022 року, кількість щотижневих випадків на COVID-19 зросла, та протягом тижня з 27 червня по 3 липня 2022 року вже було зареєстровано понад 4,6 мільйона нових випадків, а вже станом на 3 липня 2022 року у всьому світі було зареєстровано понад 546 мільйонів підтверджених випадків захворювання COVID-19 та понад 6,3 мільйона смертей [7].

Літній вік, чоловіча стать, задишка та деменція пов'язані з більшим ризиком смерті людей від інфекції COVID-19 [1, 8]. Хоча літні люди мають вищий ризик смерті від COVID-19, дослідники National Cancer Institute США виявили, що COVID-19 входить до п'ятірки головних причин смерті для всіх вікових груп від 15 років і старше. Для вікових груп 55 років і старше він увійшов до трійки лідерів після серцево-судинних захворювань та онкології, що відповідає вищому ризику з яким стикаються люди похилого віку [6]. Тяжкий перебіг COVID-19 зазвичай розвивається приблизно через 1 тиждень після появи перших симптомів і відмічається в 14 % пацієнтів із симптомами, які мають високий ризик тривалого і критичного перебігу захворювання, що загрожує смертю з розвитком прогресуючої дихальної недостатності (ДН) внаслідок гострого респіраторного дистрес-синдрому

(ГРДС) [2]. Негативними прогностичними критеріями тяжкого COVID-19 є високий нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (НЛІ), підвищений показник креатиніну як прояв ниркової недостатності та високий рівень глюкози сироватки крові як прояв некомпенсованого цукрового діабету (ЦД). Окрім того, погіршують перебіг та прогноз тяжкого COVID-19 виникнення тромботичних ускладнень, які асоціюються з підвищеним рівнем Д-Дімеру (ДД) та вовчакового антикоагулянту (ВА) [8, 9]. Незважаючи на запровадження специфічних методів імупрофілактики та іноваційних методів лікування, на превеликий жаль, медична спільнота продовжує констатувати високий рівень захворюваності та смертності від тяжкого COVID-19, що у свою чергу служить приводом для пошуку додаткових факторів негативного прогнозу даного захворювання.

Мета роботи — вивчити демографічні, клінічні, лабораторні та радіологічні особливості тяжкого COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів в розрізі 2020–2021 років пандемії COVID-19.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне когортне дослідження групи пацієнтів віком старше 18 років із тяжким COVID-19, які поступили в інфекційне відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (КП «ВОКЛ») у 2020 році та були виписані з позитивною динамікою в лікуванні ($n=101$) або померли ($n = 70$), та групи пацієнтів (≥ 18 років) із тяжким COVID-19, які поступили в інфекційне відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (КП «ВОКЛ») у 2021 році та були виписані з позитивною динамікою у лікуванні ($n = 156$) або померли ($n=112$). В дослідження були включені лише пацієнти з тяжким COVID-19 по шкалі ВОЗ 6 балів та більше, які мали при поступленні лабораторне підтвердження діагнозу COVID-19 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) до вірусу SarsCov2, проведений якісний визначений об'єктивний статус, проведену пульсоксиметрію, лабораторне обстеження, а також проведену комп'ютерну томографію високої роздільної здатності (КТВРЗ) з 10 по 14 день захворювання. Були вивчені та проаналізовані наступні дані з обох груп пацієнтів: демографічні показники, супутня патологія, доба захворювання на момент поступлення у стаціонар, тривалість

захворювання та перебування у стаціонарі, об'єктивний статус (температурна крива), сатурація крові, лабораторні показники, та проведено порівняння радіологічних патернів компютерної томографії (КТ) легень між 2020 та 2021 роком, а також вплив методів лікування згідно затвердженого протоколу лікування тяжкого COVID-19 в розрізі двох років пандемії. Обидві групи порівнювали з використанням статистичних методів інтервальної оцінки (довірчий інтервал), U-критерію Манна-Уїтні, біноміального критерію для показників, вимірних 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 [4].

Результати та обговорення

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). 3 січня 2021 року по грудень 2021 року в інфекційне відділення №2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» поступило 965 хворих з COVID-19, з них з тяжким перебігом — 488 (50,5 %), та показник летальності у 2021 році склав 11,6 % (n = 112) від загальної кількості поступивших. Для порівняльного аналізу перебігу хвороби та рівня смертності від тяжкого COVID-19 нами були обраховані відповідні частки хворих, які мали тяжкий перебіг хвороби та померли у 2020–2021 роках. Для перевірки статистичної значущості відмінності обрахованих часток був застосований асимптотичний Т-тест, який показав, що частка пацієнтів з тяжким перебігом захворювання є значуще більшою у 2021 році, натомість частки померлих серед хворих з тяжким перебігом, а відповідно й рівень смертності, серед пацієнтів, що потрапили до стаціонару у 2020 та 2021 роках, значуще не відрізняються (табл. 1)

В 2020 році у пацієнтів які мали тяжкий 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 тяжкого/критичного COVID-19 склала 20,46 (максимум — 39 днів, медіана — 19,50, стандартне відхилення — 7,624) днів. Наймолодший вік померлого пацієнта від тяжкого COVID-19 був 36 років, найстарший 93 роки, середній вік (69,14 ± 2,66) років. В пацієнтів з тяжким COVID-19 які одужали в 2020 році (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 тяжкого COVID-19 — 29,86 днів (максимум — 61 день, медіана — 29, стандартне відхилення — 8,392). Наймолодший вік пацієнта з тяжким COVID-19 який одужав був 23 роки, найстарший — 88 років, середній вік — (60,33 ± 2,33) років, а середній вік та медіана віку хворих, що померли, є значуще вищим за середній вік та медіану віку 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).

В 2021 році у пацієнтів які мали тяжкий COVID-19 та померли (n = 112), середній показник дня захворювання на момент поступлення в стаціонар склав 9,28 днів (максимум — 32, медіана — 7, стандартне відхилення — 8,54), середній показник кількості проведених днів у стаціонарі до летального наслідку — 12,37 днів (максимум — 57, медіана — 11, стандартне відхилення — 9,26) днів, середня тривалість захворювання тяжкого/критичного COVID-19 склала 24,25 (максимум — 66 днів, медіана — 21, стандартне відхилення — 16,30) днів. Наймолодший вік померлого пацієнта від тяжкого COVID-19 був 27 років, найстарший 95 роки, середній вік (68,21 ± 2,35) років. В пацієнтів з тяжким COVID-19 які одужали в 2021 році (n = 156), середній показник дня захворювання на момент поступлення в інфекційний стаціонар склав 8,21 днів (медіана — 8, стандартне відхилення — 3,62), середній показник кількості проведених днів у стаціонарі до виписки — 20,92 днів (медіана — 20, стандартне відхилення — 9,91) днів, середня тривалість захворювання тяжкого COVID-19 — 29,14 днів (максимум — 79 день, медіана — 28, стандартне відхилення — 10,22). Наймолодший вік пацієнта з тяжким COVID-19 який одужав був 24 роки, найстарший — 90 років, середній вік — (62,45 ± 2,01) років, а середній вік та меді-

Таблиця 1

Рік	К-ть поступиших пацієнтів протягом року	К-сть пацієнтів з тяжким COVID-19	Частка пацієнтів з тяжким COVID-19	5 % критичне значення	Спостережене значення критерію
2020	724	324	0,45	1,96	1,99
2021	965	488	0,51		
Рік	К-ть пацієнтів з тяжким COVID-19	К-сть пацієнтів які померли від тяжкого COVID-19	Частка померлих пацієнтів від тяжкого COVID-19	5 % критичне значення	Спостережене значення критерію
2020	324	70	0,22	1,96	0,29
2021	488	112	0,23		

ана віку хворих, що померли, є також значуще вищим за середній вік хворих, що одужали. Перебування хворих у стаціонарі до моменту настання смерті у 2020 та 2021 роках відрізняються неістотно ($p > 0,05$), як і медіани цих розподілів. Натомість, розподіли тривалості хвороби до моменту госпіталізації є значуще різними ($p < 0,05$), причому медіана тривалості догоспітального перебігу хвороби є значуще меншою у 2021 році.

Таким чином у 2021 році, в середньому, хворі зверталися до лікарні раніше, ніж у 2020 році, хоча на рівень смертності це значуще не вплинуло. Аналізуючи вплив специфічної імунопрофілактики (вакцинації) проти SarsCov2, яка була розпочата в 2021 році, було виявлено, що частка вакцинованих від SarsCov2 серед пацієнтів, які були госпіталізовані в інфекційний стаціонар з тяжким COVID-19 та одужали, була значуще вищою, ніж серед невакцинованих пацієнтів, що померли від тяжкого COVID-19 в 2021 році (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння рівня вакцинації серед пацієнтів що одужали та померли в 2021 році

2021	Всього	Вакциновані двома дозами	Частка вакцинованих	5 % критичне значення	Спостережене значення критерію
Померло	112	4	0,04	1,97	2,50
Одужало	156	34	0,22		

Порівнюючи клінічний перебіг тяжкого COVID-19 в розрізі років серед пацієнтів, які одужали або померли, були взяті основні показники, які відображали ступінь дихальної недостатності та запального процесу. Порівняння сатурації крові, температурної кривої та лабораторних показників були проведені за допомогою непараметричного тесту Колмогорова-Смірнова та медіанного критерію U Мана Уїтні та t-тесту (табл. 3, 4).

Було виявлено, що на рівні значущості 5 % у 2020 та 2021 роках серед пацієнтів з тяжким COVID-19, які одужали, відрізнялись лише сатурація при поступленні, сатурація в динаміці на фоні кисневої терапії та сатурація на момент виписки, з лабораторних показників – гематокрит, прокальцитонін, загальний білок, СРП, АЛТ та глюкоза. В той же час решта лабораторних показників, включно з нейтрофільно-лімфатичним індексом (НЛІ), значуще не відрізнялись. Згідно проведеного медіанного тесту сатурація при поступленні була значуще вищою в 2021 році у порівнянні з 2020 роком (Велика медіана = 86,0), що може свідчити про ранню та своєчасну госпіталізацію, а значення окремих лабораторних показників, таких як прокальцитонін (Велика медіана = 0,1) та С-реактивний білок (СРП) (Велика медіана = 57,625), були значуще нижчими у 2021 році ніж у 2020 році, що може говорити про певні особливості перебігу захворювання та лікування. Не зважаючи на значущу відмінність розподілів значень показників глюкози (Велика медіана = 9,355) у 2020–2021 роках згідно U-тесту Манна-Уїтні, медіанний тест не показав значущої відмінності медіан

цих розподілів, однак якщо порівнювати середні ранги розподілів, можна зробити висновок про зменшення показника глюкози у 2021 році порівняно з 2020 роком, що може також свідчити про зміну тактики лікування системними глюкокортикостероїдами (ГКС) та більш якісний глікемічний контроль цукрового діабету в 2021 році. Серед основних показників у пацієнтів, які померли від тяжкого COVID-19 у 2020 та 2021 роках, значуще відрізнялись лише розподіли сатурації при поступленні (Велика медіана = 86,0), сатурації напередодні летального наслідку (Велика медіана = 85,0), температура при поступленні (Велика медіана = 37,0), лабораторний показник креатиніну (Велика медіана = 98,25) та лабораторний показник глюкози (Велика медіана = 9,355). У 2021 році порівняно з 2020 значуще більшим було значення медіани сатурації при поступленні (88 % проти 81 %), сатурації напередодні летального наслідку (88 % проти 80 %) та температури при поступленні 37,2 та 37,0), значуще менше значення медіани рівня креатиніну (92,9 проти 112,9) та глюкози (8,2 проти 11,8), що може свідчити про те, що зменшення показника креатиніну та глюкози не значуще впливають на смертність, як це було відмічено у 2020 році [8].

Порівнюючи зміни КТ легень в гострий період тяжкого COVID-19 з 10 по 14 день захворювання, у пацієнтів в 2020 році ($n = 66$) були візуалізовані наступні радіологічні патерни: патерн матового скла спостерігався в 100 % випадків з переважанням в 50 % над консолідацією. Патерн консолідації спостерігався в 97 % випадків з переважанням над патерном матового скла в 36 %. Крейзі-патерн як одна радіологічних ознак ГРДС спостерігався в 40,9 % випадків. Організуюча пневмонія (консолідація, матове скло та «Reserved Halo Sign») спостерігалась в 62 % випадків, патерн бронхіальної дилатації — в 75,7 % ($n = 50$). Переважання ураження центрального інтерстицію з патерном матового скла та консолідацією на фоні дифузного ураження інтерстицію обох легень — в 44 % випадків, переважання ураження периферичного інтерстицію з патерном матового скла та консолідацією (периферичне, субплевральне ураження) на фоні дифузного ураження інтерстицію обох легень — в 39 % випадків ($n = 26$). Мультифокальні вогнищеві зміни матового скла з консолідацією спостерігались в 3 % випадків. Інші радіологічні зміни: пневмоторакс в 3 % випадків, бульозна емфізема легень (мультикістозні зміни) в 4,5 % випадків та плевральний випіт в 1,5 % як прояв коморбідної патології. В 2021 році у пацієнтів з тяжким COVID-19 були візуалізовані такі радіологічні зміни на КТ ($n = 69$): патерн матового скла спостерігався в 100 % випадків, з домінуванням на іншими патернами — в 37,5 %, патерн консолідації спостерігався в 92,7% випадків, з переважанням в 54,6 % над патерном матового скла. Крейзі-патерн спостерігався в 40,5% випадків. Організуюча пневмонія (консолідація, матове скло та «Reserved Halo Sign») спостерігалась в 65,2 % випадків. Патерн бронхіальної дилатації — в 78,2% випадків. Радіологічні зміни характерні для дифузного альвеолярного крововиливу з капіляритом відзначали в 11,5 % випадків, чого не спостерігалось в 2020 році. Переважання ураження центрального інтерстицію з патер-

Таблиця 3

Показники сатурації, температури та основних лабораторних показників в розрізі 2020-2021 рр. у пацієнтів з тяжким COVID-19, які одужали

Рік	Показник	Середнє значення зі стандартним відхиленням	Значимість згідно критерію Колмогорова-Смірнова (Нульова гіпотеза)	Значимість згідно медіанного критерію U Мана-Уїтні для незалежної виборки (Нульова гіпотеза, розподіл для 2020-2021 рр. однаковий)
2020	Сатурація при поступленні	85,39%, стандартне відхилення 9,65191%.	0,000	0,003
	Сатурація в динаміці на фоні кисневої терапії	93,68%, стандартне відхилення 4,25895%.	0,001	0,000
	Сатурація на момент виписки	96,03%, стандартне відхилення 3,85864%.	0,000	0,000
	Температура при поступленні	37,4 градусів Цельсія зі стандартним відхиленням 0,7158	0,002	0,712
	Лейкоцити	11,4*10 ⁹ зі стандартним відхиленням 8,9835	0,000	0,114
	Лімфоцити	2,2*10 ⁹ зі стандартним відхиленням 6,6433	0,000	0,102
	Нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (НЛІ)	7,14 зі стандартним відхиленням 4,01099	0,127	p = 0,242 згідно t-тесту для незалежних вибірок
	Гематокрит	0,410 зі стандартним відхиленням 0,067713	0,022	0,013
	Прокальцитонін	0,24 нг/мл зі стандартним відхиленням	0,000	0,000
	Креатинін	93,0 мкмоль/л зі стандартним відхиленням 77,8655	0,000	0,477
	Загальний білок.	58,44 г/л зі стандартним відхиленням 23,25706	0,000	0,040
	С-реактивний білок (СРП).	94,69 мг/л зі стандартним відхиленням 78,98318	0,000	0,005
	АСТ	47 зі стандартним відхиленням 55,0189	0,000	0,313
	АЛТ	63,28 зі стандартним відхиленням 70,06372	0,000	0,017
	Глюкоза	11,22 ммоль/л зі стандартним відхиленням 5,78618	0,000	0,008
	2021	Сатурація при поступленні	88,55% зі стандартним відхиленням 8,88151%.	0,000
Сатурація в динаміці на фоні кисневої терапії		96,59% зі стандартним відхиленням 2,54729%.	0,000	0,000
Сатурація на момент виписки		93,69% зі стандартним відхиленням 7,07590%.	0,000	0,000
Температура при поступленні		37,4 градусів Цельсія зі стандартним відхиленням 0,6308.	0,003	0,712
Лейкоцити		9,5122*10 ⁹ зі стандартним відхиленням 3,5825.	0,000	0,114
Лімфоцити		1,3*10 ⁹ зі стандартним відхиленням 0,7662	0,000	0,102
НЛІ		7,74 зі стандартним відхиленням 3,84723	0,200	p = 0,242 згідно t-тесту для незалежних вибірок
Гематокрит		0,393 зі стандартним відхиленням 0,046411	0,002	0,013
Прокальцитонін		0,15 нг/мл зі стандартним відхиленням 0,23449	0,000	0,000
Креатинін.		84 мкмоль/л зі стандартним відхиленням 33,6773	0,000	0,477
Загальний білок		66,51 г/л зі стандартним відхиленням 9,76686.	0,000	0,040
СРП		73,97 мг/л зі стандартним відхиленням 35,7227	0,000	0,005
АСТ		38,8 зі стандартним відхиленням 24,1459	0,000	0,313
АЛТ		43,37 зі стандартним відхиленням 43,83	0,000	0,017
Глюкоза		9,24 ммоль/л зі стандартним відхиленням 4,43097	0,000	0,008

Таблиця 4

Показники сатурації, температури та основних лабораторних показників в розрізі 2020-2021 рр. у пацієнтів з тяжким COVID-19, які померли

Рік	Показник	Середнє значення зі стандартним відхиленням	Значимість згідно критерію Колмогорова-Смірнова (Нульова гіпотеза)	Значимість згідно медіанного критерію U Мана-Уїтні для незалежної виборки (Нульова гіпотеза, розподіл для 2020-2021 рр. однаковий)
2020	Сатурація при поступленні	78,03% зі стандартним відхиленням 13,01278%.	0,001	0.000
	Сатурація в динаміці лікування на кисні	91,83% зі стандартним відхиленням 4,67485%.	0,001	0.085
	Сатурація напередодні летального випадку	78,84% зі стандартним відхиленням 14,00790%.	0,028	0.003
	Температура при поступленні	37,0 зі стандартним відхиленням 0,7796.	0,000	0.012
	Лейкоцити	17,9 зі стандартним відхиленням 17,6715.	0,000	0.932
	Лімфоцити.	3,89 зі стандартним відхиленням 14,34477	0,000	0.419
	НЛІ	11,33 із стандартним відхиленням 6,88304.	0,200	p = 0,184 згідно t-тесту для незалежних вибірок
	Гематокрит	0,407 зі стандартним відхиленням 0,088027.	0,038	0.760
	Креатинін	153,6 зі стандартним відхиленням 131,6567.	0,000	0.009
	СРП	115,37 зі стандартним відхиленням 90,93386.	0,033	0.542
	АСТ	56,5 зі стандартним відхиленням 78,6761.	0,000	0.789
	АЛТ	51,75 зі стандартним відхиленням 70,70512.	0,000	0.604
	Глюкоза	13,37 зі стандартним відхиленням 6,31260.	0,004	0.000
	2021	Сатурація при поступленні	86,21% зі стандартним відхиленням 9,30119%.	0,000
Сатурація в динаміці лікування на кисні		92,98% зі стандартним відхиленням 4,35576%.	0,000	0.085
Сатурація напередодні летального випадку		83,99% зі стандартним відхиленням 13,32578%.	0,000	0.003
Температура при поступленні		37,3 зі стандартним відхиленням ,6600.	0,006	0.012
Лейкоцити		16,5 зі стандартним відхиленням 14,2726.	0,000	0.932
Лімфоцити		2,58 зі стандартним відхиленням 10,15218.	0,000	0.419
НЛІ		12,67 зі стандартним відхиленням 5,93888.	0,200	p = 0,184 згідно t-тесту для незалежних вибірок
Гематокрит		0,403 зі стандартним відхиленням 0,069.	0,000	0.760
Креатинін		129,8 зі стандартним відхиленням 161,3169.	0,000	0.009
СРП		107,35 зі стандартним відхиленням 88,43263.	0,000	0.542
АСТ		68,7 зі стандартним відхиленням 104,5554.	0,000	0.789
АЛТ		57,23 зі стандартним відхиленням 124,72664.	0,000	0.604
Глюкоза		10,04 зі стандартним відхиленням 5,23044.	0,000	0.000

Таблиця 5

Порівняльний аналіз результатів КТ легень хворих з тяжким COVID-19 у 2020–2021 роках

	Дифузне ураження з переважанням ураження центрального інтерстицію	Дифузне ураження з переважанням ураження периферичного інтерстицію	Мультифокальні/вогнищеві зміни	Атипові радіологічні зміни	Переважає патерну матового скла	Переважає патерну консолідації	Організуюча пневмонія	Патерн бронхіальної дилатації	Диф. альвеолярний крововилив з капіляритом	Пневмоторакс	Пневмоторакс, пневмомедіастинум, підшкірна емфізема	Крейзі патерн	Бульозна емфізема (кісти)	Плевральний випіт
2020 (n=66, в т.ч. померло n = 5)	n = 29 (44 %)	n = 26 (39 %)	n = 2 (3 %)	n = 0 (0 %)	n = 33 (50 %)	n = 24 (36 %)	n = 41 (62 %)	n = 50 (7,7%)	n = 0 (0 %)	n = 2 (3 %)	n = 0 (0 %)	n = 27 (40,9 %)	n = 3 (4,5 %)	n = 1 (1,55 %)
2021 (n=69, в т.ч. померло n = 7)	n = 20 (28,9 %)	n = 42 (63,3 %)	n = 2 (4,3 %)	n = 2 (2,9 %)	n = 26 (37,5 %)	n = 35 (54,6 %)	n = 45 (65,2 %)	n = 54 (78,2 %)	n = 8 (11,5 %)	n = 2 (2,9 %)	n = 2 (2,9 %)	n = 28 (40,5 %)	n = 2 (2,9 %)	n = 2 (2,9 %)
Спостережене значення критерію	1,82	2,55	0,05	1,44	1,45	1,70	0,37	0,35	3,01	0,05	1,44	0,04	0,50	0,55

ном матового скла та консолідацією на фоні дифузного ураження інтерстицію обох легень відмічено в 28,9 % випадків, переважання ураження периферичного інтерстицію з патерном матового скла та консолідацією (периферичне, субплевральне ураження) на фоні дифузного ураження інтерстицію обох легень — в 63,3 % випадків, мультифокальні, вогнищеві зміни матового скла з консолідацією спостерігались в 4,3% випадків. Окрім того, були відмічені такі зміни, як пневмоторакс з пневмомедіастинумом та підшкірною емфіземою — в 2,9 % випадків (n = 2), чого не спостерігалось в 2020 році, та атипові зміни тяжкої пневмонії COVID-19, які були відмічені в 2,9 % випадків, чого також не спостерігалось у 2020 році. Бульозна емфізема та деструктивні зміни паренхіми легень відмічені в 2,9 %, а також плевральний випіт — в 2,9 %, як прояв коморбідної патології (табл. 5).

Для перевірки статистичної значущості відмінності змін КТ легень в 2020 та 2021 роках у пацієнтів з тяжким COVID-19 був застосований асимптотичний Т-тест (табл. 5). Критичне значення розподілу Стьюдента з $66+69-2=133$ ступенями вільності для перевірки односторонніх

гіпотез на рівні значущості 5 % дорівнювало $\approx 1,66$, тому прийнято рішення про значущу відмінність у 2020 та 2021 роках наступних показників: частка пацієнтів з дифузним ураженням паренхіми легень, у яких переважало ураження центрального інтерстицію, є значуще нижчою у 2021 році; частка пацієнтів з дифузним ураженням паренхіми легень, у яких переважало ураження периферичного інтерстицію, є значуще вищою у 2021 році; частка пацієнтів, у яких переважав патерн консолідації, є значуще вищою у 2021 році; частка пацієнтів, у яких спостерігався дифузний альвеолярний крововилив з капіляритом, є значуще вищою у 2021 році. У пацієнтів з тяжким COVID-19 в 2021 році переважало ураження периферичного інтерстицію на фоні дифузного ураженням паренхіми, переважав патерн консолідації та патерн дифузного альвеолярного крововиливу з капіляритом, а також пневмоторакс з пневмомедіастинумом та підшкірною емфіземою, та атипові радіологічні зміни тяжкої пневмонії COVID-19, чого не спостерігалось у 2020 році, що може свідчити про особливості перебігу захворювання тяжкого COVID-19 в 2021 році.

Таблиця 6

Вплив кількості АБП на ймовірність одужання пацієнтів з тяжким COVID-19

Кількість антибіотиків		Категорія	n	Часта для спостереження	Частка для перевірки	Точне знач. (двустор.)
0 АБП	Одуження (1- так)	Група 1	7	0,88	0,50	0,070
		Група 2	1	0,13		
		Всього	8	1,00		
1 АБП	Одуження (1- так)	Група 1	54	0,83	0,50	0,000
		Група 2	11	0,17		
		Всього	65	1,00		
2 АБП	Одуження (1- так)	Група 1	29	0,73	0,50	0,006
		Група 2	11	0,28		
		Всього	40	1,00		
3+АБП	Одуження (1- так)	Група 1	11	0,24	0,50	0,001
		Група 2	35	0,76		
		Всього	46	1,00		

Таблиця 7

Частки хворих з тяжким COVID-19 та супутньою патологією, які померли

			Відносні частки відповідей «так»	Інфузійна терапія (1 – так)	Реанімація (1 – так)	Застосування антибіотиків	Кількість застосованих антибіотиків (більше 1 – так)	Кількість супутніх патологій (більше 1 – так)
2021 рік	Кількість хворих	112		0,72	0,79	0,61	0,14	0,92
2020 рік	Кількість хворих	70		0,19	0,77	0,99	0,79	0,41
Критичне значення (5 %)			1,97	8,55	0,37	7,84	10,87	7,87

Аналізуючи терапію тяжкого COVID-19 у 2020 році, нами був виявлений факт поліпрагмації із застосуванням антибіотиків (антибактеріальних препаратів, АБП) з негативним впливом АБП у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. В 2020 році 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, одужало 83 % хворих, а в групі, яка взагалі не отримувала АБП, одужало 88 % хворих (табл. 6).

Аналізуючи негативний вплив АБП на перебіг тяжкого COVID-19, за допомогою асимптотичного Т-тесту були порівняні групи пацієнтів, які приймали АБП та померли в 2020 та в 2021 році. Були обраховані відповідні частки хворих, що отримували респіраторну підтримку (СІРАР, ШВЛ) у відділенні реанімації з ПІТ, інфузійну терапію, АБП та мали хронічну супутню патологію. У 2021 році порівняно з 2020 роком частки тих пацієнтів, до яких застосовувалися СІРАР та ШВЛ значуще не відрізнялися, проте спостерігалася значуще більша частка тих хворих, які мали більше, ніж 1 хронічну супутню патологію, значуще більша частка тих хворих, яким застосовували інфузійну терапію, та виявлена значуще менша частка тих хворих, яким призначалися АБП, а також значуще менша частка тих пацієнтів, яким призначався більше, ніж 1 АБП. Було виявлено, що у 2021 році менше застосовувалися АБП, проте це значуще не вплинуло на показник летальності від тяжкого COVID-19 в сторону його зменшення (табл. 7).

В групі пацієнтів з тяжким COVID-19, які одужали, у 2021 році порівняно з 2020 роком значуще зменшилася частота застосування інфузійної терапії та застосування

антибіотиків, натомість, значущої відмінності у частоті застосування протівірусної терапії не спостерігалось (значення критерію не перевищує 5 % критичне значення розподілу Стюдента). Також значуще не змінилася частота супутніх патологій, натомість, у 2021 році значуще виросла частота пацієнтів з більш ніж однією хронічною супутньою патологією (табл. 8).

Всі хворі, які померли від тяжкого COVID-19 протягом 2020-2021 років, та яким була проведена аутопсія ($n = 33$), у 84,8 % випадків мали патоморфологічні ознаки дифузного альвеолярного подшкодження з клінічним проявом ГРДС та ДН.

Висновок

В 2020 році показник летальності склав 9,66 % ($n = 70$), у 2021 році цей показник — 11,6 % ($n = 112$) від загальної кількості поступивших, проте частки померлих серед хворих з тяжким перебігом, а відповідно й рівень смертності, серед пацієнтів, що потрапили до стаціонару у 2020 та 2021 роках, значуще не відрізняються ($p > 0,05$).

В 2020 році середній вік померлих пацієнтів від тяжкого COVID-19 у генеральній сукупності з ймовірністю 95 % склав $69,14 \pm 2,66$ років, а тих, хто одужав $60,33 \pm 2,33$ років. В 2021 році середній вік померлих пацієнтів у генеральній сукупності з ймовірністю 95 % склав $68,21 \pm 2,35$ років, а тих, хто одужав склав $62,45 \pm 2,01$ років. Середній вік хворих, що померли, є значуще вищими за середній вік хворих, що одужали, як у 2020, так і у 2021 році.

Тривалість хвороби до моменту госпіталізації є значуще різними у 2020 та 2021 роках, причому медіана тривалості догоспітального перебігу хвороби є значуще меншою у 2021 році, а у пацієнтів які померли від тяжкого COVID-19 в 2021 році порівняно з 2020 роком значуще більшим було значення медіани сатурації при поступленні (88 % проти 81 %), що свідчить про те, що хворі в

Таблиця 8

Частки хворих з тяжким COVID-19 та супутньою патологією, які одужали

			Відносні частки відповідей «так»	Інфузійна терапія (1 – так)	Протівірусна терапія (1 – так)	Застосування антибіотиків	Кількість застосованих антибіотиків (більше 1 – так)	Наявність супутніх патологій (більше 1 – так)	Кількість супутніх патологій (більше 1 – так)
2021 рік	Кількість хворих	156		0,12	0,53	0,30	0,05	0,74	0,46
2020 рік	Кількість хворих	101		0,53	0,42	0,93	0,40	0,82	0,33
Критичне значення (5 %)			1,97	7,51	1,74	14,12	6,66	1,63	2,20

2021 році зверталися до лікарні раніше, ніж у 2020 році, хоча на рівень смертності це значуще не вплинуло.

Виявлено, що в пацієнтів, які померли від тяжкого COVID-19 у 2021 році в порівнянні з 2020 роком, значуще меншими були значення медіани рівня креатиніну (92,9 проти 112,9) та глюкози (8,2 проти 11,8), що свідчить про те, що зниження даних лабораторних показників не значуще впливає на показник смертності.

У пацієнтів з тяжким COVID-19 в 2021 році на КТ легень спостерігалися: переважання ураження периферичного інтерстицію на фоні дифузного ураження паренхіми в 63,3 % випадків проти 39 % у 2020 році (значуще збільшення, $p < 0,05$), переважання патерну консолидації в 54,6 % проти 36 % у 2020 році (значуще збільшення, $p < 0,05$), поява патерну дифузного альвеолярного крововиливу з капіляритом в 11,5 % випадків проти 0 % у 2020 році (значуще збільшення, $p < 0,05$), поява атипичних радіологічних змін, пневмотораксу з пневмомедіастинумом та підшкірною емфіземою, що може свідчити про особливості перебігу даного захворювання в 2021 році.

Незважаючи на той факт, що в 2020 році у пацієнтів з тяжким COVID-19 було відмічено збільшення кількості застосування АБП, яке значуще асоціювалось із фатальним прогнозом (76 % пацієнтів, які померли, отримували

ли ≥ 3 АБП), у 2021 році виявлена значуще менша частка тих хворих, яким призначалися АБП, а також значуще менша частка тих пацієнтів, яким призначався більше ніж 1 АБП, при тому, що зменшення показника летальності від тяжкого COVID-19 на фоні зменшення застосування АБП у 2021 році не відбулось. Також, у 2020–2021 роках частки хворих, які померли від тяжкого COVID-19 та до яких застосовувалась респіраторна підтримка в реанімації з ПІТ, значуще не відрізнялися ($p > 0,05$), проте спостерігалася значуще більша частка тих хворих, які мали більше ніж 1 супутню хронічну патологію ($p < 0,05$).

Частка щеплених пацієнтів вакциною проти вірусу SarsCov2 серед тих, хто був госпіталізований у 2021 році в інфекційній стаціонар з тяжким COVID-19 та одужали, була значуще вищою, ніж частка щеплених пацієнтів вакциною проти SarsCov2, які померли від тяжкого COVID-19, що свідчить про ефективність специфічної імунопрофілактики щодо зменшення показника смертності від тяжкого COVID-19 ($p < 0,05$). Всі хворі, які померли від тяжкого COVID-19 протягом 2020–2021 років та яким була проведена аутопсія ($n = 33$) у 84,8 % випадків мали патоморфологічні ознаки дифузного альвеолярного пошкодження з проявом ГРДС та ДН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Damayanthi HDWT, et al. Factors Associated for Mortality of Older People With COVID 19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gerontol Geriatr Med.* 2021;7:23337214211057392. doi: 10.1177/23337214211057392
2. David AB, et al. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2451–2460. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
4. Siegel AF. *Practical Business Statistics/ Andrew F. Siegel – Irwin, McGraw-Hill.* 2000;1056p.
5. Zunyou Wu, et al. 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
6. Healthline. <https://www.healthline.com/health-news/covid-19-was-a-top-cause-of-death-in-2020-and-2021-even-for-younger-people#COVID-19-death-rates-vary-by-region>
7. ВОЗ <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-28-december-2021>
8. Яковенко ОК, та інші. Тяжкий перебіг COVID-19: досвід 2020 року. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* No 5 (134) 2021. ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua
9. Яковенко ОК, та інші. Особливості перебігу важкого COVID-19 з летальним наслідком у мешканців Волинського регіону. *Український пульмонологічний журнал.* 2021;(2):16–24. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-2-16-2.

REFERENCES

1. Damayanthi HDWT, et al. Factors Associated for Mortality of Older People With COVID 19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gerontol Geriatr Med.* 2021;7:23337214211057392. doi: 10.1177/23337214211057392
2. David AB, et al. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2451–2460. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
4. Siegel AF. *Practical Business Statistics/ Andrew F. Siegel – Irwin, McGraw-Hill.* 2000;1056p.
5. Zunyou Wu, et al. 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
6. Healthline. <https://www.healthline.com/health-news/covid-19-was-a-top-cause-of-death-in-2020-and-2021-even-for-younger-people#COVID-19-death-rates-vary-by-region>
7. ВОЗ <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-28-december-2021>
8. Yakovenko OK, et al. Tyazhkyy perebig COVID-19: dosvid 2020 roku (Severe COVID-19: the 2020 experience). *Klinichna imunohiyya. Alerholohiyya. Infektolohiyya.* 2021;5:134. ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua
9. Yakovenko OK, et al. Osoblyvosti perebihu vazhkogo COVID-19 z letalnym naslidokm u meshkantsiv Volynskogo regionu (Features of the course of severe COVID-19 with a fatal outcome in residents of the Volyn region). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal.* 2021;(2):16–24. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-2-16-2.