

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЕРЕДА СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК616.24-036.88:578.834:616-089

ДИСЕРТАЦІЯ
ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ
З КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

С.О. Серед
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Автор цифрового підпису
Серед Сергій
Дата: 2025.10.21 09:27:29 +03'00'

Науковий керівник: Сергій Олександрович Дубров, доктор медичних наук, професор НМУ імені О.О. Богомольця

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Середа С.О. Обґрунтування тактики інтенсивної терапії у пацієнтів з критичним перебігом коронавірусної хвороби. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, МОЗ України, м. Київ, 2025.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на ретроспективному моноцентровому дослідженні для оцінки загальної ефективності лікування пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби. Протокол дослідження отримав позитивне рішення Етичних Комісій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (далі – НМУ) та Комунального некомерційного підприємства “Київської міської клінічної лікарні №17” (далі – КНП «КМКЛ № 17»). *Критерії включення* в дослідження: пацієнти з підтвердженим діагнозом «Коронавірусна хвороба» відповідно до критеріїв Стандарту медичної допомоги «Коронавірусна хвороба» (COVID-19) від 28.03.2020 року №722 Наказу МОЗ України; вік пацієнтів старше 18 років; тяжкий або критичний перебіг коронавірусної хвороби. Тяжкість перебігу коронавірусної хвороби визначалася у пацієнтів з підтвердженим випадком COVID-19 відповідно до Протоколу МОЗ України “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)” від 02.04.2020 року №762 у редакції наказу МОЗ України від 11 листопада 2021 року № 2495.

Враховуючи вищезазначене: за період з вересня 2020 року по грудень 2021 року в КНП «КМКЛ №17» було проліковано 1311 пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19, з яких 253 (19,3%) пацієнта відповідали критеріям включення. До *критеріїв виключення* належали: відмова пацієнта/законного представника пацієнта від участі в дослідженні; добова летальність в закладі (30 пацієнтів); участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні; туберкульоз

легень (1 пацієнт); побічні ефекти лікарських засобів у вигляді реакції гіперчутливості негайного типу (1 пацієнт).

Враховуючи критерії виключення, було визначено групу спостереження, яку склали – 221 (87,7%) пацієнта. За гендерним розподілом співвідношення жіночої та чоловічої статі було практично однаковим (113 (51,1%) жінок та 108 (48,9%) чоловіків). Середній вік пацієнтів складав $63,5 \pm 12,9$ років (від 19 до 95 років). Різниця у розподілі чоловіків і жінок за віковими групами у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби була статистично незначущою. Лікування пацієнтів з тяжким та вкрай тяжким (критичним) перебігом коронавірусної хвороби проводили з урахуванням базисної терапії у відповідності з Протоколом МОЗ України “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)” від 02.04.2020 року №762 (далі – Протокол). Результати лікування пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 були вивчені згідно схем лікування.

Першочерговими критеріями оцінки ефективності лікування пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 були: оцінка виживаності пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19, клінічний перебіг захворювання, ускладнення; оцінка тривалості лікування у відділенні інтенсивної терапії; динаміка зміни рівня лабораторних маркерів. Враховуючи той факт, що у 99% померлих пацієнтів патологоанатомічний розтин не проводився, визначення причини смерті здійснювалося на підставі домінуючого синдрому, що призвів до летального наслідку, клінічного перебігу захворювання та ретельного аналізу медичних довідок про смерть.

Усі пацієнти дослідження були розподілені на дві когорти: група ГВ – пацієнти, які вижили та були виписані після перенесеного COVID-19; група ГП – пацієнти, які померли внаслідок COVID-19 та його ускладнень. Дана стратифікація дозволила порівняти клінічні та лабораторні характеристики між групами та ідентифікувати фактори ризику асоційовані з COVID-19.

Серед 221 пацієнта, які були включені до ретроспективного аналізу: з них 127 (57,5%) пацієнтів увійшли в групу ГВ, де серед них було 54 (35,4%) чоловіків та 73 (64,6%) жінок віком $61,0 \pm 9,41$ років (від 19 до 95 років); групу ГП склали 94 (42,5%) пацієнта, серед яких було 54 (57,5%) чоловіків та 40 (42,5%) жінок віком $71,2 \pm 10,29$ років (від 40 до 90 років). Чоловіки мали статистично значимо вищий рівень смертності (57,5%) порівняно з жінками (42,5%) ($p = 0,028$).

Результати аналізу летальності за віковими групами виявили наявність чіткої кореляції за віком пацієнтів. Найвищий рівень виживаності спостерігався серед молодих людей (84%) і знижувався з підвищенням віку: чим старша вікова група, тим вищий рівень летальності від коронавірусної хвороби ($p = 0,001$). Ризик летального витоку суттєво зростав у пацієнтів за наявності захворювань серцево-судинної, ендокринної, нервової систем, онкологічних патологій та аутоімунних станів ($p < 0,05$). Індекс коморбідності Чарлсона виявив суттєву різницю між групами ГП та ГВ, що підкреслює значущість сукупності супутніх захворювань у прогнозуванні смертності. Індекс Чарлсона статистично значуще відрізнявся між групами: у групі ГП він становив $3,82 \pm 1,89$ балів, тоді як у групі ГВ – $1,98 \pm 1,94$ ($p < 0,001$).

Сатурація, визначена методом пульсоксиметрії (SpO_2) була нижчою, та частота дихання (ЧД) – вищою на момент госпіталізації у пацієнтів в групі ГП порівняно з групою ГВ (різниця між групами ($p = 0,011$ та $p = 0,028$, відповідно), що є показником більш значущого ушкодження легень та відповідно гіршого прогнозу перебігу захворювання. Для інших показників, таких як температура тіла, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, ЧСС, достовірної суттєвої різниці між даними двох груп не виявлено.

Більшість пацієнтів (121 (54,8%)) з діагностованим тяжким перебігом коронавірусної хвороби були госпіталізовані в перший тиждень дебюту захворювання. 67 (30,3%) пацієнтів були госпіталізовані в період з 8-14 день від моменту виникнення перших симптомів і 33 (14,9%) пацієнта – після 14 днів з

моменту дебюту захворювання. Аналіз лабораторних показників на момент госпіталізації в стаціонар між групами пацієнтів ГВ та ГП виявив тенденцію, що рівень тромбоцитів був вищим у групі пацієнтів ГВ: медіана 202,5 (від 165 до 270) порівняно з 180,0 (від 145 до 250) у групі пацієнтів ГП ($p = 0,013$). Кількість лейкоцитів у досліджуваних групах достовірно не відрізнялась ($p = 0,238$), проте кількість лімфоцитів була статистично значимо нижчою у групі померлих: медіана 0,4 (від 0,1 до 0,8) проти 0,7 (від 0,4 до 0,9) у тих, хто вижив ($p = 0,041$). Абсолютна кількість нейтрофілів також була вищою у групі ГП (медіана 10,6), але різниця не мала статистичної значущості ($p = 0,124$). Рівень фібриногену та креатиніну не відрізнявся між групами. Рівні С-реактивного білка (СРП), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), феритину, прокальцитоніну та D-димеру були вищими у групі ГП ($p < 0,05$). У групі ГП також виявлено вищий рівень глюкози: медіана 8,67 ммоль/л (від 6,6 до 9,9) проти 7,14 ммоль/л (від 5,9 до 8,8) групи ГВ ($p = 0,031$).

В обох підгрупах спостережень МСКТ-ОГП виконувалася в різні строки гострого періоду хвороби, частіше – на першому тижні перебігу патологічного процесу. Аналіз даних МСКТ ОГП при поступленні вказує, що серед групи ГВ переважали менш виражені ушкодження легень: ураження до 25% легеневої паренхіми зустрічалося у 40,2% пацієнтів, тоді як у групі ГП – лише у 19,2%; ураження площею 25-50% реєструвалися у 40,9% у групі ГВ та 34% у групі ГП. Більш значні ураження (50-75%) зустрічалися у 17,3% у групі ГВ та 36,2% у групі ГП. Критичне ураження (понад 75% легеневої тканини) було визначено у групі ГП (10,6% проти 1,6% у групі ГВ). Консолідація легеневої тканини за даними МСКТ була виявлена у 14,2% - група ГВ, 14,9% - група ГП та статистично не впливала на результат захворювання. Фіброз легеневої тканини переважав у групі ГП (25,5%) порівняно з групою ГВ (15,0%) ($p = 0,049$).

176 (79,6%) пацієнтів були первинно госпіталізовані у інфекційне відділення, де в подальшому їх стан погіршився, незважаючи на проведену

терапію в відповідності до Протоколу, після чого вони були переведені у блок інтенсивної терапії (далі – БІТ). 45 (20.4%) пацієнтів враховуючи клінічний стан, були госпіталізовані одразу у БІТ від моменту поступлення в приймальне відділення.

Середня тривалість стаціонарного лікування включених у дослідження усіх пацієнтів становить 11 ± 8 днів (від 3 до 35 днів), а у блоці інтенсивної терапії - 7 ± 6 днів (від 1 до 28).

Для корекції гострої дихальної недостатності при коронавірусній хворобі застосовували різноманітні стратегії респіраторної підтримки відповідно до Протоколу. Всі пацієнти із тяжким та критичним перебігом COVID-19 отримували респіраторну підтримку, першочергово за допомогою лицевих масок (реверсивних та неревверсивних) з потоком кисню 10-15 л/хв. Критеріями оцінки ефективності респіраторної підтримки були: вміст парціального напруження кисню в артеріальній крові та рівень (SpO_2) понад 92%. Респіраторна підтримка відповідала стратегії "респіраторного ланцюга". Показами до неінвазивної респіраторної підтримки (далі – НІВ) були: задишка з залученням допоміжних м'язів або тахіпноє >25 (30) дих/хв та/або $PaO_2/FiO_2 < 300$, $SpO_2 < 92\%$ при FiO_2 0,4(0,6), та/або $PaCO_2 > 45$ мм рт.ст. і $pH < 7,35$. При недостатній підтримці фізіологічних потреб пацієнта, задля адекватного забезпечення оксигенації – пацієнти були переведені на інвазивну штучну вентиляцію легень відповідно до визначених критеріїв Протоколу. Інвазивна респіраторна підтримка (далі – ШВЛ) була проведена у 71 (32,1%) пацієнта після неефективної НІВ, і у 30 (13,6%) пацієнтів, що поступили у БІТ у край тяжкому стані з ознаками вираженої дихальної та/чи поліорганної недостатності, наявністю ускладнень коронавірусної хвороби та порушеною свідомістю. Середня тривалість пацієнтів на ШВЛ була $9,8 \pm 11,3$ днів, а летальність у пацієнтів на ШВЛ досягала 93,1%. Аналіз визначення відношення шансів демонструє, що вік пацієнтів, ймовірно, був ключовим фактором ризику летальності: у пацієнтів похилого віку

(60-74 роки) шанс смерті був найвищий (ВШ = 2,970; 95% ДІ: 1,752-5,036; $p < 0,001$), тоді як у молодих (18-44 роки) – найнижчий (ВШ = 0,247; 95% ДІ: 0,081-0,753; $p = 0,014$). Чоловіки мали вищий шанс смерті порівняно з жінками (ВШ = 1,820; 95% ДІ: 1,073-3,087; $p = 0,026$). Тривалість захворювання до госпіталізації не впливала на ризик смерті (ВШ = 1,0; $p = 0,904$). У нашому дослідженні ожиріння ($IMT > 30$) значно підвищувало шанс смерті (ВШ = 14,800; 95% ДІ: 3,356-65,260; $p < 0,001$), особливо при тяжкому ожирінні ($IMT > 40$; ВШ = 11,710; 95% ДІ: 1,429-95,960; $p = 0,022$). Тривалість ІШВЛ залежала від ступеня тяжкості дихальної недостатності та впливала на ризик летальності: пацієнти які були переведені на ШВЛ через 3-5 днів від початку кисневої терапії мали у 2,53 рази вищий шанс смерті (ВШ = 2,530; 95% ДІ: 1,24-5,16; $p = 0,011$), а на ШВЛ понад 5 днів - у 4,11 рази (ВШ = 4,110; 95% ДІ: 2,15-7,86; $p < 0,001$). Таким чином, чим триваліша була киснева терапія перед переведенням пацієнтів на ІШВЛ та тривалість ШВЛ – спостерігався вищий ризик летальності, що вказує на необхідність дотримання своєчасності переведення пацієнтів на ШВЛ. Пацієнти, які отримували антибактеріальні препарати до моменту госпіталізації за відсутності показів, також мали вищий шанс смерті (ВШ = 5,97; 95% ДІ: 3,28; 10,88; $p = 0,001$).

«Цитокіновий шторм» було визначено у 141 (63,8%) пацієнта з тяжким та критичним перебігом COVID-19. Нами було сформульовано, що «цитокіновий шторм» - це патологічно надмірна, неконтрольована відповідь імунної системи, яка супроводжується масивним продукуванням прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6, інтерферонів, фактора некрозу пухлин, що в свою чергу призводить до неконтрольованого запалення, пошкодження тканин та органів. Для подальшого аналізу пацієнтів було стратифіковано на підгрупи відповідно до застосованих терапевтичних стратегій. Найбільш частим підходом до лікування цитокінового шторму була схема використання середніх та високих доз глюкокортикоїдів, тоцилізумабу та препаратів, які мають доказову базу, дану групу спостережень склали 98 пацієнтів, що відображало базисну практику

лікування відповідно до Протоколу (Підгрупа БТ (I)). Також серед досліджуваних було виділено 15 пацієнтів з критичною лімфопенією, де одночасно з стандартною терапією до Протоколу додатково застосовували внутрішньовенний імуноглобулін G (Підгрупа ВГ (II)). У третій підгрупі ретроспективного дослідження до якої увійшли 21 пацієнт (Підгрупа Е (III)) до базисної терапії згідно до Протоколу додатково призначали Едаравон в рамках клінічного дослідження, яке проводилось на базі КНП «КМКЛ №17» відповідно до чинних національних та міжнародних вимог щодо організації та проведення клінічних досліджень. Включення пацієнтів у дане дослідження здійснювалось за критеріями «цитокінового шторму», що передбачали п'ятикратне підвищення лабораторних показників: інтерлейкіну-6, інтерферону-альфа, фактору некрозу пухлин, С-реактивного протеїну. Серед когорти пацієнтів включених у спостереження було визначено 7 пацієнтів, які склали підгрупу Д (IV) для контролю гіперферитинемії, що супроводжувала тяжкий та критичний перебіг COVID-19, де був використаний дефероксамін, як додатковий препарат до базисної терапії. Такий розподіл на підгрупи дозволив оцінити ефективність різних стратегій терапії цитокінового шторму та їх вплив на клінічний перебіг COVID-19, включно з модулюванням імунної відповіді та контролем лабораторно підтверджених маркерів запалення.

Порівняльний аналіз лабораторних показників у підгрупах виявив при поступленні у стаціонар, що у підгрупі I у групі ГП пацієнтів було зафіксовано вищі показники С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну-6 (IL-6), D-димеру та феритину. У підгрупі II у групі ГВ пацієнтів виявлено критичний рівень лімфоцитів ($0,7 \times 10^9/\text{л}$) порівняно з підгрупою I ($1,3 \times 10^9/\text{л}$) та загальною когортою досліджуваних пацієнтів з «цитокіновим штормом» ($1,2 \times 10^9/\text{л}$), що може свідчити про позитивний вплив введення в/в імуноглобулінів G на регуляцію імунної відповіді та збереження лімфоцитарного пулу. Підгрупа IV: рівень феритину у групі ГВ (1080 нг/мл) не відрізнявся від групи ГП (1120 нг/мл; $p = 0,178$), тоді як у підгрупі I цей показник був статистично значуще нижчим у

групі ГП пацієнтів (398 нг/мл проти 594 нг/мл; $p < 0,001$). Водночас високі рівні IL-6 та D-димеру в цій групі свідчать про тяжкий перебіг хвороби, що може бути пов'язане з додатковими факторами ризику або обмеженою ефективністю терапії щодо цих маркерів.

Аналіз використання антибактеріальних препаратів (далі-АБП) включених у дослідження 152 (68,7%) пацієнтів встановив, що найпоширенішим підходом до емпіричного лікування було застосування цефалоспоринів III покоління, які використовувалися у 62 пацієнтів (41%), надалі, після проведення мікробіологічного дослідження та визначення збудника у пацієнтів, що мали покази до застосування АБТ відповідно до Протоколу препаратами вибору були цефалоспорины III покоління в комбінації з респіраторними фторхінолонами, що застосовувалися у 49 пацієнтів (32%), значно рідше використовувалися комбінації цефалоспоринів III покоління з респіраторними фторхінолонами та оксазолідонами – у 5 пацієнтів (3%), а також карбапенемів з респіраторними фторхінолонами – також у 5 пацієнтів (3%), респіраторні фторхінолони як монотерапія застосовувалися у 9 пацієнтів (6%), тоді як інші комбінації АБП чи підходи застосовувалися у 22 пацієнтів (15%). Пацієнти, які отримували АБП до госпіталізації без показів до їх призначення, мали значно вищий рівень летальності (64.9% проти 24.4%) та частіше потребували ІШВЛ у 65.8% випадків ($p < 0.001$). Пацієнти групи ГВ, які отримували АБП після госпіталізації на основі лабораторних показників та за показами до АБТ відповідно до Протоколу – перебували у БІТ на 2.6 днів менше (7.8 днів проти 5.2 днів, які отримували АБП на догоспітальному етапі без показів до їх застосування) ($p = 0.0221$).

Аналіз ускладнень, пов'язаних із тяжким та критичним перебігом COVID-19 встановив статистично значущі відмінності між групами ГВ та ГП. Зокрема, гострий респіраторний дистрес-синдром (далі-ГРДС) був діагностований у 32,3% пацієнтів у групі ГВ порівняно з 63,8% - група ГП, із високою статистично значущою різницею ($p < 0,0001$), що підкреслює його ключову роль у прогнозі перебігу захворювання. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) діагностувалася

у 6,3% спостережень у групі ГВ та у 71,3% пацієнтів групи ГП ($p < 0,0001$), вказуючи на високу частоту тромботичних ускладнень у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19. Септичний шок був зафіксований у 3,9% з групи спостережень ГВ і у 29,8% з групи ГП ($p < 0,0001$), що свідчить про його кореляцію з летальним результатом. Бактеріальна пневмонія також була значно частішою у групі ГП – 29,8% проти 9,4% групи ГВ ($p < 0,0001$), а сепсис було діагностовано у 6,3% спостережень з групи ГВ і у 29,8% спостережень з групи ГП ($p < 0,0001$), підкреслюючи значущість бактеріальних ускладнень у прогнозі перебігу захворювання. Пошкодження легень, що розвинулися внаслідок тривалої респіраторної терапії, інколи у поєднанні з неконтрольованим застосуванням НІВ та ІШВЛ, через неможливість вимірювання транспульмонарного тиску, системно описували лікарі, які вели медичну документацію, класифікуючи цей стан як баротравму – спостерігалось у 4,7% у групі ГВ та 12,8% у групі ГП, із статистично значущою різницею ($p = 0,031$), що свідчить про вплив респіраторної підтримки на кінцевий результат лікування. Пневмоторакс було зафіксовано у 2,4% серед групи ГВ і у 7,4% у групі ГП, але різниця між групами спостережень не досягла статистичної значущості ($p = 0,131$). Підшкірна емфізема зустрічалася рідко – у 0,8% (група ГВ) і 3,2% (група ГП) ($p = 0,301$), а пневмомедіастинум – у 0,8% у групі ГВ та у 4,3% серед групи ГП ($p = 0,163$), що також не мало статистично значущої різниці. Кардіологічні ускладнення діагностували у 1,6% - група ГВ та у 4,3% - група ГП ($p = 0,407$), а гостра цереброваскулярна патологія (далі - ГМІ) – у 1,6% і у 3,2% серед груп ГВ та ГП відповідно ($p = 0,65$), із відсутністю статистично значущих відмінностей. Частота визначення гострого пошкодження нирок (далі – ГПН) було статистично незначущою у обох групах пацієнтів – 37,0% у групі ГВ і 32,9% у групі ГП ($p = 0,959$), що свідчить про значну поширеність даного синдрому у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19. набряк легень був поодиноким ускладненням і спостерігався лише у 1,1% у групі ГП, тоді як у групі ГВ діагноз в історіях хвороб не був зафіксованим ($p = 0,37$), що не дозволяє статистично

оцінити достовірність даних. Шлунково-кишкова кровотеча визначалась у 1,6% пацієнтів групи ГВ і у 1,1% групи ГП ($p = 0,57$), а кетоацидоз – у 0,8% (група ГВ) і у 1,1% (група ГП) ($p = 1,001$) із відсутністю достовірних відмінностей між групами спостережень.

Поліорганна недостатність, внаслідок COVID-19, була домінуючою причиною летальності та встановлена у 35 (37%) померлих. Рефрактерна гіпоксемія визначалась критеріями: подачею 100% зволоженого теплого кисню та неможливістю зростання респіраторного індексу більше ніж на 100-150, що ставало причиною смерті серед пацієнтів із тяжким/критичним перебігом COVID-19 та діагностувалась, як тяжкий ГРДС у 20 (21,3%) пацієнтів. Фатальні ішемічні події, які призвели до смерті у БІТ були діагностовані у 11 (11,7%) пацієнтів (сім випадків масивної емболії легеневої артерії, три інсульти, та один інфаркт міокарда).

Враховуючи вищезазначене, проведений статистичний аналіз досліджуваних груп демонструє, що тяжкий та критичний перебіг COVID-19 асоціювався з чоловічою статтю, віком понад 65 років, наявністю супутніх захворювань серцево-судинної, ендокринної, нервової систем, онкологічних патологій та аутоімунних станів, вищим індексом Чарлсона ($p < 0,05$). У пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 відмічали низькі показники кисневої сатурації та підвищену частоту дихання ($p = 0,011$ та $p = 0,028$, відповідно серед груп ГВ та ГП), високі рівні маркерів запалення, таких як С-реактивний білок, інтерлейкін-6, феритин, прокальцитонін і D-димер у обох групах спостережень ($p < 0,05$). Найбільш ефективними комбінаціями в лікуванні пацієнтів з COVID-19 з встановленим «цитокіновим штормом» були комбінації імуномодуляторів (дексаметазон та внутрішньовенний імуноглобулін G), а препарати для корекції гіперферитинемії, із урахуванням лабораторних показників та клінічного перебігу захворювання потребують подальших досліджень. Пацієнти, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін G, мали ініціально нижчий рівень лімфоцитів, що може свідчити про позитивний вплив

імуноглобулінів на модуляцію імунної відповіді та збереження лімфоцитарного пулу ($p < 0,001$). Використання дефероксаміну дозволяло знижувати негативний вплив гіперферитинемії на летальність, хоча ця гіпотеза потребує подальшого дослідження. Пацієнти з тяжким і критичним перебігом COVID-19 характеризувалися високою частотою ускладнень: ГРДС, ТЕЛА, ГПН, бактеріальною пневмонією та розвитком септичного шоку ($p < 0,0001$). Летальність серед усієї групи спостережень склала 42,5%. Домінуючою причиною летальності була поліорганна недостатність (37%). Рефрактерна гіпоксемія була причиною смерті у 21,3% пацієнтів, а фатальні ішемічні події – у 11,7%.

Адекватна респіраторна підтримка зменшувала потребу в ІШВЛ на 35–40%, тоді як застосування ІШВЛ було необхідним у 45,7% пацієнтів та асоціювалося з високим ризиком ускладнень ($p = 0,011$). Неконтрольоване призначення АБП без підтвердження бактеріальної інфекції не впливало на перебіг COVID-19, проте подовжувало строки перебування у блоці інтенсивної терапії та підвищувало ризик летальності, розвитку антибіотикорезистентних штамів ($p < 0,05$). Пацієнти, які отримували АБП до госпіталізації, мали статистично вищу летальність та частіше потребували ІШВЛ (65,8%), у порівнянні з пацієнтами, які отримували АБП після госпіталізації (24,4%) та за показами до їх призначення. Група спостережень ГВ, де пацієнти отримували АБТ на основі лабораторних показників – перебували у БІТ на 2,6 дні менше ($p = 0.0221$).

Отже можна зробити висновок, що профілактика та раннє лікування ускладнень, адекватна респіраторна підтримка, контроль застосування імуномодуляторів та антибіотикотерапії залишаються критично важливими для зниження летальності у пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19, які перебувають на лікуванні у блоці/відділенні інтенсивної терапії.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, тяжкий перебіг, ускладнення, гострий мозковий інсульт, сепсис, дихальна недостатність, гострий

респіраторний дистрес-синдром, антикоагулянти, інтенсивна терапія, антибактеріальна терапія, антибіотикорезистентність, летальність, фактори ризику, пандемія.

ABSTRACT

Sereda S. Justification of intensive care tactics in patients with critical coronavirus disease. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – Healthcare, specialty 222 – Medicine – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation research is based on a retrospective monocentric study to assess the overall effectiveness of treatment for patients with severe and critical coronavirus disease. The research protocol was approved by the Ethics Committees of the Bogomolets National Medical University (hereinafter referred to as NMU) and the Municipal Non-Profit Enterprise ‘Kyiv City Clinical Hospital No. 17’ (hereinafter referred to as MNE ‘KCCH No. 17’). Inclusion criteria for the study: patients with a confirmed diagnosis of ‘Coronavirus Disease’ in accordance with the criteria of the Standard of Medical Care ‘Coronavirus Disease’ (COVID-19) dated 28 March 2020 No. 722 of the Order of the Ministry of Health of Ukraine; patients over 18 years of age; severe or critical flow of coronavirus disease. The severity of coronavirus disease was determined in patients with a confirmed case of COVID-19 in accordance with the Protocol of the Ministry of Health of Ukraine ‘Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)’ dated 02.04.2020 No. 762, as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 11 November 2021 No. 2495.

Considering the above: between September 2020 and December 2021, 1,311 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were treated at MNE ‘KCCH No. 17, of whom 253 (19.3%) met the inclusion criteria. Exclusion criteria included: refusal of the patient/legal representative of the patient to participate in the study; daily mortality in the facility (30 patients); participation in any other clinical study;

pulmonary tuberculosis (1 patient); adverse drug reactions in the form of immediate hypersensitivity reactions (1 patient).

Considering the exclusion criteria, an observation group was identified, consisting of 221 (87.7%) patients. In terms of gender distribution, the ratio of women to men was almost equal (113 (51.1%) women and 108 (48.9%) men). The average age of patients was 63.5 ± 12.9 years (ranging from 19 to 95 years). The difference in the distribution of men and women by age group in patients with severe and critical coronavirus disease was statistically insignificant. Treatment of patients with severe and extremely severe (critical) coronavirus disease was carried out taking into account basic therapy in accordance with the Protocol of the Ministry of Health of Ukraine "Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)" dated 02.04.2020 No. 762 (hereinafter referred to as the Protocol). The results of treatment of patients with severe and critical COVID-19 were studied according to treatment regimens.

The primary criteria for assessing the effectiveness of treatment for patients with severe and critical COVID-19 were: assessment of survival rates for patients with severe and critical COVID-19, clinical course of the disease, complications; assessment of the duration of treatment in the intensive care unit; dynamics of changes in laboratory markers. Given that 99% of deceased patients did not undergo autopsy, the cause of death was determined based on the dominant syndrome that led to the fatal outcome, the clinical course of the disease, and a thorough analysis of medical death certificates.

All patients in the study were divided into two cohorts: the GV group – patients who survived and were discharged after suffering from COVID-19; the GM group – patients who died as a result of COVID-19 and its complications. This stratification allowed for a comparison of clinical and laboratory characteristics between the groups and identification of risk factors associated with COVID-19.

Among the 221 patients included in the retrospective analysis, 127 (57.5%) patients were included in the GV group, of whom 54 (35.4%) were men and 73 (64.6%)

were women aged 61.0 ± 9.41 years (aged 19 to 95 years); the GM group consisted of 94 (42.5%) patients, including 54 (57.5%) men and 40 (42.5%) women aged 71.2 ± 10.29 years (aged 40 to 90 years). Men had a statistically significantly higher mortality rate (57.5%) compared to women (42.5%) ($p = 0.028$).

The results of the analysis of mortality by age group revealed a clear correlation with patient age. The highest survival rate was observed among young people (84%) and decreased with increasing age: the older the age group, the higher the mortality rate from coronavirus disease ($p = 0.001$). The risk of fatality increased significantly in patients with cardiovascular, endocrine, and nervous system diseases, oncological pathologies, and autoimmune conditions ($p < 0.05$). The Charlson Comorbidity Index revealed a significant difference between the GM and GV groups, emphasizing the importance of comorbidities in predicting mortality. The Charlson index differed statistically significantly between the groups: in the GM group, it was 3.82 ± 1.89 points, while in the GV group, it was 1.98 ± 1.94 ($p < 0.001$).

Saturation determined by pulse oximetry (SpO_2) was lower, and respiratory rate (RR) was higher at the time of hospitalization in patients in the GM group compared to the GV group (difference between groups ($p = 0.011$ and $p = 0.028$, accordingly), which is an indicator of more significant lung damage and, accordingly, a worse prognosis for the course of the disease. For other indicators, such as body temperature, systolic and diastolic blood pressure, and HR, no significant difference between the two groups was found.

Most patients (121 (54.8%)) diagnosed with severe coronavirus disease were hospitalized in the first week of the onset of the disease. Sixty-seven (30.3%) patients were hospitalized between 8 and 14 days after the onset of the first symptoms, and 33 (14.9%) patients were hospitalized more than 14 days after the onset of the disease. Analysis of laboratory parameters at the time of hospitalization between the GV and GM patient groups revealed a tendency for platelet levels to be higher in the GV patient group: median 202.5 (from 165 to 270) compared to 180.0 (from 145 to 250) in the GM group ($p = 0.013$). The number of leukocytes in the study groups did not differ

significantly ($p = 0.238$), but the lymphocyte count was statistically significantly lower in the deceased group: median 0.4 (range 0.1 to 0.8) versus 0.7 (range 0.4 to 0.9) in survivors ($p = 0.041$). The absolute number of neutrophils was also higher in the GM group (median 10.6), but the difference was not statistically significant ($p = 0.124$). Fibrinogen and creatinine levels did not differ between groups. Levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), ferritin, procalcitonin, and D-dimer were higher in the GM group ($p < 0.05$). Higher glucose levels were also found in the GM group: median 8.67 mmol/L (range 6.6 to 9.9) versus 7.14 mmol/L (range 5.9 to 8.8) in the GV group ($p = 0.031$).

In both subgroups of observations, MSCT-OGP was performed at different stages of the acute period of the disease, more often in the first week of the pathological process. Analysis of MSCT-OGP data upon admission indicates that less severe lung damage prevailed in the GV group: damage to up to 25% of the lung parenchyma was found in 40.2% of patients, while in the GM group – only in 19.2%; lesions covering 25-50% were recorded in 40.9% of the GV group and 34% of the GM group. More significant damage (50-75%) was found in 17.3% of the GV group and 36.2% of the GM group. Critical damage (more than 75% of lung tissue) was determined in the GM group (10.6% versus 1.6% in the GV group). Lung tissue consolidation according to MSCT data was detected in 14.2% of the GV group and 14.9% of the GM group and did not statistically affect the outcome of the disease. Pulmonary tissue fibrosis was more prevalent in the GM group (25.5%) compared to the GV group (15.0%) ($p = 0.049$).

176 (79.6%) patients were initially admitted to the infectious diseases department, where their condition worsened despite treatment in accordance with the Protocol, after which they were transferred to the intensive care unit (hereinafter referred to as ICU). Forty-five (20.4%) patients, given their clinical condition, were hospitalised directly in the ICU from the moment of admission to the emergency room.

The average duration of inpatient treatment for all patients included in the study was 11 ± 8 days (from 3 to 35 days), and in the intensive care unit - 7 ± 6 days (from 1 to 28).

Various respiratory support strategies were used to correct acute respiratory failure due to coronavirus disease in accordance with the Protocol. All patients with severe and critical COVID-19 received respiratory support, primarily using face masks (reversible and non-reversible) with an oxygen flow of 10-15 l/min. The criteria for assessing the effectiveness of respiratory support were partial oxygen tension in arterial blood and a level (SpO₂) above 92%. Respiratory support was in line with the 'respiratory chain' strategy. The indications for non-invasive respiratory support (hereinafter referred to as NIV) were: shortness of breath with the involvement of accessory muscles or tachypnea >25 (30) breaths/min and/or PaO₂/FiO₂ <300 , SpO₂ $<92\%$ at FiO₂ 0.4(0.6), and/or PaCO₂ >45 mmHg and pH <7.35 .

When the patient's physiological needs were not adequately supported, patients were transferred to invasive mechanical ventilation in accordance with the criteria specified in the Protocol to ensure adequate oxygenation. Invasive respiratory support (hereinafter referred to as IRV) was performed in 71 (32.1%) patients after ineffective NIV, and in 30 (13.6%) patients who were admitted to the ICU in extremely severe condition with signs of severe respiratory and/or multiple organ failure, complications of coronavirus disease, and impaired consciousness. The average duration of patients on mechanical ventilation was 9.8 ± 11.3 days, and the mortality rate in patients on ISV reached 93.1%. An analysis of the odds ratio shows that the age of patients was likely a key risk factor for mortality: elderly patients (60-74 years) had the highest chance of death (OR = 2.970; 95% CI: 1.752-5.036; $p<0.001$), while in young patients (18-44 years) it was the lowest (OR = 0.247; 95% CI: 0.081-0.753; $p = 0.014$).

Men had a higher chance of death compared to women (OR = 1.820; 95% CI: 1.073-3.087; $p = 0.026$). The duration of illness prior to hospitalization did not affect the risk of death (OR = 1.0; $p = 0.904$). In our study, obesity (BMI > 30) significantly increased the risk of death (OR = 14.800; 95% CI: 3.356-65.260; $p<0.001$), especially

in cases of severe obesity (BMI > 40; OR = 11.710; 95% CI: 1.429-95.960; p = 0.022). The duration of mechanical ventilation depended on the severity of respiratory failure and affected the risk of mortality: patients who were transferred to mechanical ventilation 3-5 days after the start of oxygen therapy had a 2.53 times higher chance of death (OR = 2.530; 95% CI: 1.24-5.16; p = 0.011), and those on mechanical ventilation for more than 5 days had a 4.11 times higher chance (OR = 4.110; 95% CI: 2.15-7.86; p<0.001). Therefore, the longer the oxygen therapy before transferring patients to mechanical ventilation and the longer the duration of mechanical ventilation, the higher the risk of mortality, indicating the need to ensure timely transfer of patients to mechanical ventilation. Patients who received antibacterial drugs prior to hospitalization in the absence of indications also had a higher chance of death (HR = 5.97; 95% CI: 3.28; 10.88; p = 0.001).

A ‘cytokine storm’ was identified in 141 (63.8%) patients with severe and critical COVID-19. We have defined a ‘cytokine storm’ as a pathologically excessive, uncontrolled response of the immune system, accompanied by massive production of pro-inflammatory cytokines, in particular interleukin-6, interferons, and tumour necrosis factor, which in turn leads to uncontrolled inflammation and damage to tissues and organs. For further analysis, patients were stratified into subgroups according to the therapeutic strategies used. The most common approach to treating cytokine storm was a regimen of medium and high doses of glucocorticoids, tocilizumab, and evidence-based drugs. This observation group consisted of 98 patients, reflecting the baseline treatment practice according to the Protocol (Subgroup BT (I)).

Among the subjects, 15 patients with critical lymphopenia were identified, who received intravenous immunoglobulin G (Subgroup BG (II)) in addition to standard therapy according to the Protocol. In the third subgroup of the retrospective study, which included 21 patients (Subgroup E (III)), Edaravone was additionally prescribed to the basic therapy according to the Protocol as part of a clinical study conducted at the KNP ‘KMKL No. 17’ in accordance with current national and international requirements for the organization and conduct of clinical studies. Patients were

included in this study based on the criteria of ‘cytokine storm’, which involved a fivefold increase in laboratory parameters: interleukin-6, interferon-alpha, tumor necrosis factor, and C-reactive protein. Among the cohort of patients included in the observation, 7 patients were identified who formed subgroup D (IV) for the control of hyperferritinemia accompanying severe and critical COVID-19, where deferoxamine was used as an additional drug to the basic therapy. This division into subgroups allowed us to evaluate the effectiveness of different cytokine storm therapy strategies and their impact on the clinical course of COVID-19, including modulation of the immune response and control of laboratory-confirmed markers of inflammation.

A comparative analysis of laboratory parameters in subgroups revealed that upon admission to the hospital, subgroup I in the GM group had higher levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), D-dimer, and ferritin. In subgroup II in the GV group of patients, a critical level of lymphocytes ($0.7 \times 10^9/\text{L}$) was found compared to subgroup I ($1.3 \times 10^9/\text{L}$) and the total cohort of patients with cytokine storm ($1.2 \times 10^9/\text{L}$), which may indicate a positive effect of intravenous immunoglobulin G administration on the regulation of the immune response and preservation of the lymphocyte pool. Subgroup IV: the ferritin level in the GV group (1080 ng/ml) did not differ from that in the GM group (1120 ng/ml; $p = 0.178$), while in subgroup I this indicator was statistically significantly lower in the GM group of patients (398 ng/ml vs. 594 ng/ml; $p < 0.001$). At the same time, high levels of IL-6 and D-dimer in this group indicate a severe course of the disease, which may be associated with additional risk factors or limited effectiveness of therapy for these markers.

An analysis of the use of antibacterial drugs (hereinafter referred to as ABDs) included in the study of 152 (68.7%) patients found that the most common approach to empirical treatment was the use of third-generation cephalosporins, which were used in 62 patients (41%), subsequently, after conducting microbiological testing and identifying the pathogen in patients who had indications for ABT use in accordance with the Protocol, the drugs of choice were third-generation cephalosporins in combination with respiratory fluoroquinolones, which were used in 49 patients (32%),

Combinations of third-generation cephalosporins with respiratory fluoroquinolones and oxazolidinones were used much less frequently – in 5 patients (3%), as were carbapenems with respiratory fluoroquinolones – also in 5 patients (3%). respiratory fluoroquinolones as monotherapy were used in 9 patients (6%), while other combinations of ABPs or approaches were used in 22 patients (15%). Patients who received ABPs prior to hospitalization without indications for their use had a significantly higher mortality rate (64.9% vs. 24.4%) and more often required ECMO in 65.8% of cases ($p < 0.001$). Patients in the GV group who received ABPs after hospitalization based on laboratory parameters and indications for ABT in accordance with the Protocol stayed in the ICU for 2.6 days less (7.8 days vs. 5.2 days for those who received ABPs in the pre-hospital stage without indications for their use) ($p = 0.0221$).

An analysis of complications associated with severe and critical COVID-19 established statistically significant differences between the GV and GM groups. In particular, acute respiratory distress syndrome (ARDS) was diagnosed in 32.3% of patients in the GV group compared to 63.8% in the GM group, with a highly statistically significant difference ($p < 0.0001$), which emphasizes its key role in the prognosis of the disease. Pulmonary embolism (hereinafter referred to as PTE) was diagnosed in 6.3% of observations in the GV group and in 71.3% of patients in the GM group ($p < 0.0001$), indicating a high frequency of thrombotic complications in patients with severe and critical COVID-19. Septic shock was recorded in 3.9% of the GV observation group and in 29.8% of the GM group ($p < 0.0001$), indicating its correlation with a fatal outcome. Bacterial pneumonia was also significantly more common in the GM group – 29.8% versus 9.4% in the GV group ($p < 0.0001$), and sepsis was diagnosed in 6.3% of observations from the GV group and in 29.8% of observations from the GM group ($p < 0.0001$), emphasizing the significance of bacterial complications in the prognosis of the disease.

Lung damage developed as a result of prolonged respiratory therapy, sometimes combined with uncontrolled use of NIV and IVL, due to the inability to measure

transpulmonary pressure, was systematically described by doctors who kept medical records, classifying this condition as barotrauma – observed in 4.7% in the GV group and 12.8% in the GM group, with a statistically significant difference ($p = 0.031$), indicating the impact of respiratory support on the final outcome of treatment. Pneumothorax was recorded in 2.4% of the GV group and 7.4% of the GM group, but the difference between the observation groups was not statistically significant ($p = 0.131$). Subcutaneous emphysema was rare, occurring in 0.8% (GV group) and 3.2% (GM group) ($p = 0.301$), and pneumomediastinum occurred in 0.8% of the GV group and 4.3% of the GM group ($p = 0.163$), which also did not have a statistically significant difference. Cardiological complications were diagnosed in 1.6% of the GV group and 4.3% of the GM group ($p = 0.407$), and acute cerebrovascular pathology in 1.6% and 3.2% of the GV and GM groups, respectively ($p = 0.65$), with no statistically significant differences. The frequency of acute kidney injury (hereinafter referred to as AKI) was statistically insignificant in both patient groups – 37.0% in the GV group and 32.9% in the GM group ($p = 0.959$), indicating a significant prevalence of this syndrome in patients with severe and critical COVID-19. Pulmonary oedema was a rare complication and was observed in only 1.1% of the GM group, while in the GV group, the diagnosis was not recorded in the medical records ($p = 0.37$), which does not allow for a statistically reliable assessment of the data. Gastrointestinal bleeding was determined in 1.6% of patients in the GV group and in 1.1% of the GM group ($p = 0.57$), and ketoacidosis in 0.8% (GV group) and 1.1% (GM group) ($p = 1.001$) with no significant differences between the observation groups.

Multiple organ failure due to COVID-19 was the dominant cause of mortality and was established in 35 (37%) of the deceased. Refractory hypoxemia was determined by the following criteria: administration of 100% humidified warm oxygen and the inability to increase the respiratory index by more than 100-150, which was the cause of death among patients with severe/critical COVID-19 and was diagnosed as severe ARDS in 20 (21.3%) patients. Fatal ischaemic events leading to death in the ICU were

diagnosed in 11 (11.7%) patients (seven cases of massive pulmonary embolism, three strokes, and one myocardial infarction).

Considering the above, statistical analysis of the study groups shows that severe and critical COVID-19 was associated with male gender, age over 65 years, the presence of comorbidities of the cardiovascular, endocrine, and nervous systems, oncological pathologies, and autoimmune conditions, and a higher Charlson index ($p < 0.05$). Patients with severe and critical COVID-19 had low oxygen saturation and increased respiratory rate ($p = 0.011$ and $p = 0.028$, respectively, among the GV and GM groups), high levels of inflammatory markers such as C-reactive protein, interleukin-6, ferritin, procalcitonin, and D-dimer in both observation groups ($p < 0.05$). The most effective combinations in the treatment of patients with COVID-19 with established ‘cytokine storm’ were combinations of immunomodulators (dexamethasone and intravenous immunoglobulin G) and drugs for the correction of hyperferritinemia, considering laboratory parameters and the clinical course of the disease ($p < 0.001$). Patients who received intravenous immunoglobulin G initially had lower lymphocyte levels, which may indicate a positive effect of immunoglobulins on the modulation of the immune response and preservation of the lymphocyte pool ($p < 0.001$). The use of deferoxamine reduced the negative impact of hyperferritinemia on mortality, although this hypothesis requires further study. Patients with severe and critical COVID-19 were characterized by a high frequency of complications: ARDS, DIC, RDS, bacterial pneumonia, and the development of septic shock ($p < 0.0001$). The mortality rate among the entire observation group was 42.5%. The dominant cause of mortality was multiple organ failure (37%). Refractory hypoxemia was the cause of death in 21.3% of patients, and fatal ischemic events in 11.7%.

Adequate respiratory support reduced the need for ECMO by 35–40%, while ECMO was necessary in 45.7% of patients and was associated with a high risk of complications ($p = 0.011$). Uncontrolled administration of ABPs without confirmation of bacterial infection did not affect the duration of COVID-19, but prolonged the length of stay in the intensive care unit and increased the risk of mortality and the development

of antibiotic-resistant strains ($p < 0.05$). Patients who received ABPs prior to hospitalization had a statistically higher mortality rate and more often required ECMO (65.8%) compared to patients who received ABPs after hospitalization (24.4%) and according to indications for their prescription. The observation group of patients who received ABT based on laboratory indicators stayed in the ICU for 2.6 days less ($p = 0.0221$).

Consequently, it can be concluded that prevention and early treatment of complications, adequate respiratory support, control of the use of immunomodulators and antibiotic therapy remain critically important for reducing mortality in patients with severe and critical COVID-19 who are being treated in an intensive care unit/ward.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, severe flow, complications, acute cerebral stroke, sepsis, respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, anticoagulants, intensive care, antibacterial therapy, antibiotic resistance, mortality, risk factors, pandemic.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Серета СО, Дубров СО, Денисюк МВ, Котляр АО, Черняєв СВ, Заїкін ЮМ, та ін. Ретроспективний аналіз причин летальності у хворих з тяжким перебігом COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):62-8. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248401.
2. Дубров СО, Денисюк МВ, Серета СО, Борисова ВІ, Славута ГБ, Заїкін ЮМ, Черняєв СВ. Використання внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Серія клінічних випадків. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;94(1):78-84. doi: 10.25284/2519-2078.1(94).2021.230620.
3. Котляр АО, Дубров СО, Серета СО, Денисюк МВ, Понятовська ГБ. Вплив нерационального застосування антибактеріальної терапії на прогноз лікування та виживання у пацієнтів з COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):69-74. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248405.
4. Дубров СО, Заїкін ЮМ, Черняєв СВ, Барановська ТВ, Денисюк МВ, Серета СО. Ретроспективний аналіз частоти застосовування антибактеріальних препаратів у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;95(2):56-63. doi: 10.25284/2519-2078.22021.238313.
5. Серета С. Вплив демографічних та клінічних чинників на летальність при коронавірусній хворобі в пацієнтів з тяжким та критичним перебігом. Укр Інтервенційний Нейрорадіол Хірургія. 2024;50(4):35-44. doi: 10.26683/2786-4855-2024-4(50)-35-44.
6. Мамонова МЮ, Серета СО, Конотопчик СВ. Механічна тромбектомія при COVID-19-індукованому ішемічному інсульті в умовах суворого інфекційного контролю. Укр Інтервенційна Нейрорадіоло Хір. 2025;51(1):59-65. doi: 2786-4855-2025-1(51)-59-65.

7. Sereda S, Dubrov S, Cherniaiev S, Denysiuk M, Zaikin Y, Kotliar A. Retrospective analysis of the causes of mortality in patients with severe COVID-19. In: Material Eur Anaesthesiol Congress “Euroanaesthesia-2022”; 2022 June 04-06. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(60):335.
8. Sereda SO. Challenges of respiratory therapy in patients with severe and critical COVID-19 in resource-limited countries. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE.2025;112(3):28-34. doi:10.25284/2519-2078.3(112).2025.339053.
9. Sereda SO. Acute kidney injury in patients with severe and critical course of COVID-19. *Здоров'я чоловіка*, 2025 (3):. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.339569>.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	29
ВСТУП.....	31
РОЗДІЛ 1 ПРОБЛЕМА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	40
1.1 Актуальність вивчення коронавірусної хвороби.....	40
1.2 Збудник SARS-CoV-2 родини коронавірусів.....	41
1.3 Патофізіологія коронавірусної інфекції	46
1.4 Діагностика та лікування тяжкого та вкрай тяжкого (критичного) перебігу COVID-19	56
1.4.1 Високопоточкова киснева терапія/назальна канюляція	58
1.4.2 Неінвазивна штучна вентиляція легень (НІВ)	59
1.4.3 Інвазивна штучна вентиляція легень	62
1.4.4 Медикаментозне лікування.....	63
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	75
2.1 Загальна характеристика спостережень	75
2.2 Протокол лікування пацієнтів та характеристика схем лікування ..	82
2.3 Методи статистичної обробки даних.....	88
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ТА КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ	89
3.1 Клінічні та візуалізаційні характеристики у хворих на COVID-19 з тяжким та критичним перебігом	89
3.2 Розподіл пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби у дослідних групах за наявністю супутньої патології	92

РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ТА КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ.....	102
4.1 Оксигенотерапія та респіраторна підтримка у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19.....	102
4.2 Лікування «цитокінового шторму» та протизапальна і імуномодуюча терапія.....	111
4.3 Антибактеріальна терапія у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби	118
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ТА КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ.....	125
5.1 Ускладення у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.....	125
5.2 Летальність у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19	128
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	132
6.1 Перспективи дослідження тяжких форм COVID-19.....	148
ВИСНОВКИ.....	150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	155
ДОДАТКИ.....	195

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АТ	—	артеріальний тиск
БІТ	—	блок інтенсивної терапії
ВШ	—	відношення шансів
ГРВІ	—	гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРДС	—	гострий респіраторний дистрес синдром
ДІ	—	довірчий інтервал
ІЛ	—	інтерлейкін
ІМТ	—	індекс маси тіла
МСКТ	—	мультиспіральна комп'ютерна томографія
НІВ	—	неінвазивна вентиляція
НКВП	—	назальна подача кисню з високим потоком
ОГК	—	органи грудної клітки
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
ПТКВ	—	позитивний тиск в кінці видиху
РНК	—	рибонуклеїнова кислота
сАТ	—	систоличний артеріальний тиск
СерАТ	—	середній артеріальний тиск
ТЕЛА	—	тромбоемболія легеневої артерії
ЧД	—	частота дихання

ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШВЛ	– штучна вентиляція легень (інвазивна), ШВЛ
COVID-19	– скорочена назва хвороби, яку спричинює коронавірус SARS-CoV-2
CPAP	– постійний позитивний тиск у дихальних шляхах
FiO ₂	– фракція суміші кисню
OI	– індекс оксигенації
PaO ₂	– парціальний тиск кисню в артеріальній крові
SARS-CoV-2	– одноланцюговий РНК-вмісний штам коронавірусу виду SARS-CoV роду бетакоронавірусів, що спричиняє хворобу COVID-19
SD	– стандартне відхилення
SOFA	– показник оцінки неспроможності органів
SpO ₂	– насичення киснем капілярної крові, визначений методом пульсоксиметрії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Новою пандемією у XXI сторіччі стала коронавірусна інфекція. Наприкінці 2019 року людство почало боротьбу з глобальною загрозою, яку представила пандемія COVID-19, яка була викликана новим штамом вірусу SARS-CoV-2, який швидко поширився континентами, що стало значним викликом для систем охорони здоров'я не лише країн, що розвиваються, а й для країн з високим рівнем економічного розвитку [107]. Людство і раніше зустрічалося з різноманітними представниками родини Коронавірусів роду Betacoronavirus, штамми SARS-CoV та MERS-CoV, характерною особливістю яких є ураження респіраторного тракту людини та тварин. Наслідки коронавірусної хвороби зумовлені високими рівнями інфікування та смертності [63]. В різних країнах світу ще до 2019 року вже були зареєстровані спалахи та епідемії, викликані вищезазначеними штамми, однак число інфікованих та поширеність захворювань не набували масштабів пандемії [288]. Станом на кінець травня 2025 року в світі було зареєстровано понад 168 мільйонів випадків інфікування, понад 7,5 мільйонів людей померли від ускладнень COVID-19. Загальна летальність нових випадків продовжувала зростати і сягнула 2.8%. Середня госпітальна летальність за весь період спостережень склала близько 15%, летальність у хворих, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії – 76%, летальність у пацієнтів, яким проводили штучну вентиляцію легень – 89% [83].

Етіотропне лікування на сьогодні вже розроблено, з 2021 року вже активно відбувалось застосування вакцин, проте значна частина людей у світі, в тому числі і в Україні є ще не вакцинованими, а колеги не завжди вміють знаходити індивідуалізований підхід до лікування пацієнтів з COVID-19 [26].

Паралельно з розробкою нових, більш ефективних засобів лікування – продовжується вивчення ефективності вже існуючих лікарських засобів. Пацієнти інфіковані на вірус SARS-CoV-2 демонструють лабораторно високий

рівень СРП і підвищення плазмового рівня прозапальних цитокінів. Тяжкість перебігу коронавірусної хвороби корелює з рівнем таких прозапальних цитокінів як IL2, IL-6, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A та TNF- α [108]. Пряма причина смерті від COVID-19 включає: ураження цитокінами легень та інших органів організму людини (серця, нирок, печінки), що призводить до розвитку поліорганної недостатності. Зокрема, підвищений рівень IL-6 та сукупність інших факторів призводить до стимулювання імунної відповіді та індукції синдрому вивільнення цитокінів, що призводить до розвитку ГРДС та в подальшому – поліорганної недостатності [114]. Схильність до гіперкоагуляції у пацієнтів з COVID-19 асоціюється з несприятливими клінічними наслідками для пацієнтів у критичному стані. За даними досліджень: частота легеневого тромбозу у пацієнтів з COVID-19 досягає 79% [123]. Тромбоз гілок легеневої артерії призводить до порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення та зумовлює розвиток гіпоксемії, яка, майже, не піддається корекції допоміжною та/або штучною вентиляцією легень [194-196]. Таким чином, пошук стратегій більш ефективного лікування та індивідуалізованої тактики ведення пацієнтів хворих на коронавірусну хворобу є вельми актуальним, особливо це стосується пацієнтів, що перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, згідно даних досліджень, саме там показник смертності та летальності є досить високим [195]. Саме цей факт свідчить про те, що ми (лікарі) досі ще не маємо доказової та ефективної моделі лікування таких пацієнтів і це спонукає нас до вивчення та пошуку ефективного лікування у пацієнтів на COVID-19 з тяжким та критичним перебігом захворювання, що перебувають у відділенні інтенсивної терапії, аби зменшити летальність та покращити якість надання медичної допомоги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця “Лікування та профілактика ускладнень

коронавірусної хвороби у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19» (№ державної реєстрації 0122U202018).

Мета дослідження. Покращити якість інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби шляхом оцінки ефективності різних схем лікування та визначення факторів, що впливають на тяжкість перебігу COVID-19.

Завдання дослідження:

1. Визначити вплив факторів, що впливають на тяжкість перебігу та на летальність у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби.
2. Оцінити ефективність різних схем лікування у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19.
3. Порівняти розвиток та частоту виникнення ускладнень у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19.
4. Порівняти варіанти респіраторної підтримки у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19.
5. Оцінити зв'язок нераціонального використання антибіотикотерапії у пацієнтів з COVID-19 та розвиток важкого перебігу захворювання COVID-19 у таких пацієнтів.

Об'єкт дослідження: медичні карти стаціонарних хворих (форма №003/0) пацієнтів із тяжким та вкрай тяжким (критичним) перебігом COVID-19, що перебувають на лікуванні в блоці інтенсивної терапії.

Предмет дослідження: ретроспективний аналіз медичної документації з увагою на клініку, діагностику та лікування пацієнтів із тяжким та вкрай тяжким (критичним) перебігом COVID-19.

Методи дослідження. В рамках виконання дисертаційного дослідження яке виконувалось на базі кафедри анестезіолології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця та на базі інфекційного відділення та блоку інтенсивної терапії при інфекційному відділенні у КНП «Київська міська

клінічна лікарня №17» з залученням 221 випадку у пацієнтів, яким було діагностовано тяжкий та/або критичний перебіг коронавірусного захворювання було проаналізовано 221 медичну карту госпіталізованих пацієнтів (Додаток К).

Дослідження ґрунтувалося на *ретроспективному аналізі* медичної документації пацієнтів, зокрема «Медичної карти стаціонарного хворого» (форма № 003/о). Аналізувалось лікування та спостереження пацієнтів у блоці інтенсивної терапії при інфекційному відділенні з коронавірусною хворобою та інфекційному відділенні до виписки або смерті. Пацієнти були поділені на дві групи (пацієнти, що вижили (127) – склали групу ГВ та пацієнти, що померли (94) – склали групу ГП) серед яких було оцінено предиктори тяжкості перебігу, причини летальності та ускладнення, антибіотикорезистентність; оцінювали тривалість госпіталізації та момент поступлення, момент госпіталізації, потребу у проведенні ШВЛ, вплив вакцинальної кампанії, динаміку лабораторних показників.

Серед когорти спостережень «цитокіновий шторм» було визначено у 141 (63,8%) пацієнта з тяжким та критичним перебігом COVID-19. Пацієнтів було поділено на 4 підгрупи для оцінки ефективності схем лікування «цитокінового шторму» (Підгрупа БТ (I) - 98 пацієнтів; підгрупа Е (II) - 15 пацієнтів; підгрупа ВГ (III)– 21 пацієнт та підгрупа Д (IV) – 7 пацієнтів):

Підгрупа БТ (I). До цієї групи увійшло 98 пацієнтів, які отримували базисну терапію за Протоколом, що включала високі/середні дози глюкокортикоїдів та/або тоцилізумабу. Ця група відображала стандартну клінічну практику лікування цитокінового шторму у пацієнтів з тяжким і критичним перебігом COVID-19.

Підгрупа ВГ (II). У 15 пацієнтів із критичною лімфопенією, окрім стандартної терапії за протоколом, додатково застосовували внутрішньовенний імуноглобулін G, що дозволяло оцінити його вплив на модулювання імунної відповіді та збереження лімфоцитарного пулу.

Підгрупа Е (ІІІ). До базисної терапії у 21 пацієнта додавали едаравон у рамках клінічного дослідження, проведеного на базі КНП «КМКЛ №17» відповідно до чинних національних та міжнародних вимог щодо організації та проведення клінічних досліджень. Включення здійснювалось за критеріями цитокінового шторму, що передбачали п'ятикратне підвищення лабораторних показників (інтерлейкін-6, інтерферон-альфа, фактор некрозу пухлин, С-реактивний білок).

Підгрупа Д (ІV). Серед когорти пацієнтів було виділено 7 осіб для контролю гіперферитинемії, що супроводжувала тяжкий перебіг COVID-19; їм додатково до базисної терапії призначали дефероксамін. Це дозволяло оцінити ефективність корекції підвищеного рівня феритину у контексті важкого запального процесу.

Такий розподіл на підгрупи дозволив оцінити ефективність різних стратегій терапії цитокінового шторму та їх вплив на клінічний перебіг COVID-19, включно з модулюванням імунної відповіді та контролем лабораторно підтверджених маркерів запалення.

В межах ретроспективного дослідження було проаналізовано за даними аналізу медичної документації («Медична карта стаціонарного хворого» форма №003/о) наступні методи діагностики та дані про пацієнтів:

1. Збір анамнестичних даних включав: особливості виникнення та подальшого розвитку захворювання, ставлення до куріння, індекс маси тіла (ІМТ), наявність супутніх патологій, а також оцінку за Індексом коморбідності Чарлсона (ІКЧ) із наступним статистичним опрацюванням даних;

2. Оцінка результатів фізикального обстеження передбачала вимірювання частоти дихальних рухів, частоти серцевих скорочень, пульсу, неінвазивного артеріального тиску та температури тіла, у всіх пацієнтів визначали зріст і вагу із наступним статистичним опрацюванням даних;

3. Лабораторні дослідження. Проведено оцінку та інтерпретацію результатів загальноклінічних методів дослідження: показників загального

аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити з додатково розгорнутою формулою, тромбоцити); біохімічного аналізу крові (глюкози, АлАТ, АсАТ, сечовини, креатиніну); С-реактивного протеїну, феритину, прокальцитоніну, D-димеру та ІЛ-6 в плазмі крові. У пацієнтів із дихальною недостатністю додатково визначали показники газового складу й кислотно-основного стану крові із наступним статистичним опрацюванням даних;

4. *Інструментальні дослідження.* УЗД, рентгенографія ОГК, комп'ютерна томографія (МСКТ) з контрастуванням або без нього ОГК, залучення респіраторного обладнання (режим ШВЛ, РЕЕР, FiO₂), показники механіки дихання) із наступним статистичним опрацюванням даних;

5. *Статистична обробка даних.* Аналіз даних проводився за допомогою статистичних програм (IBM SPSS, Python, Excel). Для аналізу результатів дослідження використовували методи варіаційної статистики. Зокрема, проводили розрахунок частотних характеристик досліджуваних показників (n, %), середніх величин (середнє арифметичне – М) та оцінювали варіабельність кількісних показників (середньоквадратичне відхилення). Оскільки більшість даних були якісними характеристиками, для визначення статистичної значущості відмінностей між групами за частотними показниками застосовували критерій Хі-квадрат (χ^2), а для малих обсягів вибірки (менше 5) – точний критерій Фішера. Для порівняння середніх величин використовували критерії Вілкоксона-Манна-Уїтні та Т-критерій, попередньо оцінюючи нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Асоціації між факторами та основними змінними результату оцінювали за допомогою логістичної регресії та визначення відношення шансів ризиків. Первинна база даних для дослідження була створена у програмі Microsoft Excel.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі, спираючись на результати комплексного дослідження, представлено теоретичні узагальнення та запропоновано новий підхід до розв'язання наукової задачі щодо лікування пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19. А саме:

1) Проведено аналіз даних лабораторних показників, інструментальних обстежень, особливостей клінічного перебігу, а також ранніх і віддалених результатів терапії.

2) Вперше досліджено специфіку перебігу COVID-19 у хворих із важким і критичним станом, а також розпочато пошук ефективних терапевтичних стратегій для покращення результатів лікування. Питання вивчення перебігу захворювання та розробки методів інтенсивної терапії для таких пацієнтів залишається актуальним і відкритим як в Україні, так і на глобальному рівні.

3) Вперше розширені наукові уявлення про прогностичну цінність лабораторних і клініко-інструментальних показників для досягнення позитивних результатів лікування у пацієнтів із тяжким і вкрай тяжким перебігом COVID-19. Визначені фактори ризику можуть слугувати основою для прогнозування результатів терапії в цій групі хворих.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення отриманих результатів полягає в подальшій розробці лікувальної тактики у хворих із тяжким та критичним перебігом COVID-19, які перебувають на лікуванні в блоці інтенсивної терапії при інфекційному відділенні. Визначення та встановлення прогностичних критеріїв тяжкого і критичного перебігу коронавірусної хвороби на госпітальному етапі, їх кореляція зі станом пацієнтів та лікуванням на догоспітальному етапі в майбутньому допоможе вчасно виявити пацієнтів високого ризику розвитку тяжкого і критичного перебігу коронавірусної хвороби. Завдяки ранньому виявленню та вчасному початку цільової терапії, потенційно можна уникнути небажаних явищ, ускладнень та попередження ризиків тяжкого перебігу захворювання, що дозволить мінімізувати смертність, інвалідизацію та покращить виживаність пацієнтів. Застосування базисної схеми лікування пацієнтів з критичним перебігом коронавірусної хвороби та пошук ефективної терапії для пацієнтів з метою покращення лікування, зважаючи, що продовжуються пошуки ефективного лікування у пацієнтів з COVID-19 та вивчення збудника SARS-CoV-2, цей факт

надає можливість отримати дані, які в майбутньому дозволять проводити більш ефективну інтенсивну терапію у пацієнтів з критичним перебігом COVID-19, що перебувають у відділенні інтенсивної терапії та дозволить для пацієнтів зменшити тривалість лікування, кількість ускладнень, летальність та прискорити процес реабілітації.

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність інфекційного відділення та блоку інтенсивної терапії КНП «Київська міська клінічна лікарня №17» (м. Київ, акт впровадження від 25.09.2023 року, 04.10.2024 року; 15.09.2023 року) (Додаток В).

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є результатом незалежного наукового дослідження, проведеного автором. Спільно з науковим керівником було визначено мету та завдання роботи, розробка програми та методології дослідження. Дисертантом самостійно здійснено аналіз даних вітчизняної та світової наукової літератури, а також проведено патентно-інформаційний пошук згідно з темою дослідження, проаналізовано стан хворих із тяжким і вкрай тяжким/критичним перебігом COVID-19. Статистична обробка даних, аналіз і узагальнення результатів, підготовка дисертації та наукових статей також виконані автором власноруч. Дисертантом при його особистій участі проаналізовані всі клінічні спостереження, лабораторно-інструментальні обстеження пацієнтів із тяжким і вкрай тяжким перебігом COVID-19, проведена інтерпретація клініко-лабораторних даних, узагальнені та проаналізовані отримані результати та проведена комплексна оцінка застосованих лікувальних методик, на підставі чого сформульовані висновки та практичні рекомендації. На базі інфекційного відділення та блоку інтенсивної терапії при інфекційному відділенні у КНП «КМКЛ №17» проводив клінічні обстеження пацієнтів, активно залучався до лікування під час лікувального процесу в межах свого робочого часу. Узагальнення даних, аналіз результатів і формулювання висновків та рекомендацій здійснені під керівництвом Дуброва С.О.

Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, узагальнення даних, аналіз результатів і формулювання висновків та рекомендацій здійснені під керівництвом Дуброва С.О. Особистий внесок дисертант виклав в окремих наукових працях, які опублікував в співавторстві: Дубров С.О., Заїкін Ю.М., Черняєв С.В., Барановська Т.В., Денисюк М.В., Котляр А.О., Понятовська Г.Б., Борисова В.І., Славута Г.Б., Конотопчик СВ, Мамонова МЮ. – в провідних вітчизняних та іноземних наукових виданнях. Опубліковані наукові праці, що містять матеріали дисертації, мають оригінальний характер і авторський внесок. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати роботи були представлені та обговорені на симпозіумах, з'їздах та науково-практичних конференціях: Конгресі анестезіологів України – «КАН-2022» (м. Київ, 25 листопада 2022 року); на Конгресі *Euroanaesthesia-2022*, (м. Мілан, 04-06 червня 2022 року); Конгрес анестезіологів України – «КАН-2024», (м. Київ, 20-21 вересня 2024 року); Конгрес анестезіологів України – «КАН-2025», (м. Київ, 25-27 вересня 2025 року) (Додаток Б).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 9 – наукових праць, з них: 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 1 теза доповідь (Додаток А).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 219 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 9 рисунками, 20 таблицями та 9 додатками. Список використаних джерел складається з 313 найменувань, із них 301 – латиницею та 12 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальність вивчення коронавірусної хвороби

Початок 2020 року в Україні став значним викликом для системи охорони здоров'я та економіки нашої держави, адже, 17 листопада 2019 року людство було проінформовано про інфікування новим представником родини коронавірусів [213], було зафіксовано перший випадок інфікування людини вірусом SARS-CoV-2 [207] і перша згадка про це була опублікована в місцевому китайському виданні. Людство раніше вже зустрічалося з різноманітними представниками родини Коронавірусів роду Betacoronavirus, штамами SARS-CoV та MERS-CoV, характерною особливістю яких є ураження респіраторного тракту людини та тварин [187]. Стрімке поширення коронавірусної інфекції серед населення всього світу отримало явище пандемії, де у березні 2020 року ВООЗ після чергової екстреної наради визнала нову пандемію COVID-19 та дала визначення, що це є гостра респіраторна інфекція, яка охопила усі континенти нашої планети та спричинила пандемію у ХХІ столітті [293]. Доволі швидко всі країни відреагували, створили протиепідемічні заходи та розпочали у екстреному порядку боротьбу з новим представником родини Коронавірусів. Загальна летальність нових випадків продовжувала зростати і сягнула 2.8% при статистичних обрахунках станом на 2021 рік[8]. Смертність внаслідок коронавірусної інфекції є доволі високим показником у структурі загальної смертності серед інших захворювань і становить згідно статистики – 8,2% [8]. Україна в 2021 році займала лідируючі позиції за приростом інфікування на COVID-19 щодня та летальністю, за загальною кількістю у співвідношенні до населення країни – 17 сходинка серед 224 країн [293]. На сьогодні єдиним ефективним методом боротьби з COVID-19 є метод профілактики шляхом вакцинації [256, 308, 309]. Весь світ розпочав вакцинальну кампанію, тим самим

зменшивши ризики інфікування та розповсюдження інфекції, хоча за даними досліджень не всі, хто є вакцинованим – не хворіють, але кількість госпіталізованих осіб у інфекційні стаціонари є мінімально і становить менше 10% серед усіх госпіталізованих пацієнтів з діагностованим COVID-19, а летальність серед вакцинованих осіб проти вірусу SARS-CoV-2 становить близько 0,007% [96, 260, 262]. Також, в Україні відомі випадки отримання сертифікату вакцинації невакцинованими пацієнтами, про що неодноразово були порушені кримінальні провадження [12]. Таким чином, важко статистично визначити: чи померлі пацієнти від COVID-19, що мали фіксовані дані про вакцинацію були дійсно вакцинованими чи ні.

1.2 Збудник SARS-CoV-2 родини коронавірусів

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я коронавірусна хвороба або COVID-19 визначається, як гостре респіраторне захворювання, що викликано збудником SARS-CoV-2 родини Коронавірусів, який передається повітряно-крапельним та аерозольним шляхами (передається повітряно-крапельним шляхом при умові, коли наявна коротка відстань між інфікованою вірусом SARS-Cov-2 людиною та не інфікованою особою, а шлях передачі збудника COVID-19 аерозольним шляхом можливий за рахунок його розмірів, коли виникає віддалена відстань від інфікованого SARS-Cov-2 та ще умовно здорової людини, не інфікованого на вірус SARS-Cov-2 [35, 63, 103]. Родина Коронавірусів можуть мати різноманітну кількість Господарів, як будь-які РНК-віруси – вони повинні перебувати у внутрішньоклітинному середовищі свого Хазяїна [91]. Відомо, що коронавірусна інфекція відома більш, ніж п'ять тисяч років тому, але значної шкоди представники даного виду не завдавали ніколи людині (саме у цей період відбувся поділ на представники роду Коронавірусів, а саме: alpha-CoV, beta-CoV, delta-CoV, gamma-CoV. Переносниками alpha-CoV і beta-CoV є кажани та гризуни, а delta-CoV і gamma-CoV найвірогідніше є птахи) [69].

Але зважаючи на той факт, що людство знайоме з родиною Коронавірусів не так давно, адже перші офіційні дані були зафіксовані лише у 30 роках минулого сторіччя, [229], які були описані ветеринарами, як інфекційна респіраторна інфекційна хвороба у курчат, наступними випадками інфікування коронавірусною інфекцією спостерігались у домашніх птахів [16, 311, 312], собак [223, 264], котів [274-279], свиней [35], гризунів [51], де спільними ознаками захворювання були запалення слизових, ентерити, гепатити, що складали летальність до 100% серед інфікованих [175].

Що стосується інфікування самої людини, то зафіксований перший випадок інфікування вірусом родини Коронавірусів людського організму був описаний вперше у 1965 році [115], згодом датований ще у 1975 році в медичних журналах та до 2002 року не було описаних випадків інфікування. Тому вчені не вбачали нагальних потреб у вивченні даного збудника, адже суттєвої загрози для людства він не створював. Повідомляється, що у 2002 році збудником вірусу SARS-CoV, який був на території Китаю інфіковалось біля восьми тисяч осіб, а померло серед них більше 750 людей [310]. Вперше точно зафіксовані випадки ураження людства коронавірусом групи вірусів MERS-CoV були датовані у 2003 році, коли у пацієнтів діагностували гострий респіраторний дистрес синдром, тоді було зафіксовано більше 8000 випадків захворювання, серед яких летальних – більше 700 [46, 47]. Згодом у 2012 році були зареєстровані випадки інфікування вірусом MERS-CoV, але саме в 2015 році відбулося найбільше поширення даного збудника на території Південної Кореї, де померло більше 30 осіб [21, 303], але лише у 2019 році 17 листопада розпочався справжній жах для людства – пандемія COVID-19, яка була викликана штамом вірусу SARS-CoV-2 [162, 163].

SARS-CoV-2 є сьомим відомим представником родини Коронавірусів, які можуть викликати захворювання людини [302]. Коронавіруси є одноланцюговими щипоподібними оболонковмісними РНК-вірусами діаметром близько 60-140 нм, які нагадують під електромікроскопічним дослідженням «корону», що і вплинуло на створення назви для даної родини

вірусів. Вірус SARS-Cov-2 за будовою подібний до збудника SARS-Cov, який в свою чергу викликав у пацієнтів гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС) при інфікуванні людей ним у 2003 році [136, 215]. Вірус SARS-CoV-2 доволі інтенсивно вивчається досі і станом на 2025 рік, відомо, що родина групи Коронавірусів (CoVs) є представниками царства Вірусів, які мають у своєму складі ланцюг РНК, візуально нагадує корону у знімках під електронним мікроскопом, а на «короні» містяться шипи, які утворені глікопротеїнами (рис. 1.1).

На сьогодні вже відомо, що коронавірусна інфекція є однією із основних причин розвитку респіраторних захворювань, окрім ураження дихальної системи, вона може уражати також органи шлунково-кишкового тракту, нервову систему, не лише у людини, а і у тварин. Період індустріалізації та розвиток різних сполучень між континентами дозволив вірусам видозмінюватися, утворювати нові штами, бути здатними до мутацій та видоутворення. Це явище притаманне не лише родині Коронавірусів, а іншим інфекційним збудникам, особливо вірусам. Більшість вірусів, які уражають людський організм походять від тварин, завдяки свої здатності до рекомбінації та реасортації, РНК-вмісні віруси адаптувалися та здатні проникати до різних Хазяїнів, такими представникам є вірус імунодефіциту людини, вірус грипу та вірус коронавірусу. Коронавірусна інфекція притаманна в першу чергу для кажанів [63, 107]. За даними науковців, які вивчають родину Коронавірусів відомі факти про існування даного вірусу, а саме одного із перших представників родини Коронавірусів Pangolin-CoV серед ящірок, що дозволяє стверджувати той факт, що природним резервуаром для даної інфекції є саме представники даного виду. Слід пам'ятати про те, що проміжним хазяїном коронавірусів є верблюд, кажани [307], тому немає чітких доказових даних, що пандемія COVID-19 має свій початок виключно через потрапляння SARS-CoV-2 до людини, через кажана *роду Rhinolophus affinis*, тому поки і досі це є ймовірною теорією, яка станом на травень 2025 року не має чіткого підтвердження, тим паче після спростування

ВООЗ щодо недостатньої кількості даних, аби достовірно стверджувати цей факт передачі збудника.

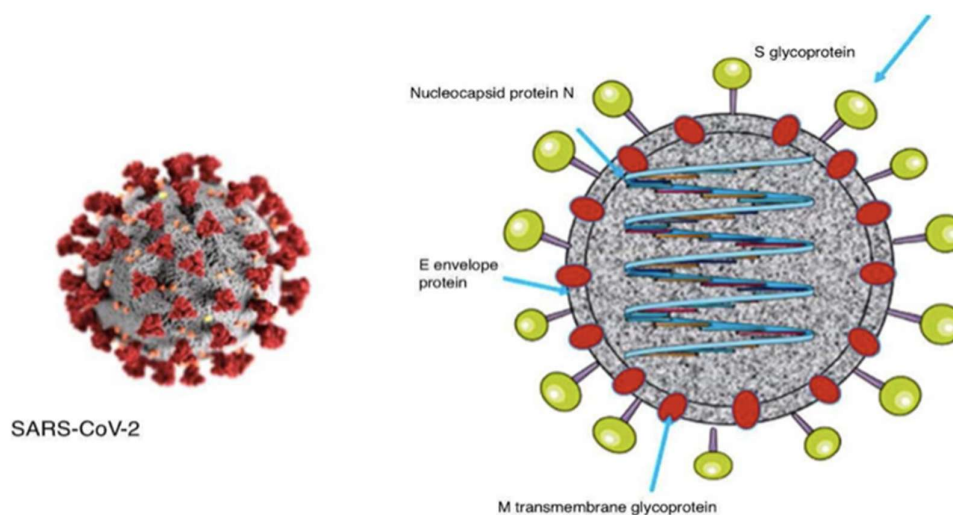


Рис. 1.1 Збудник SARS-CoV-2, ілюстрація для наочності.

Найпоширеніші представники роду Коронавірусів є SARS-CoV і MERS-CoV. Вірус SARS-CoV-2 є видозмінений представник beta-CoV, ці віруси здатні викликати тяжкі ускладнення у інфікованих людей за дослідженнями від 10 до 35% [46, 47]. Фактично смертність на сьогодні від даного збудника коливається близько 2,8%, що також є значним показником, але не 35%, що можна обґрунтувати наявністю Протоколу лікування хворих та забезпеченням їх кисневою терапією. Всі представники родини Коронавірусів вразливі під ультрафіолетовим випромінюванням та від дії високих температур, але за умови витриманої експозиції дії температури не менше, ніж 36 хвилин; також вірус SARS-CoV-2 інактивується під впливом етанолу, хлоровмісних сполук, оцтової кислоти, ліпідних розчинів, але не піддається впливу хлоргексидину, та здатний витримувати низькі температури [35]. Хоча за іншими даними вірус SARS-Cov-2 стійкий до дії низьких температур, але він не існує довше 5 хвилин при температурі близько 70 градусів за Цельсієм [161]. Вірус коронавірусної інфекції є стійким та розпадається його РНК не раніше, ніж через 3 години та не

пізніше 72 годин, найбільш довше зберігається його РНК на пластику та нержавіючих поверхнях [268]. Відомо, що вірус довго зберігається на металевих та пластикових поверхнях, однак за даними CDC підтверджено, що ризик інфікування через поверхню предметів навколишнього середовища є мінімальним [45]. Також можлива передача вірусу від матері до дитини під час народження або вагітності [43]. Збудник коронавірусної інфекції (COVID-19) SARS-CoV-2 викликає, як і його попередник SARS-CoV у інфікованих пацієнтів найчастіше ГРДС [294, 295], що є одним із найважчих ускладнень у лікуванні даних пацієнтів, але це дещо є “не класичний” ГРДС у зв’язку з отриманими даними, які публікуються через активне вивчення нового для нас вірусу SARS-CoV-2 [88]. За результатами сучасних досліджень, цей тип ГРДС має унікальні патофізіологічні риси, зокрема відносно збережений легеневий комплаєнс попри тяжку гіпоксемію, що вимагає перегляду традиційних підходів до респіраторної підтримки.

SARS-CoV-2 досить швидко мутує, нові штами утворюються відповідно до територій на яких розповсюджується той чи інший штам. Для прикладу у Великобританії більш розповсюдженим є варіант SARS-CoV-2 альфакоронавірус (GR/501Y.V1) або B.1.1.7, який згодом поширився до США, також у США поширеним є варіант гаммакоронавірусу (GR/501Y.V3) або B.1.1.28 [73], а варіант бетакоронавірусу або B.1.351 потрапив до США лише після того, коли вперше був зафіксований в Південній Африці [257]. Відомо, що ці всі штами розповсюджені уже майже на всій території нашої планети, але домінуючим штамом на сьогодні є варіант дельтакоронавірусу або ідентифікований, як B.1.617.2, який потрапив до США та інших континентів з Індії [245]. На сьогодні ВООЗ виділила одинадцять варіантів збудників коронавірусної інфекції: альфа, бета, гамма, дельта, епсілон, зета, ета, тета, йота, каппа, лямбда, відповідно до класифікації B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28, B.1.617.2, B.1.427(B.1.429), C.2, B.1.525, C.3, B.1.526, B.1.617.1, C.37.

1.3 Патофізіологія коронавірусної інфекції

Якщо на початку пандемії COVID-19 вважалося, що вірус SARS-CoV-2 вражає переважно людей похилого віку та тих, хто має супутню патологію, то з появою нових штамів даного збудника ми спостерігаємо, що середній вік пацієнтів складає вже біля 30 років [213]. Вірус передається від раніше інфікованої людини у якої ще не закінчився процес реплікації вірусу (негативний ПЛР-тест на коронавірусну інфекцію вказує на закінчення реплікації вірусу та її незаразність) під час кашлю, чхання, розмови, при контакті з обличчям інфікованими руками, які попередньо перебували в осередку коронавірусної інфекції, тобто це може бути будь-що, що призводить до розповсюдження вірусу SARS-CoV-2, який міститься на слизових оболонках. Після потрапляння збудника COVID-19 на слизові оболонки здорової людини відбувається руйнування (S)-білка, що містить вірус SARS-CoV-2 на своїй оболонці під дією протеаз (серинова протеаза типу 2 (TMPRSS2)) господаря та після зв'язування з рецепторами ACE2 можливе його проникнення у клітини неінфікованої людини [105]. Основною мішенню тропності COVID-19 є епітеліоцити легень [254], але збудник SARS-CoV-2 здатний уражати і інші органи, найчастіше з яких є нирки, серце, органи шлунково-кишкового тракту (роль шлункового кишкового тракту в патогенезі коронавірусної інфекції активно вивчається, але є дані, що свідчать про посилення загальної запальної імунної відповіді [250] та безпосередньо нервової системи [276-279]).

Ураження легень у пацієнтів з діагностованим COVID-19 обумовлене тим фактом, що відбувається порушення мукоциліарного кліренсу та захисних механізмів альвеолярного апарату, адже в експериментальних дослідженнях вірус SARS-CoV-2 не у всіх випадках уражав паренхіму легень [13]. Більшість реплікацій вірусу SARS-CoV-2 відбувається в епітеліальних клітинах легень (клітини альвеолярного епітелію типу I і II), проте вірус може проникати і розмножуватися в ендотеліальних клітинах легеневої паренхіми, що пов'язано з

апоптозом, некрозом, піроптозом клітин, що є джерелом ушкодження молекулярними паттернами (DAMP) [137-139].

На початку пандемії існувала гіпотеза, що пацієнтів з коронавірусною інфекцією необхідно лікувати препаратами ангіотензин перетворюючого ферменту, але було проведено достатньо досліджень, які не підтвердили дане твердження; масштабне дослідження було проведено у Данії, де в вибірку увійшло 4480 пацієнтів з COVID-19, які отримували, як додаткову терапію препарати інгібітори АПФ, в результаті чого було подані висновки, що дана терапія не впливала на смертність серед цих пацієнтів [78].

Після проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини людського організму відбувається його проникнення до цитоплазми з якої транслюються поліпротеїни та відбувається активна реплікація вірусу безпосередньо в організмі Хазяїна [137-139]. Далі вірус розповсюджується через кровотік по організму і уражає тропні до своїх рецепторів клітини органів [104].

Відповідно до ураження певного органу відмічається симптоматика при коронавірусній інфекції: лихоманка, кашель, задишка або утруднене дихання, втома, болі в м'язах або ломота в тілі, головний біль, нова втрата смаку або запаху, біль у горлі, закладеність або нежить, нудота або блювота, діарея. Зазвичай симптоми з'являються з 2 по 14 день інфікування вірусом SARS-Cov-2 [87].

Імунна система людини швидко реагує на потрапляння вірусу SARS-Cov-2 в організмі за допомогою PAMP-системи (pathogen-associated molecular patterns), де беруть участь TLR2, TLR3, TLR4, після чого відбувається продукція прозапальних цитокінів макрофагами та епітеліальними клітинами про-IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-21, CCL2, фактор некрозу пухлини- α (TNF α), інтерферон- γ (IFN γ) та IL-17. В той час IL-37 та IL-38 пригнічують дану реакцію, як наслідок ми можемо спостерігати високий рівень нейтрофілів в крові, що є предиктором несприятливого та важкого прогнозу, адже надмірне вивільнення цитокінів та неконтрольоване їх збільшення, що несе загрозовий стан в Україні

та деяких іноземних публікаціях дане явище називають “цитокиновим штормом” [56, 148, 149, 242, 244, 311, 312]. Отже, «цитокиновий шторм» – це є надмірним вивільнення інтерферонів, інтерлейкінів, факторів некрозу пухлин, хемокінів та кількох інших медіаторів запалення у відповідь на запальний процес в організмі людини [242].

Рання діагностика "цитокинового шторму" має особливе важливе значення у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19. Насьогодні загальноприйнято, що для діагностики "цитокинового шторму" належать п'ять обов'язкових критеріїв і набори специфічних параметрів. До обов'язкових критеріїв для діагностики «цитокинового шторму» належали: симптоми притаманні для перебігу COVID-19, діагностований COVID-19 у пацієнта, рентгенологічні зміни легень по типу "матового скла" за даними МСКТ або рентгену грудної клітки, підвищення рівня інтерлейкіну-6 більше у 5 разів від референтних значень, феритин >250 нг/мл, С-реактивний білок >4,6 мг/дл, а також за вибором три кластери параметрів гіпальбумінемія + лімфопенія, збільшення АСТ, АЛТ, ЛДГ та тропоніну I [41].

Було описано, що нейтрофіли та моноцити підвищені у пацієнтів в діагностованих випадках «цитокинового шторму». З іншого боку, спостерігається лімфопенія, яка може знижуватися майже до середини нижньої референтної межі норми, що свідчить про те, що адаптивний імунітет за цих обставин функціонально виснажений [41]. Високі показники АЛТ і АСТ можуть вказувати на пошкодження клітин печінки, зазвичай, вони підвищені майже вдвічі у пацієнтів з діагностованим COVID-19 вище норми від референтних значень; у п'ять – шість разів спостерігається вищий рівень D-димеру, який вказує на пошкодження ендотелію судин та високий ризик тромбозу. Підвищення лактатдегідрогенази є ознакою загибелі клітин, тоді як помірно підвищений рівень тропоніну вказує на пошкодження кардіоміоцитів [41].

Продуктовані цитокіни при COVID-19 створюють як противірусну, так і прозапальну дію, а також безпосередньо беруть участь в таких процесах як

загибель епітеліальних клітин та сприяють виникненню *імунологічного тромбозу* [157]. За даними досліджень встановлено, що існує зворотна кореляція між IL-6, IL-8, TNF α та виживаністю пацієнтів з критичним перебігом коронавірусного захворювання [64], це явище особливо охарактеризовує потенційну роль гіперзапальної відповіді у патогенезі COVID-19. Зазвичай у пацієнтів з COVID-19, що мають сприятливий прогноз захворювання і у них спостерігається процес одужання – рівень IFN α/β та IFN γ знижується, але у пацієнтів, що мають тяжкий/критичний рівень перебігу коронавірусної інфекції рівні даних інтерферонів є доволі високими, що свідчить про подвійну роль даних маркерів: ранній захист так і про посилення тяжкості перебігу захворювання [81].

Продукція цитокінів у пацієнтів з COVID-19 відбувається безпосередньо прямим розпізнаванням з активацією Toll-подібних рецепторів та за рахунок вивільнення з пошкоджених напередодні клітин пацієнта з COVID-19 (DAMPs) за рахунок вивільнення нейтрофіли у великій кількості білку S100A8/A9, що може сприяти пошкодженню клітин [241].

Вплив на запальну відповідь у пацієнтів з COVID-19 додатково відіграють роль тканинні базофіли, вивільнення брадикініну, що сприяє утворенню ангіоневротичного набряку капілярів легень, що пояснює той факт, який ми спостерігаємо у пацієнтів з COVID-19, де відбувається масивне розширення альвеолярних капілярів, тому на МСКТ-дослідженні ми візуалізуємо “матове скло”, а на ПЕТ-КТ описують розширення капілярів альвеол, відсутність набряку інтерстицію та заповнення легень рідиною, що складається (відповідно за описаними даними розтину), зазвичай, з гіалуронової кислоти, прозапальних ферментів та фібрину [94, 127, 170, 171, 185]. У інфікованих пацієнтів COVID-19 відбувається дифузне ураження альвеол. Це гострий стан, який виникає, внаслідок пошкодження тканин паренхіми легень, де умовно мертві клітини та білок, що скупчується навколо альвеол викликають порушення газообміну [40]. Небезпечним є той факт, що уражені вірусом SARS-CoV-2 легені при

тяжкому перебігу коронавірусного захворювання самотійно не здатні до регенерації власного альвеолярного епітелію [159]. У пацієнтів з критичним перебігом COVID-19, інфекція SARS-CoV-2 викликає біохімічні реакції на інтерферон типу I та III, а також відбувається виснаження альвеолярних макрофагів, які підтримують гомеостаз. Це призводить до безперешкодної реплікації вірусу, загибелі клітин і накопиченню продуктів некрозу клітин, де відбувається надмірне запалення та імунопатологія, викликані як PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns) так і DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns) системами. Саме тут розпочинається «замкнуте коло» та доволі часто це є точкою кінцевого відліку за рахунок порушення центральної імунної відповіді з поєднаними уже патологічними станами у пацієнтів з COVID-19. Внаслідок цього відбувається, так би мовити, «виснаження» імунітету, що призводить до порушення противірусної активності лімфоцитів, яке згодом призводить до необоротних порушень, таких як набряк легень, фіброзу та безпосереднього тромбозу [159]. Некроз епітеліальних клітин відбувається за рахунок активації нейтрофілів, вони мають незрілий фенотип, як наслідок ми можемо спостерігати незрілий мієлопоез [201].

Основним маркером ураження легень при коронавірусній інфекції є клінічно видима гіпоксемія, яка внаслідок розвитку гострого респіраторного дистрес синдрому є гострою дихальною недостатністю, також цьому процесу сприяє мікротромбоз капілярів легень та фіброз. У пацієнтів з COVID-19 в легенях спостерігаються альвеолярні макрофаги, моноцити та макрофаги, що походять з моноцитів, і саме дані макрофаги мають ключову роль в перебігу коронавірусного захворювання [201]. На сьогодні є відомим той факт, що альвеолярні макрофаги зменшуються у просвіті альвеол під дією біохімічних речовин бронхо-легеневого лаважу, тим самим створюючи порушення функції підтримання гомеостазу у дихальній системі, але натомість відмічається підвищення рівня макрофагів, перехідних моноцитарних, де їх кількість збільшується у пацієнтів відповідно та корелює зі ступенем тяжкості клінічного

перебігу захворювання COVID-19, що в свою чергу зменшує кількість захисних макрофагів (протизапальних, профагоцитарних, антигенпрезентуючих) [140, 281]. Основними предикторами експресії макрофагів у бронхо-легеневій рідині є підгрупа макрофагів Macro_c2-CCL3L1 (CCL8, CXCL10/11 та IL-6), підгрупа моноцитів Mono_c1-CD14-CCL3 (IL-1 β , CCL20, CXCL2, CCL3, CCL4 і TNF α) [199].

Активация макрофагів, окрім безпосередньої прямої своєї функції ускладнює перебіг коронавірусного захворювання за рахунок поглинання еритроцитів з легневих капілярів, через активацію гемафагоцитозу. Додатковими маркерами тяжкості запалення є феритин та С-реактивний протеїн, підвищення яких вказує на тяжкість перебігу коронавірусної захворювання, а критичні значення яких є предикторами летального витоку захворювання [75, 128]

У пацієнтів з коронавірусною інфекцією відмічається лабораторно підтверджена лімфопенія, що є предиктором тяжкого перебігу коронавірусного захворювання [49, 87.. Лімфопенія виникає внаслідок надмірного вивільнення цитокінів та додаткового вивільнення лімфоцитів саме у легеневі альвеоли, де під час патологоанатомічного дослідження виявляються лімфоїдні інфільтрати в паренхімі легень. Також, не можна виключити тропність збудника COVID-19 до популяції Т-лімфоцитів, що має цитотоксичний вплив саме на ці клітини [49, 87, 160, 177, 237, 255, 273]. Тяжкий перебіг коронавірусної інфекції у пацієнтів з COVID-19 обумовлений гіперкоагуляцією. Існують гіпотези, що тропність SARS-Cov-2 до ендотеліоцитів викликає запалення цих клітин [15, 270], але є і інші дані, котрі заперечують дану теорію, стверджуючи, що не відбувається запалення ендотеліоцитів та їх прямого впливу на гіперкоагуляцію при COVID-19 [42, 228]. Відомо, що роль у виснаженні лімфоцитів також займають IL-6, IL-1 β , IL-10 і CXCL10, які сприяють виснаженню CD8⁺ Т-клітин, але дане питання ще підлягає ретельному вивченню, хоча відомо, що NK-клітини, які пов'язані з IL-15 корелюють з

тяжкістю захворювання, а саме НК-клітини пацієнтів із критичним перебігом коронавірусного захворювання мають знижену антифібротичну активність, що дає нам нове розуміння розвитку фіброзу легень у пацієнтів з коронавірусним захворюванням [126].

У пацієнтів з COVID-19 відмічається еозинопенія та базопенія [212], але при критичному перебігу коронавірусної інфекції відмічається еозинофілія, еозинопенія є компенсаторним механізмом зменшення перебігу гіперзапалення [122]. Гіперкоагуляція у пацієнтів з COVID-19 є одною із найчастіших причин погіршення стану даних пацієнтів, де інколи ці ускладнення призводять до блискавичного летального наслідку. Коронавірусна інфекція (COVID-19) протікає з порушенням гемостазу, що характеризується гіперкоагуляцією та посиленням утворенням тромбів [249].

Проведені дослідження свідчать про те, що майже всі госпіталізовані пацієнти з підтвердженим ПЛР – тестом на коронавірусну інфекцію мали ускладнення у вигляді гіперкоагуляції у вигляді: підвищення рівня D-димеру у 100% пацієнтів, що брали участь у дослідженні, фібриногену у 74% досліджуваних пацієнтів та фактору VIII у 100% досліджуваних; тромботичні ускладнення у вигляді клінічних проявів спостерігались у 2,6% госпіталізованих пацієнтів з легким та середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання та 35,3% у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної інфекції [182].

Shibeeb S. з командою науковців проаналізували дані 2928 з COVID-19 пацієнтів серед яких у 56,3% було діагностовано тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, у 34% – тромботичні ускладнення, які не призвели до летального випадку, а у 12,6% – тромбоемболію легеневої артерії з летальним випадком. Було виявлено кореляцію, що померлі пацієнти мали підвищення рівнів D-димеру, тропоніну та інтерлейкіну-6 (IL-6) [236]. За цими даними, іншими узгодженими публікаціями та на власному клінічному досвіді працюючи з пацієнтами з COVID-19 можна висунути гіпотезу, що тромботичні

ускладнення у пацієнтів з COVID-19 мають одне із ключових місць в структурі ускладнення та смертності [10, 11, 15, 150, 236, 249].

Достовірної відповіді на запитання, чому у пацієнтів з коронавірусною інфекцією виникає тромбоз ще досі немає, але є декілька гіпотез: посилення активації тромбоцитів та порушення коагуляційного гомеостазу за рахунок запалення ендотеліоцитів судин та вивільнення тканинного фактору [15]; підвищення рівня інгібітору активатора плазміногену 1, як наслідок відбувається зниження руйнування фібрину [93]; участь системи комплементу за рахунок активації лектинових шляхів, що в свою чергу вивільняють тканинний фактор [150]; IL-6, як додатковий компонент участі стимуляції тромбу у поєднанні з плазміногеном I [77]; IL-6 і фібриноген корелюють один з одним у пацієнтів з COVID-19, що підтверджує ідею запального тромбозу [190]. Як наслідок, у пацієнтів з COVID-19 виникає ендотеліальна дисфункція (зниження дилатації судин (активація циклооксигеназо-індукованих тромбоксанів A₂ і B₂ з протаноїдними рецепторами тромбоксану), що призводить, до прозапального, прокоагулянтного, проліферативного стану), що пояснює механізм надмірного тромбоутворення та більш тяжкого перебігу коронавірусного захворювання у пацієнтів з наявними супутніми захворюваннями такими , як цукровий діабет та ожиріння (вивільнення IL-6, PAI-1 і TF) [146].

Підвищення рівню D-димеру у пацієнтів з COVID-19 асоціюється з ризиком смерті, на сьогодні, переглянувши результати досліджень, зупинилися на тому, що підвищення показнику D-димеру у пацієнтів з коронавірусною інфекцією є маркером несприятливого завершення захворювання та ризиком виникнення ТЕЛА, що є доказовим предиктором летального результату [184].

Участь тромбоцитів в тромботичних ускладненнях при коронавірусній інфекції пояснюється в змодельованому дослідженні з вираженою гіперактивністю тромбоцитів та зменшення їх кількості за рахунок зв'язування з рецепторами ACE2 тромбоцитів і стимулює запалення [306, 307]. Додатковий механізм тромбозу може бути викланим надмірним утворенням феритину

в організмі людини, що пояснюється надмірною кількістю вивільнення активних форм вільного кисню і тим самим внаслідок пошкодження мітохондрій сприяє утворенню запалення [146].

Також повідомляється про участь нейтрофілів в утворенні тромбозу, за рахунок утворення TF, який продукується нейтрофілами та бере активну участь у тромбоутворенні за рахунок утворення оклюзій у судинах та мікроциркуляторному руслі легень, нирок, органів шлунково-кишкового тракту, що пояснює утворення мікротромбозів даних органів на патологаанатомічних розтинах [111]. Утворення комплексу нейтрофілів з фактором XII прекалікρείном плазми сприяє утворенню тромбозів за рахунок активації внутрішнього шляху згортання через синтез тромбіну, посилене утворення фібрину, як наслідок активація фібринолізу та продукція D-димеру, паралельно відбувається активація брадикініну та розширення судин, що збільшує їх проникність [158] (рис. 1.2).

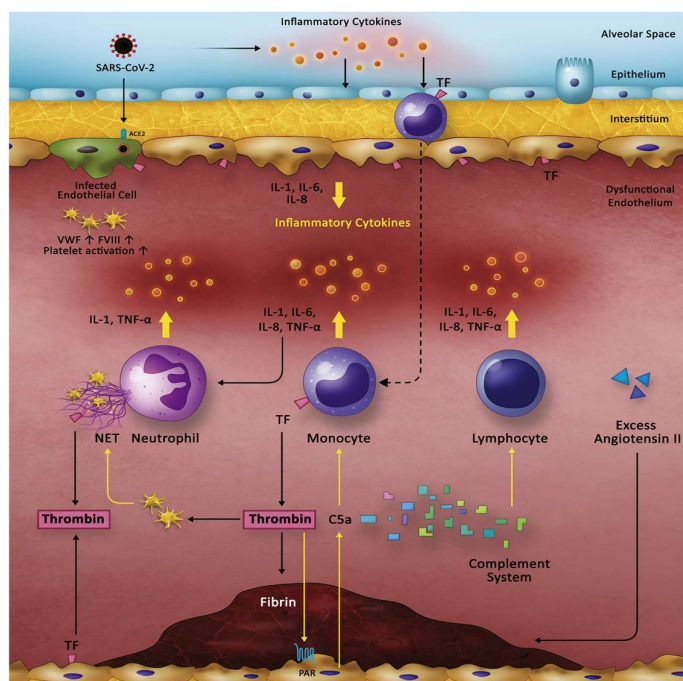


Рис. 1.2 Патофізіологія гіперкоагуляційного стану при COVID-19

Сучасне розуміння патофізіології коагулопатії, спричиненої у пацієнтів з COVID-19, зосереджується навколо двонаправленої перехресної взаємодії між запаленням (жовті стрілки) та тромбозом (чорні стрілки).

COVID-19 призводить до запальної реакції, яка виникає в альвеолах. Вивільнення запальних цитокінів призводить до активації епітеліальних клітин, моноцитів і макрофагів. Пряме інфікування ендотеліальних клітин через рецептор ACE2 також призводить до активації та дисфункції ендотелію, експресії TF та активації тромбоцитів та підвищення рівнів VWF та FVIII, що сприяє утворенню тромбіну та утворенню фібринового згустку. Тромбін, у свою чергу, викликає запалення через свій вплив на тромбоцити, які сприяють утворенню NET в нейтрофілах. Він також активує ендотелій через рецептор PAR, що призводить до вивільнення C5A, який додатково активує моноцитарну відповідь. Наразі ці механізми є гіпотетичними, заснованими на наявних висновках щодо COVID-19 та попередньому розумінні перехресних зв'язків між запаленням та тромбозом [14].

У пацієнтів з коронавірусною інфекцією переважає венозний тромбоз, артеріальний тромбоз описується рідко і за даними досліджень є не значним, порівняно з венозним та коливається в межах від 0-16,7% за даними різних досліджень, де з них інфаркти міокарду діагностовано у 1,1 % пацієнтів, гостре порушення мозкового кровообігу за дослідженнями 2,5%-3,7% пацієнтів [14].

При патологоанатомічних дослідженнях легень виявляються мікрозгустки тромбів у запалених уражених альвеол, утворені мікрозгустки потрапляють у загальний кровотік і утворюють тромбози у інших органах, навіть описано причину виникнення поліорганної недостатності при масивному процесі тромбозу, що припускає факт наявності первинного вогнища тромбоутворення у легенях інфікованої людини вірусом SARs-CoV-2, після чого уражається ендотелій інших судин організму, що призводить до гіперкоагуляції [14, 49].

“Згадуючи початок пандемії COVID-19 в Україні, то довготривалий час патоанатомічні розтини не проводились, що не дозволяло адекватно та чітко розуміти картину перебігу коронавірусного захворювання, тому були дискусії серед медичної спільноти щодо найчастішої причини смерті, де обговорювалось, зазвичай дві причини: фіброз легень та тромбоз”.

У пацієнтів, які померли від важкої інфекції SARS CoV-2, також виявили наявність ушкодження стінки альвеол і дифузного ураження альвеол, що відповідає ГРДС [151]. Однак, порівняно з класичним ГРДС, дані також вказують на виражений тромбоз у легеневих капілярах, що ймовірно передбачає більшу патогенну роль тромботичної та мікроангіопатичної васкулопатії при COVID-19 [151]. Сукупні дослідження показують, що тромбоемболія частіше виникає у хворих з COVID-19 та пов'язана з вищою смертністю [50, 152].

1.4 Діагностика та лікування тяжкого та вкрай тяжкого (критичного) перебігу COVID-19

Найчастіше початковими проявами та симптомами коронавірусної хвороби є кашель, підвищення температури, слабкість, головний біль, болі в м'язах і можливий розвиток кишкових розладів [168, 169]. Тяжкий перебіг захворювання зазвичай розвивається приблизно через тиждень після появи перших симптомів. Задишка є ключовим симптомом тяжкої форми хвороби і часто супроводжується зниженням рівня парціального напруження кисню в артеріальній крові [67, 97]. У значної кількості пацієнтів прогресує дихальна недостатність, і невдовзі після появи задишки та гіпоксемії ці пацієнти відповідають критеріям гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), для якого характерні раптове виникнення двосторонніх інфільтратів легень на рентгенологічних дослідженнях, виражена гіпоксемія та набряк легень, які не спричинені серцевою недостатністю або надлишком рідини за рахунок підвищення гідростатичного тиску [203, 204, 265].

Тяжка форма перебігу COVID-19 може спричинити гостру серцево-судинну недостатність, гостру ниркову недостатність, гостру печінкову недостатність, а також серцеві аритмії, рабдоміоліз, порушення згортання крові та септичного шоку [233, 299]. Ці ускладнення можуть бути пов'язані з клінічними та лабораторними ознаками запального процесу, такими як висока

температура, зниження кількості тромбоцитів, підвищення рівня феритину, С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 [299, 300].

Тяжкий перебіг COVID-19 у дорослих діагностують за наявності задишки (частота дихання 30 і більше за хвилину), насичення киснем крові 93% та менше, співвідношення P_{aO_2}/F_{iO_2} менше 300 мм рт. ст. або ураження понад 50% легеневої тканини [107]. У великій групі пацієнтів із симптомами COVID-19, описаних на початку пандемії, 81% мали легкий перебіг, 14% – тяжкий, а 5% – критичний перебіг із розвитком поліорганної недостатності, при вкрай тяжкому перебігу захворювання – летальність у пацієнтів з COVID-19 досягала 49% в межах стаціонарного лікування [107].

Пацієнти будь-якого віку можуть мати тяжкий перебіг COVID-19. Однак вік є одним із домінуючих факторів ризику смерті або критичного стану, і зростає з кожним додатковим десятиліттям [295]. Люди з хронічними захворюваннями, такими як серцево-судинні хвороби, цукровий діабет, імуносупресія та ожиріння, мають більшу ймовірність важкого перебігу COVID-19. Важкі форми хвороби частіше спостерігаються у чоловіків, ніж у жінок [45].

Однією з характерних особливостей пандемії COVID-19 є раптове збільшення кількості пацієнтів у критичному стані на невеликій географічній території протяжності [285]. Це може призвести до перевантаження місцевих ресурсів системи охорони здоров'я, спричиняючи нестачу кваліфікованого персоналу, апаратів штучної вентиляції легень, засобів для проведення замісної ниркової терапії та недостатньої кількості ліжок у відділеннях інтенсивної терапії, а також обмеження потужностей щодо надання кисневої терапії, яка стала основною у пацієнтів з COVID-19 [189]. За даними аналізу, проведеного ВООЗ, на жовтень 2020 року 60% потужностей по доставці кисню пацієнтам забезпечувались кисневими концентраторами. При уьому, варто зазначити, що кисневі концентратори забезпечують подачу кисню лише на 80-92% в залежності від необхідної швидкості потоку [290]. Від початку пандемії

можливості терапії важких форм COVID-19 значно покращилися завдяки застосуванню противірусних препаратів, наявності моноклональних антитіл, імунотерапії та вакцинації. Хоча ці досягнення знизили смертність від COVID-19, у частини пацієнтів з COVID-19 захворювання все ще прогресує до тяжкого стану, що вимагає подальшого обґрунтування інтенсивного лікування у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом [164, 165].

1.4.1 Високопоточкова киснева терапія/назальна канюляція

Згідно з даними деяких дослідників, при гострій дихальній недостатності використання респіраторної підтримки з залученням високого потоку кисню через назальні канюлі (далі - ВПКТ) зменшує ймовірність інтубації пацієнтів та переведення їх на інвазивну ШВЛ на 15% порівняно зі стандартною кисневою терапією з залученням НІВ та кисневих масок [19, 209, 210]. Ефективність ВПКТ у хворих на COVID-19 досліджувалася в кількох клінічних випадках [39, 65, 274-279, 296]. Зокрема, Demoule та співавтори зазначили, що ВПКТ знижувала частоту інтубації трахеї порівняно зі звичайною кисневою терапією (55% проти 72%; $p < 0,0001$) [65]. Інші дослідження також підтверджують позитивний ефект ВПКТ [39]. Додатковою перевагою цього методу є краща адаптація пацієнтів до нього в пронопозиції, що демонструє клінічно більш позитивні результати лікування. У хворих на COVID-19 положення лежачи на животі знижує ризик інтубації трахеї [132, 133], що відповідає підходам до лікування ГРДС, не пов'язаного з COVID-19 [30, 153]. Також, в дослідженні було показано, що використання ВПКТ не підвищує розповсюдження вірусу в приміщенні та не підвищує ризик інфікування персоналу. Таким чином ВПКТ може безпечно та ефективно застосовуватись у пацієнтів з COVID-19 [135].

Проте, є занепокоєння, що ВПКТ може відтерміновувати інтубацію трахеї та переведення пацієнтів на ШВЛ, коли є вже покази до даної маніпуляції, тим самим погіршуючи прогноз лікування пацієнтів з COVID-19. Встановлено, що рання, вчасна інтубація трахеї (протягом 48 годин від початку ВПКТ) асоціювалася з нижчою смертністю у відділенні інтенсивної терапії порівняно з

пізньою інтубацією, коли пацієнти мали кисневу сатурацію менше 85% [117, 208].

В сучасних умовах для лікарів доволі зручним є використання індексу ROX (SpO_2/FiO_2 /частота дихання) для вчасного прогнозування неефективної ВПКТ або інших методів кисневої терапії. Цей індекс є валідованим інструментом для оцінки ефективності ВПКТ та особливо корисний в умовах обмежених ресурсів, оскільки для його розрахунку потрібні лише показники насичення киснем (SpO_2), фракції вдихуваного кисню (FiO_2) та частоти дихання, без рутинної необхідності визначення газів крові. Його простота та доступність збільшують його цінність та визначають ключовим інструментом у клінічній практиці, особливо в умовах, де проведення складних лабораторних досліджень неможливе, особливо в країнах низького економічного розвитку [208].

1.4.2 Неінвазивна штучна вентиляція легень (НІВ)

НІВ є ще однією альтернативою інтубації трахеї у пацієнтів з COVID-19 за умов гіпоксії та при відсутності протипоказів [298]. НІВ – це метод підтримки ефективного дихання у пацієнта, який застосовується без інвазивного втручання. НІВ використовується для забезпечення адекватного газообміну (оксигенації та видалення вуглекислого газу) у пацієнтів із дихальною недостатністю. НІВ зазвичай здійснюється через спеціальні лицеві маски, які щільно прилягають до обличчя, або, як варіант – можливо і використовувати шолом, який підключений до апарату штучної вентиляції легень [176]. НІВ працює шляхом подачі позитивного тиску в дихальні шляхи, що допомагає «відкривати» альвеоли та покращувати вентиляцію. В апаратах для НІВ існують два основні режими: CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – постійний позитивний тиск у дихальних шляхах, який підтримує альвеоли умовно відкритими впродовж усього дихального циклу (використовується переважно при обструктивному апное сну або набряку легень) та BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) – двофазний позитивний тиск, який забезпечує вищий тиск під час вдиху (IPAP) і

нижчий під час видиху (EPAP) [298]. В апаратах ШВЛ, які переважно використовуються у відділеннях інтенсивної терапії та невідкладних допомоги відповідним режимом буде підтримка дихання за тиском (PS) або контроль за тиском (PC), де є можливість встановлювати позитивний тиск в кінці видиху (ПТКВ), тиск над ним, FiO₂ та додаткові параметри, що сприяють синхронізації та адаптації пацієнтів до апарата ШВЛ [72].

Однак ефективність НІВ при діагностованому ГРДС у пацієнтів з COVID-19 є суперечливою, через високу смертність та високі показники необхідності в таких пацієнтів в інтубації трахеї [31]. Але, в даному випадку мова йде не про неефективність НІВ, а саме про неможливість рутинно вимірювати транспульмонарний тиск, як наслідок це унеможлиблює виміряти достовірний дихальний об'єм (золотий метод контролю даних параметрів є трансезофагеальний датчик, що наявний поодиноким випадкам в країнах високого економічного розвитку) [301]. Дослідження показали, що НІВ може стабілізувати стан пацієнтів з помірною гіпоксією, та дозволяє відтермінувати або уникнути інтубації трахеї [23, 68]. Наприклад, НІВ може бути корисною на ранніх етапах захворювання COVID-19, коли гіпоксія ще не досягла критичного рівня та не призводить до неповоротних наслідків. Але при тяжкому перебігу COVID-19, особливо з початком розвитку ГРДС НІВ часто виявляється недостатньо ефективною методикою, через швидке прогресування дихальної недостатності. Високий ризик невдачі адекватної проведення НІВ призводить до необхідності в інтубації трахеї, а затримка цього процесу може погіршити прогноз лікування [31].

Керівні настанови не рекомендують використовувати НІВ при тяжкому ГРДС [209, 210]. У випадках з COVID-19 результати відрізнялися в залежності від дослідження [23, 38, 68, 173]. Більш того описано, що у пацієнтів з ослабленим імунітетом НІВ корелювала збільшеним високим ризиком летальності та необхідності в інтубації трахеї, ніж з використанням ВПКТ [79]. Немає

переконливих доказів щодо використання НІВ при лікуванні COVID-19 та її беззаперечної успішності [164, 165].

Однією з ключових відмінностей COVID-19-асоційованого гострого респіраторного дистрес-синдрому є наявність вираженого і часто дисрегульованого респіраторного драйву. Цей феномен визначається як сукупність нейрогенних, хеморецепторних та поведінкових імпульсів, що активують дихальні м'язи у відповідь на гіпоксемію або інші фізіологічні стимули. У пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 респіраторний драйв часто є надмірним навіть при незначному рівні гіпоксемії, що, ймовірно, пов'язано не лише з дефіцитом кисню, але й з прямим впливом вірусу SARS-CoV-2 на центральну нервову систему та периферичні хеморецептори [17]. У клінічній практиці такий гіперактивний респіраторний драйв може призводити до надмірних спонтанних дихальних зусиль, особливо у пацієнтів, які перебувають на неінвазивній вентиляції легень або високопотоківій кисневій терапії. Це, своєю чергою, може спричиняти самоіндуковане пошкодження легень (SILI – self-inflicted lung injury) – стан, за якого сам пацієнт генерує внутрішньогрудні негативні тиски настільки високої амплітуди, що спричиняє структурне пошкодження легеневої тканини, подібне до баротравми при проведенні ШВЛ [18]. Патогенетично, SILI виникає через надмірне коливання транспульмонального тиску під час вдиху, що підвищує стрес і страйн (stress & strain) легеневої тканини, особливо в умовах неоднорідного ураження легень при COVID-19. Надмірна вентиляція добре аерованих ділянок легень (так званий "baby lung") може провокувати альвеолярний розрив, набряк легень, мікротромбоз та подальше загострення дихальної недостатності [18]. У зв'язку з цим, моніторинг респіраторного драйву та дихальних зусиль у пацієнтів із COVID-19-асоційованим ГРДС є надзвичайно важливим. Серед клінічно доступних методів оцінки – вимірювання центрального зусилля дихання ($P_{0.1}$), оцінка форми хвиль потоку та тиску на ШВЛ, а також використання

езофагеального манометричного зонду для оцінки транспульмонального тиску у спеціалізованих відділеннях [19].

З огляду на високий ризик SILI у таких пацієнтів, затримка з інвазивною вентиляцією легень у спробі тривалого застосування НІВ може бути небезпечною. Відповідно, клінічні протоколи повинні передбачати чіткі критерії для ескалації респіраторної підтримки на основі оцінки дихальних зусиль і ознак динамічного погіршення оксигенації або вентиляції [37, 155, 258].

1.4.3 Інвазивна штучна вентиляція легень

Для хворих із значною дихальною недостатністю при коронавірусній інфекції інвазивна штучна вентиляція легень (ІШВЛ) часто стає неминучою. На початку пандемії повідомлялося, що летальність серед пацієнтів із COVID-19, які перебували на інвазивній ШВЛ, сягала 88%-100% [203, 204]. Цей показник, однак, не враховував тих, хто залишався під наглядом у відділеннях інтенсивної терапії. З удосконаленням методів респіраторної підтримки смертність коливалася в межах 26–39% [25, 58, 76, 97, 230]. Такі результати подібні до даних щодо ГРДС, не пов'язаного з COVID-19 [21], і лише демонструють дещо гірші показники попередніх респіраторних пандемій [71].

Питання оптимального часу для інтубації залишається дискусійним. Деякі дослідження виступають за «ранню» інтубацію [109, 205], тоді як інші не виявили залежності між моментом інтубації та рівнем смертності [103, 178]. Водночас в пізніші етапи досліджень частота ранньої інтубації зменшилася, де перевага надавалась для переведення пацієнта з COVID-19 на ШВЛ відповідно тоді, коли на це були покази [205].

COVID-19 асоціюється з унікальними патофізіологічними фенотипами ГРДС, що впливає на стратегію вентиляції. На початку захворювання у пацієнтів частіше зустрічався L-фенотип (Low elastance) – даний фенотип характеризується високою піддатливістю легень, нормальним комплайнсом; розвиток гіпоксемії переважно асоціюється з порушенням вентиляційно-

перфузійного співвідношення та тромбозами капілярів в легенях, що перешкоджає газообміну. Пацієнти з Н-фенотипом (High elastance) мають умовно «жорсткі легені», знижений комплайнс легень, класичні ознаки ГРДС із дифузним ураженням альвеол, набряком, руйнуванням сурфактанту, що потребує позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ) для утримання альвеол у відкритому стані. Пацієнти можуть переходити від L до Н-фенотипу в процесі прогресування хвороби, що вимагає адаптації респіраторної підтримки [58, 76, 230]. ІШВЛ при COVID-19 є життєво необхідною для пацієнтів із тяжкою дихальною недостатністю, але успіх її та виживаність пацієнтів з COVID-19 залежить від раннього розпізнавання, правильного налаштування респіатора та супутньої терапії [203, 204]. Прогрес у лікуванні пацієнтів з COVID-19 знизив летальність порівняно з початком пандемії, але оптимальний час і стратегія інтубації все ще потребують подальших досліджень. Стратегія інвазивної респіраторної підтримки у пацієнтів з COVID-19 не відрізняється від загального підходу до вентиляції пацієнтів з ГРДС середнього ступеня та тяжкого ГРДС. Застосовується легеневопротективна вентиляція з дихальними об'ємами 4-8 мл/кг ІМТ, що залежить від можливості дотримання рушійного тиску (driving pressure) нижче 15 см вод.ст. При цьому тиск плато не повинен перевищувати 30 см вод.ст. Якщо за умов легеневопротективної вентиляції не вдається забезпечити достатню оксигенацію та виведення CO₂, рекомендовано застосування методик екстракорпоральної підтримки життєдіяльності (ЕКМО) [112].

1.4.4 Медикаментозне лікування

Існує три основні варіанти лікування пацієнтів з тяжкою формою COVID-19: протівірусні препарати, кортикостероїди за показами та антикоагулянтна терапія [164, 165].

Протівірусні препарати:

1) *Ремдесивір*. Ремдесивір – це противірусний засіб, який блокує РНК-залежну РНК-полімеразу SARS-CoV-2, перешкоджаючи розмноженню вірусу [70, 125]. Ефективність ремдесивіру при тяжкому перебігу COVID-19 досліджувалася в чотирьох рандомізованих контрольованих випробуваннях [18, 29, 274-279], результати яких виявилися неоднозначними. У дослідженні Wang et al., що охопило 237 пацієнтів, не вдалося отримати переконливих висновків через обмежену вибірку, зумовлену жорсткими карантинними заходами в Китаї [274-279]. Проте в підгрупі, де терапію розпочинали протягом 10 днів від появи симптомів, відзначалося прискорене клінічне покращення. Натомість випробування DisCoVeRy [18] та SOLIDARITY [284] *показали відсутність значного ефекту ремдесивіру в тяжких випадках*.

З іншого боку, дослідження АСТТ-1 [29], у якому 85% учасників мали тяжкий перебіг хвороби, продемонструвало позитивні результати. Основним показником був час до одужання: у групі ремдесивіру середня тривалість становила 10 днів проти 15 днів у групі плацебо. Крім того, у випробуванні SIMPLE-2 пацієнти з помірною тяжкістю COVID-19, які отримували ремдесивір, мали кращий клінічний стан на 11-й день порівняно з контрольною групою [247].

Отже, ремдесивір може бути ефективним для запобігання прогресуванню хвороби у пацієнтів із COVID-19, які потребують кисневої підтримки, за умов раннього початку терапії. Національний інститут охорони здоров'я рекомендує застосовувати ремдесивір для госпіталізованих пацієнтів, які потребують кисню, але не радить його використовувати для хворих на штучній вентиляції легень [169].

2) *Кортикостероїди*. Вважається, що кортикостероїди здатні регулювати надмірну імунну реакцію при COVID-19 [240]. Вони широко застосовувалися для лікування цього захворювання, хоча їхня роль залишається предметом дискусій [220, 234, 235]. У рамках дослідження RECOVERY [194, 195, 196] було встановлено позитивний вплив дексаметазону як доповнення до стандартної терапії. Основним показником оцінки стала летальність впродовж 28 днів: у

групі дексаметазону, де вона склала 22,9%, а у контрольній – 25,7% (коефіцієнт смертності з урахуванням віку – 0,83; 95% ДІ 0,75–0,93; $p < 0,001$). У підгрупах пацієнтів на інвазивній ШВЛ і тих, хто отримував кисневу респіраторну підтримку, летальність була нижчою в групі дексаметазону порівняно з групою стандартного лікування. Крім того, сім рандомізованих клінічних випробувань підтвердили ефективність кортикостероїдів у тяжкохворих [282, 283], а Товариство інфекційних хвороб Америки *рекомендує їхнє використання лише для пацієнтів, які потребують кисневої підтримки* [282].

Проте питання оптимальної тривалості та дозування кортикостероїдів залишається неоднозначним. Довготривале застосування гормональних препаратів може підвищувати ризик затяжного перебігу COVID-19 [164, 165]. Щодо дозування, у деяких дослідженнях розглядалася пульс-терапія преднізолоном для хворих на COVID-19, однак її ефективність викликає суперечки, а результати різняться, адже суттєвої різниці в термінах виписки між групою пульс-терапії преднізолоном і групою стандартного лікування не спостерігалось в окремих дослідженнях [225, 226].

Кортикостероїди послаблюють імунну відповідь при COVID-19 і зменшують смертність у тяжких випадках, але потрібні додаткові дослідження для визначення оптимальних доз і тривалості їхнього застосування [164, 165].

3) *Інгібітори ІЛ-6 (тоцилізумаб)*. Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є одним із ключових цитокінів, який сприяє розвитку гострого запалення та цитокінового шторму у пацієнтів із COVID-19 [56]. Тоцилізумаб, моноклональне антитіло, зв'язується з рецепторами ІЛ-6 та пригнічує біохімічні реакції, опосередковані цим цитокіном [311, 312]. Ефективність тоцилізумабу у пацієнтів із COVID-19 підтверджена численними серіями випадків та обсерваційними дослідженнями [99, 124, 148, 149]. Десять рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) [102, 197, 198, 194, 195, 196, 214, 224, 225, 226, 244, 252, 272, 274-279] досліджували застосування тоцилізумабу, причому три з них (ЕМРАСТА,

REMAP-CAP і RECOVERY) досягли первинних кінцевих точок. Однак результати цих досліджень були різними, що пояснюється включенням пацієнтів із різним ступенем тяжкості захворювання. Смертність у контрольних групах коливалася від 5 до 30%, що відображає різноманітність популяцій, які брали участь у дослідженнях [234, 235]. Дослідження REMAP-CAP і RECOVERY, які включали переважно тяжкохворих пацієнтів, продемонстрували ефективність тоцилізумабу. Вони підтвердили, що у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 тоцилізумаб був більш ефективним, ніж у пацієнтів із середньою тяжкістю захворювання. Крім того, у більшості випадків тоцилізумаб застосовувався разом із кортикостероїдами. Частота використання кортикостероїдів у різних дослідженнях варіювалася від 4% до 88% [22]. У дослідженні RECOVERY [194, 195, 196] вплив на 28-денну летальність був виявлений лише у підгрупі пацієнтів, які отримували кортикостероїди. У підгрупі без кортикостероїдів достовірної різниці у 28-денній смертності не спостерігали (коефіцієнт ризику 1,16; 95% ДІ 0,91-1,48). Метааналіз, проведений робочою групою BOOЗ (REACT) показав, що відношення шансів для асоціації лікування антагоністами ІЛ-6 з 28-денною смертністю становило 0,77 (95% ДІ 0,68-0,87) у підгрупі з кортикостероїдами та 1,06 (95% ДІ 0,85-1,33) у підгрупі без кортикостероїдів [282, 283]. Ці результати свідчать про те, що ефект тоцилізумабу проявляється лише при комбінації з кортикостероїдами, що узгоджується з даними дослідження RECOVERY. *На основі цих даних BOOЗ рекомендує комбіноване лікування кортикостероїдами та блокаторами рецепторів ІЛ-6 для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 без наявності вторинної бактеріальної інфекції [291].*

4) *Інгібітори янус-кінази (барицитиніб).* Барицитиніб – це інгібітор янус-кінази, який діє на JAK1 і JAK2 [24]. COVID-19 у пацієнтів викликає синдром вивільнення цитокінів, при якому багато цитокінів активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, опосередковані янус-кіназами. Інгібування цих шляхів допомагає пом'якшити імунну відповідь на COVID-19

[148, 149]. Крім того, барицитиніб може перешкоджати проникненню вірусу в клітини [203, 204, 251]. Ефективність барицитинібу була вивчена у трьох рандомізованих клінічних дослідженнях [116]. У дослідженні АСТТ-2, яке включало 1033 пацієнтів, аналізували комбінацію барицитинібу та ремдесивіру. Середній час до одужання у пацієнтів, які отримували барицитиніб і ремдесивір, становив 7 днів порівняно з 8 днями у пацієнтів, які отримували плацебо та ремдесивір (коефіцієнт одужання 1,16; 95% ДІ 1,01-1,32; $p = 0,03$) [116]. Дослідження COV-BARRIER, яке включало 1525 пацієнтів, оцінювало ефективність барицитинібу у поєднанні зі стандартним лікуванням [154]. Хоча не було виявлено суттєвої різниці у прогресуванні захворювання у пацієнтів з COVID-19 до 28 дня, у групі барицитинібу спостерігалася значно нижча 28-денна летальність порівняно з групою стандартного лікування. Найбільша перевага лікування була відзначена у пацієнтів, які потребували високотокової оксигенотерапії. У дослідженні RECOVERY, яке включало 8156 пацієнтів, 28-денна смертність у групі барицитинібу становила 12% (514 із 4148 пацієнтів) порівняно з 14% (546 із 4008 пацієнтів) у групі стандартного лікування (коефіцієнт летальності з поправкою на вік 0,87; 95% ДІ 0,77-0,99; $p = 0,028$) [194]. Метааналіз [194] виявив 43% зниження смертності при застосуванні інгібіторів янус-кінази. ВООЗ рекомендує використання барицитинібу у пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19, особливо тих, які потребують кисневої терапії, у комбінації з кортикостероїдами та інгібіторами рецепторів ІЛ-6 [291].

5) *Едаравон*. Оскільки наразі немає абсолютно ефективних методів лікування синдрому «цитокінового шторму» пов'язаного з COVID-19, були пропозиції розглядати едаравон, як потенційний засіб для лікування у пацієнтів з COVID-19 асоційованого запального синдрому, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з противірусними препаратами [166]. Едаравон, який зазвичай використовується для лікування бічного аміотрофічного склерозу та гострого інфаркту мозку, є ліпофільною сполукою, що легко проникає в різні тканини

та органи, маючи потужну антиоксидантну та протизапальну дію [280]. На тваринних моделях едаравон демонстрував захисний ефект проти запалення та ушкоджень у легенях, нирках, кишечнику, підшлунковій залозі, мозку та печінці [4]. Він також знижує рівні цитокінів (IL-2, IL-6, IL-1 β , TNF- α), хемокінів (IL-8, MCP-1, MIP-1a), активних форм кисню та оксиду азоту, а також покращує показники функції печінки (АСТ та АЛТ) [121]. У невеликому рандомізованому дослідженні Moslemi M. та співавтори виявили клінічну користь едаравону у тяжкому перебігу захворювання серед пацієнтів із COVID-19 [166]. Однак для підтвердження цих результатів необхідні подальші дослідження з більшою кількістю учасників і тривалішим періодом спостереження.

б) *Антикоагулянтна терапія.* Після встановлення зв'язку між інфекцією COVID-19 та тромбоемболічними ускладненнями [33, 50, 53, 90, 98, 152, 179], дослідження продемонстрували, що антикоагулянтна терапія покращує виживаність госпіталізованих пацієнтів [167, 200]. Однак питання вибору та дозування антикоагулянтів залишається предметом для дискусій серед дослідників [74]. У дослідженні INSPIRATION використовувався еноксапарин [112], тоді як у дослідженні RAPID застосовували гепарин. У дослідженні INSPIRATION проміжна доза еноксапарину (1 мг/кг) не показала суттєвих відмінностей у летальності серед пацієнтів з COVID-19 та ризику кровотеч порівняно зі стандартною дозою (40 мг на день) [112]. У дослідженні RAPID терапевтична доза гепарину знижувала загальну смертність [239], хоча інше масштабне дослідження виявило протилежні результати у пацієнтів із критичним станом захворювання [197, 198]. У дослідженні HER-COVID порівнювали терапевтичні дози еноксапарину та гепарину і було встановлено, що еноксапарин значно знижував смертність та летальність у пацієнтів з COVID-19 [248].

Дослідження ACTION підтвердило, що наразі недостатньо доказів для підтримки використання пероральних антикоагулянтів у госпіталізованих

пацієнтів [147]. Крім того, залишається складним питання вибору оптимального дозування та режиму лікування для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, проте для госпіталізованих пацієнтів рекомендуються гепарин або еноксапарин [164, 165].

7) *Внутрішньовенний імуноглобулін G*. Паралельно зі створенням нових засобів лікування продовжується вивчення ефективності вже існуючих лікарських засобів. Одним з таких препаратів є внутрішньовенний імуноглобулін G. Внутрішньовенний імуноглобулін G є препаратом крові, який синтезований із сироватки здорових донорів, де основним компонентом препарату є сироваткова фракція Ig G, до складу яких входять переважно підкласи IgG1 та IgG2 [231]. Внутрішньовенний імуноглобулін G вперше почали використовувати в США ще з 1980-х років для лікування пацієнтів з різноманітними патологіями. Тоді було проведення дослідження, що внутрішньовенний імуноглобулін G має різноспекторну широку та різнонаправлену імуномодулюючу дію, яка має вплив на різні ланки імунітету. Внутрішньовенний імуноглобулін G першочергово планували для лікування імунодефіцитних станів, як замісна терапія при синдромах первинного та вторинного імунодефіциту, аутоімунні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, стани після трансплантації кісткового мозку [186].

Механізм дії внутрішньовенного імуноглобуліну G не до кінця відомий, хоча є достовірно описані досліджені ефекти інгібування активації та прямих функцій моноцитів, макрофагів, дендритних клітин, нейтрофілів, природних кілерів за рахунок зв'язування з рецепторами Fc-гамма, нейтралізації їх активованих компонентів та мембраноатакуючого комплексу комплемента, моделювання функцій В-клітин і плазматичних клітин, регулюванню Т-клітинного балансу між Treg-клітинами і ефекторними Т-клітинами (наприклад, Th1, Th17), зменшення продукції запальних цитокінів (ІНФ- α і ІНФ- γ , ФНП- β , інтерлейкінів 1, 2, 3, 6, 9, 11, 12) які викликають “цитокіновий шторм” [157, 180].

Лікування системними імуномодуляторами, такими як внутрішньовенний імуноглобулін G може попередити аномальну імунну відповідь та подальшу гіперергічну запальну реакцію, що спостерігаються при тяжкому гострому респіраторному дистрес-синдромі [132, 133]. На сьогоднішній день вже є опубліковані результати досліджень, які вивчали ефекти застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G при COVID-19, дані свідчать, що при вчасному та за показами розпочате застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G, як допоміжного компоненту в лікуванні при COVID-19, що рекомендовано в перші 48 годин після надходження до відділення інтенсивної терапії зменшує тривалість перебування хворих на респіраторній підтримці за допомогою інвазивної ШВЛ, зменшує тривалість перебування в лікарні, сприяє більш ранньому одужанню пацієнтів та безпосередньо має більш значущий та кращий ефект лікування пацієнтів для досягнення значної клінічної ефективності [297]. Також, необхідно розглянути варіант призначення внутрішньовенного імуноглобуліну G пацієнтам, які не мають клінічно підтвердженої відповіді на базисну терапію лікування COVID-19, для покращення клінічних результатів. Вище описані дані щодо даного препарату та його потенціал дозволяють використовувати внутрішньовенний імуноглобулін G в лікуванні пневмонії у пацієнтів, яка викликана вірусом SARS-CoV-2 [86].

Слід зазначити, що однією з кардинальних ознак коронавірусної хвороби є гіперферитинемія. Значно вищий феритин характеризує тяжкість COVID-19 і погіршує прогноз [216]. Якщо помірні рівні гіперферитинемії пов'язані з аутоімунними захворюваннями, включаючи системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз і антифосфоліпідний синдром [59, 174, 304, 305], вони також підвищені і при інших станах, включаючи синдром активації макрофагів, початок хвороби Стілла, і септичного шок. У тяжкохворих пацієнтів гіперферитинемія пов'язана з тяжкістю основного захворювання [32, 44, 84]; крім того, надзвичайно високі рівні феритину (> 3000 нг/мл),

ймовірно, пов'язані зі збільшенням смертності [95]. Такі високі рівні феритину, здається, відрізняють пацієнтів із гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом від пацієнтів із сепсисом, септичним шоком та іншими станами, а граничний рівень феритину 9083 мкг/л продемонстрував високу чутливість і специфічність та може сприяти покращенню діагностики в умовах реанімації [128].

Було показано, що феритин складається з двох ізоформ: Н- і L-, по-різному збагачений феритин експресується в кількох тканинах і має різну роль під час процесу запалення [218]. Феритин і його субодиниці феритину легкого ланцюга і феритину важкого ланцюга продемонстрували імуномодуючий ефект *in vivo* та *in vitro* [217]. Хоча основним модулятором рівня феритину є доступність заліза, його синтез також може регулюватися різними запальними цитокінами, такими як IL-1 β та IL-6 [192, 274-279].

Дефероксамін – препарат, який має прямий вплив на феритин в організмі людини, оскільки сприяє розпаду феритину в лізосомах шляхом індукції аутофагії, тоді як і деферипрон, і деферасірокс, ймовірно, утворюють хелат цитозольного заліза та заліза, яке екстрагується з феритину до розпаду феритину протеасомами [259]. Крім того, було проведено кілька досліджень потенційного противірусного ефекту залізохелатної терапії. Перевантаження залізом може сприяти реплікації ВІЛ *in vitro* шляхом підвищення активності зворотної транскриптази та зниження життєздатності інфікованих Т-клітин. Хелатування заліза за допомогою дефероксаміну продемонструвало сприятливий вплив на ВІЛ-інфекцію, ймовірно, завдяки численним механізмам, таким як (1) обмеження синтезу ДНК через інгібування рибонуклеотидредуктази, яка вимагає заліза для прояву своєї ферментативної активності, (2) інгібування Т-клітин. Проліферація, необхідна для реплікації ВІЛ, (3) прямий токсичний вплив на вірусну ДНК і РНК через окислювальний стрес і (4) інгібування шляху NF-kB [267]. Також, попереднє призначення дефероксаміну продемонструвало захисний ефект на легені під час механічної вентиляції у пацієнтів з COVID-19

внаслідок ефективного зниження утворення активних форм кисню у макрофагах і мітохондріях [313].

Підсумовуючи, наведені вище міркування, COVID-19 може бути частиною спектру гіперферитинемічного синдрому [238], з гострим перевантаженням залізом, спричинене швидким синтезом феритину, що перевищує швидкість його включення, і сприятливий вплив хелатної терапії залізом на запальний статус, а також на фіброгенез, що відбувається в легенях, свідчать про те, що у критично хворих пацієнтів із COVID-19 хелатну терапію залізом можна розглянути для покращення виживання та довгострокових результату лікування.

8) *Антибактеріальна терапія.* Аналіз наукових публікацій та динаміка зростання продажу антибактеріальних препаратів свідчить про те, що переважна більшість пацієнтів з COVID-19 отримують антибіотикотерапію, незважаючи на те, що вторинні бактеріальні інфекції у хворих, інфікованих на SARS-CoV-2, реєструється доволі рідко. Наукові дослідження вказують, що вторинні бактеріальні інфекції у хворих з COVID-19 реєструють від 3 до 10% випадків, а бактеріальні ко-інфекції та суперінфекції не частіше, ніж в 12% випадків [129, 130, 191].

Незважаючи на вірусну природу збудника COVID-19, проблема нераціонального, необґрунтованого та надлишкового призначення антибактеріальних препаратів є вельми актуальною для більшості країн світу [5, 191].

За даними китайських вчених, перші пів року пандемії відмічалась наступна частота призначення антибактеріальних препаратів: 75,4 % пацієнтів з тяжким і критичним перебігом, 75,1% – з легким і середньотяжким. При чому частка нераціонального призначення антибіотиків у пацієнтів без клінічного та лабораторного обґрунтування складала 41,9 % при тяжкому та критичному перебігу, і 51,5 % – при легкому та середньо-тяжкому [52, 85].

За даними когортних досліджень американських вчених, були виділені предиктори, що підвищували частоту емпіричного призначення антибіотиків,

а саме: старший вік, тяжчий перебіг захворювання (респіраторна підтримка, прояви сепсису), великі крупозні інфільтрати на рентгенографії легень [271]. При чому антибактеріальну терапію часто призначали до того, як були відомі результати ПЛР-тесту на COVID-19, не говорячи про покази до призначення АБП.

Раннє емпіричне призначення антибіотиків у пацієнтів з COVID-19, часто пояснювалось побоюваннями медичних працівників щодо високого ризику бактеріальної ко-інфекції або вторинної бактеріальної інфекції, натомість дані численних досліджень вказують на низький рівень поєднаної вірусно-бактеріальної інфекції[222]. В Україні пацієнти часто починають антибіотикотерапію самостійно, зараз це є рецептурним препаратом, а на початку пандемії – без відповідних показань та призначень лікаря, пацієнти самостійно купували АБП, а іноді і за призначенням лікарів первинної ланки та лікарів стаціонарів, які порушують Протокол лікування коронавірусної хвороби, призначаючи антибактеріальні препарати, не маючи жодних показань до призначення даної групи препаратів. Це призводить до загальних ускладнень антибіотикотерапії, включаючи антибактеріальну резистентність, побічну дію ліків, а саме: порушення нормального біоценозу кишківника, розвиток антибіотик-асоційованої діареї та псевдомембранозного коліту, гостре пошкодження нирок, алергічні реакції тощо [246]. Нераціональне призначення антибактеріальних препаратів також призводить до значних і невиправданих фармакоекономічних витрат в сфері охорони здоров'я [222].

Резюме. За короткий проміжок часу було досягнуто значних успіхів як в розумінні патофізіології коронавірусної хвороби, та і у лікуванні пневмонії у пацієнтів з коронавірусною хворобою, що включали в себе оновлення алгоритмів медикаментозного лікування та відповідно до локального протоколу лікування пацієнтів з COVID-19, що демонструє зниження смертності, інвалідизації та полегшує процес одужання та реабілітації після перенесеної

хвороби. Хоча ці уявлення та розуміння знизили рівень летальності, у деяких пацієнтів все ще розвивається тяжкий та вкрай важкий (критичний) перебіг коронавірусної хвороби, що залежить від різноманітних факторів та індивідуальних реакцій організму на проникнення вірусу SARS-CoV-2 в організм людини .

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика спостережень

Дисертаційне дослідження ґрунтується на ретроспективному моноцентровому дослідженні для оцінки загальної ефективності лікування пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби на основі базисної терапії затвердженої протоколом МОЗ України “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)” від 02.04.2020 року №762 [7] у редакції наказу Міністерства охорони здоров’я України від 11 листопада 2021 року № 2495 [6].

Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації (1964 р., переглянутої 1983 р.), Директиви 2001/20/ЄС та настанов «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (Міністерство охорони здоров’я України, 2009 р., № 95). Протокол дослідження отримав позитивне рішення етичної комісії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Протоколи № 196 від 23 червня 2025 року та від 15 листопада 2021 року №151) та етичною комісією Комунального некомерційного підприємства “Київської міської клінічної лікарні №17” (Протокол № 37 від 14 вересня 2021 року). Пацієнт надав письмову інформовану згоду на хірургічне втручання та використання клінічного випадку для висвітлення у науковій публікації.

Ризики дослідження відсутні, оскільки проводився аналіз клінічної практики, що рутинно застосовувався під час пандемії методом аналізу медичних карт стаціонарних хворих з дотриманням всіх вимог до ретроспективних методів досліджень. Аналізувалось лікування та спостереження пацієнтів у блоці інтенсивної терапії при інфекційному відділенні для пацієнтів з коронавірусною хворобою та інфекційному відділенні до виписки або смерті.

Була проведена оцінка інтенсивного лікування та ефективність різних методів лікування, що затверджені державним протоколом МОЗ України “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)” від 02.04.2020 року №762 у редакції наказу Міністерства охорони здоров’я України від 11 листопада 2021 року № 2495 та відповідно до Стандарту медичної допомоги «Коронавірусна хвороба» (COVID-19) від 28.03.2020 року №722 Наказу МОЗ України, та препаратами, що широко використовуються в медичній практиці у світі та рекомендовані до лікуванні у пацієнтів з тяжким перебігом коронавірусної хвороби, як додатковий компонент терапії даних пацієнтів відповідно до Наказу МОЗ України від 29 грудня 2016 року № 1422 “Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров’я України» від 28 вересня 2012 року № 751.

У межах проведеного дослідження критеріями включення були пацієнти віком від 18 років із лабораторно підтвердженим діагнозом коронавірусної хвороби (COVID-19), встановленим відповідно до положень Стандарту медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)”, затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.2020 року № 722.

Під час обробки персональних медичних даних суворо дотримувалися принципів конфіденційності, захисту персональної інформації та збереження лікарської таємниці.

До вибірки включалися лише ті пацієнти, у яких перебіг COVID-19 класифікувався як тяжкий або критичний згідно з чинними клінічними настановами (Стандартом) і які потребували госпіталізації та/або переведення до інтенсивної терапії.

Тяжкість перебігу коронавірусної хвороби визначалася у пацієнтів з підтвердженим випадком COVID-19 згідно протоколу МОЗ України “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)” від 02.04.2020 року №762 у редакції наказу Міністерства охорони здоров’я України від 11 листопада 2021 року № 2495:

1) *Тяжкий перебіг* визначається як один або кілька з наступних перелічених факторів: задишка; частота дихання ≥ 30 /хв; насичення артеріальної крові киснем $\text{SaO}_2 \leq 92\%$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$; легеневі інфільтрати $> 50\%$ із їх прогресуванням протягом 24-48 годин;

2) *Критичний перебіг* визначався як один або кілька з наступних факторів, які були поєднані з критеріями тяжкого перебігу захворювання (задишка; частота дихання ≥ 30 /хв; насичення артеріальної крові киснем $\text{SaO}_2 \leq 92\%$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$; легеневі інфільтрати $> 50\%$ із їх прогресуванням протягом 24-48 годин): тяжка дихальна недостатність на фоні наявного ГРДС, септичного шоку, поліорганної недостатності, порушена свідомість за шкалою ком Глазго.

Діагноз ГРДС (Додаток 3) встановлювали відповідно критеріям «Берлінського консенсусу» (2012): 1) *маніфестація* – впродовж тижня від початку захворювання, або появи чи посилення суб'єктивних симптомів з боку дихальної системи; 2) *патологічні зміни* при візуалізаційних обстеженнях легень (Рентгенографії ОГК або МСКТ ОГК) – двосторонні затемнення, які не можна пояснити наявністю рідини у плевральних порожнинах, ателектазом чи наявністю вузликових змін; 3) *причину набряку легень* – дихальну недостатність не можна повністю пояснити серцевою недостатністю та гіпергідратацією, якщо відсутні фактори ризику ГРДС; 4) *оксигенація артеріальної крові*, яку оцінено на підставі співвідношення PaO_2 до вмісту кисню у дихальній суміші, що можна представити у вигляді десяткового дробу (FiO_2). На цій підставі ГРДС диференціювали на: *легкий ступінь* – $200 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$ при позитивному тиску в кінці видиху (*positive end expiratory pressure* – ПТКВ) або постійному позитивному тиску в дихальних шляхах (*continous positive airway pressure* – СРАР) $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$ (штучна вентиляція при легкому ГРДС може бути неінвазивною); *середній ступінь* – $100 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ мм рт. ст.}$, при ПТКВ $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$; *тяжкий ступінь* – $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ мм рт. ст.}$, при ПТКВ $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$.

Діагноз сепсис (Додаток Д) та/або септичного шоку встановлювали відповідно до критеріїв Сепсис-3 (2016) [15]. Клінічні ознаки сепсису описано за рахунок дисфункції органів, що загрожує життю пацієнта, яка спричинена

некерованою відповіддю організму на підозрювану або клінічно доведену інфекцію методом мікробіологічного дослідження та/або тестування на синергізм у антибіотикорезистентних збудників. До *ознак дисфункції органів* належали: змінений психічний статус, утруднене або швидке дихання, низька киснева сатурація, знижений діурез, підвищена ЧСС, слабкий пульс, низький артеріальний тиск, плямистість шкіри або лабораторні свідчення щодо коагулопатії, тромбоцитопенії, ацидозу/алкалозу, високого рівня лактату або гіпербілірубінемії. Клінічними критеріями сепсису для пацієнтів у БІТ було збільшення балів за шкалою SOFA на 2 і більше (в порівнянні з попереднім значенням) та додатково наявність інфекційного вогнища. *Клінічні ознаки септичного шоку (дорослі):* *персистуюча гіпотензія*, незважаючи на поповнення об'єму циркулюючої крові, що зумовлює використання вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт.ст. і рівню лактату в сироватці крові > 2 ммоль/л.

Отже, за період з вересня 2020 року по грудень 2021 року в Комунальному некомерційному підприємстві «Київська міська клінічна лікарня № 17» було проліковано 1311 пацієнтів з COVID-19. Всі пацієнти були госпіталізовані відповідно до критеріїв госпіталізації визначених наказом МОЗ України від 28.03.2020 року № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» та до Стандарту медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)”, затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.2020 року № 722. З яких критеріям включення відповідали 253 (19,3%) пацієнта.

Критеріями виключення з дослідження були випадки, коли у пацієнтів впродовж першої доби перебування в закладі охорони здоров'я настав летальний витік захворювання, що унеможливлювала подальший моніторинг клінічного перебігу та аналіз ефективності проведених лікувальних заходів. Загалом із цієї причини з дослідження було виключено 30 осіб. До вибірки також не включалися пацієнти, які на момент госпіталізації одночасно брали участь в інших клінічних випробуваннях або спостереженнях. Такий підхід був необхідний для уникнення потенційного впливу зовнішніх втручань на клінічний перебіг захворювання та

для забезпечення об'єктивності отриманих результатів. Окрім того, зі складу досліджуваної групи були виключені пацієнти з активною формою туберкульозу легень (1 особа), оскільки цей стан потребує специфічного, ізольованого лікування та може істотно впливати як на загальний стан пацієнта, так і на перебіг основного захворювання. До критеріїв виключення також належали випадки розвитку побічних ефектів лікарських засобів у вигляді реакції гіперчутливості негайного типу (1 особа), що потребувало припинення терапії згідно з протоколами безпеки.

Враховуючи вищенаведені критерії, до остаточної вибірки досліджуваних груп були включені 221 пацієнта, що становить 87,7% від загальної кількості осіб, які первинно розглядалися для участі у дослідженні. Із них 113 (51,1%) становили жінки, а 108 (48,9%) – чоловіки, що свідчить про статистично збалансований розподіл за статевою ознакою. Середній вік пацієнтів, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії (БІТ), становив $63,5 \pm 12,9$ років при віковому діапазоні від 19 до 95 років, що демонструє широку представленість пацієнтів різного віку та дозволяє поширити отримані результати на ширші популяційні групи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за віком

Вікові групи ВООЗ	Чоловіки		Жінки		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Молодий (18-44)	12	48,0	13	52,0	25	11,3
Середній (45-59)	27	55,1	22	44,9	49	22,2
Похилий (60-74)	51	49,0	53	51,0	104	47,1
Старечий (75-95)	18	41,9	25	58,1	43	19,5
Всього	108	48,9	113	51,1	221	100
$p (\chi^2)$	$p = 0,4616$					

Примітка: $p (\chi^2)$ – оцінка вірогідності різниці між групами за критерієм Хі-квадрат; * – різниця статистично значуща.

Усі пацієнти включені дослідження були розподілені на дві когорти: група ГВ – пацієнти, які вижили та були виписані після перенесеного COVID-19; група ГП – пацієнти, які померли внаслідок COVID-19 та його ускладнень. Дана стратифікація дозволила порівняти клінічні та лабораторні характеристики між групами та ідентифікувати фактори ризику тяжкого перебігу хвороби. Було оцінено предиктори тяжкості перебігу, причини летальності та ускладнення, антибіотикорезистентність, оцінювали тривалість госпіталізації та час поступлення, момент госпіталізації, потребу у проведенні ШВЛ, вплив вакцинальної кампанії, динаміку лабораторних показників.

Особливу увагу було приділено для 108 пацієнтів (48,9%) з групи пацієнтів ГВ, які отримували лікування в період з травня 2021 року, коли вакцинація проти коронавірусної інфекції вже була доступною для широких верств населення. Із цієї кількості спостережень – лише 5 осіб (4,6%) мали важкий перебіг захворювання, попри факт вакцинації. Варто підкреслити, що в усіх 5 випадках спостерігалася позитивна клінічна динаміка: стан пацієнтів стабілізувався в результаті проведеної інтенсивної терапії, після чого вони були виписані зі стаціонару з подальшим переведенням на амбулаторне спостереження.

Різниця у розподілі чоловіків і жінок за віковими групами у пацієнтів з важким та критичним перебігом коронавірусної хвороби була не статистично значущою ($p = 0,4616$). Тобто, можна стверджувати, що розподіл по статі є приблизно рівним у кожній віковій групі. Була виявлена тенденція до переважання жінок у старечій віковій групі та переважання чоловіків у групі середнього віку.

У всіх пацієнтів, які були включені до дослідження, за даними аналізу медичної документації («Медична карта стаціонарного хворого» форма №003/о) були проаналізовані демографічні та клінічні дані, дані інструментальних, лабораторних досліджень та патологоанатомічних досліджень.

Обстеження і дослідження хворих включало:

- 1) *Аналіз скарг при госпіталізації;*

2) *Збір анамнестичних даних включав:* особливості виникнення та подальшого розвитку захворювання, ставлення до куріння, індекс маси тіла (ІМТ), наявність супутніх патологій, а також оцінку за Індексом коморбідності Чарлсона (ІКЧ) [48]. Для розрахунку ІКЧ враховували такі показники: вік ≥ 50 років (додається 1 бал за кожні 10 років); перенесений інфаркт міокарда (+1 бал); хронічна серцева недостатність (+1 бал); патології периферичних судин (+1 бал); цереброваскулярні розлади (+1 бал); деменція (+1 бал); хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (+1 бал); захворювання сполучної тканини (+1 бал); виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки (+1 бал); хвороби печінки (легкий ступінь +1 бал, середній або тяжкий +3 бали); цукровий діабет (+1 бал); геміплегія (+2 бали); хронічна ниркова недостатність середнього чи тяжкого ступеня (+2 бали); солідна пухлина (локалізована +2 бали, з метастазами +6 балів); лейкемія (+2 бали); злоякісна лімфома (+2 бали); СНІД (+6 балів) [48].

3) *Оцінка результатів фізикального обстеження* передбачала вимірювання частоти дихальних рухів, частоти серцевих скорочень, пульсу, неінвазивного артеріального тиску та температури тіла. У всіх пацієнтів визначали зріст і вагу. ІМТ обчислювали за формулою Кетле (формула 2.1) [110]:

$$IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$$

Формула 2.1

За отриманими значеннями визначали ступінь ожиріння та його тип: ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2 – нормальна маса тіла; 25,0-29,9 кг/м^2 – надлишкова маса; 30,0-34,9 кг/м^2 – ожиріння I ступеня; 35,0-39,9 кг/м^2 – II ступеня; $\geq 40,0$ кг/м^2 – III ступеня.

4) *Визначення рівня насичення артеріальної крові оксигемоглобіном (SaO_2 , %).* Пульсоксиметрію проводили всім хворим, у спокої в сидячому положенні

пацієнта (у вкрай тяжких хворих – у лежачому положенні, в т.ч. на животі); після проведення декількох вимірів, реєструвався нами найкращий показник.

5) Проведено *оцінку результатів загальноклінічних методів дослідження*: показників загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити з додатково розгорнутою формулою, тромбоцити на аналізаторі «Swelab Alfa» (Швеція); Біохімічного аналізу крові (глюкози, АлАТ, АсАТ, сечовини, креатиніну на аналізаторі «Respons 920» (Фінляндія); С-реактивного протеїну, феритину, прокальцитоніну, D-димеру на аналізаторі «Fineware FIA Meter» (Китай); Іл-6 в плазмі крові на аналізаторі «Respons 920» (Фінляндія). У пацієнтів із дихальною недостатністю додатково визначали показники газового складу й кислотно-основного стану капілярної крові на газоаналізаторі «SIEMENS ARAPIDPoint 500» (Німеччина) та «GEM-Premier 3500» (США).

6) *Оцінка результатів рентгенологічних методів дослідження* (рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини). Спочатку проводили оцінку ступеня залучення легеневих часток до патологічного процесу. Для цього кожен з п'яти легеневих часток оцінювали окремо, а поширеність ураження виражали в балах (від 0 до 5), де: 0 балів – відсутність ураження легеневої частки; 1 бал – ураження від 1 до 5% легеневої частки; 2 бали – ураження від 6 до 25%; 3 бали – ураження від 26 до 50%; 4 бали – ураження від 51 до 75%; 5 балів – ураження понад 75% легеневої частки.

2.2 Протокол лікування пацієнтів та характеристика схем лікування

Ми передбачали, що лікування пацієнтів з тяжким та вкрай тяжким перебігом коронавірусної хвороби проводили з урахуванням базисної терапії затвердженої Протоколом МОЗ України “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)” від 02.04.2020 року №762 [7], яка включала:

1) *Постійний моніторинг основних фізикальних показників*: сатурація кисню, частота дихання, температура тіла, рівень артеріального тиску;

2) *Респіраторну терапію* з використанням кисневих масок, назальних та високопоточкових канюль, НІВ або у вкрай тяжких випадках – інтубація трехеї/штучна вентиляція легенів;

3) *Противірусні препарати* (ремдесивір);

4) *Лікування "цитокінового шторму"*, яке включало імуносупресивні та імуномодуючі препарати для зменшення системного запалення. Цитокіновий шторм виявляли при підвищенні рівня цитокінів у 5 та більше разів від референтних значень, яке корелювало із важким перебігом коронавірусної хвороби та/або з розвитком коронавірусної пневмонії зі зниженим респіраторним індексом. Обґрунтуванням лікування гіперзапального стану, було гальмування невідповідної імунної відповіді, яка відіграє вирішальну роль у розвитку цитокінового шторму, та включало:

5) *Глюкокортикостероїди* (дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу вважалась еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування до 7-10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше). У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення розглядалися вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. Також, призначали при кисневій терапії. У пацієнтів з діагностованим «цитокіновим штормом» призначались дози метилпреднізалону в межах 75-250 мг/добу та дексаметазону 16-32 мг/добу.

6) *10% в/в імуноглобулін G людини*. У пацієнтів з абсолютною лімфопенією та тяжким перебігом захворювання, що супроводжувався наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою був застосований 10% в/в імуноглобулін G людини для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла).

Кратність інфузій та швидкість введення визначалися лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза коригувалася з міркувань обмеження перевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії, під контролем стану системи згортання крові та діурезу та інших водно-електролітних показників. Для пацієнтів з ожирінням, атеросклерозом в анамнезі, порушенням серцевого викиду, з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, з набутою або спадковою тромбофілією, тяжкою гіповолемією чи гіперкоагуляцією та враховуючи підвищений ризик виникнення тромбозу під час використання препаратів імуноглобуліну, тому він вводився у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії з можливою варіацією додавання прямих антикоагулянтів. Перед застосуванням препарату проводили належну гідратацію пацієнта, не перевищуючи еуволемію та дотримуючи мінімально рестриктивних принципів інфузійної терапії, проводили адекватну тромбопрофілактику.

7) *Десферіоксаміну метансульфонату* у пацієнтів з рівнем феритину у сироватці крові більше 1000 нг/мл, призначали десферіоксаміну метансульфонату. Для парентерального введення використовували 10 % розчин препарату з подальшим розведенням у воді для ін'єкцій. 5 мл води для ін'єкцій вводять шприцем у флакон, який містить 500 мг порошку. Використовували тільки прозорий та безбарвний чи жовтуватий розчин. 10 % розчин розбавляли з розчинами для вливань (розчини NaCl 0,9 %, глюкози 5 %, Рінгера, лактат Рінгера). Середньо добову дозу розраховували за кількістю феритину з утриманням терапевтичного індексу – менше 0,025 (тобто середня добова доза (мг/кг) десферіоксаміну метансульфату, яка була розділена на рівень феритину у сироватці (нг/л), що була менше 0,025). Середня добова доза десферіоксаміну здебільшого становила 20-60мг/кг з наших ймовірних розрахунків.

8) *Едаравон* застосовували у пацієнтів із ознаками «цитокінового шторму» по 30 мг двічі на добу впродовж п'яти днів додатково до базисної терапії. Препарат широко використовується у міжнародній клінічній практиці та

рекомендований як додатковий компонент терапії пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 за даними наукових публікацій та використовувався відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2016 року № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751» у рамках клінічного дослідження, яке проводилось на базі КНП «КМКЛ №17» з дотриманням чинних національних та міжнародних вимог щодо організації та проведення клінічних досліджень. Включення пацієнтів до дослідження здійснювалося на підставі чітко визначених критеріїв «цитокінового шторму», що передбачали п'ятикратне підвищення лабораторних показників, зокрема інтерлейкіну-6, інтерферону-альфа, фактора некрозу пухлин та С-реактивного білка.

9) *Антикоагулянтну терапію* проводили для пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби (також усім пацієнтам, які були госпіталізовані та мали покази до введення профілактичних чи терапевтичних доз антикоагулянтів (Додаток Є) їх отримували, також поза межами БІТ), використовували стандартні профілактичні дози еноксапарину, а в разі низького ризику кровотеч – високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) двічі на добу для пацієнтів з кліренсом креатиніну >30 мл/хв. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну від 15 до 30 мл/хв використовували зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу. У разі вираженої ниркової дисфункції (кліренс креатиніну <15 мл/хв) пріоритетним було призначення нефракціонованого гепарину (НФГ). Дозування інших низькомолекулярних гепаринів, які зареєстровані в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, визначали відповідно до інструкції для медичного застосування, але використовували рідко в поодиноких випадках. У пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, наявних напередодні великих кровотеч, перебування на гемодіалізі, тощо) враховувались ризики та переваги тромбoproфілактики в індивідуальному порядку та відповідно до міжнародних доказових практик. У

випадку протипоказань до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії, застосовували механічні підходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок). Також режим антикоагулянтної терапії для лікування венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19, а саме пацієнтам, у яких розвивалася венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, лікування проводили терапевтичними дозами низькомолекулярних гепаринів (100 МО анти-Ха/кг двічі на добу). У пацієнтів з кліренсом креатиніну (КК) <30 мл/хв враховували терапевтичну регульовану дозу низькомолекулярних гепаринів. Пацієнтам з КК <15 мл/хв використовували нефракціонований гепарин.

10) *Антибактеріальна терапія.* У разі приєднання бактеріальної інфекції призначалися антибіотики виключно за показами відповідно до Протоколу. Визначення обґрунтування доцільності призначення антибактеріальних препаратів проводили на основі результатів загального клінічного аналізу крові, рівня прокальцитоніну, СРП та мікробіологічного дослідження секрету нижніх дихальних шляхів, враховували додатково рівень свідомості та наявність підвищеної температури тіла, де комплексно враховуючи сукупність факторів і на підставі отриманих даних підбирали та призначали антибактеріальну терапію.

11) *Підтримку органів та систем.* У випадку розвитку гострої серцевої недостатності, ниркової недостатності (Додаток Е) або інших ускладнень, необхідне застосування спеціалізованих методів лікування, таких як діаліз, екстракорпоральна підтримка серцево-судинної системи, тощо, але ми не мали можливості надавати допомогу для таких пацієнтів, тому вони були переведені у інші лікувальні заходи, де продовжили подальше лікування з нашими корекціями, рекомендаціями та контролем.

Результати лікування пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19, були вивчені згідно схем лікування.

Першочерговим критеріями оцінки ефективності лікування пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 були: оцінка 28-денної виживаності пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 та оцінка тривалості лікування та перебування у відділенні інтенсивної терапії;

Другорядні критерії оцінки ефективності включали: прогресування тяжкості захворювання та потреба у переведенні пацієнтів з оксигенотерапії або допоміжної вентиляції легень на штучну вентиляцію легень;

Критерії оцінки лабораторних змін: оцінка зміни рівня лімфоцитів у динаміці; оцінка зміни рівня ІЛ-6 у плазмі в динаміці; оцінка зміни рівня С-реактивного протеїну у динаміці; оцінка рівня фібриногену у динаміці; оцінка рівня D-димеру у динаміці; оцінка змін рівня лейкоцитів та лейкоцитарної формули у динаміці; оцінка рівня прокальцитоніну у динаміці; оцінка рівня тромбоцитів у динаміці.

Причину смерті визначали за домінуючим синдромом, який призводив до летального результату, який був визначений на основі аналізу довідок про смерть. Причини смерті визначали відповідно набору синдромів та виокремлювали:

1) *Поліорганну недостатність, внаслідок COVID-19*, при дисфункції двох або більше органів, включаючи легеневі, коагуляційні, серцеві, неврологічні, ниркові, печінкові та шлунково-кишкові прояви, яких не було до SARS-CoV-2.

2) *Поліорганну недостатність, внаслідок вторинної назокоміальної інфекції*, у випадку наявності доведеної вторинної інфекції з мікробіологічним підтвердженням та клінічного перебігу з клінічним погіршенням після покращення з моменту госпіталізації з дисфункцією двох або більше органів, включаючи легеневі, коагуляційні, серцеві, неврологічні, ниркові, печінкові та шлунково-кишкові прояви.

3) *Рефрактерну гіпоксемію* визначали як $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. протягом більше ніж 1 години при отриманні FiO_2 1,0, що призводило до критичної гіпоксемії та/або гіперкапнії.

4) *Тромбоемболічні події* – інфаркт міокарда, що призвів до зупинки серця, емболія легеневої артерії або ішемічний інсульт.

2.3 Методи статистичної обробки даних

Для обробки та інтерпретації результатів дослідження було застосовано методи варіаційної та описової статистики. Первинну базу даних сформовано із використанням програми Microsoft Excel, після чого здійснено статистичну обробку отриманих показників.

На початковому етапі аналізу виконували розрахунок частотних характеристик досліджуваних змінних, зокрема абсолютних (n) та відносних (%) частот. Для кількісних показників обчислювали середні значення (середнє арифметичне – M) та варіабельність (середньоквадратичне відхилення – SD), що дозволяло оцінити розсіювання даних навколо середнього значення. Оскільки переважна більшість змінних у дослідженні мала якісний (категоріальний) характер, для виявлення статистично значущих відмінностей між групами за частотними параметрами застосовували χ^2 -критерій Пірсона (chi-square test). У випадках, коли очікувана частота в таблиці спряженості була меншою за 5, використовували точний критерій Фішера для забезпечення більшої надійності результатів.

Порівняння середніх значень між незалежними вибірками здійснювали із застосуванням Т-критерію Стьюдента (у випадку нормального розподілу даних) або непараметричного критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні (за відсутності нормальності). Перевірку на нормальність розподілу попередньо проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для встановлення взаємозв'язків між факторами (незалежними змінними) та основними результативними показниками (залежними змінними) використовували моделі логістичної регресії. Результати оцінювали шляхом розрахунку відношення шансів (odds ratio) з відповідними інтервалами довіри, що дозволяло кількісно оцінити силу асоціації між змінними.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ТА КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ

3.1 Клінічні та візуалізаційні характеристики у хворих на COVID-19 з з тяжким та критичним перебігом

Для оцінки основних змін у гострому періоді COVID-19 було проаналізовано дані медичних карток стаціонарних хворих форма 003/о 221 пацієнта, що були включені до ретроспективного аналізу відповідно враховуючи критерії включення та критерії виключення. З них 127 (57,5%) пацієнтів, які були виписані зі стаціонару після перенесеного COVID-19 з ураженням легень та увійшли в групу спостереження пацієнтів, що вижили (група ГВ). Дану групу склали 54 (35,4%) пацієнти чоловічої статі та 73 (64,6%) пацієнти жіночої статі віком $61,0 \pm 9,41$ років (від 19 до 95 років). Групу пацієнтів, що мали летальний витік захворювання, пацієнти, що померли – склали 94 (42,5%) пацієнти, які увійшли в групу ГП, серед яких було 54 (57,5%) чоловіків та 40 (42,5%) жінок віком $71,2 \pm 10,29$ років (від 40 до 90 років) (рис. 3.1).

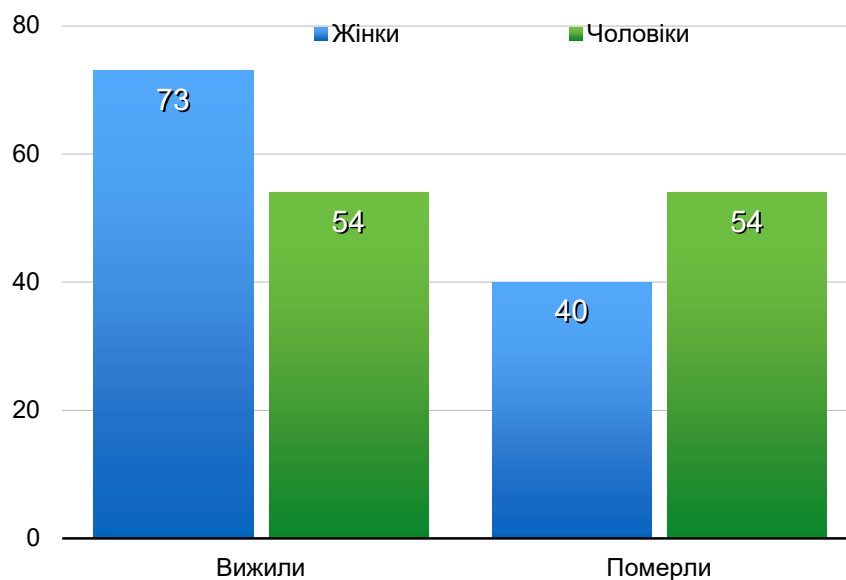


Рис. 3.1 Частотний розподіл випадків COVID-19 за статтю та кінцевим результатом (виживання/летальність)

Чоловіки мали значно вищий рівень смертності (57,5%) порівняно з жінками (42,5%) ($p = 0,028$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів у групах «ГП» та «ГВ» за статтю

Вікові групи ВООЗ	Чоловіки		Жінки		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Група ГВ	54	35,4	73	64,6	127	57,5
Група ГП	54	57,5	40	42,5	94	42,5
Всього	108	48,9	113	51,1	221	100
$P (\chi^2)$	$p = 0,028^*$					

Примітка: $p (\chi^2)$ – оцінка вірогідності різниці між групами за критерієм Хі-квадрат;

* – різниця статистично значуща

Найвищий рівень виживаності спостерігався серед молодих людей (84%) і знижувався з підвищенням віку. Це підтверджує загальну тенденцію щодо ймовірності: чим старша вікова група, тим вищий рівень смертності від коронавірусної хвороби ($p = 0,001$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів у групах за результатами лікування згідно вікової групи

Вікові групи ВООЗ	Група ГВ		Група ГП		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Молодий (18-44)	21	84,0	4	16,0	25	11,3
Середній (45-59)	35	71,4	14	28,6	49	22,2
Похилий (60-74)	51	43,6	53	56,4	104	47,1
Старечий (75-95)	20	46,5	23	53,5	43	19,5
Всього	127	48,9	94	51,1	221	100
$P (\chi^2)$	$p = 0,001^*$					

Примітка: $p (\chi^2)$ – оцінка вірогідності різниці між групами за критерієм Хі-квадрат;

* – різниця статистично значуща.

Загально відомим є факт, що з віком імунна система людини поступово «слабшає», що робить людський організм більш вразливим до вірусних інфекцій, зокрема таких, як COVID-19. У людей старшого віку в організмі часто спостерігається низький рівень імунної відповіді на хронічне запалення. Це умовно виснажує імунну систему та послаблює її здатність адекватно реагувати на віруси та інші інфекційні збудники, що відмічається в нашому дослідженні.

Основними супутніми патологіями в госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією спостерігаються хвороби серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, кардіосклероз, склероз аорти, клапана недостатність) – 105 (47,5%) пацієнтів, ендокринні захворювання (переважно був діагностований цукровий діабет) – 41 (18,6%) пацієнт та захворювання нервової системи – у 35 (15,8%) пацієнтів. Дещо рідше виявляли захворювання сечовидільної системи – у 17 (7,7%) пацієнтів, онкологічні захворювання спостерігалися у 13 (5,9%) осіб. Ще рідше траплялися захворювання дихальної системи, аутоімунні стани та варикозне розширення вен – 4,5% і по 4,1% відповідно (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Супутні захворювання у пацієнтів з COVID-19
на момент поступлення в стаціонар**

Супутні захворювання	Група ГВ		Група ГП		<i>p</i>	Всього	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи	35	27,6	70	74,5	< 0,001 *	105	47,5
Захворювання ендокринної системи	15	11,8	26	27,7	0,002 *	41	18,6
Захворювання нервової системи	14	11,0	21	22,3	0,022 *	35	15,8

Супутні захворювання	Група ГВ		Група ГП		<i>p</i>	Всього	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Захворювання сечовидільної системи	7	5,5	10	10,6	0,157	17	7,7
Онкологічні захворювання	4	3,2	9	9,6	0,044 *	13	5,9
Аутоімунні стани	2	1,6	7	7,5	0,028 *	9	4,1
Захворювання дихальної системи	4	3,2	6	6,4	0,252	10	4,5
Варикозне розширення вен	3	2,4	6	6,4	0,134	9	4,1
Індекс коморбідності Чарлсона, бали	1,98 ± 1,94		3,82 ± 1,89		< 0,001 *	2,56 ± 2,04	
Всього	127	48,9	94	51,1		221	100

Примітка. * – різниця статистично значуща.

3.2 Розподіл пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби у дослідних групах за наявністю супутньої патології

Летальність у пацієнтів з діагностованою коронавірусною хворобою значно зростала за наявності захворювань серцево-судинної, ендокринної, нервової систем, онкологічних патологій та аутоімунних станів ($p < 0,05$). Індекс коморбідності Чарлсона виявив суттєву різницю між дослідними групами, що підкреслює важливу роль сукупності супутніх захворювань у прогнозуванні смертності. З 123 (55,6%) пацієнтів, які мали кілька супутніх захворювань у анамнезі, 69 належали до групи ГП. Індекс коморбідності Чарлсона статистично значно відрізнявся між групами: у групі ГП він становив $3,82 \pm 1,89$ балів, тоді як у групі пацієнтів ГВ – $1,98 \pm 1,94$ ($p < 0,001$). Це свідчить про статистично значиму коморбідну навантаженість у пацієнтів із гіршим прогнозом. Граничне значення індексу коморбідності Чарлсона (ІКЧ) 2,5 (тобто > 3 бали) є важливим фактором ризику для прогнозування смертності та вказує

на високий тягар супутніх захворювань, тоді як ІКЧ <2 балів свідчить про низький тягар супутніх захворювань (рис. 3.2).

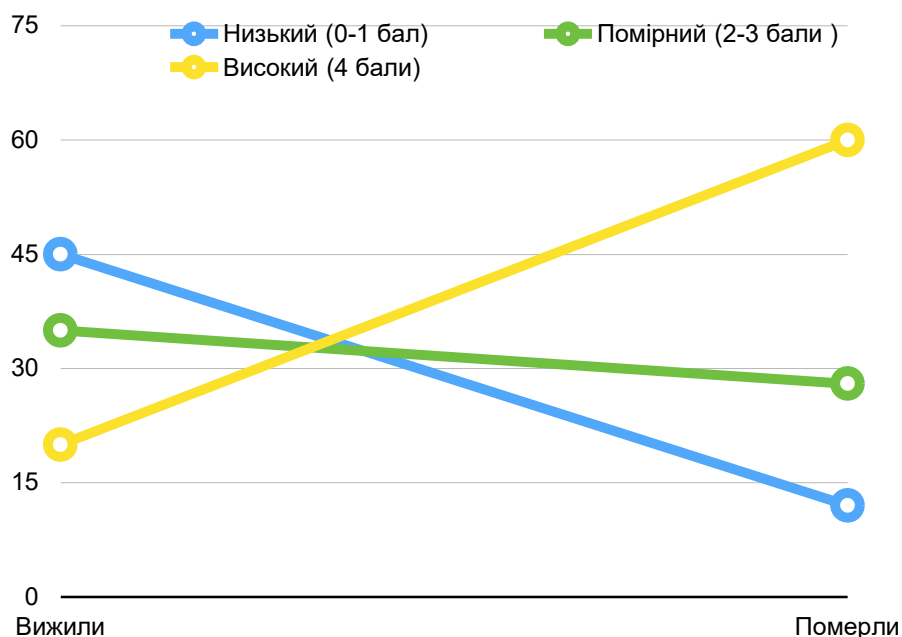


Рис. 3.2 Розподіл індексу Чарлсона в залежності від виходу лікування у пацієнтів серед груп ГВ (вижили) та ГП (померли).

Аналіз клінічної картини показав, що у більшості пацієнтів з обох груп спостережень при госпіталізації симптоматика була схожою. Симптом задишки був присутній у більшості пацієнтів, госпіталізованих із коронавірусною хворобою. Типова клінічна картина важкої форми COVID-19 зазвичай розвивалася через кілька днів після початку проявів перших симптомів і включала наступні ознаки: задишка, яка була одним з найбільш характерних симптомів важкої форми, пацієнти часто відчували недостачу повітря, навіть у стані спокою; також спостерігалися тахіпное, лихоманка (понад 38°C), яка не знижувалася за допомогою жарознижувальних засобів, проте у 20 пацієнтів (9,0% від загальної кількості) тяжкий перебіг коронавірусної хвороби протікав без гарячки; нерідко пацієнти скаржилися на головний біль, біль у м'язах та суглобах, які супроводжувалися загальною слабкістю та швидкою втомою, навіть без значного фізичного навантаження; кашель у пацієнтів із важким

перебігом COVID-19 зазвичай був сухим, надсадним і не приносив полегшення, а навпаки сприяв продукуванню дихальної недостатності та неприємних наслідків: головокружіння, запаморочення та дратівливості; у 9 випадках (4,1% від загальної кількості) спостерігали шлунково-кишкові симптоми, такі як діарея, хоча вони менш характерні для важкого перебігу, ніж респіраторні симптоми (табл. 3.4).

У 27 пацієнтів (12,2% від загальної кількості) перебіг коронавірусної хвороби супроводжувався сплутаністю свідомості, схожою на делірій, який нерідко прогресував до порушення свідомості по типу кома, особливо при подальшому розвитку небажаних явищ, таких як сепсис та/чи поліорганна недостатність.

Таблиця 3.4

Розподіл пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби у дослідних групах відповідно параметрам об'єктивного огляду на момент госпіталізації

Параметр	Група ГВ		Група ГП		<i>p</i>	Всього	
	Me (25%; 75%)		Me (25%; 75%)			Me (25%; 75%)	
Т тіла, °С	37,9(37,2;38,3)		38,2 (37,4;38,6)		0,091	38,0(37,3;38,6)	
САТ, мм.рт.ст.	130 (120; 140)		125 (115; 135)		0,671	130 (115; 140)	
ДАТ, мм.рт.ст.	80 (70; 85)		75 (65; 80)		0,981	80 (70;90)	
ЧСС уд за 1хв.	88 (80;117)		90 (82;120)		0,811	90 (82;96)	
Киснева сатурація, %	92 (88;92)		84 (78; 88)		0,011*	89 (83; 93)	
ЧД	24 (22-27)		31 (28-36)		0,028*	25 (23-31)	
Всього	127	48,9	94	51,1		221	100

Примітка: * – різниця статистично значуща.

Киснева сатурація була нижчою та частота дихання вищою на момент госпіталізації в стаціонар у пацієнтів, які в подальшому померли (група ГП), ніж у групі ГВ (різниця між групами ($p = 0,011$ та $p = 0,028$, відповідно). Що є статистично значимим показником ушкодження легень та відповідно гіршого прогнозу захворювання. Для інших життєвих показників, таких як температура тіла ($p = 0,091$), систолічний ($p = 0,671$) та діастолічний ($p = 0,981$) артеріальний тиск, ЧСС ($p = 0,811$), достовірної різниці між даними двох груп не виявлено.

Переважає більшість пацієнтів (121 (54,8%) пацієнт) з діагностованим тяжким перебігом коронавірусної хвороби були госпіталізовані в перший тиждень дебюту захворювання. Шістдесят сім (30,3%) пацієнтів були госпіталізовані в період 8-14 днів і 33 (14,9%) після 2 тижнів з моменту дебюту (рис. 3.3).

■ 1-7 днів ■ 8-14 днів ■ більше 14 днів

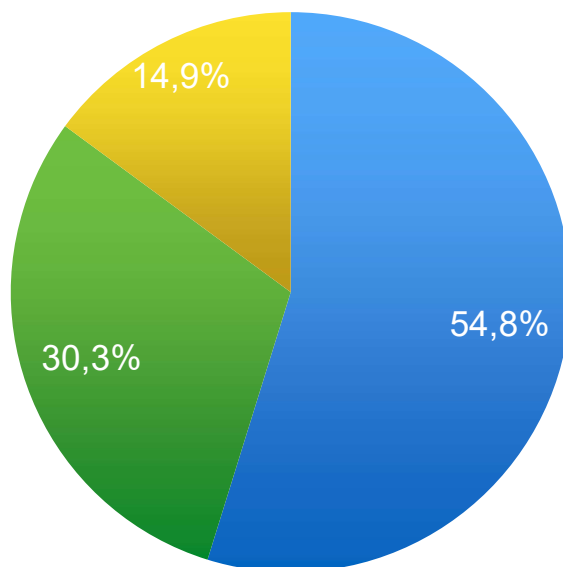


Рис. 3.3 Терміни госпіталізації пацієнтів з тяжкою коронавірусною хворобою

Аналіз лабораторних показників периферичної крові пацієнтів, госпіталізованих із тяжким і вкрай тяжким (критичним) перебігом коронавірусної хвороби, був проведений з метою виявлення характерних змін,

що супроводжують дані клінічні стани. Отримані результати наведено у таблиці 3.5, яка відображає основні гематологічні та біохімічні параметри на момент надходження до стаціонару.

Таблиця 3.5

**Лабораторні показники пацієнтів з тяжким та критичним перебігом
коронавірусної хвороби у дослідних групах
на момент госпіталізації у блок інтенсивної терапії
при інфекційному відділенні**

Параметр	Група ГВ	Група ГП	<i>p</i>
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
Еритроцити (10*12/л)	4,21 (3,85;4,81)	4,12 (3,9;4,8)	0,281
Тромбоцити (10*9/л)	202,5 (165; 270)	180,0 (145; 250)	0,013*
Лейкоцити (10*9/л)	11,45 (8,78;15,53)	11,85 (8,82;16,63)	0,238
Паличкоядерні нейтрофіли (абс. од)	0,38 (0,06; 1,1)	0,44 (0,09; 1,2)	0,453
Нейтрофіли (абс. од)	10,0 (5,9; 13,9)	10,6 (7,1; 12,5)	0,124
Лімфоцити (абс. од)	0,7 (0,4;0,9)	0,4 (0,1;0,8)	0,041
Моноцити (абс. од)	0,3 (0,3; 0,6)	0,4 (0,3; 0,6)	0,572
<i>ШОЕ (мм/год)</i>	29 (19; 45)	30 (20; 48)	0,391
СРП, мг/л	87,4 (51,3; 140,9)	104,4 (64,6; 198,2)	0,001*
Іл-6, пг/мл	7,4(3,6;30,1)	9,1(4,2;36,1)	0,031*
Феритин, нг/мл	398,5 (195,3; 419,85)	421,5(210,9;487,7)	0,001*
Прокальцитонін, нг/мл	0,04 (0,02;0,1)	2.0 (0.8; 5.0)	0,018*
D-димер, мкг/мл	2,4 (2,01; 5,87)	3,9 (3,2; 6,6)	0,001*
Креатинін, мкмоль/л	89 (78,23; 129,65)	92 (76,83; 130,45)	0,419
Глюкоза, ммоль/л	7,14 (5,9; 8,8)	8,67 (6,6; 10,9)	0,031*

Аналіз лабораторних показників між групами пацієнтів на момент госпіталізації і переведення у БІТ, які вижили, та тими, хто помер (ГВ та ГП), виявив, що рівень еритроцитів у крові був подібним у обох групах ($p = 0,281$). Кількість тромбоцитів була вищою у групі ГВ: медіана 202,5 (від 165 до 270) порівняно з 180,0 (від 145 до 250) у групі ГП. Зниження кількості тромбоцитів у групі ГП було статистично значущим ($p = 0,013$). Кількість лейкоцитів у групах була схожою ($p = 0,238$), проте кількість лімфоцитів значно знижувалася у групі ГП: медіана 0,4 (від 0,1 до 0,8) проти 0,7 (від 0,4 до 0,9) групи ГВ ($p = 0,041$). Абсолютна кількість нейтрофілів також була трохи вищою у тих у групі ГП (медіана 10,6), але різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,124$). Рівень фібриногену та креатиніну також не відрізнявся між групами [1, 3, 11].

Рівні С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), феритину, прокальцитоніну та D-димеру були статистично вищими у групі ГП ($p < 0,05$). У групі ГП також статистично виявлено вищий рівень глюкози: медіана 8,67 ммоль/л (від 6,6 до 9,9) проти 7,14 ммоль/л (від 5,9 до 8,8) у групі ГВ ($p = 0,031$).

Ключові показники, які значно відрізнялися між групами, включали кількість тромбоцитів, рівні лімфоцитів, СРП, ІЛ-6, феритину, прокальцитоніну, фібриногену, D-димеру та глюкози. Ці показники можуть бути корисними для прогнозування перебігу захворювання та ризику смерті ($p < 0,05$).

В обох підгрупах мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (МСКТ-ОГП) проводилась у різні строки гострого періоду захворювання, дещо частіше — протягом першого тижня перебігу патологічного процесу. У середньому термін виконання дослідження становив 9,5 (4,0; 15,0) день хвороби у групі ГВ та 9,0 (6,0; 13,0) день — у групі ГП. Оцінити остаточну площу ураження легень при COVID-19 було неможливо, оскільки у більшості пацієнтів проведено лише одне МСКТ-дослідження. Водночас, у 100% обстежених виявлено ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла», переважно з дифузним характером розповсюдження. Характеристика виявлених

змін за даними МСКТ органів грудної клітки при надходженні пацієнтів у стаціонар наведена в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Результати мультиспіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби у дослідних групах на момент поступлення

Характеристика змін за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ)	Група ГВ		Група ГП		$p (\chi^2)$
	абс.	%	абс.	%	
Площа ураження («матове скло»)	127	100	94	100	
Консолідація	18	14,2	14	14,9	0,880
Фіброз	19	15,0	24	25,5	0,049*
Ретикулярність	48	37,8	57	60,6	0,007*
Бронхоектази	6	4,7	9	9,6	0,156
Гідроторакс	8	6,3	6	6,4	0,979
Гідроперикард	2	1,6	5	5,3	0,116
Ознаки легеневої гіпертензії	5	3,9	11	11,7	0,027*
Всього	127	48,9	94	51,1	

Примітка: $p (\chi^2)$ – оцінка вірогідності різниці між групами за критерієм Хі-квадрат;

* – різниця статистично значуща.

Аналіз даних МСКТ ОГП вказує, що пацієнти групи ГВ мали менш виражені ураження: ураження до 25% зустрічалося у 40,2% пацієнтів, тоді як серед групи ГП – лише у 19,2%. Ураження площею 25–50% реєструвалися у 40,9% в групі ГВ та у 34% з групи ГП. Більш значні ураження (50–75%) зустрічалися у 17,3% серед групи ГВ та 36,2% у групі ГП. Критичне ураження

(понад 75%) було значно частішим у групі ГП (10,6% проти 1,6% серед групи ГВ) (рис. 3.4).

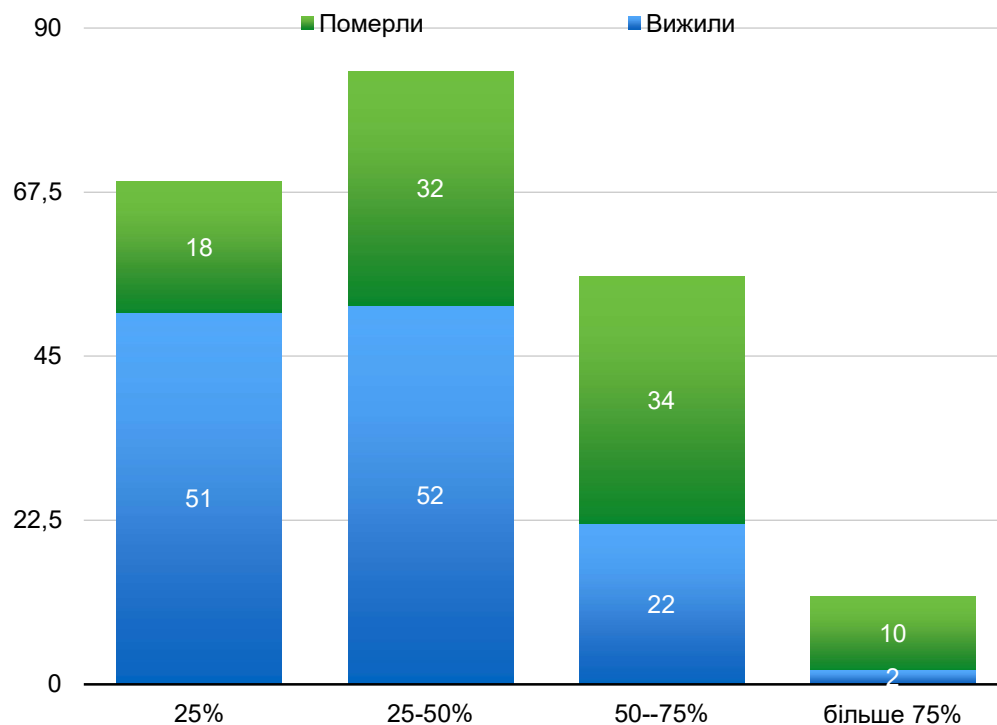


Рис. 3.4 Ступінь ураження легень у групі ГВ (вижили) та групі ГП (померли) досліджуваних пацієнтів

Хоча, вище вказані упередження щодо оцінки площі ураження легень при коронавірусній інфекції і існували, проте цілком очевидно, що площа ураження є одним з ключових предиктором смертності ($p < 0,0001$).

Консолідація легеневої тканини була виявлена у 14,2% у групі ГВ та 14,9% у групі ГП і її наявність не впливала на кінцевий результат захворювання. Фіброз частіше виявляли у групі ГП (25,5%) порівняно з групою ГВ (15,0%) ($p = 0,049$), як і ретикулярність легеневого малюнка, яку виявили у 60,6% у групі ГП та у 37,8% у групі ГВ ($p = 0,007$).

Частота виявлення бронхоектазів, гідротораксу та гідроперикарду між групами не відрізнялася.

176 (79,6%) пацієнтів були первинно госпіталізовані у інфекційне відділення, де в подальшому їх стан погіршився та вони були переведені у БІТ, 45 (20,4%) пацієнтів враховуючи клінічний стан, були госпіталізовані одразу у БІТ з приймального відділення. Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі становила 11 ± 8 днів (від 3 до 35 днів), а у блоці інтенсивної терапії — 7 ± 6 днів (від 1 до 28 днів). Вірогідними чинниками, що впливали на ці показники, були вищий рівень летальності у групі ГП та, відповідно, відсутність необхідності проведення тривалої інтенсивної терапії (зокрема респіраторної підтримки) у пацієнтів групи ГВ.

Висновки до розділу 3

Серед 221 пацієнтів з COVID-19 з тяжким та критичним перебігом коронавірусного захворювання, 57,5% (127 осіб) пацієнтів вижили, а 42,5% (94 особи) пацієнтів померли. Серед виживших пацієнтів (середній вік $61,0 \pm 9,41$ року) переважали жінки (64,6%), тоді як серед померлих (середній вік $71,2 \pm 10,29$ років) – чоловіки (57,5%), з вищою смертністю у чоловіків ($p = 0,028$). Смертність зростала з віком пацієнтів, які були госпіталізовані в стаціонар ($p = 0,001$), а найвища виживаність спостерігалася у більш молодших пацієнтів (84%).

Основними супутніми захворюваннями серед досліджуваних були серцево-судинні патології (47,5%), цукровий діабет (18,6%) та неврологічні розлади (15,8%). Рідше виявляли хвороби видільної системи (7,7%) та онкологію (5,9%). Смертність була вищою за наявності цих патологій ($p < 0,05$). Індекс коморбідності Чарлсона (ІКЧ) у померлих склав $3,82 \pm 1,89$ проти $1,98 \pm 1,94$ у виживших ($p < 0,001$), причому ІКЧ > 3 балів вказував на високий ризик смерті.

Клінічна картина включала задишку, тахіпное, лихоманку ($> 38^\circ\text{C}$), сухий кашель, слабкість, а у 12,2% – сплутаність свідомості. У 9% тяжкий перебіг проходив без гарячки. У групі ГП на момент госпіталізації

відзначалася статистично нижча SpO₂ ($p = 0,011$) і вища частота дихання ($p = 0,028$). Лабораторно у померлих виявлено нижчу кількість тромбоцитів ($p = 0,013$) і лімфоцитів ($p = 0,041$), вищі рівні СРП, ІЛ-6, феритину, прокальцитоніну, D-димеру ($p < 0,05$) та глюкози ($p = 0,031$), що свідчить про гірший прогноз захворювання.

МСКТ демонструє ураження легень за типом «матового скла» у 100% випадків. У групі ГВ переважали ураження до 50%, у групі ГП – понад 50% ($p < 0,0001$). Фіброз ($p = 0,049$) і ретикулярність ($p = 0,0007$) частіше виявляли у групі ГП.

Таким чином, вік, коморбідність, ступінь ураження легень і запальні маркери є ключовими предикторами летальності при COVID-19 ($p < 0,05$).

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Серета СО, Дубров СО, Денисюк МВ, Котляр АО, Черняєв СВ, Заїкін ЮМ, та ін. Ретроспективний аналіз причин летальності у хворих з тяжким перебігом COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):62-8. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248401.
2. Серета С. Вплив демографічних та клінічних чинників на летальність при коронавірусній хворобі в пацієнтів з тяжким та критичним перебігом. Укр Інтервенційний Нейрорадіол Хірургія. 2024;50(4):35-44. doi: 10.26683/2786-4855-2024-4(50)-35-44.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ТА КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ

4.1 Оксигенотерапія та респіраторна підтримка у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19

Задишка, підвищена частота дихання та виражена гіпоксія були основними клінічними проявами у хворих, що зумовлювали необхідність госпіталізації пацієнтів до відділення інтенсивної терапії (БІТ). Вказані симптоми, як правило, не виникали раптово, а поступово наростали впродовж умовно визначеного гострого періоду перебігу захворювання. У більшості випадків простежувалась характерна динаміка: після початкового етапу перебігу захворювання з відносно помірними проявами, приблизно на 9-11 день від початку симптомів спостерігалось різке погіршення стану з наростанням задишки, зниженням сатурації крові та розвитком тяжкої гіпоксемії, що потребувало екстреної респіраторної підтримки.

Незважаючи на низькі показники сатурації у пацієнтів з коронавірусною хворобою, де у ряді випадків спостережень – рівень SaO_2 опускався нижче 90% — багато пацієнтів суб'єктивно переносили гіпоксемію відносно задовільно, без порушення свідомості, що створювало певну клінічну парадоксальність (так звана описана "щаслива гіпоксія"). Однак, при подальшому прогресуванні дихальної недостатності більшість таких пацієнтів швидко потребували госпіталізації у БІТ для проведення інтенсивної терапії.

Для корекції гострої гіпоксемії та запобігання розвитку тяжкого респіраторного дистрес-синдрому використовувалися різноманітні стратегії респіраторної підтримки, адаптовані до тяжкості клінічного стану пацієнта. Найбільш поширеним методом була оксигенотерапія, що застосовувалася як через назальні канюлі/лицеві маски (реверсивні та нереверсивні) (3-15 л/хв), так і за допомогою високопотоккових систем (20-60 л/хв), обмеження використання

останніх було не за рахунок дороговартісності обладнання, як за рахунок раціонального використання кисню в період пандемії. Саме оксигенотерапія та респіраторна підтримка відігравала ключову роль у стабілізації стану пацієнтів із тяжкою/критичною формою COVID-19, особливо за умов стрімкого погіршення функції зовнішнього дихання.

Характеристика клінічного стану пацієнтів на момент госпіталізації до БІТ представлена у таблиці 4.1, яка містить дані щодо частоти дихання, рівня сатурації, потреби в кисні та інших параметрів, що дозволяють оцінити тяжкість стану при надходженні (Додаток Є).

Таблиця 4.1

Дані пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби на момент госпіталізації у блок інтенсивної терапії

Дані пацієнтів на момент госпіталізації у блок інтенсивної терапії перед початком оксигенотерапії	Значення
Частота дихання Me (25%; 75%)	28 (26-29)
Киснева сатурація, % Me (25%; 75%) (без адекватної оксигенопідтримки)	84 (76,0;88,0)
PaO ₂ /FiO ₂ (абс±SD)	190.01 ± 38.67
Оцінка за шкалою SOFA Me (25%; 75%)	5 (4-6)
Сума балів за SMART-COP Me (25%; 75%)	7 (6-8)

Примітка: PaO₂: парціальний тиск кисню в артеріальній крові; FiO₂: частка вдихуваного кисню; SOFA: послідовна оцінка органної недостатності

Всі пацієнти із тяжким перебігом COVID-19 отримували кисневу підтримку, першочергово за допомогою лицевих масок з мінімально необхідним потоком кисню (10-15 л/хв), орієнтуючись на вміст кисню в капілярній крові виміряного методом пульсоксиметрії (SpO₂) понад 92%. Швидкість потоку подачі O₂ титрували за рахунок моніторингу пульсоксиметрії та з постійним контролем газового складу крові методом газометрії. Якщо у пацієнта виявляли

десатурацію менше 92%, тоді відповідно подачу кисню збільшували та проводили оксигенотерапію за допомогою маски з резервуаром (12-15 л/хв, в окремих випадках до 20 л/хв), куди надходив кисень, який вдихався через клапан під час вдиху. Використання масок з мішком з резервуаром було важливим додатковим методом оксигенотерапії та часто комбінувався (відповідно до потреб пацієнта) з лицевою маскою або НІВ, як один із ключових елементів респіраторного ланцюга (Додаток І) у пацієнтів з дихальною недостатністю спричиненою коронавірусною хворобою. Крім того, у пацієнтів, які отримували кисень через лицеву маску (з резервуаром або без нього), було значно простіше забезпечувати щоденний рутинний догляд. Такі пацієнти краще переносили тривале перебування у пронаційному положенні (за суб'єктивними відчуттями, які окремо не оцінювалися), що сприяло покращенню оксигенації, психоемоційного стану та підвищенню комплаєнсу до лікувального процесу. Пронаційне положення у пацієнтів покращувало вентиляцію базальних відділів легень, що об'єктивно збільшувало вентиляційно-перфузійне співвідношення, а отже, і оксигенацію. Високопотокова оксигенотерапія (High-flow nasal oxygen) була використана у 3 пацієнтів з нашої вибірки, проте наш досвід її використання при коронавірусній хворобі є обмежений, оскільки для її проведення необхідний дуже високий потік кисню від 30 до 60 л/хв, що було неможливим за умови обмежених ресурсів під час пандемії та дефіциту достатньої кількості кисню для закладів охорони здоров'я (моя суб'єктивна оцінка).

Показами до неінвазивної респіраторної підтримки була важка задишка з використанням допоміжних м'язів або тахіпное $>25(30)$ дих/хв або $PaO_2/FiO_2 < 300$, $SpO_2 < 92\%$ при $FiO_2 0,4$, або $PaCO_2 > 45$ мм рт.ст. і $pH < 7,35$. НІВ найчастіше (78% випадків) проводили в режимі PS з середнім тиском підтримки 8-12 см вод.ст. У 85% випадків ПТКВ (PEEP) не перевищував 10 см вод.ст. і в середньому складав 6-8 см вод.ст., що дозволяло ефективно покращувати оксигенацію при мінімальному ризику розвитку баротравми. Такі параметри

були оптимальними для більшості пацієнтів із COVID-19-асоційованим гострим респіраторним дистрес-синдромом.

Моніторинг респіраторної підтримки включав комбінацію клінічних параметрів і параметрів оксигенації. Критеріями позитивної відповіді на терапію були: поліпшення клінічних ознак роботи дихання зі зниженням частоти дихання (ЧД), зменшення використання допоміжних дихальних м'язів, а також зменшення задишки та поліпшення рівня оксигенації до референтних значень.

У пацієнтів, які отримували респіраторну підтримку через лицеву маску з подачею чистого, теплого, зволоженого кисню, окрім моніторингу парціального насичення киснем крові, стежили за втотою пацієнта або виснаженням, як під час спокою, так і під час фізичного навантаження, використовуючи для оцінки наступні параметри: тахіпноє, адже деяким пацієнтам для підтримки дихання було недостатньо лише збільшення та титрування FiO_2 , так як використання кисневої маски не створювало позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ), що було важливим елементом для запобігання колапсу дрібних дихальних шляхів і альвеол в легенях в кінці акту видиху. В таких випадках ПТКВ створювали за допомогою постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) або інших режимів НІВ з використанням двофазного позитивного тиску в дихальних шляхах (BiPAP або PS). В деяких випадках (74%) постійний позитивний тиск у дихальних шляхах забезпечували спеціальними пристроями, що містив клапан ПТКВ, що забезпечував та створював опір під час акту видиху, який був з'єднаний із щільно прилягаючою лицевою маскою, носовою канюлею чи маскою для проведення НІВ.

Для неінвазивної вентиляції використовували апарати штучної вентиляції легень Monnal, найчастішим інтерфейсом для НІВ була щільно прилягаюча носо-ротова маска для НІВ. Крім ПТКВ, апарати ШВЛ забезпечували додатковий тиск для полегшення акту вдиху (зменшення роботи дихання пацієнта) – PS та можливість встановлення додаткових параметрів для

синхронізації апарата з пацієнтом за рахунок використання тригерів. Краща синхронізація пацієнта з апаратом ШВЛ дозволяла пацієнтам умовно легше переносити респіраторну підтримку, що проявлялося зменшенням частоти психомоторного збудження та сприяло кращій адаптації до апарату, зберігаючи при цьому дихальний комплаєнс.

Забезпечення «вчасної» (відповідно до Протоколу) інтубації трахеї у пацієнтів із гіпоксією та тяжкою формою COVID-19 значно залежало від можливостей апаратів ШВЛ та їх кількості у відділенні, що включав в тому числі і специфічні алгоритми умовного сортування кисневозалежних пацієнтів у БІТ в умовах роботи за рахунок обмежених ресурсів. Оскільки, у значної частини (43%) відносно молодих пацієнтів (до 65 років) гіпоксемія у яких була продемонстрована показником сатурації становила 88%, досить добре толерувалася і не супроводжувалася респіраторним дистресом або виснаженням, що підтверджувалось клінічно об'єктивними критеріями спостереження: стабільною частотою дихання ($\text{ЧД} \leq 20$ уд./хв), відсутністю задишки у спокої та під час мінімального фізичного навантаження, нормальними показниками рН крові (7,35-7,45), відсутністю підвищення лактату (< 2 ммоль/л) та збереженням ясного рівня свідомості. Ці критерії підтверджували відсутність респіраторного дистресу, незважаючи на зниження сатурації під час активного фізичного навантаження.

Покази до інтубації трахеї у пацієнтів ґрунтуватися, не лише на визначенні гіпоксемії, а також за рахунок тяжкості ступеня ГРДС та умовній «втомі» пацієнта від довготривалої неінвазивної вентиляції. Проте, з огляду на ранні повідомлення про результати використання ШВЛ у пацієнтів з COVID-19, які описували посилення або навіть ушкодження легень після інтубації, включаючи баротравму (внаслідок високого тиску під час вентиляції пацієнтів), волютравму (через великі дихальні об'єми, особливо під час проведення НІВ), ателектравму (через повторюване відкриття та закриття вразливих частин легені з уже наявним ателектазом), біотравму (місцеве запалення з розливом в системний кровотік

медіаторів запалення, бактерії та їх продуктів) та окситравму (за рахунок спричиненими вільними радикалами утвореного кисню), інтубацію трахеї проводили в окремих випадках, доволі часто намагаючись відтермінувати її (на момент початку пандемії було багато розходжень в рекомендаціях з даного питання, що створювало хибне побоювання у лікарів щодо максимального відтермінування інтубації трахеї) та за наявності критеріїв відповідно до Протоколу: тяжка гіпоксемія ($SpO_2 < 85\%$ з максимальною кисненою терапією $FiO_2 \geq 0.6$), прогресуючий респіраторний ацидоз ($pH < 7.25$ з $PaCO_2 > 60$ (55) мм рт.ст. та $PaO_2 < 60$ мм рт.ст.), клінічні ознаки «виснаження» дихальної мускулатури (парадоксальне дихання, використання допоміжних дихальних м'язів), порушення свідомості, яке не корелює з іншими причинами або гемодинамічна нестабільність ($AT < 90$ мм рт.ст. незважаючи на інфузійну терапію), віддаючи перевагу НІВ.

Таким чином, ШВЛ була проведена у 71 (32,1%) пацієнта після неефективної НІВ або з наявними абсолютними протипоказими до НІВ та у 30 (13,6%) пацієнтів, які поступили у БІТ в екстремальному стані з ознаками вираженої дихальної та/чи поліорганної недостатності, з наявними клінічно значущими ускладненнями внаслідок коронавірусної хвороби та порушеною свідомістю. Дані пацієнтів, яким проводилася ШВЛ подано в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

Дані пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби, яким проводили штучну вентиляцію легень (інвазивна)

Параметр	Всього (n=101)
Жінки/чоловіки (стать)	36/65
Вік, роки	61.1 ± 14.3
ІМТ, кг/м ²	31.5 ± 5.2
Ожиріння, ІМТ > 30	37 (36,6%)
Індекс коморбідності Чарлсона, бали	3.93 ± 3.32

Параметр	Всього (n-101)
Тривалість оксигенотерапії, (дні)	4.21 ± 3.01
Піковий тиск на вдиху, см. вод.ст.	25.9 ± 4.6
PaO ₂ / FiO ₂ , на момент інтубації трахеї	136.3 +/- 61.1
Тривалість штучної вентиляції легень, дні	9.8 ± 3.3
Летальність пацієнтів, яким проводилась ШВЛ, відсоток від загальної кількості спостереження пацієнтів, які перебували на ШВЛ	94 (93,1%)

Пацієнтам, яким проводили ШВЛ склали 94 випадків спостережень з групи ГП та 7 випадків з групи ГВ. Серед пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19, яким була проведена ШВЛ переважали чоловіки (65 осіб), що свідчить про статистичну схильність чоловіків до тяжкого перебігу COVID-19. Середній вік пацієнтів становив $61,1 \pm 14,3$ роки. Середній ІМТ пацієнтів був $31,5 \pm 5,2$ кг/м², з ожирінням (ІМТ > 30) у 37 пацієнтів (36,6%). Індекс коморбідності Чарлсона становив $3,93 \pm 3,32$ бали, що вказує на значну кількість пацієнтів з супутніми захворюваннями. Піковий тиск на вдиху був $25,9 \pm 6,6$ см Н₂О, а PaO₂/FiO₂ на момент інтубації трахеї становив $136,3 \pm 91,1$, що вказувало про тяжку дихальну недостатність та відповідало критеріям постановки діагнозу ГРДС середнього/тяжкого ступеня тяжкості. Середня тривалість ШВЛ у пацієнтів була $9,8 \pm 11,3$ днів, а летальність у пацієнтів, що потребували ШВЛ досягала 93,1%, що підкреслює їх тяжкість стану.

Висока летальність пацієнтів із COVID-19, які перебували на ШВЛ, була обумовлена тяжким ГРДС, який призводив до масивного ураження легеневої тканини, порушення газообміну та гіпоксії поєднаний з «цитокіновим штормом», тромботичними ускладненнями та високим рівнем коморбідності. Аналіз клінічних факторів, які впливали на летальність пацієнтів, яким проводилася ШВЛ подано в таблиці 4.3

**Предиктори стаціонарної смертності пацієнтів з COVID-19,
що потребували інвазивної штучної вентиляції легень**

Параметр	Кількість пацієнтів (n- 94)		Відношення шансів (ВШ)	95% Довірчий інтервал (ДІ)	p
	абс.	%			
Вік					
Молодий (18-44)	4	4,3	0,247	[0,081; 0,753]	0,014
Середній (45-59)	14	14,9	0,585	[0,298; 1,148]	0,120
Похилий (60-74)	53	56,4	2,970	[1,752; 5,036]	<0,001
Старечий (75-95)	23	24,5	1,890	[0,963; 3,708]	0,064
Стать					
Чоловіча стать	54	57,5	1,820	[1,073; 3,087]	0,026
Тривалість захворювання					
До 7 діб	51	54,3	0,967	[0,567; 1,650]	0,904
Після 7 діб	43	45,7	1,030	[0,606; 1,764]	0,904
Індекс маси тіла					
ІМТ <40	18	19,2	14,800	[3,356; 65,260]	<0,001
ІМТ >40	8	8,5	11,710	[1,429; 95,960]	0,022
Тривалість інвазивної вентиляції легень					
0-3 дні	24	25,5	1,000	Референтна група	
3-5 днів	25	26,6	2,530	[1,24; 5,16]	0,011
>5 днів	45	47,9	4,110	[2,15; 7,86]	<0,001
Антибіотикотерапія до моменту госпіталізації	72	76,6	5,97	[3,28; 10,88]	<0,001

Аналіз визначення ВШ серед групи ГП, яким проводили ІШВЛ(94 випадки спостереження) демонструє, що вік пацієнтів був ключовим фактором ризику смертності: у пацієнтів похилого віку (60–74 роки) шанс смерті був найвищий (ВШ = 2,970; 95% ДІ: 1,752-5,036; $p < 0,001$), тоді як у молодих пацієнтів (18-44 роки) – достовірно нижчий (ВШ = 0,247; 95% ДІ: 0,081-0,753; $p = 0,014$). Чоловіки, які перебували на лікуванні мали вищий шанс смерті порівняно з жінками (ВШ = 1,820; 95% ДІ: 1,073-3,087; $p = 0,026$). Тривалість захворювання до моменту госпіталізації не впливала на ризик смерті (ВШ $\approx 1,0$; $p = 0,904$). Ожиріння (ІМТ > 30) значно підвищувало та збільшувало шанс смерті (ВШ = 14,800; 95% ДІ: 3,356-65,260; $p < 0,001$), при тяжкому ожирінні (ІМТ > 40 ; ВШ = 11,710; 95% ДІ: 1,429-95,960; $p = 0,022$). Тривалість інвазивної вентиляції також впливала на ризик: пацієнти на ІШВЛ тривалістю 3-5 днів мали у 2,53 рази вищий шанс смерті (ВШ = 2,530; 95% ДІ: 1,24-5,16; $p = 0,011$), а на ІШВЛ понад 5 днів – у 4,11 рази (ВШ = 4,110; 95% ДІ: 2,15-7,86; $p < 0,001$). Пацієнти, які отримували антибіотики до госпіталізації в стаціонар, мали вищий шанс смерті (ВШ = 5,97; 95% ДІ: 3,28; 10,88; $p = 0,001$) (рис. 4.1).

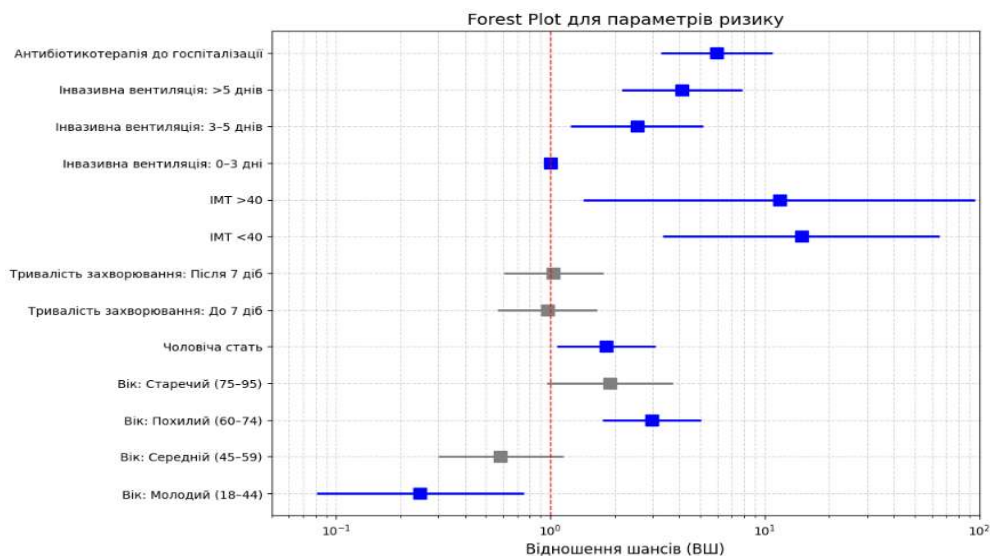


Рис. 4.1 Фактори ризику летальності у пацієнтів, які перебували на ІШВЛ: результати регресійного аналізу

4.2 Лікування «цитокінового шторму» та протизапальна і імунomodуюча терапія

«Цитокіновий шторм» при COVID-19 – це неконтрольована імунна реакція, яка характеризується масовим хаотичними блискавичним вивільненням прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) та інших прозапальних цитокінів. Ця реакція виникає внаслідок надмірної активізації імунної системи у відповідь на проникнення вірусної інфекції, що призводить до системного запалення, ураження тканин і системи органів, а також до розвитку поліорганної недостатності. Основні механізми включають в себе активацію макрофагів і Т-клітин, які виробляють велику кількість цитокінів, що пошкоджують ендотелій судин, спричиняють гіперкоагуляцію, мікротромбози та порушення газообміну в легенях. *Аналіз результатів спостережень показав, що у 141 (63,8%) пацієнта з тяжким і критичним перебігом COVID-19 було діагностовано «цитокіновий шторм».* Для оцінки ефективності терапії пацієнтів було поділено на чотири підгрупи: підгрупа БТ (I) включала 98 пацієнтів, які отримували базисну терапію згідно з Протоколом, що передбачала застосування високих доз глюкокортикоїдів та/або тоцилізумабу; підгрупа ІГ (II) складалася з 15 пацієнтів із критичною лімфопенією, яким додатково призначали внутрішньовенний імуноглобулін G; до підгрупи Е (III) увійшов 21 пацієнт, який отримував едаравон на додаток до базисної терапії; підгрупа Д (IV) налічувала 7 пацієнтів із вираженою гіперферитинемією, яким додатково застосовували дефероксамін. Такий розподіл дав змогу порівняти ефективність різних терапевтичних стратегій при лікуванні цитокінового шторму та оцінити їх вплив на клінічний перебіг COVID-19.

Лабораторні показники пацієнтів, яким діагностували «цитокіновий шторм» подано в таблиці 4.4

**Лабораторні показники пацієнтів з тяжким та критичним перебігом
коронавірусної хвороби на момент госпіталізації у блок інтенсивної терапії
з діагностованим «цитокіновим штормом» відповідно до виписного статусу**

Параметр	Група ГВ	Група ГП	<i>p</i>
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
Еритроцити (1012/л)	4.3 (4.0; 4.7)	3.9 (3.6; 4.3)	0.08
Тромбоцити (109/л)	210 (180; 260)	167 (130; 200)	0.002*
Лейкоцити (109/л)	8.5 (6.2; 11.0)	12.0 (9.5; 15.0)	0.12
Паличкоядерні нейтрофіли (абс. од)	0,4 (0,1; 1,2)	0,5 (0,1; 1,3)	0,453
Нейтрофіли (абс. од)	10,1 (6,0; 14,1)	10,9 (7,1; 13,5)	0,214
Лімфоцити (абс. од)	1.2 (0.8; 1.6)	0.7 (0.3; 1.0)	0.001*
Моноцити (абс. од)	0,3 (0,2; 0,6)	0,4 (0,3; 0,6)	0,412
<i>ШОЕ (мм/год)</i>	30 (21; 44)	33 (20; 46)	0,081
СРП, мг/л	90 (60; 140)	170 (90; 250)	0,001*
ІЛ-6, пг/мл	12,1 (7; 17)	25,3 (15; 44)	0.013*
Феритин, нг/мл	468 (195; 619)	620 (405; 821)	0,009*
Прокальцитонін, нг/мл	0,6(0,4;2,3)	2.1 (0.8; 5.0)	<0.001*
D-димер, мкг/мл	4,3 (2,5; 9,5)	7,9 (4,9; 11,1)	0,001*
Креатинін, мкмоль/л	87(79,6; 130,7)	93 (77,8; 132,5)	0,324
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (6,1; 9,1)	8,9 (7,2; 10,1)	0,024*

Враховуючи дороговартісність деяких лабораторних обстежень та ретроспективну практику дослідження, було вибрано діапазон для розрахунку порівняння певних досліджень у пацієнтів, так як це не є рутинною практикою призначення лікарями-клініцистами (переважно це стосується імунобіологічних лабораторних досліджень (ІЛ-6) та феритину).

Аналіз лабораторних даних показує, що пацієнти з "цитокіновим штормом" серед групи ГП, мали наступні відмінності в лабораторних показниках порівняно з групою ГВ: рівень тромбоцитів був значно нижчим у померлих пацієнтів (медіана 167 (130; 200) проти 210 (180; 260), $p = 0,002$), що свідчить про можливі порушення згортання крові. Рівень С-реактивного протеїну також був вищим у групі ГП (медіана 170 (90; 250) проти 90 (60; 140), $p = 0,001$), як і інтерлейкіну-6 (IL-6) (медіана 25,3 (15; 44) проти 12,1 (7; 17), $p = 0,003$), що власне і підкреслює вплив "цитокінового шторму" на летальність серед госпіталізованих пацієнтів. Рівень феритину також був вищим у групі ГП (медіана 620 (405; 821) проти 468,5 (195,3; 619,85), $p = 0,009$). Прокальцитонін, маркер бактеріальної інфекції був вищим у групі ГП (медіана 2.1 (0.8; 5.0) проти 0,6 [0,4; 2,3], $p = 0,0118$), що вказує на схильність до бактеріальних ускладнень. Рівень D-димеру, маркер, умовного тромбоутворення, також був значно вищим серед групи ГП (медіана 7,9 [4,9; 11,1] проти 4,3 [2,5; 9,5], $p = 0,001$) у групі ГВ, а також рівень глюкози (медіана 8,9 [7,2; 10,1] проти 7,2 [6,1; 9,1], $p = 0,024$) відповідно серед груп ГП та ГВ. Інші показники, такі як еритроцити, лейкоцити, паличкоядерні нейтрофіли, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, не мали статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$), хоча рівень лімфоцитів був дещо нижче у померлих пацієнтів. Креатинін також не мав статистично значущої відмінності між групами спостережень ($p > 0,05$), що свідчить про широку поширеність ГПН серед пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусного захворювання, які перебувають на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії.

Найбільш поширеним підходом до лікування пацієнтів з COVID-19, асоційованого з «цитокіновим штормом» (у розділі «Матеріали та методи» наведено препарати, їх дозування та розподіл пацієнтів по досліджуваних групах) у пацієнтів із тяжким та критичним перебігом захворювання було застосування глюкокортикоїдів відповідно до чинного Протоколу з додаванням низькомолекулярних гепаринів відповідно до показів та ризиків, без

використання додаткових препаратів, такий підхід відображав стандартну клінічну практику і відповідав підгрупі БТ (I) (98 пацієнтів). У 15 пацієнтів з лімфопенією до схеми стандартного лікування глюкокортикоїдами та низькомолекулярними гепаринами був додатково використаний внутрішньовенний імуноглобулін G (підгрупа ВГ (II)). У 21 пацієнта із умовно тяжким запальним процесом, глюкокортикоїди та низькомолекулярні гепарини були доповнені едавароном (підгрупа Е (III)). У 7 пацієнтів, для контролю гіперферитинемії, яка супроводжувала тяжкий перебіг COVID-19, був використаний десфероксиамін (підгрупа Д (IV)).

На підставі вище описаного були проаналізовані ключові показники "цитокінового шторму" на момент госпіталізації у БІТ, та результати лікування у кожній окремій підгрупі: у підгрупі I спостережень було 51 (52,0%) чоловіків та 47 (48,0%) жінок, середній вік хворих $62,1 \pm 12,1$ роки. Летальність в даній підгрупі склала 36 (36,7%) пацієнтів. Лабораторні показники пацієнтів підгрупи I подано в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

**Лабораторні показники пацієнтів підгрупи I
(на момент госпіталізації у блоці інтенсивної терапії)**

Параметр	Група ГВ (n-62)	Група ГП (n-36)	<i>p</i>
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
СРБ, мг/л	85 (51; 143)	165 (102; 301)	<0.001*
ІЛ-6, пг/мл	9,9 (7,7; 15)	21,3 (16; 38)	0.002*
D-димер, мкг/мл	5.0 (3.2; 8.6)	9.1 (6.3; 12.4)	0.001*
Феритин, нг/мл	398 (128; 354)	594 (399; 803)	<0.001*
Лімфоцити (абс. од)	1.3 (0.8; 1.7)	0.8 (0.4; 1.1)	0.03 *

Аналіз показників пацієнтів підгрупи I показав, що у групі ГП при поступленні у БІТ були значно вищі рівні С-реактивного протеїну (медіана:

165 проти 85 мг/л, $p < 0.001$), інтерлейкіну-6 (медіана: 21,3 проти 9,9 пг/мл, $p = 0.002$), D-димеру (медіана: 9.1 проти 5.0 мкг/мл, $p = 0.001$) та феритину (медіана: 594 проти 398 нг/мл, $p = 0.0001$).

У підгрупі II, було 8 (53,3%) чоловіків та 7 (46,7%) жінок, середній вік хворих $69,8 \pm 11,2$ роки. Летальність в даній підгрупі склала 6 (40,0%) пацієнтів. Лабораторні показники пацієнтів підгрупи II подано в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Лабораторні показники пацієнтів підгрупи II на момент поступлення у
блоці інтенсивної терапії**

Параметр	Група ГВ (n-9)	Група ГП (n-6)	<i>p</i>
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
СРБ, мг/л	71 (42; 121)	153 (90; 221)	$<0.001^*$
ІЛ-6, пг/мл	7,8 (5; 10)	26,2(16; 41)	$<0.001^*$
D-димер, мкг/мл	4.5 (2.5; 7.0)	7.5 (5.0; 10.0)	$<0.001^*$
Лімфоцити (абс. од)	0.7 (0.5; 1.0)	0.5 (0.3; 0.9)	0.021*

Аналіз показників пацієнтів підгрупи II статистично виявив, вищі рівні С-реактивного білку (медіана: 153 проти 71 мг/л, $p < 0.001$), інтерлейкіну-6 (медіана: 26,2 проти 7,8 пг/мл, $p < 0.001$), D-димеру (медіана: 7.5 проти 4.5 мкг/мл, $p < 0.001$) та лімфоцитів (медіана: 0.5 проти 0.9, $p = 0.021$) у пацієнтів, що померли (рис. 4.2).



Рис. 4.2 Рентгенограми грудної клітки хворого В.В. 59 років, номер історії хвороби №788 з COVID-19 та цитокіновим штормом з підгрупи II.

Рентгенограма від 5.10.2020 (до призначення лікування) демонструє двосторонню інфільтрацію легень із наявністю дифузних затемнень, переважно у нижніх і середніх відділах по типу "матового скла" та охоплює значну частину обох легень, з більш вираженою інтенсивністю в правих нижніх сегментах.

Рентгенограма від 13.10.2020 (під час призначення лікування, що включало глюкокортикоїди, низькомолекулярні гепарини та внутрішньовенний імуноглобулін G (ВВІГ)), порівняно з початковим знімком, інфільтрати дещо зменшилися в інтенсивності, однак "матові скла" та затемнення все ще присутні, але є ознаки часткової регресії запального процесу.

Рентгенограма від 20.10.2020 (після завершення лікування введення ВВІГ) демонструє значне зменшення інфільтратів і "матових скел". Затемнення майже зникли, залишилися лише слабкі сліди в нижніх зонах легень, які можуть свідчити про залишкові явища після запалення.

У підгрупі III, було 12 (57,1%) чоловіків та 9 (42,9%) жінок, середній вік хворих $61,2 \pm 11,3$ роки. Смертність в даній групі склала 8 (38,1%) пацієнтів. Лабораторні показники пацієнтів підгрупи III подано в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Лабораторні показники пацієнтів групи III при поступленні у блок інтенсивної терапії

Параметр	Група ГВ (n-13)	Група ГП (n-8)	<i>p</i>
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
СРБ, мг/л	61 (32; 104)	136 (83; 210)	<0.001
ІЛ-6, пг/мл	12,5 (8; 17)	20,4 (10; 31)	0,017
D-димер, мкг/мл	3.2 (1.5; 5.1)	6.4 (4.0; 9.6)	<0.001
Феритин, нг/мл	353 (202; 504)	600 (401; 810)	<0.001

У підгрупі III рівні С-реактивного білка (медіана: 136 проти. 61 мг/л, $p < 0.001$), інтерлейкіну-6 (медіана: 20,4 проти 12,5 пг/мл, $p = 0,017$), D-димеру

(медіана: 6.4 проти 3.2 мкг/мл, $p < 0.001$) та феритину (медіана: 600 проти 353 нг/мл, $p < 0.001$) були вищі у групі ГП.

У підгрупі IV, було 4 (57,1%) чоловік та 3 (42,9%) жінки, середній вік хворих $63,2 \pm 10,3$ роки. Летальність в даній групі склала 3 (42,9%) пацієнтів. Лабораторні показники пацієнтів підгрупи IV подано в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

**Лабораторні показники пацієнтів підгрупи IV на момент поступлення
у блок інтенсивної терапії**

Параметр	Група ГВ (n-4)	Група ГП (n-3)	<i>p</i>
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)	
Феритин, нг/мл	1080 (1002; 1204)	1120 (1007; 1312)	0,178
СРБ, мг/л	90 (52; 153)	203 (121; 312)	0,012
ІЛ-6, пг/мл	10 (8; 14)	26 (18; 41)	0,021
D-димер, мкг/мл	4.1 (2.2; 6.1)	8.2 (5.8; 11.1)	0,001

У підгрупі IV рівні феритину (медіана: 1120 vs. 1080, $p = 0.178$) С-реактивного білка (медіана: 203 vs 90 мг/л, $p = 0.005$), інтерлейкіну-6 (медіана: 26 vs 10 пг/мл, $p = 0.03$), D-димеру (медіана: 8.2 vs. 4.1 мкг/мл, $p = 0.01$) та були вищі в групі померлих.

Співставлення лабораторних результатів показало, що у підгрупі I в групі ГП спостерігалися одні з найвищих рівнів С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, D-димеру та феритину. У підгрупі II відзначено нижчий рівень лімфоцитів серед групи ГВ в порівнянні з підгрупами I, III та IV (0,7 проти 1,3 проти 1,2) відповідно, що може свідчити про позитивний вплив ВВІГ на модуляцію імунної відповіді, сприяючи збереженню лімфоцитарного пулу ($p = 0.021$).

У підгрупі III у групі ГВ зафіксовано найвищі рівні ІЛ-6 – 12,5 проти 20,4 пг/мл серед групи ГП ($p = 0,017$).

У підгрупі IV у групі ГВ рівень феритину не відрізнявся від групи ГП 1120 проти 1080 нг/мл, відповідно ($p = 0,178$), проте у підгрупі I рівень феритину був значно нижчим у групі ГП пацієнтів 398 проти 594 нг/мл ($p < 0.001$). Однак високі рівні IL-6 та D-димеру у цій підгрупі свідчать про значну тяжкість стану пацієнтів, можливо, через наявність інших факторів ризику чи недостатню ефективність терапії щодо даних маркерів, що потребує подальших досліджень та збільшення вибірки.

Результати лікування щодо необхідності інтубації, тривалості ШВЛ, тривалості лікування у БІТ та летальності подано в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

**Результати лікування пацієнтів в залежності від схеми при
"цитокіновий шторм"**

Параметр	Підгрупа I (n-98)	Підгрупа II (n-15)	Підгрупа III (n-21)	Підгрупа IV (n-7)	<i>p</i>
Смертність пацієнтів	36(36,7)	6(40,0)	8(38,1)	3(14,3)	0,9848
Необхідність проведення інвазивної ШВЛ	38(38,9)	7(46,7)	8(38,1)	3(14,3)	0,9421
Тривалість перебування у БІТ пацієнтів, які вижили	8,3	7,9	7,1	7,2	0,421

Не було виявлено статистично значущих відмінностей смертності, тривалості перебування у БІТ та проведенням ШВЛ між підгрупами ($p = 0,9848$, $p = 0,421$ та $p = 0,9421$, відповідно) серед груп ГВ та ГП.

4.3 Антибактеріальна терапія у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби

З 221 пацієнта вибірки спостережень, включених в дослідження, лабораторне дослідження крові на прокальцитонін було проведене лише у 109 пацієнтів (що становить 49,3% від вибірки), з яких у 70% випадків серед пацієнтів, яких обстежили – результат виявився позитивним.

Мікробіологічне дослідження секрету нижніх дихальних шляхів було проведено у 74 (33,5%) пацієнтів, які у 73% випадках виявили наявність патогенних збудників (найпоширенішими бактеріальними респіраторними збудниками, що були виявлені у пацієнтів з COVID-19 були: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp. і *Klebsiella* spp., а найпоширенішими отриманими ізолятами з крові були *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* і *Streptococcus* spp., *Acinetobacter baumannii*).

Лейкоцитоз із зсувом формули вліво мав місце у 55 пацієнтів (24,9%).

Кількість пацієнтів, яким були призначені антибактеріальні препарати до госпіталізації у БІТ, становила 111 хворих (50,2%), переважно антибактеріальні препарати призначались без прямих показів до їх призначення.

У 41 (18,6%) пацієнта, АБП призначені були уже в БІТ відповідно до показів за Протоколом (наявність бактеріальної інфекції, яка була підтверджена мікробіологічним дослідженням, додатково залучали тестування на синергізм до антибактеріальних препаратів у пацієнтів з резистентними штамама бактерій до АБП, наявність ознак бактеріального запалення в загальному аналізі крові та в окремих випадках додатково визначали прокальцитонін, переважно у скомпроментованих пацієнтів, які мали сепсис або ознаки септичного шоку) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Клінічні особливості пацієнтів , яким проведена антибіотикотерапія

Параметр	Кількість хворих	
	абс.	%
Мікробіологічне дослідження	74	33,5
Вивлено патогенні збудники <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. і <i>Klebsiella</i> spp., а найпоширенішими ізолятами з крові були <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> і <i>Streptococcus</i> spp <i>Acinetobacter baumannii</i>	54	24,4
Прокальцитонін >0.5 нг/ мл	78	35,3

Параметр	Кількість хворих	
	абс.	%
ЗАК з лейкоцитарною формулою (лейкоцити $>9 \cdot 10^9/l$) (та паличкоядерні нейтрофіли $>6\%$)	55	24,9
Антибактеріальна терапія до госпіталізації у ВІТ	111	50,2
Антибактеріальна терапія після госпіталізації у ВІТ	41	18,6

В умовах перебування пацієнтів у ВІТ, вибір антибактеріального препарату при COVID-19 на пряму корелював від клінічної картини захворювання, підозри на бактеріальну інфекцію, стану пацієнта та наявності супутніх патологій та відповідно до показів за Протоколом. Основний акцент лікування був зосереджений на емпіричному призначенні широкого спектра дії АБП із подальшою ранньою деескалацією після уже отримання результатів мікробіологічних аналізів.

Аналіз розподілу використання АБП серед 152 пацієнтів показав, що найпоширенішим підходом було застосування цефалоспоринов III покоління, які використовувалися у 62 пацієнтів (41%), надалі, після проведення мікробіологічного дослідження та визначення збудника у пацієнтів, що мали покази до застосування АБТ відповідно до Протоколу препаратами вибору були цефалоспоринов III покоління в комбінації з респіраторними фторхінолонами, що застосовувалися у 49 пацієнтів (32%), значно рідше використовувалися комбінації цефалоспоринов III покоління з респіраторними фторхінолонами та оксазолідонами – у 5 пацієнтів (3%), а також карбапенемів з респіраторними фторхінолонами – також у 5 пацієнтів (3%), респіраторні фторхінолони як монотерапія застосовувалися у 9 пацієнтів (6%), тоді як інші комбінації чи підходи використовувалися у 22 пацієнтів (15%). Режими антибіотикотерапії зображені на рисунку 4.3.

- Цефалоспорины III поколения
- Цефалоспорины III поколения+респираторні фторхінолони
- Цефалоспорины III поколения+респираторні фторхінолони+Оксазолідони
- Карбапенеми +респираторні фторхінолони
- Респираторні фторхінолони
- Інші

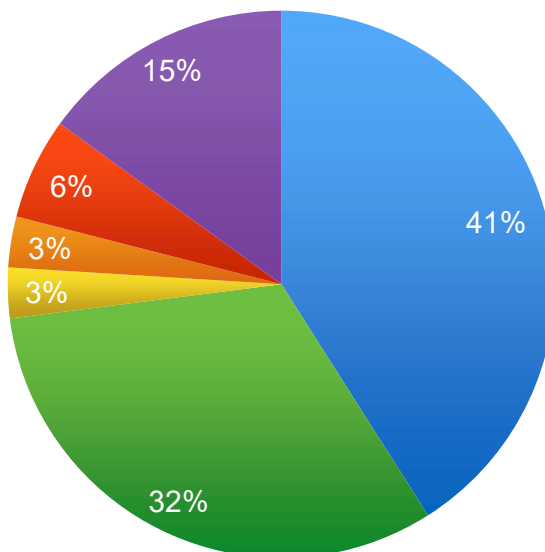


Рис. 4.3 Режими антибіотикотерапії

Результати антибіотикотерапії щодо необхідності інтубації, її тривалості, тривалості лікування у БІТ та летальності подано в таблиці 4.11.

Таблица 4.11

**Результати лікування пацієнтів в залежності від часу початку
антибіотикотерапії**

Параметр	Антибіотикотерапія у пацієнтів до поступлення в стаціонар (n=111)	Антибіотикотерапія у пацієнтів після поступлення в стаціонар (n=41)	<i>p</i>
Смертність серед пацієнтів	72 (64,9)	10(24,4)	< 0,001
Проведення інвазивної ШВЛ	73(65,8)	10(24,4)	< 0,001
Тривалість перебування у БІТ виживших пацієнтів	7,8	5,2	0,0221

Пацієнти, які отримували АБП до моменту госпіталізації без чітких показів до призначення АБП, мали значно вищий рівень смертності (64.9% проти 24.4%) та частіше потребували ШВЛ у 65.8% випадків, що вдвічі перевищує показник серед пацієнтів, які отримували АБП після госпіталізації (24.4%) ($p < 0.001$). Група ГВ пацієнтів, які отримували АБП після госпіталізації на основі лабораторних показників, перебували у БІТ на 2.6 днів менше (7.8 днів проти 5.2 днів) ($p = 0.0221$).

Висновки до розділу 4

Усі пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 отримували кисневу терапію, переважно за допомогою лицевих масок (реверсивних та не реверсивних) із подачею кисню з потоком кисню 10(12)-15(20) л/хв, задля можливості підтримувати насичення киснем (SpO_2) вище 92% та газовий склад крові відповідно до референтних значень. Моніторинг ефективної респіраторної підтримки включав оцінку клінічних параметрів (зменшення частоти дихання, задишки, використання допоміжних м'язів) та рівень оксигенації. Якщо лицеві маски не забезпечували достатнього позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ), що необхідно для запобігання колапсу дихальних шляхів, застосовували респіраторну підтримку використовуючи НІВ: СРАР або переходили на підтримку із двофазним позитивним тиском (BiPAP/PS) за відсутності абсолютних протипоказів до НІВ, використовуючи апарати ШВЛ із щільно прилягаючими масками чи шоломами. ШВЛ проводили у 71 (32,1%) пацієнта після неефективної НІВ і у 30 (13,6%) – у вкрай важкому стані з поліорганною недостатністю відразу при поступленні в стаціонар. Середній вік пацієнтів становив $61,1 \pm 14,3$ роки, переважали чоловіки (65 осіб, 65%), із середнім ІМТ $31,5 \pm 5,2$ кг/м², ожирінням (>30) у 37 (36,6%) і Індексом Чарлсона $3,93 \pm 3,32$, що вказує на високу коморбідність. Тривалість ШВЛ – $9,8 \pm 11,3$ днів, із летальністю 93,1%, пов'язаною з тяжким ГРДС, «цитокіновим штормом», тромботичними ускладненнями та коморбідністю. Вік (ВІШ 2,970 для 60-74

років, $p < 0,001$), чоловіча стать (ВШ 1,820, $p = 0,026$), ожиріння (ВШ 14,800 при $\text{ІМТ} > 30$, $p < 0,001$) і тривалість ШВЛ (> 5 днів, ВШ 4,110, $p < 0,001$) та АБП до госпіталізації (ВШ 5,97, $p = 0,001$) були ключовими факторами летальності. [1, 3, 11]

Співставлення лабораторних результатів показало, що у підгрупі І, яка отримувала базисне лікування серед групи ГП спостерігалися одні з найвищих рівнів С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, D-димеру та феритину. У підгрупі ІІ, де до терапії додавали в/в імуноглобулін G, відзначено нищий рівень лімфоцитів у виживших пацієнтів в порівнянні з підгрупою І та всією групою спостережень пацієнтів у яких діагностовано «цитокіновий шторм» 0,7 проти 1,3 проти 1,2 відповідно, що може свідчити про позитивний вплив імуноглобулінів на модуляцію імунної відповіді, сприяючи збереженню лімфоцитарного пулу. У підгрупі ІІІ, де застосовували едаварон, у групі ГВ статистично значимим є зафіксовані найвищі рівні ІЛ-6 у – 12,5 проти 20,4 пг/мл у групі ГП. У підгрупі ІV, де використовували дефероксамін, у групі ГВ рівень феритину не відрізнявся від групи ГП 1120 проти 1080 нг/мл ($p = 0,178$), проте у підгрупі І рівень феритину був значно нищим в групі ГП 398 проти 594 нг/мл ($p < 0,001$) серед групи ГП. Однак високі рівні ІЛ-6 та D-димеру у цій підгрупі свідчать про значну тяжкість стану пацієнтів, можливо, через наявність інших факторів ризику чи недостатню ефективність терапії щодо цих маркерів. Нами не було виявлено статистично значущих відмінностей смертності, тривалості перебування у БІТ та проведенням ШВЛ між групами ($p = 0,9848$, $p = 0,421$ та $p = 0,9421$, відповідно). Антибактеріальна терапія призначалася 152 пацієнтам, найчастіше АБП були цефалоспорини ІІІ покоління (зараз є антибіотиком резерву) (62 пацієнти, 41%) та їхніми комбінаціями з фторхінолонами (49 пацієнтів, 32%), що була пов'язана із вищою смертністю (64,9%) і частішою потребою в ШВЛ (65,8%) у тих, хто отримував антибіотики до госпіталізації ($p < 0,001$). Пацієнти групи ГВ, які отримували антибіотики після

госпіталізації та відповідно за показами до Протоколу, перебували у БІТ на 2,6 дня менше ($p = 0,0221$).

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Дубров СО, Денисюк МВ, Середя СО, Борисова ВІ, Славута ГБ, Заїкін ЮМ, Черняєв СВ. Використання внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Серія клінічних випадків. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;94(1):78-84. doi: 10.25284/2519-2078.1(94).2021.230620.
2. Дубров СО, Заїкін ЮМ, Черняєв СВ, Барановська ТВ, Денисюк МВ, Середя СО. Ретроспективний аналіз частоти застосовування антибактеріальних препаратів у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;95(2):56-63. doi: 10.25284/2519-2078.22021.238313.
3. Мамонова МЮ, Середя СО, Конотопчик СВ. Механічна тромбектомія при COVID-19-індукованому ішемічному інсульті в умовах суворого інфекційного контролю. Укр Інтервенційна Нейрорадіоло Хір. 2025;51(1):59-65. doi: 2786-4855-2025-1(51)-59-65.
4. Sereda SO. Challenges of respiratory therapy in patients with severe and critical COVID-19 in resource-limited countries. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE.2025;112(3):28-34. doi:10.25284/2519-2078.3(112).2025.339053.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ТА КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ

5.1 Ускладнення у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19

Ускладнення у пацієнтів з діагностованим COVID-19 були багатогранними та вражали різні системи органів і значно погіршували результати лікування та збільшували ризик смерті. Частота виникнення ускладнень та їх вплив на статус пацієнта на момент виписки зі стаціонару подано в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Ускладнення COVID-19 у пацієнтів з тяжким перебігом відповідно виписного статусу

Параметр	Група ГВ (n-127)		Група ГП (n-94)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
Баротравма	6	4.7	12	12.8	0,031
Пневмоторакс	3	2.4	7	7.4	0,131
Підшкірна емфізема	1	0.8	3	3.2	0,301
Пневмомедіастинум	1	0.8	4	4.3	0,163
Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)	41	32.3	60	63.8	<0.0001
Кардіологічні ускладнення	2	1.6	4	4.3	0,407
Бактеріальна пневмонія	12	9.4	28	29.8	<0.0001
Сепсис	8	6.3	28	29.8	<0.0001
Септичний шок	5	3.9	28	29.8	<0.0001

Параметр	Вижили (n-127)		Померли (n-94)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
ГМІ	2	1.6	3	3.2	0,65
ТЕЛА	8	6.3	67	71.3	<0.0001
Гостре ураження нирок	47	37,0	31	32,9	0,959
Набряк легень	0	-	1	1.1	0,37
Кровотеча	2	1.6	1	1.1	0,57
Кетоацидоз	1	0.8	1	1.1	0,83

Ускладнення відображені у табл. 5.1 відповідно до заключного діагнозу та довідок про смерть у пацієнтів, які вижили, та тих, що померли. Оскільки патологоанатомічні розтини на той час проводилися досить рідко, достовірність цих даних є обмеженою і потребує подальшого підтвердження у майбутніх дослідженнях із порівняннями з патологоанатомічними висновками. Водночас, оскільки вивчення ускладнень не є основною метою нашого дослідження, ми надаємо ці спостереження як матеріал для обговорення, аналізу та подальших наукових дискусій.

Аналіз ускладнень, пов'язаних із тяжким перебігом COVID-19, виявив статистично значимі відмінності між групами ГВ і ГП пацієнтів серед груп спостережень. Зокрема, гострий респіраторний дистрес-синдром був діагностований у 32,3% групи ГВ порівняно з 63,8% групи ГП, із високою статистично значущою різницею ($p < 0,0001$), що підкреслює його ключову роль у прогнозі захворювання. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) зустрічалася у 6,3% серед групи ГВ і значно частіше у 71,3% серед групи ГП ($p < 0,0001$), вказуючи на високу частоту тромботичних ускладнень у тяжких випадках. Септичний шок був зафіксований у 3,9% у групі ГВ і у 29,8% у групі ГП

($p < 0,0001$), що свідчить про його асоціацію з летальним результатом. Бактеріальна пневмонія також була значно частішою у групі ГП – 29,8% проти 9,4% у групі ГВ ($p < 0,0001$), а сепсис відзначався у 6,3% групі ГВ і у 29,8% групі ГП ($p < 0,0001$), підтверджуючи важливість бактеріальних ускладнень у прогнозі.

Баротравма спостерігалася у 4,7% серед групи ГВ і у 12,8% у групі ГП, із статистично значущою різницею ($p = 0,031$), що вказує на її вплив на результат лікування, можливо, через пошкодження легень під час респіраторної підтримки. Пневмоторакс був зафіксований у 2,4% у групі ГВ і у 7,4% групі ГП, але різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,131$). Підшкірна емфізема зустрічалася рідко – у 0,8% у групі ГВ і у 3,2% у групі ГП ($p = 0,301$), а пневмомедіастинум – у 0,8% у групі ГВ і у 4,3% у групі ГП ($p = 0,163$), що також не мало значущої різниці. Кардіологічні ускладнення діагностували у 1,6% групі ГВ і у 4,3% групи ГП ($p = 0,407$), а гостра цереброваскулярна патологія (ГПМК) – у 1,6% групи ГВ і у 3,2% групи ГП ($p = 0,65$), із відсутністю статистично значущих відмінностей [1, 3, 11].

Гостре ураження нирок було майже однаковим у обох групах спостережень – 37,0% група ГВ і 32,9% група ГП ($p = 0,959$), що свідчить про його поширеність незалежно від результату. Набряк легень був рідкісним ускладненням і спостерігався лише у 1,1% померлих, тоді як серед групи ГВ він не фіксувався ($p = 0,37$). Кровотеча відзначалася у 1,6% групи ГВ і у 1,1% групи ГП ($p = 0,57$), а кетоацидоз – у 0,8% групи ГВ і у 1,1% групі ГП ($p = 1,001$), із відсутністю значущих відмінностей між групами.

Ускладнення при тяжкому COVID-19 включають широкий спектр патологій, з яких ГРДС, ТЕЛА, септичний шок, бактеріальна пневмонія, сепсис і баротравма є найбільш значущими для прогнозу, особливо серед померлих пацієнтів. Тромботичні, запальні та респіраторні ускладнення, посилені коморбідністю, цитокиновим штормом і тривалою ШВЛ, значно підвищують ризик летального витоку результату. Менш поширені ускладнення, такі як

пневмоторакс, пневмомедіастинум чи кардіологічні проблеми, мають менший вплив, але також погіршують стан.

5.2 Летальність у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19

Під час пандемії від ускладнень COVID-19 померло в нашій лікарні 20,2 % пацієнтів. Пацієнти, що померли та підпадали під критерії включення у дослідження були включені у групу ГП. Поліорганна недостатність, наслідок COVID-19, була основною причиною летальності та встановлена у 35 (37%) пацієнтів. Смерть внаслідок поліорганної недостатності внаслідок вторинної назокоміальної інфекції виявлено у 28 (29,8%) пацієнтів, всі вони були через набуту бактеріальну пневмонію. Рефрактерна гіпоксемія була причиною смерті пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та важким діагностованим ГРДС у 20 (21,3%) пацієнтів. Фатальні ішемічні події, які призвели до смерті у відділенні інтенсивної терапії діагностовані у 11 (11,7%) пацієнтів (сім випадків масивної емболії легеневої артерії, три інсульти, та один інфаркт міокарда) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Порівняльна характеристика пацієнтів групи ГП з різними причинами летальності у блоці інтенсивної терапії

Параметр	Поліорганна недостатність внаслідок COVID-19 (n-35) (%)	Поліорганна недостатність внаслідок вторинної інфекції (n-28) (%)	Рефрактерна гіпоксемія (n-20) (%)	Фатальні ішемічні події (n-11) (%)	<i>p</i>
Вік	68,3 [63-76]	70,3 [63-75]	71,9 [63-78]	69,3 [62-74]	0,143
Чоловіча стать	19 (54,3)	15 (53,6)	13 (65,0)	7 (63,6)	0,812
ІМТ > 30	5 (14,3)	4 (14,3)	3(15,0)	2 (18,2)	0,943

Параметр	Поліорганна недостатність внаслідок COVID-19 (n-35) (%)	Поліорганна недостатність внаслідок вторинної інфекції (n-28) (%)	Рефрактерна гіпоксемія (n-20) (%)	Фатальні ішемічні події (n-11) (%)	<i>p</i>
Час від початку симптомів до смерті	7 (4-9)	7(5-9)	8 (5-11)	9 (6-11)	0,572
Оцінка SOFA	8 (5-11)	8 (6-10)	8 (6-9)	8 (6-10)	0,581
PaO ₂ /FiO ₂	101 (73-140)	83 (75-85)	77 (66-118)	103 (73-132)	0,371
Антибіотикотерапія до поступлення в стаціонар	28 (80)	27(96,4)	13(65,0)	4 (36,4)	0, 0004
Тривалість перебування у ВРІТ	8 [4-14]	9 [4-13]	9 [5-15]	8 [5-14]	0,0421

Проведений аналіз не виявив різниці по віку, статі, ІМТ, часу до смерті, оцінці SOFA та PaO₂/FiO₂ між групами за причинами летальності. Проте було виявлено статистично значиму тенденцію до найнижчих значень PaO₂/FiO₂ у групі гіпоксемії (77), найвищий – у групі фатальних ішемічних подій (103); Значущі відмінності ($p < 0.05$) були виявлені у пацієнтів з поліорганною недостатністю внаслідок вторинної інфекції, які найчастіше отримували антибіотикотерапію до госпіталізації (96.4%; $p = 0.0004$).

Висновки до розділу 4

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) був зафіксований у 32,3% серед групи ГВ і 63,8% у групі ГП ($p < 0,0001$) та є провідним ускладненням коронавірусного захворювання, що обумовлює тяжку гіпоксемию та має потребу в інтенсивній терапії. Тромбоемболія легеневої артерії, яка спостерігалася у 6,3%

групи ГВ пацієнтів і у 71,3% серед групи ГП пацієнтів ($p < 0,0001$), вказує на високу поширеність тромботичних ускладнень, що значно підвищують ризик смертності. Септичний шок, бактеріальна пневмонія та сепсис, зареєстровані відповідно у 3,9%, 9,4% і 6,3% групи ГВ проти 29,8% групи ГП для кожного ($p < 0,0001$), що підтверджують важливість бактеріальних інфекцій і системного запалення як одного із ключових факторів летального результату. Баротравма, що була визначена у 4,7% групи ГВ і серед 12,8% групи ГП пацієнтів ($p = 0,031$) [1, 3, 11].

Інші ускладнення, такі як пневмоторакс, пневмомедіастинум, підшкірна емфізема, кардіологічні ускладнення і гостра цереброваскулярна патологія, мали менший вплив на летальність, але не показали статистично значущих відмінностей. Гостре ураження нирок виявлено майже однаково у 37,0% виживших і 32,9% померлих ($p = 0,959$), що свідчить про його поширеність серед пацієнтів з коронавірусною хворобою незалежно від результату лікування та витоку захворювання, тоді як набряк легень, кровотеча і кетоацидоз були рідкісними і не впливали на прогноз ($p > 0,05$).

Летальність при тяжкому COVID-19 здебільшого зумовлена поліорганною недостатністю, яка стала причиною смерті у 37% в групі ГП, зокрема летальність внаслідок вторинної бактеріальної пневмонії склала 29,8% випадків. Рефрактерна гіпоксемія, пов'язана з тяжким ГРДС, призвела до смерті у 21,3% пацієнтів, а фатальні ішемічні події (ТЕЛА, інсульти, інфаркт міокарда) – у 11,7%. Аналіз не виявив значних відмінностей за віком, статтю, ІМТ, часом до смерті, оцінкою SOFA чи PaO_2/FiO_2 між групами за причинами летальності ($p > 0,05$), хоча найнижчі значення PaO_2/FiO_2 спостерігалися при гіпоксемії (77), а найвищі – при ішемічних подіях (103). Водночас у пацієнтів з поліорганною недостатністю через вторинні інфекції антибіотикотерапія до госпіталізації була значно частішою (96,4%, $p = 0,0004$), що вказує на її асоціацію з гіршим прогнозом.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Середа СО, Дубров СО, Денисюк МВ, Котляр АО, Черняєв СВ, Заїкін ЮМ, та ін. Ретроспективний аналіз причин летальності у хворих з тяжким перебігом COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):62-8. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248401.
2. Котляр АО, Дубров СО, Середа СО, Денисюк МВ, Понятовська ГБ. Вплив нераціонального застосування антибактеріальної терапії на прогноз лікування та виживання у пацієнтів з COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):69-74. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248405.
3. Sereda SO. Acute kidney injury in patients with severe and critical course of COVID-19. *Здоров'я чоловіка*, 2025 (3):. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.339569>.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на суттєвий прогрес у подоланні пандемії COVID-19, удосконалення клінічних алгоритмів ведення пацієнтів, розробку оновлених національних протоколів лікування та накопичення значного масиву даних доказової медицини, коронавірусна хвороба залишається недостатньо вивченою патологією. COVID-19 продовжує становити серйозну загрозу для глобальної системи охорони здоров'я, створюючи значне навантаження як на медичні ресурси, так і на соціально-економічні структури держав із різним рівнем розвитку.

Ключовою проблемою сучасної медицини залишається прогнозування тяжкості перебігу COVID-19, визначення факторів ризику летальних наслідків у гострій фазі та вивчення механізмів ураження дихальної системи на різних етапах хвороби. Незважаючи на очевидний прогрес у діагностиці, моніторингу та лікуванні пневмонії, зумовленої вірусом SARS-CoV-2, ця патологія потребує подальших міждисциплінарних досліджень, спрямованих на удосконалення підходів до інтенсивної терапії та реабілітації пацієнтів.

COVID-19 залишається викликом не лише для системи охорони здоров'я, а й для суспільства загалом, вимагаючи від державних інституцій, наукових центрів і клінічних підрозділів готовності до оперативного реагування, впровадження адаптивних стратегій менеджменту та попередження тяжких наслідків захворювання.

Наше дослідження було зосереджене на аналіз потенційних факторів ризику тяжкого та критичного перебігу COVID-19, включаючи демографічні характеристики, супутні захворювання та лабораторні показники, з метою раціонального розподілу медичних ресурсів та подальшого прогнозування перебігу хвороби.

Отримані результати статистично продемонстрували, що чоловіки та пацієнти похилого віку мають вищий ризик важкого перебігу COVID-19 та летальних наслідків. Ці дані підтверджуються іншими дослідженнями [188, 269, 308, 309]. Однак, деякі дослідження не виявили впливу статі на тяжкість перебігу захворювання, що може бути пов'язано з невеликим розміром вибірки [137-139].

Сучасні дослідження свідчать, що вроджений імунітет та генетичні чинники, зокрема пов'язані зі статевими хромосомами, відіграють ключову роль у формуванні відмінностей чутливості до інфікування SARS-CoV-2 та характеру запальної відповіді у чоловіків і жінок. Вважається, що наявність у жінок двох X-хромосом, які містять численні гени, відповідальні за імунну регуляцію, забезпечує більш ефективний противірусний захист і сприяє швидкій елімінації вірусу з організму, зокрема, активність Toll-подібного рецептора TLR7, експресія якого є більш вираженою у жінок, асоціюється з підвищеною продукцією інтерферонів I типу та посиленням вродженої імунної відповіді на SARS-CoV-2 [54]. У свою чергу, у чоловіків виявлено вищу експресію ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) — основного клітинного рецептора для проникнення вірусу SARS-CoV-2, що може зумовлювати сприйнятливість чоловічого організму до проникнення інфекції, а також клінічно тяжкий перебіг COVID-19 і вищу частоту ускладнень [227]. Таким чином, генетичні та імунобіологічні особливості, пов'язані зі статтю, мають суттєве патофізіологічне значення у формуванні клінічної картини COVID-19 і можуть бути враховані при розробці індивідуалізованих підходів до лікування та профілактики.

Нами також було виявлено кореляцію між старшим віком і летальністю внаслідок COVID-19, що, ймовірно, даний статичний факт пов'язано з віковими характеристиками імунітету та наявними хронічними захворюваннями, ускладненим анамнезом життя госпіталізованих пацієнтів (зниженням імунітету та підвищеною схильністю до цереброваскулярних патологій) [142]. Супутні захворювання, такі як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ішемічна

хвороба серця та цереброваскулярні захворювання, частіше зустрічалися у групі ГП, що узгоджується з іншими дослідженнями [141, 142, 143, 211].

Наші дані з проведеного дослідження демонструють, що ключові показники, які суттєво відрізнялися між групами спостережень, включали рівень тромбоцитів, лімфоцитів, СРП, ІЛ-6, феритину, прокальцитоніну, D-димеру та глюкози, що може бути в майбутньому корисним для клініцистів для прогнозування перебігу захворювання, його ступеню тяжкості та ймовірного ризику смерті.

У пацієнтів із COVID-19 часто спостерігається лімфопенія, яка була встановлена, як предиктор тяжкого перебігу коронавірусного захворювання. Вона виникає за рахунок надмірного вивільнення цитокінів та міграції лімфоцитів до легневих альвеол, де під час паталогоанатомічного дослідження виявляються лімфоїдні інфільтрати. Також, існує гіпотеза про тропність SARS-CoV-2 до Т-лімфоцитів, що може призводити до їхньої цитотоксичної деструкції і відповідного зниження в абсолютному співвідношенні [49, 160, 177, 237, 255].

Тяжкий перебіг COVID-19 часто супроводжується гіперкоагуляцією та подальшим розвитку тромбозу [15, 236] наші колеги проаналізували дані 2928 пацієнтів, серед яких у 56,3% був діагностований тромбоз, у 34% – тромботичні ускладнення, а у 12,6% – тромбоемболія легеневої артерії. У померлих пацієнтів спостерігалися значні підвищення рівнів D-димеру, тропоніну та ІЛ-6 [236]. Хоча, попередні дослідження та гіпотези вказували, що підвищений рівень D-димеру асоціювався з ризиком смерті, сучасні дані вказують на те, що він є маркером несприятливого прогнозу та ризику розвитку ТЕЛА [184], тому використовуючи шкали прогнозування ризиків тромбозу та забезпечення адекватної тромбопрофілактики дозволили знизити раптову смертність на госпітальному етапі та після виписки пацієнтів. На основі отриманих даних, інших публікацій та наявного власного клінічного досвіду можна стверджувати, що тромботичні ускладнення у пацієнтів з коронавірусною хворобою є

ключовими факторами у структурі ускладнень та смертності внаслідок COVID-19 [11].

Ми також виявили, що підвищений рівень феритину є одним із маркерів тяжкості COVID-19 та погіршує прогноз у пацієнтів з коронавірусною хворобою. Феритин не лише відображає реакцію гострої фази запалення та перебігу коронавірусного захворювання, але й відіграє важливу роль імунної відповіді [266]. Гіперферитинемія (> 500 мкг/л) може бути результатом генетичних мутацій, інфекцій, основних захворювань або імуносупресії [34]. Феритин зв'язує залізо, забезпечуючи його біологічну доступність для клітинних процесів, одночасно захищаючи білки, ліпіди та ДНК від токсичної дії заліза. Перевантаження залізом організм людини також може погіршувати перебіг вірусних інфекцій, оскільки залізо необхідне для реплікації вірусу, функції мітохондрій, синтезу АТФ та відновлення ДНК/РНК [119]. Наприклад, активність хеліказ SARS-CoV залежить від гідролізу АТФ, який потребує заліза [113]. Дослідження демонструють, що високій рівень заліза погіршує прогноз при гепатиті С та В, а додавання препаратів заліза, як додаткову терапію лікування – підвищує смертність у ВІЛ інфікованих пацієнтів [82, 118, 263]. Це підтверджує гіпотезу про те, що SARS-CoV-2 потребує заліза для реплікації, що може бути обґрунтуванням для хелатної терапії при COVID-19 [142].

Задишка, підвищена частота дихання та тяжка гіпоксемія, були основними причинами госпіталізації пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 і загострювалися частіше після 10-го дня хвороби, хоча гіпоксемія ($< 88\text{--}90\%$ SpO₂) у молодших пацієнтів (до 65 років) часто переносилася без критичного дистресу. Усі пацієнти отримували кисневу терапію переважно через лицеві маски, як реверсивні так і нереверсивні. При десатурації пацієнта (SpO₂ $< 92\%$) переважно використовували маски з резервуарним мішком для кисню та забезпечували пацієнту пронаційне положення, що покращувало газообмін крові, тим самим забезпечуючи залучення до вентиляції базальних відділів легень. Клінічний моніторинг респіраторного стану пацієнтів із коронавірусною

хворобою включав оцінку клінічних ознак (частота дихання, задишка) та оксигенацію крові (пульсометрія та газовий склад крові). У випадках недостатньої оксигенації при застосуванні лицевих масок, через неможливість створення штучного позитивного тиску наприкінці видиху (ПТКВ), тактика оксигенотерапії змінювалася на респіраторну підтримку за допомогою неінвазивної вентиляції (НІВ) у режимах СРАР або BiРАР/PS, що забезпечувало підтримку позитивного тиску під час вдиху та видиху та сприяло покращенню комплаєнсу легень пацієнта.

Інтубація трахеї проводилася виключно в тяжких випадках та за наявними показами до Протоколу (71 пацієнт, 32,1%, після неефективної НІВ; 30, 13,6%, у край важкому стані), уникали її через ризик ускладнень та хибних побоювань на початку пандемії, що це стане точкою «неповернення» для наших пацієнтів, тому надавали перевагу НІВ і максимально довго утримували пацієнтів на НІВ. Незважаючи на високу летальність пацієнтів, які перебували на інвазивній ШВЛ, вона залишається важливою та доказовою у пацієнтів з критичним перебігом COVID-19 та потребує вчасного застосування відповідно до Протоколу (але враховуйте момент раннього забезпечення заміни ендотрахеальної трубки на трахеостомічну трубку з метою мінімізації подальших ускладнень). Уражені ділянки легень з ателектазом відновити за допомогою рекрутинг-маневрів та підвищеного ПТКВ неможливо або надзвичайно складно, тоді як інтактні ділянки залишаються вразливими до надмірного розтягнення при високому рівні ПТКВ [68]. Таким чином, у пацієнтів із критичним ураженням легень механічна вентиляція повинна бути спрямована на запобігання ателектравмі та мінімізацію пошкодження непошкодженої тканини легень, а також на зменшення ризику ускладнень, пов'язаних з некоректним використанням апарату ШВЛ.

Дана консервативна стратегія застосовується при критичному перебігу коронавірусного захворювання з високим ступенем ураження легеневої тканини і має пріоритет над досягненням абсолютної нормоксемії та нормокапнії, допускаючи помірну гіпоксемію з PaO_2 до 80 мм рт. ст. та помірну гіперкапнію

до 55 мм рт. ст., за умови постійного контролю рН крові на рівні не нижче 7,2 [80].

Підсумовуючи результати аналізу стратегій інвазивної вентиляції легень у пацієнтів із COVID-19, можна виділити такі ключові тенденції: необхідність використання низьких дихальних об'ємів із обмеженням до 4–6 мл/кг ідеальної маси тіла для зменшення ризику вентилятор-індукованої травми легень; установлення початкового рівня позитивного тиску наприкінці видиху (ПТКВ) на рівні 10 см Н₂О; пацієнти з ГРДС потребували дещо більших допустимих значень ПТКВ порівняно з пацієнтами без клінічно діагностованого ГРДС; позитивний тиск наприкінці видиху сприяв розкриттю колапсованих ділянок легень та їх частковому утриманню відкритими; застосування більш високого ПТКВ забезпечувало умовно кращу оксигенацію, проте частина ураженої легеневої тканини, вже уражена фіброзом, була незворотною; тому підвищення ПТКВ понад 10 см Н₂О застосовувалося лише при тяжкій гіпоксемії, що не коригувалася збільшенням FiO₂ понад 0,6; підвищення ПТКВ понад 10 см Н₂О могло порушувати центральний гемодинамічний кровообіг за рахунок надмірного розтягнення легень, що вимагало підвищення доз вазопресорів для підтримки адекватного артеріального тиску; використання механічної вентиляції у пронаційному положенні було ефективним; тривалість сеансів пронації становила не менше 10–12 годин на добу, що сприяло покращенню оксигенації та вентиляції у пацієнтів із тяжким ураженням легенів.

Одним з важливих аспектів лікування важкого перебігу COVID-19 є лікування «цитокінового шторму». Недостатня ерадикація вірусу та тривала цитокінова відповідь організму, незважаючи на наявний імунітет, здається, є ймовірно провідними механізмами, що лежать в основі патогенезу "цитокінового шторму". Діагностика «цитокінового шторму» в умовах пандемії COVID-19 була динамічним і варіабельним процесом, що вимагав індивідуального підходу до кожного пацієнта. Вона базувалася на оцінці клінічних проявів та лабораторних змін протягом усього перебігу хвороби і

здійснювалася як клініцистами, так і провідними спеціалістами з інтенсивної терапії. Проте, відповідно до дослідження Wilson та співавт. (2020), яке порівнювало рівні шести запальних цитокінів (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18 та TNF- α), що зазвичай асоціюються з «цитокіновим штормом», між пацієнтами з тяжким перебігом COVID-19 та хворими з гострим респіраторним дистрес-синдромом іншої етіології або сепсисом, було встановлено, що ці біомаркери не були вищими у хворих на COVID-19 порівняно з іншими критичними станами. Отже, автори поставили під сумнів гіпотезу про те, що «цитокіновий шторм» є основною причиною смертності у тяжких випадках COVID-19 [268]. Ritchie та співавт. підсумували, що підвищені рівні цитокінів у тяжких випадках COVID-19 можуть відображати більший вірусний тягар, а не «неадекватну реакцію організму, яку необхідно корегувати». Це, ймовірно, підтверджується відсутністю кореляції між летальністю та застосуванням препаратів, рекомендованих як додатковий компонент терапії «цитокінового шторму» у наших пацієнтів із коронавірусною хворобою. Крім того, ми не виявили суттєвої різниці у динаміці лабораторних показників між пацієнтами, які отримували стандартні дози глюкокортикоїдів, та тими, що отримували високі або середні дози. Це дозволило уникнути застосування «пульс-терапії», що, у свою чергу, зменшило ризик виникнення ускладнень, пов'язаних із цим методом лікування.

Водночас, зазначені запальні цитокіни у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 не демонструють суттєвого перевищення лабораторних референтних рівнів порівняно з іншими критично хворими пацієнтами. Широке невибіркове використання імуносупресивних підходів у пацієнтів із COVID-19 не є виправданим, і з урахуванням тривалості ШВЛ та високого ризику назокоміальних інфекцій у тяжких хворих така імуносупресивна терапія може мати потенційну шкоду [268]. Необхідні подальші дослідження для детального опису спектру імунної відповіді при діагностованому COVID-19 та визначення того, які пацієнти найбільше умовно виграють від імуномодуючої терапії. Серед нашої когорти дослідження, найпоширенішою стратегією для корекції

«цитокінового шторму» була стандартна терапія, що включала глюкокортикоїди та низькомолекулярні гепарини, яку отримали 98 пацієнтів (Група I), із летальністю в даній вибірці – 36,7%. Серед померлих даної групи відзначалися найвищі показники СРП, ІЛ-6, D-димеру та феритину ($p < 0,001$), що вказує на виражене наявне системне запалення. У групі II (15 пацієнтів, які додатково отримували внутрішньовенний імуноглобулін для корекції лімфопенії) виживші пацієнти мали значно нижчі рівні лімфоцитів на початку лікування, що може свідчити про позитивний вплив на імунну відповідь. У групі IV (7 пацієнтів отримували дифероксамін для контролю гіперферитинемії) рівень феритину між вижившим і померлим не відрізнявся, хоча в загальній групі померлі пацієнти мали значно вищий рівень феритину, що може свідчити, що використання дифероксаміну може нівелювати вплив гіперферитинемії на смертність при коронавірусній хворобі, проте потрібні подальші дослідження з більшою кількістю пацієнтів.

Отримані результати підкреслюють відмінності в результативності різних терапевтичних стратегій лікування при тяжкому та критичному перебігу COVID-19, демонструючи ймовірно можливі переваги використання в/в людських імуноглобулінів та дефероксаміну для покращення прогнозу лікування, хоча кожна з цих методик має певні обмеження й потребує подальших більш широких рандомізованих досліджень з залученням достатньої кількості вибірки пацієнтів.

Антибактеріальна терапія у пацієнтів з діагностованим COVID-19 – це додаткова опція, а не основа лікування. Їх призначення має бути суворо обґрунтованим, відповідно до показів та узгоджене з клінічним фармакологом, для уникнення подальших неминучих ризиків, як для пацієнта так і для суспільства в цілому. Із групи пацієнтів, що отримували на догоспітальному етапі антибактеріальну терапію, показання до її призначення, які описані відповідно до Наказу МОЗ України від 2.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби

(COVID-19)», мали лише 7% госпіталізованих пацієнтів. Серед досліджень, у яких повідомлялося про типи антибіотиків, які використовуються для лікування пацієнтів із COVID-19, найбільш широко застосовувався азитроміцин 28,0%; далі йдуть цефтріаксон (17,8%), моксифлоксацин (14,4 %), меропенем (14,4%) і піперацилін/тазобактам (12,7%) [281].

Слід зазначити, що у пацієнтів, яким призначали АБП до моменту госпіталізації було зафіксовано значно вищу летальність (64.9% проти 24.4%) та потребу в переведенні пацієнтів на інвазивну штучну вентиляції легень (65.8% проти 24.4%) порівняно з тими, хто отримував антибактеріальні препарати за показами після госпіталізації у стаціонар ($p < 0.001$). А пацієнти, яким АБП призначали на підставі лабораторних даних, перебували у БІТ на 2.6 днів менше, ніж ті, які необґрунтовано отримували антибактеріальні препарати. Також виявлено вищий ризик летального результату у пацієнтів, які знаходилися на інвазивній ШВЛ. Схожі дані були отримані і іншими авторами [181].

Що стосується ускладнень у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, то ГРДС, ТЕЛА, бактеріальна пневмонія, септичний шок, сепсис мали найбільший вплив на смертність пацієнтів, тоді як інші ускладнення були менш визначальними для даного прогнозу.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) – це переважно запальне захворювання легенів, спричинене прямим і непрямим ураженням легенів. ГРДС характеризується підвищеною проникністю судин, набряком, дифузною альвеолярною інфільтрацією і втратою аерованої легеневої тканини, що призводить до зниження еластичності легенів, тахіпное та тяжкої гіпоксемії [88, 255, 265]. Тяжкий перебіг COVID-19, як правило, асоціювався з ГРДС у 101 пацієнта, що склало 45,7%. При ГРДС при COVID-19, призводив до ураження всієї легені, а не лише певної ділянки, як це відбувається при вірусній пневмонії [88, 255, 265].

Одним із характерних внутрішньо-лікарняних ускладнень на фоні ГРДС, які спостерігалися у важкохворих пацієнтів із COVID-19, була баротравма,

у вигляді пневмотораксу, пневмомедіастинуму або підшкірної емфіземи. Частота баротравми в нашому дослідженні становила 8,1% (18 пацієнтів). Варто відмітити, що у 12 пацієнтів з баротравмою ураження легень складало більше 50%, також ми спостерігали вищу смертність серед груп спостережень ($p = 0,031$) у пацієнтів із цими ускладненнями. Існує декілька передбачуваних механізмів баротравми при коронавірусній хворобі: пошкодження альвеол цитокінами, може призвести до вивільнення повітря («ефект Макліна»), яке потім простягається впродовж, так би мовити, умовного, бронхо-судинного дерева, що призводить до виникнення пневмотораксу або пневмомедіастинуму. Важливим аспектом є те, що гіперзапальна реакція може призводити до утворення пневматоцеле з ризиком їх подальшого розриву, а також до субплеврального некрозу з формуванням бронхоплевральних норниць [80].

Наш аналіз виявив, що у 51,9% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 з тяжким та вкрай тяжким/критичним перебігом захворювання, яким лабораторно була підтверджена бактеріальна пневмонія за клінічно-лабораторними даними та/або за даними мікробіологічного посіву, в подальшому був діагностований сепсис. Варто відмітити, що 92% пацієнти з наявною бактеріальною пневмонією та подальшим діагностованим сепсисом – отримували гормональну терапію. Імуносупресивна терапія була направлена на контроль гіперзапалення, проте ймовірно потрібні окремі дослідження пацієнтів з бактеріальною пневмонією та "цитокіновим штормом", щоб визначити оптимальну лікувальну тактику.

Кардіологічні ускладнення у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 були виявлені у 6 пацієнтів. Цікавим є факт того, що вперше діагностована (*de novo*) дисфункція лівого шлуночка після госпіталізації у БІТ серед пацієнтів була виявлена у 2 пацієнтів на фоні COVID-19. Також виникнення кардіологічних ускладнень значно погіршувала дихальну недостатність через пряму взаємодію між серцем і легеньми. Дисфункція правого шлуночка була виявлено у 1 пацієнта, та в основному була наслідком

дисфункції лівого шлуночка на тлі виникненого міокардиту, що призводило до об'ємного перевантаження правого шлуночка [92].

Інфаркт мозку ускладнив перебіг коронавірусної хвороби у 5 (2,3%) випадках. Більш ймовірно, що причиною інфаркту мозку було не безпосереднє проникнення вірусу в тканину мозку, а стан прокоагуляції, який призводить до тромботичних та емболічних ускладнень із залученням нервової системи.

Гостре ураження нирок (ГПН) було виявлене у 78 (35,3%) пацієнтів, але не було пов'язане з вищою летальністю ($p > 0,05$). Причини ГПН при COVID-19 включали прямі та непрямі ефекти уже наявної вірусної інфекції, прийом ліків, діагностованого сепсису, ішемії та тромботичних подій. Доказова література свідчать про те, що SARS-CoV-2 безпосередньо вражає нирки шляхом зв'язування з рецепторами ACE2, що призводить до прямого пошкодження клітин нефрону. Дослідження з використанням фарбування ACE2 продемонстрували, що нирки та сечовий міхур містять значну кількість ACE2, що робить їх особливо вразливими до вірусної інвазії [253]. Білки ACE2 переважно експресуються на апікальних мембранах проксимальних каналців і, меншою мірою, в подоцитах. Існує гіпотеза, що спочатку вірус інфікує ендотеліальні клітини клубочків через артеріоли та капіляри клубочків, згодом поширюючись на подоцити та зв'язуючись з рецепторами в проксимальних каналцях. Цей процес може призвести до гострого тубулярного некрозу, витоку білка в капсулу Боумена, колапсуючої гломерулопатії та мітохондріальної дисфункції [20].

У 3 пацієнтів була наявна шлунково-кишкова кровотеча, і один з них в подальшому помер від поліорганної недостатності. У 2 пацієнтів був діагностований діабетичний кетоацидоз, який був успішно скоригований.

У нашому дослідженні домінуючою причиною летальності у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 були поліорганна недостатність внаслідок ускладненого перебігу коронавірусної хвороби та поліорганна недостатність внаслідок вторинної бактеріальної інфекції.

Проведений аналіз щодо часу та причин летальності пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 проаналізував не лише дисфункцію конкретного органу, який привів до смерті, а і виявив безпосередньо домінуючий синдром у випадку летального результату. Попередні дослідження повідомляють про високу частку септичного шоку у пацієнтів з коронавірусною хворобою (15 - 27%), що діагностовано, як причину смерті пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Відповідно до визначення септичного шоку, згідно критерій SEPSIS-3, рівень лактату має бути вищим за 2 ммоль/л. Однак слід зазначити, що значення лактату у пацієнтів із септичним шоком переважно не перевищують цього порогу, як було повідомлено у великій когорті з 4244 пацієнтів та важкою формою COVID-19 [57]. Враховуючи це, C. Roquetaillade et al. виокремили поліорганну недостатність внаслідок бактеріальної інфекції, а не септичний шок, щоб уникнути хибного трактування процесів, які призводять до смерті у випадку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби та асоційованої бактеріальної інфекції [61, 62].

Рівень летальності серед нашої когорти пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії хоч і вищий за більшість досліджень та склав 42,5%, Contou D. et al. повідомили про рівень у 48% [55].

Хоча аналіз причин летальності має велике значення для клінічної практики, визначення однієї ключової причини смерті часто ускладнене через наявність кількох взаємопов'язаних факторів, що можуть призвести до фатального результату. Це особливо актуально у пацієнтів, які тривалий час перебувають у відділенні інтенсивної терапії та набувають ускладнень, пов'язаних із критичним станом. Тому смерть пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 залишається предметом активної наукової дискусії. Відсутність систематичних даних розтину та посмертних гістопатологічних досліджень у більшості випадків обмежує можливості глибокого розуміння патогенезу тяжкої форми COVID-19.

Патологоанатомічні дослідження пацієнтів із COVID-19 вказують на легеневу емболію як одну з провідних причин смерті при цьому захворюванні [151]. Ці результати узгоджуються з даними численних клінічних спостережень, у яких зафіксовано поширені венозні та артеріальні тромбози у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 [61, 52, 144, 145]. На підставі цих спостережень можна припустити, що висока частота поліорганної недостатності при COVID-19 є наслідком дифузних тромбоемболічних ускладнень [61, 62].

Також нещодавні опубліковані дослідження інформують, що пацієнти з інфекцією SARS-CoV-2 мають вищий ризик розвитку пневмонії у відділенні інтенсивної терапії [144, 145, 172]. Рання смертність є дуже високою при важкій вірусній пневмонії, з бактеріальною коінфекцією та розвитком поліорганної недостатності. А при розвитку септичного шоку приблизно одна третина пацієнтів помирає протягом перших 72 годин. Цю ранню смертність автори приписують розвитку "цитокінового шторму" на початкових стадіях та надмірну експресію прозапальних цитокінів [106].

Наші отримані дані свідчать, що поліорганна недостатність, спричинена COVID-19, а також вторинні інфекції є двома основними причинами летальних наслідків у пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусного захворювання, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії. При цьому переважна більшість летальних випадків спостерігалася на 7-й день і пізніше від моменту госпіталізації, що підкреслює критичну роль раннього моніторингу та своєчасного втручання для запобігання прогресуванню органної дисфункції.

Також слід відзначити, важливість вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2, що стало ключовим інструментом у боротьбі з пандемією COVID-19. Векторні (AstraZeneca, Covishield), мРНК-вакцини (Pfizer, Moderna), інактивовані (Sinopharm) або білкові (Novavax) вакцини були розроблені та пройшли клінічні випробування та були сертифіковані ВООЗ на початку 2021 року. Вакцини проти COVID-19 зменшували ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання на 70–95%, залежно від типу вакцини та імунної відповіді пацієнта [87, 96, 245, 260,

308, 309]. Хоча в нашому дослідженні не аналізувалася загальна популяція пацієнтів після початку масової імунізації в Україні, слід зазначити, що після надходження додаткових партій вакцин (CoronaVac, Pfizer, AstraZeneca), що дозволило значно розширити охоплення населення, спостерігалось суттєве зниження тяжких випадків COVID-19. З травня 2021 року, коли вакцини від COVID-19 стали доступними для всіх дорослих громадян, тільки 5 пацієнтів було госпіталізовані у БІТ.

Підсумовуючи наше дослідження, тяжкий та критичний перебіг COVID-19 є мультисистемним захворюванням, що супроводжується небезпечними для життя ускладненнями: гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), системним запаленням через гіперпродукцію цитокінів («цитокіновий шторм»), тромботичними подіями (ТЕЛА, мікротромбозами) та поліорганною недостатністю. Тактика інтенсивної терапії спрямована на швидке втручання для стабілізації стану, запобігання прогресування патологічних механізмів і корекцію вже наявних порушень та полягає у наступному:

1. Респіраторна підтримка: оксигенотерапія з використанням лицевих масок, неінвазивних методів ШВЛ до інвазивних ШВЛ. НКВП та неінвазивна вентиляція використовуються на початкових етапах коронавірусного захворювання. НКВП забезпечує високий потік зволоженого кисню, що покращує оксигенацію, зменшує навантаження на роботу дихання. Проте неефективність неінвазивних методів протягом кількох годин (наприклад, $SpO_2 < 90\%$ або зростання частоти дихання $>30/хв$ або фізичне виснаження) є прямими показанням до інтубації трахеї, окрім тих, що є загальноприйнятими.

Інвазивна ШВЛ вимагає дотримання протективної стратегії вентиляції: низький диханий об'єм, обмеження плато-тиску (<30 см H_2O), індивідуальний підбір ПТКВ для запобігання колапсу альвеол. Пронаційне положення на животі у пацієнтів покращує вентиляцію задніх відділів легень, зменшує навантаження на серцево-судинну систему.

2. Контроль цитокінового шторму: імуносупресія та таргетна терапія

Гіперзапалення при COVID-19 призводить до пошкодження ендотелію, активації макрофагів і IL-6, IL-1, TNF- α . Дексаметазон – основа протизапальної терапії з доведеною ефективністю у зниженні смертності (RECOVERY Trial).

У пацієнтів з абсолютною лімфопенією та тяжким перебігом захворювання COVID-19, що супроводжувався наростаючими явищами дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою можна розглянути призначення 10% імуноглобуліну G людини для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану.

У пацієнтів із концентрацією феритину у сироватці крові понад 1000 нг/мл може бути розглянуте застосування десферіоксаміну метансульфонату з відповідною корекцією дози залежно від рівня феритину.

3. Антикоагулянтна терапія: від профілактики до терапевтичних доз.

Профілактика тромбозів: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин) у профілактичних дозах усім госпіталізованим (якщо немає тромбоцитопенії $<50 \times 10^9/\text{л}$ або кровотечі). Терапевтична антикоагулянтна терапія: застосовується при підтвердженому тромбозі, рівні D-димеру >6 мкг/мл або швидкому його наростанні. У тяжких випадках можливо розглянути використання нефракціонованого гепарину (з можливим контролем АЧТЧ).

4. Підтримка роботи органів та систем: мультидисциплінарний підхід.

У пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 ключовим компонентом ефективної терапії є підтримка функцій життєво важливих органів і систем. Це забезпечується за рахунок мультидисциплінарного підходу, який передбачає інтеграцію знань та зусиль лікарів різних спеціальностей: анестезіологів, пульмонологів, кардіологів, нефрологів, гастроентерологів та інших за необхідності спеціалістів. Для дихальної системи основним завданням є корекція гіпоксемії та підтримка адекватної вентиляції, включно з респіраторною терапією, використанням неінвазивної та інвазивної респіраторної підтримки у разі необхідності, а також проведенням пронаційних сеансів у пацієнтів для покращення оксигенації. Серцево-судинна підтримка

спрямована на контроль попередження аритмій із застосуванням β -блокаторів, аміодарону та нітрогліцерину, лікування міокардиту, стабілізацію гемодинаміки за допомогою вазопресорів (препарат вибору – норадреналін) та регулярний моніторинг серцевих маркерів, таких як тропоніни та NT-proBNP. Підтримка шлунково-кишкового тракту передбачає раннє ентеральне харчування для запобігання атрофії слизової оболонки та збереження функції кишківника, а також застосування профілактики стресових виразок.

Мультидисциплінарний підхід включає профілактику вторинних інфекцій, контроль глікемії, фізіотерапевтичні заходи та ранню активність пацієнта з метою запобігання м'язовій атрофії та підтримки функціональної активності організму. Така комплексна стратегія дозволяє забезпечити синергію між різними напрямками лікування, знижує ризик розвитку ускладнень та підвищує ефективність терапії пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19.

5. Моніторинг лабораторних та інструментальних маркерів

Біомаркери запалення як предиктори «цитокінового шторму» включають високі рівні С-реактивного білка (СРБ >100 мг/л), феритину (>500 нг/мл) та інтерлейкіну-6 (IL-6). Підвищення D-димеру понад 3–6 мкг/мл слугує індикатором прогресування тромботичних ускладнень. Також важливими лабораторними показниками є рівень тромбоцитів та фібриногену, які відображають коагуляційний статус пацієнта. Синхронізація зусиль різних профільних фахівців дозволить мінімізувати ускладнення, оптимізувати ресурси та покращити виживання пацієнтів із важким та критичним перебігом коронавірусної хвороби.

Наша робота має низку обмежень, головним із яких є ретроспективний характер дослідження та оцінка даних лише однієї провідної лікарні, що функціонувала на третинному рівні маршруту госпіталізації. Лікарня приймала пацієнтів із COVID-19, які мали довготривалий перебіг захворювання та/або вже наявні ускладнення, відповідно до середнього, важкого або критичного перебігу

захворювання. Це може зумовлювати обмежену репрезентативність даних для ширшої популяції.

У контексті пандемії COVID-19 результати можуть бути додатково вплинуті нерівномірним доступом до медичної допомоги, циркуляцією різних штамів вірусу та іншими домінуючими факторами у відповідний період. Медичні записи часто носили протокольний характер та залежали від компетентності медичного персоналу, що працював в умовах значного перевантаження закладів охорони здоров'я. Це могло спричиняти пропуски даних щодо клінічних симптомів, часу госпіталізації, результатів лікування, ускладнень та причин летальності.

Крім того, протоколи терапії та підходи до лікування пацієнтів значно варіювалися протягом пандемії: час від початку призначення лікування, діагностика супутніх захворювань та спосіб ведення пацієнтів змінювалися від початкового періоду пандемії до її завершення. Швидкі зміни в методиках лікування ускладнюють порівняння отриманих результатів.

Необхідно враховувати також, що включені пацієнти у дослідження могли бути госпіталізовані лише у певних умовах (наприклад, тяжкі випадки в умовах перевантаження сусідніх лікарень), що могло вплинути на отримані результати та інтерпретацію даних.

6.1 Перспективи дослідження тяжких форм COVID-19

Дослідження тяжких/критичних форм COVID-19 мають значний потенціал для покращення розуміння перебігу захворювання, оптимізації терапії та зниження рівня смертності в майбутньому, але щоб подолати обмеження малих ретроспективних когорт, перспективні дослідження можуть залучати великі мультинаціональні бази даних. Це дозволить врахувати регіональні, генетичні та вірусні особливості (різні штами SARS-CoV-2), а також забезпечить репрезентативність вибірки для глобальної популяції. На відміну від

ретроспективних досліджень, проспективні дозволять контролювати ключові змінні, такі як час початку терапії, дозування препаратів, коморбідність і демографічні фактори. Це дасть змогу точно оцінити ефективність імуносупресивних, антикоагулянтних, протівірусних і антибактеріальних терапій, а також визначити, які підгрупи пацієнтів отримують найбільшу користь від їх використання.

Подальші дослідження можуть бути спрямовані на тривале відстеження рівнів цитокінів (IL-6, IL-1, TNF- α), маркерів запалення (СРП, феритин) та коагуляції (D-димер). Це дозволить глибше зрозуміти роль цитокінового шторму, ідентифікувати ранні біомаркери тяжкості захворювання та розробити персоналізовані протоколи імуномодуляції, що мінімізують ризик надмірного застосування імуносупресивних препаратів.

Також доцільним є дослідження комбінованих терапевтичних підходів, таких як глюкокортикостероїди у поєднанні з антикоагулянтами та доказовими імуномодуляторами, або протівірусні препарати разом із антибактеріальними засобами, для оцінки їхнього синергетичного ефекту та зниження ймовірності розвитку ускладнень у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Необхідними є подальші дослідження, спрямовані на порівняння ефективності неінвазивної вентиляції (НІВ), високопоточної оксигенотерапії та інвазивної ШВЛ у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, з одночасним аналізом стратегій мінімізації подальших ускладнень, таких як баротравма, ателектравма та інфекційні ускладнення, що дозволить оптимізувати алгоритми респіраторної підтримки.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі лікування пацієнтів із тяжким і вкрай тяжким/критичним перебігом COVID-19:

1. Встановлено, що загальна летальність серед вибірки пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 становила 42,5%. Основною причиною летального витоку захворювання була поліорганна недостатність, яку діагностовано у 37% випадків. У групи спостережень пацієнтів, у яких поліорганна недостатність розвинулася на тлі вторинної інфекції, летальність становила 29,8%, при чому переважна більшість із них (96,4%; $p = 0,0004$) отримувала антибактеріальну терапію до госпіталізації. Рефрактерна гіпоксемія внаслідок тяжкого гострого респіраторного дистрес-синдрому була причиною смерті у 21,3% випадків. Ключовими факторами, що достовірно асоціювалися зі смертністю у пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 були: чоловіча стать, вік пацієнтів (>65 років), наявність супутніх захворювань (серцево-судинної, ендокринної, нервової систем, онкологічних патологій та аутоімунних станів), значимо вищий індекс Чарлсона ($p < 0,05$), що свідчить про значний рівень коморбідності; показники кисневої сатурації $< 92\%$ та частота дихання $> 20/\text{хв}$ без фізичного навантаження при госпіталізації ($p < 0,05$); кратно вищі рівні від референтних значень маркерів запалення (С-реактивного білка (СРП), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), феритину, прокальцитоніну та D-димеру) ($p < 0,05$); радіологічні ураження легеневої паренхіми (більше 50%) ($p < 0,05$).
2. Лікування пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 необхідно здійснювати відповідно до Протоколу лікування. Базисна терапія включає застосування глюкокортикоїдів та низькомолекулярних гепаринів, які продемонстрували статистично значиму ефективність у

групі ГВ підгрупи БТ (І) ($p < 0,05$). У пацієнтів із вираженою лімфопенією можливо розглянути внутрішньовенне введення імуноглобуліну G, при наявності гіперферитинемії можливе застосування дефероксаміну, однак через тяжкість стану пацієнтів і наявність додаткових факторів ризику ефективність додаткової терапії препаратами, які не включені до Протоколу потребує подальшого дослідження зі збільшенням вибірки популяції досліджуваних.

3. Частота виникнення ускладнень статистично значуще відрізнялась між групами ГВ та ГП: ГРДС – 32,3% у групі ГВ проти 63,8% у групі ГП ($p < 0,0001$), тромбоемболія легеневої артерії – 6,3% проти 71,3% ($p < 0,0001$), септичний шок – 3,9% проти 29,8% ($p < 0,0001$), бактеріальна пневмонія – 9,4% проти 29,8% ($p < 0,0001$), сепсис – 6,3% проти 29,8% ($p < 0,0001$) серед груп ГВ та ГП відповідно. Гостре ураження нирок було майже статистично однаковим у обох групах спостережень – 37,0% група ГВ і 32,9% група ГП ($p = 0,959$), що свідчить про його поширеність у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19. Набряк легень був рідкісним ускладненням і спостерігався лише у 1,1% померлих, тоді як серед групи ГВ він не фіксувався ($p = 0,37$). Ускладнення при тяжкому та критичному перебігу COVID-19 включають широкий спектр патологій, з яких ГРДС, ТЕЛА, септичний шок, бактеріальна пневмонія, сепсис є найбільш значущими для прогнозу перебігу COVID-19.
4. Застосування послідовної респіраторної підтримки за принципом «респіраторного ланцюга» продемонструвало високу ефективність у пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19. На ранніх етапах дихальної недостатності киснева терапія з використанням лицевих масок із потоком 10–15 л/хв забезпечувала підтримання $SpO_2 > 92\%$ у більшості пацієнтів, а при лабораторно-клінічних ознаках дихальної недостатності та зниженні $PaO_2/FiO_2 < 300$ доцільним був перехід на неінвазивну вентиляцію легень, що дозволило знизити потребу в інвазивній ШВЛ на

35–40% ($p<0,05$). ІШВЛ була проведена у 45,7% серед досліджуваних груп пацієнтів, переважно після неефективної НІВ та відповідно за показами до Протоколу із середньою тривалістю $9,8 \pm 11,3$ днів, летальністю 93,1% в групі спостережень, що зумовлено тяжкістю ГРДС, цитокіновим штормом, тромботичними ускладненнями та високою коморбідністю ($p<0,05$). Незалежними предикторами летальності у пацієнтів, яки проводилась ІШВЛ були старший вік (ВШ=2,97; $p<0,001$), ожиріння (ВШ=14,8; $p<0,001$), чоловіча стать (ВШ=1,82; $p=0,026$), тривалість респіраторної підтримки понад 5 днів до ІШВЛ (ВШ=4,11; $p<0,001$) та попереднє призначення антибіотиків до госпіталізації без їх показів до призначення відповідно до Протоколу (ВШ=5,97; $p=0,001$).

5. Неконтрольоване застосування АБП у пацієнтів без лабораторного підтвердження бактеріальної інфекції не впливало на перебіг COVID-19 ($p<0,001$), проте було асоційоване зі зростанням ризику летальності, розвитком антибіотикорезистентних штамів та збільшенням тривалості перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії ($p<0,05$). Серед груп спостережень – пацієнти, які отримували антибактеріальні препарати до госпіталізації, мали статистично значимо вищу частоту потреби в інвазивній ІШВЛ (65,8% проти 24,4% серед груп ГП та ГВ) та вищий показник летальності ($p<0,05$), тоді як призначення АБП за показами після підтвердження бактеріальної інфекції демонструє зменшення тривалості перебування у БІТ у середньому на 2,6 дні (7,8 проти 5,2 днів серед груп спостереження ГП та ГВ відповідно; $p=0,0221$).
6. У період проведення вакцинальної кампанії в Україні спостерігалось суттєве зменшення госпіталізацій пацієнтів із тяжким або критичним перебігом COVID-19 серед вакцинованих від вірусу SARS-CoV-2, які потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії ($n=5$), летальних випадків не зареєстровано (0%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

I. Оцінка коморбідності та стратифікація ризику: на етапі госпіталізації пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 рекомендовано оцінювати індекс коморбідності Чарлсона, вік та індекс маси тіла, оскільки ці параметри є незалежними предикторами летального результату та дозволяють не лише прогнозувати тяжкість перебігу захворювання, а й ефективно планувати оптимальне використання ресурсів відділення інтенсивної терапії. Крім того, слід систематично контролювати рівні С-реактивного протеїну, феритину, інтерлейкіну-6, D-димеру, тромбоцитів та фібриногену, що забезпечує своєчасну оцінку тяжкості захворювання, прогнозування ризику ускладнень та оптимізацію інтенсивності терапевтичних заходів.

II. Раціоналізація антибактеріальної терапії: антибактеріальна терапія у пацієнтів із COVID-19 повинна застосовуватися виключно за наявності клінічних та лабораторно підтверджених показань до Протоколу. Емпіричне призначення антибіотиків до госпіталізації без підтвердженої бактеріальної інфекції не впливає на частоту розвитку вторинних бактеріальних ускладнень, але асоціюється зі значним підвищенням ризику летального результату.

Рекомендовано суворо дотримуватися принципів антибіотикостюардшипу. Вибір препарату повинен базуватися на результатах мікробіологічного дослідження та визначенні чутливості збудника. Таке цілеспрямоване та обґрунтоване застосування антибіотиків дозволяє мінімізувати ризик розвитку резистентності, знизити ймовірність ускладнень і скоротити тривалість перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії.

III. Респіраторна підтримка: на ранніх стадіях коронавірусного захворювання пріоритет слід надавати респіраторній підтримці відповідно до принципу «респіраторного ланцюга» включно з високопоточною оксигенацією та неінвазивною вентиляцією з постійним динамічним контролем SpO_2 , частоти дихання та співвідношення PaO_2/FiO_2 . Перехід на інвазивну ШВЛ необхідно

здійснювати лише за чіткими клінічними показами та відповідно до Протоколу. Враховуючи високий рівень летальності пацієнтів, які були переведені на інвазивну вентиляцію легень – визначення моменту початку ШВЛ є критично важливим для прогнозу та результатів лікування. У пацієнтів із тривалою інвазивною ШВЛ своєчасна заміна інтубаційної трубки на трахеостомічну – знижує ризик ускладнень та полегшує респіраторну підтримку.

IV. Стандартизація лікування цитокінового шторму: рекомендується до застосування базисна терапія глюкокортикоїдами та низькомолекулярними гепаринами, яка за результатами дослідження ефективна у більшості пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. У випадках вираженої лімфопенії слід розглянути застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G, а при наявності гіперферитинемії – дефероксаміну, з урахуванням лабораторного, індивідуального профілю пацієнта та динаміки біомаркерів.

V. Моніторинг ускладнень: рекомендується зосереджувати увагу на профілактиці та ранньому моніторингу найбільш летальних ускладнень, таких як ГРДС, ТЕЛА, ГПН, септичний шок, нозокоміальна пневмонія та поліорганна недостатність.

VI. Профілактика: єдиним доведено ефективним методом профілактики та попередженням тяжкого/критичного перебігу коронавірусної інфекції є вакцинація, яка значно знижує ризик госпіталізації та летальності. Мультидисциплінарна стратегія лікування охоплює профілактику вторинних інфекцій, контроль глікемії, профілактику стресових виразок, фізіотерапевтичні заходи та ранню мобілізацію пацієнта для запобігання м'язовій атрофії та збереження функціональної активності. Такий комплексний підхід забезпечує синергію між різними напрямками лікування, зменшує ризик ускладнень і підвищує ефективність терапії пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дубров СО, Денисюк МВ, Серeda СО, Борисова ВІ, Славута ГБ, Заїкін ЮМ, Черняєв СВ. Використання внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Серія клінічних випадків. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;94(1):78-84. doi: 10.25284/2519-2078.1(94).2021.230620.
2. Дубров СО, Заїкін ЮМ, Черняєв СВ, Барановська ТВ, Денисюк МВ, Серeda СО. Ретроспективний аналіз частоти застосовування антибактеріальних препаратів у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;95(2):56-63. doi: 10.25284/2519-2078.22021.238313.
3. Котляр АО, Дубров СО, Серeda СО, Денисюк МВ, Понятовська ГБ. Вплив нераціонального застосування антибактеріальної терапії на прогноз лікування та виживання у пацієнтів з COVID-19 Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):69-74. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248405.
4. Мамонова МЮ, Серeda СО, Конотопчик СВ. Механічна тромбектомія при COVID-19-індукованому ішемічному інсульті в умовах суворого інфекційного контролю. Укр Інтервенційна Нейрорадіоло Хір. 2025;51(1):59-65. doi: 2786-4855-2025-1(51)-59-65.
5. Міністерство охорони здоров'я України. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) [Інтернет]. 2020. Наказ № 722; 2020 Квіт 28. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20#n65>.
6. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Змін до Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень, Порядку забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного в

- Україні [Інтернет]. 2021. Наказ № 2495; 2021 Лист 11. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1527-21#Text>.
7. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [Інтернет]. 2020. Наказ № 762; 2020 Квіт 02. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#Text>.
 8. Мінфін. Кількість померлих в Україні по рокам [Інтернет]. Київ; 2021. Доступно на: <https://index.minfin.com.ua/reference/people/deaths/>.
 9. Рибаків АР, Жебеленко ЯГ, Кавардакова НВ, Мацібох СВ, Балакай МО, Вдовенко ДВ, та ін. Результати клінічного дослідження «Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження з оцінки ефективності препарату біовен, виробництва тов «біофарма плазма», в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2020;93(4):9-21. doi: 10.25284/2519-2078.4(93).2020.220624.
 10. Середа С. Вплив з демографічні і клінічний фактори на смертність в пацієнти з сильний і критичне захворювання на коронавірус. Інтервенційний Нейрорадіол Хірургія. 2024;50(4):35-44. doi: 10.26683/2786-4855-2024-4(50)-35-44.
 11. Середа СО, Дубров СО, Денисюк МВ, Котляр АО, Черняєв СВ, Заїкін ЮМ, та ін. Ретроспективний аналіз причин летальності у хворих з тяжким перебігом COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):62-8. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248401.
 12. Служба безпеки України. СБУ викрила масштабну схему підробки COVID-сертифікатів [Internet]. Київ: Офіційний вебсайт СБУ; 2021. Доступно на: <https://ssu.gov.ua/novyny/sbu-vykryla-masshtabnu-skhemu-pidroblennia-covidsertyifikativ>.
 13. Abdel HR, Cormet-Boyaka E, Kuebler WM, Uddin M, Berdiev BK. SARS-CoV-2 may hijack GPCR signaling pathways to dysregulate lung ion and fluid

- transport. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(3):L430-5. doi: 10.1152/ajplung.00499.2020.
14. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.
 15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
 16. Adams NR, Hofstad MS. Isolation of transmissible enteritis agent of turkeys in avian embryos. *Avian Dis*. 1971;15(3):426-33.
 17. Adebisi YA, Jimoh ND, Ogunkola IO, Uwizeyimana T, Olayemi AH, Ukori NA, et al. The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Trop Med Health*. 2021;49(1):51. doi: 10.1186/s41182-021-00344-w.
 18. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209-21. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0.
 19. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth*. 2020;67(9):1217-48. doi: 10.1007/s12630-020-01740-2.
 20. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021;31:2176. doi: 10.1002/rmv.2176.

21. Akin L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):515-9. doi: 10.3906/sag-2004-133.
22. Alam W, Bizri AR. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A review of the current evidence. *Sci Prog.* 2021;104(3):368504211030372. doi: 10.1177/00368504211030372.
23. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2001935. doi: 10.1183/13993003.01935-2020.
24. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2018;78(7):761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4.
25. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e799-804. doi: 10.1097/CCM.0000000000004457.
26. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
27. Bande F, Arshad SS, Omar AR, Hair-Bejo M, Mahmuda A, Nair V. Global distributions and strain diversity of avian infectious bronchitis virus: a review. *Anim Health Res Rev.* 2017;18(1):70-83. doi: 10.1017/S1466252317000044.
28. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J.* 2020;66(5):472-4. doi: 10.1097/MAT.0000000000001173.
29. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

30. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):332-41. doi: 10.1007/s00134-013-3194-3.
31. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291.
32. Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, Ringold S, Wallace CA, Brogan TV. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:e233-6. doi: 10.1097/PCC.0b013e31820abca8.
33. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
34. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, Brunkhorst FM, Maschmeyer G, Rothmann F, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(4):1065-77. doi: 10.1007/s00432-020-03139-4.
35. Biryukov J, Boydston JA, Dunning RA, Yeager JJ, Wood S, Ferris A, et al. SARS-CoV-2 is rapidly inactivated at high temperature. *Environ Chem Lett.* 2021;19(2):1-5. doi: 10.1007/s10311-021-01187-x.
36. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch.* 2021;478(1):137-50. doi: 10.1007/s00428-021-03053-1.

37. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438-42. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP.
38. Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, Timossi G, Santori G, et al. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2002524. doi: 10.1183/13993003.02524-2020.
39. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100570. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100570.
40. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):844-50. doi: 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS.
41. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323.
42. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
43. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, DulebohnScott C, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
44. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common

- intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:387-92. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181a1ae08.
45. Centers for Disease Control and Prevention People with Certain Medical Conditions and COVID-19 Risk Factors [Internet]. CDC; 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/risk-factors/index.html>.
 46. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-36. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
 47. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013;21(10):544-55. doi: 10.1016/j.tim.2013.05.005.
 48. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 49. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-29. doi: 10.1172/JCI137244.
 50. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(8):2489. doi: 10.3390/jcm9082489.
 51. Compton SR, Stephensen CB, Snyder SW, Weismiller DG, Holmes KV. Coronavirus species specificity: murine coronavirus binds to a mouse-specific epitope on its carcinoembryonic antigen-related receptor glycoprotein. *J Virol*. 1992;66(12):7420-8. doi: 10.1128/JVI.66.12.7420-7428.1992.
 52. Cong W, Poudel AN, Alhusein N, Wang H, Yao G, Lambert H. Antimicrobial Use in COVID-19 Patients in the First Phase of the SARS-CoV-2 Pandemic: A

- Scoping Review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):745. doi: 10.3390/antibiotics10060745.
53. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40. doi: 10.1182/blood.2020006000.
 54. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):339-43. doi: 10.23812/Editorial-Conti-3.
 55. Contou D, Cally R, Sarfati F, Desaint P, Fraissé M, Plantefèvre G. Causes and timing of death in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021;25(1):79. doi: 10.1186/s13054-021-03492-x.
 56. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
 57. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x.
 58. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-70. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
 59. Da Costa R, Szyper-Kravitz M, Szekanecz Z, Csepany T, Danko K, Shapira Y, et al. Ferritin and prolactin levels in multiple sclerosis. *Isr Med Assoc J*. 2011;13:91-5.
 60. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):16. doi: 10.1186/s13613-015-0058-8.

61. de Roquetaillade C, Bredin S, Lascarrou JB, Soumagne T, Cojocaru M, Chousterman BG, et al. Timing and causes of death in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021;25(1):224. doi: 10.1186/s13054-021-03639-w.
62. de Roquetaillade C, Chousterman BG, Tomasoni D, Zeitouni M, Houdart E, Guedon A, et al. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. *Int J Cardiol*. 2021;323:281-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.103.
63. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
64. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636-43. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
65. Demoule A, Vieillard BA, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(7):1039-42. doi: 10.1164/rccm.202005-2007LE.
66. Diab AM, Carleton BC, Goralski KB. COVID-19 pathophysiology and pharmacology: what do we know and how did Canadians respond? A review of Health Canada authorized clinical vaccine and drug trials. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021;99(6):577-88. doi: 10.1139/cjpp-2021-0038.
67. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):533-34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
68. Duca A, Memaj I, Zanardi F, Preti C, Alesi A, Della BL, et al. Severity of respiratory failure and outcome of patients needing a ventilatory support in the Emergency Department during Italian novel coronavirus SARS-CoV2 outbreak: Preliminary data on the role of Helmet CPAP and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100419. doi: 10.1016/j.eclinm. 2020.100419.

69. Duong D. Alpha, Beta, Delta, Gamma: What's important to know about SARS-CoV-2 variants of concern? *CMAJ*. 2021;193(27):E1059-60. doi: 10.1503/cmaj.1095949.
70. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci*. 2020;6(5):672-83. doi: 10.1021/acscentsci.0c00489.
71. Elsayed HH, Hassaballa AS, Ahmed TA, Gumaa M, Sharkawy HY, Moharram AA. Variation in outcome of invasive mechanical ventilation between different countries for patients with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252760. doi: 10.1371/journal.pone.0252760.
72. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):816-21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.
73. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv [Preprint]*. 2021:2021.02.26.21252554. doi: 10.1101/2021.02.26.21252554.
74. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9):917-28. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.023.
75. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:301. doi: 10.3389/fmed.2020.00301.
76. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2200-11. doi: 10.1007/s00134-020-06192-2.

77. Fletcher-Sandersjö A, Bellander BM. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. *Thromb Res.* 2020;194:36-41. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.027.
78. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA.* 2020;324(2):168-77. doi: 10.1001/jama.2020.11301.
79. Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):646-52. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30093-5.
80. Gabrielli M, Valletta F, Franceschi F; Gemelli Against COVID 2019. Barotrauma during non-invasive ventilation for acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: a balance between risks and benefits. *Br J Hosp Med (Lond).* 2021;82(6):1-9. doi: 10.12968/hmed.2021.0109.
81. Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, Triantafyllia V, Manioudaki M, Pavlos E, et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat Immunol.* 2021;22(1):32-40. doi: 10.1038/s41590-020-00840-x.
82. Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, Milani S, Ridolfi F, Salzano R, et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism. *Hepatology.* 2005;41(5):1074-84. doi: 10.1002/hep.20683.
83. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-66. doi: 10.1056/NEJMcp2009249.
84. Garcia PC, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr.* 2007;96:1829-31. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00564.x.

85. Garg SK. Antibiotic misuse during COVID-19 Pandemic: A Recipe for Disaster. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(6):617-9. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23862.
86. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi SR, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):786. doi: 10.1186/s12879-020-05507-4.
87. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
88. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213(2):54-6. doi: 10.5694/mja2.50674.
89. Gilardin L, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin as clinical immune-modulating therapy. *CMAJ.* 2015;187(4):257-64. doi: 10.1503/cmaj.130375.
90. Godoy LC, Goligher EC, Lawler PR, Slutsky AS, Zarychanski R. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. *CMAJ.* 2020;192(40):E1156-61. doi: 10.1503/cmaj.201240.
91. González JM, Gomez-Puertas P, Cavanagh D, Gorbalenya AE, Enjuanes L. A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Arch Virol.* 2003;148(11):2207-35. doi: 10.1007/s00705-003-0162-1.
92. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(2):329-36. doi: 10.1007/s10840-020-00789-9.

93. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575-82. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
94. Gralinski LE, Baric RS. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol*. 2015;235(2):185-95. doi: 10.1002/path.4454.
95. Grangé S, Buchonnet G, Besnier E, Artaud-Macari E, Beduneau G, Carpentier D, et al. The use of ferritin to identify critically ill patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Care Med*. 2016;44(11):e1045-53. doi: 10.1097/CCM.0000000000001878.
96. Grange Z, Buelo A, Sullivan C, Moore E, Agrawal U, Boukhari K, et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. *Lancet*. 2021;398(10313):1799-800. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02316-3.
97. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
98. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
99. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e474-84. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
100. Haider BA, Spiegelman D, Hertzmark E, Sando D, Duggan C, Makubi A, et al. Anemia, iron deficiency, and Iron supplementation in relation to mortality among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(6):1512-20. doi: 10.4269/ajtmh.18-0096.

101. He L, Zhang Q, Zhang Y, Fan Y, Yuan F, Li S. Single-cell analysis reveals cell communication triggered by macrophages associated with the reduction and exhaustion of CD8⁺ T cells in COVID-19. *Cell Commun Signal*. 2021;19(1):73. doi: 10.1186/s12964-021-00754-7.
102. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
103. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, et al. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e1045-53. doi: 10.1097/CCM.0000000000004600.
104. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16(7):e9610. doi: 10.15252/msb.20209610.
105. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
106. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
107. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
108. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
109. Hyman JB, Leibner ES, Tandon P, Egorova NN, Bassily-Marcus A, Kohli-Seth R, et al. Timing of Intubation and In-Hospital Mortality in Patients With

- Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(10):e0254. doi: 10.1097/CCE.0000000000000254.
110. IDSA. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. 2025. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
 111. Iliadi V, Konstantinidou I, Aftzoglou K, Iliadis S, Konstantinidis TG, Tsigalou C. The Emerging Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Thrombosis in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5368. doi: 10.3390/ijms22105368.
 112. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;325(16):1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152.
 113. Jia Z, Liming Y, Ren Z, Wu L, Wang J, Guo J, et al. Delicate structural coordination of the severe acute respiratory syndrome coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis. *Nucleic Acids Res.* 2019;47:6538-50. doi: 10.1093/nar/gkz409.
 114. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):e46-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
 115. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11):S223-7. doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60.
 116. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

117. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):623-32. doi: 10.1007/s00134-015-3693-5.
118. Kaufmann SH, McMichael AJ. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med.* 2005;11(4):33-44. doi: 10.1038/nm1221.
119. Khodour Y, Kaguni LS, Stiban J. Iron-sulfur clusters in nucleic acid metabolism: varying roles of ancient cofactors. *Enzymes.* 2019;45:225-56. doi: 10.1016/bs.enz.2019.08.003.
120. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter.* 2012;2:1-138.
121. Kikuchi K, Takeshige N, Miura N, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, et al. Beyond free radical scavenging: Beneficial effects of edaravone (Radicut) in various diseases (Review). *Exp Ther Med.* 2012;3(1):3-8. doi: 10.3892/etm.2011.352.
122. Kim DM, Kim Y, Seo JW, Lee J, Park U, Ha NY, et al. Enhanced eosinophil-mediated inflammation associated with antibody and complement-dependent pneumonic insults in critical COVID-19. *Cell Rep.* 2021;37(1):109798. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109798.
123. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
124. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020;50(5):397-400. doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.001.

125. Kokic G, Hillen HS, Tegunov D, Dienemann C, Seitz F, Schmitzova J, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun.* 2021;12(1):279. doi: 10.1038/s41467-020-20542-0.
126. Krämer B, Knoll R, Bonaguro L, ToVinh M, Raabe J, Astaburuaga-García R, et al. Early IFN- α signatures and persistent dysfunction are distinguishing features of NK cells in severe COVID-19. *Immunity.* 2021;54(11):2650-69.e14. doi: 10.1016/j.immuni.2021.09.002.
127. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(1):9-14. doi: 10.23812/20-Editorial-Kritas.
128. Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, Balzer F, Schenk T, et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2020;48(4):459-65. doi: 10.1097/CCM.0000000000004131.
129. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-31. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
130. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-29. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
131. Lavon O, Tamir T. Evaluation of the Padua Prediction Score ability to predict venous thromboembolism in Israeli non-surgical hospitalized patients using electronic medical records. *Sci Rep.* 2022;12(1):6121. doi: 10.1038/s41598-022-10209-9.
132. Lee HJ, Kim J, Choi M, Choi WI, Joh J, Park J, et al. Efficacy and safety of prone position in COVID-19 patients with respiratory failure: a systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):310. doi: 10.1186/s40001-022-00953-z.
133. Lee KY. Pneumonia, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Early Immune-Modulator Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):388. doi: 10.3390/ijms18020388.
 134. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-44. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
 135. Leonard S, Atwood CW Jr, Walsh BK, DeBellis RJ, Dungan GC, Strasser W, et al. Preliminary Findings on Control of Dispersion of Aerosols and Droplets During High-Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask: Implications for the High-Flow Nasal Cannula. *Chest*. 2020;158(3):1046-49. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.043.
 136. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003;290(3):374-80. doi: 10.1001/jama.290.3.374.
 137. Li J, He X, Yuan Y, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):82-9. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008.
 138. Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(12):e138070. doi: 10.1172/jci.insight.138070.
 139. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102-08. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
 140. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):842-44. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9.

141. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):304-09. doi: 10.20452/pamw.15272.
142. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis.* 2020;11(3):668-78. doi: 10.14336/AD.2020.0502.
143. Liu W, Zhang S, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020;20:1-7. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.
144. Llitjos JF, Bredin S, Lascarrou JB, Soumagne T, Cojocaru M, Leclerc M, et al. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):20. doi: 10.1186/s13613-021-00812-w.
145. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-46. doi: 10.1111/jth.14869.
146. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* 2021;76(4):412-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
147. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4.
148. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-8. doi: 10.1002/jmv.25801.

149. Luo W, Li YX, Jiang LJ, Chen Q, Wang T, Ye DW. Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(8):531-43. doi: 10.1016/j.tips.2020.06.007.
150. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
151. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol.* 2021;17(2):279-96. doi: 10.1007/s12024-020-00310-8.
152. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
153. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1233-9. doi: 10.1164/rccm.200503-353OC.
154. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-18. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
155. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329-30. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
156. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). Acute respiratory distress syndrome (ARDS) [Internet]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ards/symptoms-causes/syc-20355576>.

157. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-34. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
158. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, Iuri F, Roberts AT, Suffritti C, et al. Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key? *Front Immunol*. 2020;11:2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014.
159. Melms JC, Biermann J, Huang H, Wang Y, Nair A, Tagore S, et al. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. *Nature*. 2021;595(7865):114-19. doi: 10.1038/s41586-021-03569-1.
160. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209. doi: 10.1111/his.14134.
161. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008.
162. Morens DM, Daszak P, Markel H, Taubenberger JK. Pandemic COVID-19 Joins History's Pandemic Legion. *mBio*. 2020;11(3):e00812-20. doi: 10.1128/mBio.00812-20.
163. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198(7):962-70. doi: 10.1086/591708.
164. Morishita M, Hojo M. Treatment options for patients with severe COVID-19. *Glob Health Med*. 2023;5(2):99-105. doi: 10.35772/ghm.2023.01024.
165. Morishita M, Suzuki M, Matsunaga A, Ishizhima K, Yamamoto T, Kuroda Y, et al. Prolonged SARS-CoV-2 infection associated with long-term corticosteroid use in a patient with impaired B-cell immunity. *J Infect Chemother*. 2022;28(7):971-4. doi: 10.1016/j.jiac.2022.02.006.

166. Moslemi M, Hejazian SM, Shaddelan M, Javanali F, Mirghaffari A, Sadeghi A, et al. Evaluating the effect of Edaravone on clinical outcome of patients with severe COVID-19 admitted to ICU: a randomized clinical trial. *Inflammopharmacology*. 2022;30(4):1277-82. doi: 10.1007/s10787-022-01001-2.
167. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1815-26. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041.
168. National Institutes of Health. NIH COVID-19 treatment guidelines. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 Infection [Internet]. National Institutes of Health; 2020. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum>.
169. National Institutes of Health. Therapeutic management of hospitalized adults with COVID-19 [Internet]. National Institutes of Health; 2023. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management>.
170. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):471-82. doi: 10.1007/s00281-016-0558-0.
171. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9371):1773-8. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13413-7.
172. Nseir S, Martin-Loeches I, Poveda P, Metzelard M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care*. 2021;25(1):177. doi: 10.1186/s13054-021-03588-4.
173. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation

- in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001692. doi: 10.1183/13993003.01692-2020.
174. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:385-400. doi: 10.1196/annals.1398.044.
 175. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(23):2001005. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005.
 176. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD004104. doi: 10.1002/14651858.CD004104.pub4.
 177. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):622-42. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00218-6.
 178. Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care*. 2021;25(1):121. doi: 10.1186/s13054-021-03540-6.
 179. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.

180. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):1-46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
181. Pettit NN, Nguyen CT, Lew AK, Bhagat PH, Nelson A, Olson G, et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):516. doi: 10.1186/s12879-021-06219-z.
182. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. *JAMA.* 2020;324(24):2548-49. doi: 10.1001/jama.2020.23422.
183. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
184. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020.
185. Prilutskiy A, Kritselis M, Shevtsov A, Yambayev I, Vadlamudi C, Zhao Q, et al. SARS-CoV-2 Infection-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(4):466-74. doi: 10.1093/ajcp/aqaa124.
186. Quinti I, Mitrevski M. Modulatory Effects of Antibody Replacement Therapy to Innate and Adaptive Immune Cells. *Front Immunol.* 2017;8:697. doi: 10.3389/fimmu.2017.00697.
187. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174-84.
188. Rahman A, Sathi NJ. Risk factors of the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(7):e13916. doi: 10.1111/ijcp.13916.

189. Ranney ML, Griffeth V, Jha AK. Critical Supply Shortages - The Need for Ventilators and Personal Protective Equipment during the COVID-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;382(18):e41. doi: 10.1056/NEJMp2006141.
190. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747-51. doi: 10.1111/jth.14854.
191. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-68. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
192. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008;30:84-9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003.
193. Rechner AR, Mitsios JV, Dahler C. Pathophysiology of COVID-19-associated coagulopathy and its impact on laboratory measures of coagulation [Internet]. 2021. Available from: <https://www.mlo-online.com/molecular/article/21210769/pathophysiology-of-covid19associated-coagulopathy-and-its-impact-on-laboratory-measures-of-coagulation>.
194. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10349):359-68. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6.
195. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
196. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

197. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89. doi: 10.1056/NEJMoa2103417.
198. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
199. Ren X, Wen W, Fan X, Hou W, Su B, Cai P, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. *Cell*. 2021;184(7):1895-913.e19. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.053.
200. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021;372:n311. doi: 10.1136/bmj.n311.
201. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL, et al. Neutrophils in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:652470. doi: 10.3389/fimmu.2021.652470.
202. Reznik SE, Tiwari AK, Ashby CR Jr. Edaravone: A potential treatment for the COVID-19-induced inflammatory syndrome? *Pharmacol Res*. 2020;160:105055. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105055.
203. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-1. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
204. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-59. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

205. Riera J, Barbeta E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *Eur Respir J.* 2023;61(3):2201426. doi: 10.1183/13993003.01426-2022.
206. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet.* 2020;395(10230):1111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30691-7.
207. Roberts DL, Rossman JS, Jarić I. Dating first cases of COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(6):e1009620. doi: 10.1371/journal.ppat.1009620.
208. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1368-76. doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC.
209. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1602426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016.
210. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):563-72. doi: 10.1007/s00134-019-05590-5.
211. Rodacki M. Severity of COVID-19 and diabetes mellitus: there is still a lot to be learned. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(3):195-6. doi: 10.20945/2359-399700000261.
212. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, Tan Z, Consiglio CR, Pou C, et al. Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Rep Med.* 2020;1(5):100078. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100078.

213. Romagnani P, Gnone G, Guzzi F, Negrini S, Guastalla A, Annunziato F, et al. The COVID-19 infection: lessons from the Italian experience. *J Public Health Policy*. 2020;41(3):238-44. doi: 10.1057/s41271-020-00229-y.
214. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
215. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300(5624):1394-9. doi: 10.1126/science.1085952.
216. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
217. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2009;49:887-900. doi: 10.1002/hep.22716.
218. Ruscitti P, Cipriani P, Ciccia F, Di Benedetto P, Liakouli V, Berardicurti O, et al. H-ferritin and CD68(+) /H-ferritin(+) monocytes/macrophages are increased in the skin of adult-onset Still's disease patients and correlate with the multi-visceral involvement of the disease. *Clin Exp Immunol*. 2016;186:30-8. doi: 10.1111/cei.12826.
219. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, Liakouli V, Berardicurti O, Carubbi F, et al. H-ferritin and proinflammatory cytokines are increased in the bone marrow of patients affected by macrophage activation syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2018;191:220-8. doi: 10.1111/cei.13057.
220. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.

221. Ryu S, Chun BC; Korean Society of Epidemiology 2019-nCoV Task Force Team. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020006. doi: 10.4178/epih.e2020006.
222. Saha L, Kaur S, Khosla P, Kumari S, Rani A. Pharmacoeconomic Analysis of Drugs Used in the Treatment of Pneumonia in Paediatric Population in a Tertiary Care Hospital in India-A Cost-of-Illness Study. *Med Sci (Basel)*. 2017;5(4):33. doi: 10.3390/medsci5040033.
223. Salajegheh Tazerji S, Magalhães Duarte P, Rahimi P, Shahabinejad F, Dhakal S, Singh Malik Y, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to animals: an updated review. *J Transl Med*. 2020;18(1):358. doi: 10.1186/s12967-020-02534-2.
224. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
225. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
226. Salvarani C, Massari M, Costantini M, Merlo DF, Mariani GL, Viale P, et al. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2200025. doi: 10.1183/13993003.00025-2022.
227. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, Cleland JGF, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1810-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa373.
228. Schaefer IM, Padera RF, Solomon IH, Kanjilal S, Hammer MM, Hornick JL, et al. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with

- COVID-19. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2104-14. doi: 10.1038/s41379-020-0595-z.
229. Schalk AF, Hawn MC. An apparently new respiratory disease of baby chicks. *J Am Vet Med Assoc.* 1931;78(19):413-23.
 230. Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, Choi J, Torres L, Rajwani K, et al. Respiratory Mechanics and Gas Exchange in COVID-19-associated Respiratory Failure. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(9):1158-61. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-427RL.
 231. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):176-89. doi: 10.1038/nri3401.
 232. Sereda S, Dubrov S, Cherniaiev S, Denysiuk M, Zaikin Y, Kotliar A. Retrospective analysis of the causes of mortality in patients with severe COVID-19. In: Material Eur Anaesthesiol Congress “Euroanaesthesia-2022”; 2022 June 04-06. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(60):335.
 233. Severe Covid-19 GWAS Group; Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522-34. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
 234. Shang L, Lye DC, Cao B. Contemporary narrative review of treatment options for COVID-19. *Respirology.* 2021;26(8):745-67. doi: 10.1111/resp.14106.
 235. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
 236. Shibeel S, Ahmad MN. Thrombotic and Hypercoagulability Complications of COVID-19: An Update. *J Blood Med.* 2021;12:785-93. doi: 10.2147/JBM.S316014.
 237. Shiow LR, Rosen DB, Brdicková N, Xu Y, An J, Lanier LL, et al. CD69 acts downstream of interferon-alpha/beta to inhibit S1P1 and lymphocyte egress

- from lymphoid organs. *Nature*. 2006;440(7083):540-4. doi: 10.1038/nature04606.
238. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102538. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538.
 239. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400.
 240. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20935. doi: 10.1038/s41598-020-78054-2.
 241. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet AG, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell*. 2020;182(6):1401-18.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.002.
 242. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1152-54. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
 243. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-36. doi: 10.1056/NEJMra1208707.
 244. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):511-21. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3.

245. Soriano V, Fernández-Montero JV. New SARS-CoV-2 Variants Challenge Vaccines Protection. *AIDS Rev.* 2021;23(1):57-8. doi: 10.24875/AIDSRev.M21000040.
246. Spigaglia P. COVID-19 and *Clostridioides difficile* infection (CDI): Possible implications for elderly patients. *Anaerobe.* 2020;64:102233. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102233.
247. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-57. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
248. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(12):1612-20. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203.
249. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev.* 2021;101(2):545-67. doi: 10.1152/physrev.00035.2020.
250. Stanifer ML, Kee C, Cortese M, Zumaran CM, Triana S, Mukenhirn M, et al. Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. *Cell Rep.* 2020;32(1):107863. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107863.
251. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697.

252. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-44. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
253. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98:219-27. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
254. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-7. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
255. Tang X, Du RH, Wang R, Cao TZ, Guan LL, Yang CQ, et al. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195-205. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.032.
256. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2021;398(10309):1407-16. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02183-8.
257. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021;592(7854):438-43. doi: 10.1038/s41586-021-03402-9.
258. Telias I, Katira BH, Brochard L. Is the respiratory drive a modifiable trait in critically ill patients? *Curr Opinion Critical Care*. 2020;26(1):22-9. doi: 10.1097/MCC.0000000000000680.
259. Temraz S, Santini V, Musallam K, Taher A. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(1):64-73. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.01.006.
260. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, Talbot HK, Lindsell CJ, Steingrub JS, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥ 65 Years - United States, January-March

2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(18):674-9. doi: 10.15585/mmwr.mm7018e1.
261. Therapeutic Guidelines. SMART-COP tool for assessing severity of community-acquired pneumonia (CAP) in adults [Internet]. 2010. Available from: <https://litfl.com/wp-content/uploads/2019/09/etg-smartcop.pdf>.
262. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1355-71. doi: 10.1056/NEJMoa2110362.
263. Thursz M. Iron, haemochromatosis and thalassaemia as risk factors for fibrosis in hepatitis C virus infection. *Gut*. 2007;56(5):613-4. doi: 10.1136/gut.2006.113076.
264. Tian, Z, Pan Q, Zheng M, Deng Y, Guo P, Cong F, et al. Molecular characterization of the FCoV-like canine coronavirus HLJ-071 in China. *BMC Vet Res*. 2021;17:364. doi: 10.1186/s12917-021-03073-8.
265. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2002049. doi: 10.1183/13993003.02049-2020.
266. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002;99:3505-16. doi: 10.1182/blood.v99.10.3505.
267. Traoré HN, Meyer D. The effect of iron overload on in vitro HIV-1 infection. *J Clin Virol*. 2004;31(1):92-8. doi: 10.1016/j.jcv.2004.09.011.
268. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34:1913-17. doi: 10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F.
269. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. doi: 10.18332/tid/119324.
270. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

271. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):e533-41. doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
272. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84.
273. Voirit G, Fajac A, Lopinto J, Labbé V, Fartoukh M. Bronchoalveolar lavage findings in severe COVID-19 pneumonia. *Intern Emerg Med*. 2020;15(7):1333-34. doi: 10.1007/s11739-020-02356-6.
274. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021;15(3):486-94. doi: 10.1007/s11684-020-0824-3.
275. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):37. doi: 10.1186/s13613-020-00653-z.
276. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 1800;2010:760-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
277. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-44. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
278. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

279. Wang Z, He Y, Zhang X, Luo Z. Prognostic accuracy of SOFA and qSOFA for mortality among children with infection: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2023;93(4):763-71. doi: 10.1038/s41390-022-02213-6.
280. Watanabe T, Tahara M, Todo S. The novel antioxidant edaravone: from bench to bedside. *Cardiovasc Ther.* 2008;26(2):101-14. doi: 10.1111/j.1527-3466.2008.00041.x.
281. Wauters E, Van Mol P, Garg AD, Jansen S, Van Herck Y, Vanderbeke L, et al. Discriminating mild from critical COVID-19 by innate and adaptive immune single-cell profiling of bronchoalveolar lavages. *Cell Res.* 2021;31(3):272-90. doi: 10.1038/s41422-020-00455-9.
282. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
283. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2021;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330.
284. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
285. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.

286. Wilson JG, Simpson LJ, Ferreira AM, Rustagi A, Roque J, Asuni A, et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140289. doi: 10.1172/jci.insight.140289.
287. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Geneva: WHO. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1.
288. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
289. World Health Organization. No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-General of the United Nations 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 28 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections>.
290. World Health Organization. Oxygen sources and distribution for COVID-19 treatment centres [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 6 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Oxygen_sources-2020.1.
291. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 10 November 2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. 198 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>.
292. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---20-march-2020>.
293. Worldometer. COVID-19 Coronavirus pandemic – Ukraine [Internet]. 2021. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.

294. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
295. Wu Z, McGoogan JM. 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):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
296. Xia J, Zhang Y, Ni L, Chen L, Zhou C, Gao C, et al. High-Flow Nasal Oxygen in Coronavirus Disease 2019 Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2020;48(11):e1079-86. doi: 10.1097/CCM.0000000000004558.
297. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
298. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(7):e727-33. doi: 10.1097/CCM.0000000000002361.
299. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
300. Yang Y, Zhao Y, Zhang F, Zhang L, Li L. COVID-19 in Elderly Adults: Clinical Features, Molecular Mechanisms, and Proposed Strategies. *Aging Dis.* 2020;11(6):1481-95. doi: 10.14336/AD.2020.0903.
301. Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP. Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks,

- Mechanisms, and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):985-92. doi: 10.1164/rccm.201604-0748CP.
302. Yousefi H, Mashouri L, Okpechi SC, Alahari N, Alahari SK. Repurposing existing drugs for the treatment of COVID-19/SARS-CoV-2 infection: A review describing drug mechanisms of action. *Biochem Pharmacol*. 2021;183:114296. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114296.
 303. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
 304. Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, Boaz M, Amital H, Szekanecz Z, et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;44:23-30. doi: 10.1007/s12016-011-8264-0.
 305. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2007;6:457-63. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.016.
 306. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7.
 307. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020;30(7):1346-51.e2. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
 308. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022;114:252-60. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.009.
 309. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
 310. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's

- Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362(9393):1353-8. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2.
311. Zhou Z, Price CC. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12):1407-12. doi: 10.1080/13543784.2020.1840549.
 312. Zhou Z, Qiu Y, Ge X. The taxonomy, host range and pathogenicity of coronaviruses and other viruses in the Nidovirales order. *Animal Dis*. 2021;(1):5. doi: 10.1186/s44149-021-00005-9.
 313. Zhu W, Huang Y, Ye Y, Wang Y. Deferoxamine preconditioning ameliorates mechanical ventilation-induced lung injury in rat model via ROS in alveolar macrophages: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):116. doi: 10.1186/s12871-018-0576-7.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Серeda CO, Дубров CO, Денисюк MB, Котляр АО, Черняєв СВ, Заїкін ЮМ, та ін. Ретроспективний аналіз причин летальності у хворих з тяжким перебігом COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):62-8. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248401. (Особистий внесок: дисертантом здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
2. Дубров CO, Денисюк MB, Серeda CO, Борисова ВІ, Славута ГБ, Заїкін ЮМ, Черняєв СВ. Використання внутрішньовенного імуноглобуліну g в комплексному лікуванні пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Серія клінічних випадків. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;94(1):78-84. doi: 10.25284/2519-2078.1(94).2021.230620. (Особистий внесок: дисертантом здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
3. Котляр АО, Дубров CO, Серeda CO, Денисюк MB, Понятовська ГБ. Вплив нераціонального застосування антибактеріальної терапії на прогноз лікування та виживання у пацієнтів з COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;97(4):69-74. doi: 10.25284/2519-2078.4(97).2021.248405. (Особистий внесок: дисертантом здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
4. Дубров CO, Заїкін ЮМ, Черняєв СВ, Барановська ТВ, Денисюк MB, Серeda CO. Ретроспективний аналіз частоти застосовування антибактеріальних препаратів у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Біль Знеболення Інтенсивна Терапія. 2021;95(2):56-63. doi: 10.25284/2519-2078.22021.238313.

- (Особистий внесок: дисертантом здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
5. Серeda С. Вплив демографічних та клінічних чинників на летальність при коронавірусній хворобі в пацієнтів з тяжким та критичним перебігом. Укр Інтервенційний Нейрорадіол Хірургія. 2024;50(4):35-44. doi: 10.26683/2786-4855-2024-4(50)-35-44. (Особистий внесок: дисертантом здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
 6. Мамонова МЮ, Серeda CO, Конотопчик СВ. Механічна тромбектомія при COVID-19-індукованому ішемічному інсульті в умовах суворого інфекційного контролю. Укр Інтервенційна Нейрорадіоло Хірургія. 2025;51(1):59-65. doi: 2786-4855-2025-1(51)-59-65. (Особистий внесок: спільно проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
 7. Sereda S, Dubrov S, Cherniaiev S, Denysiuk M, Zaikin Y, Kotliar A. Retrospective analysis of the causes of mortality in patients with severe COVID-19. In: Material Eur Anaesthesiol Congress “Euroanaesthesia-2022”; 2022 June 04-06. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(60):335. (Особистий внесок: дисертантом здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
 8. Серeda С. (2025). «Acute kidney injury in patients with severe and critical course of COVID-19». *Здоров'я чоловіка*, (3):. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.339569>. (Особистий внесок: дисертантом створено дизайн дослідження, здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів).
 9. Sereda SO. Challenges of respiratory therapy in patients with severe and critical COVID-19 in resource-limited countries. *Біль Знеболення Інтенсивна Терапія*. 2025;112(3):28-34. doi:10.25284/2519-2078.3(112).2025.339053. (Особистий внесок: дисертантом здійснено набір хворих із відповідною патологією, проведено лікувальний етап та аналіз отриманих результатів)

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях, симпозіумах, форумах та з'їздах:

1. Середа СО. Аналіз причин летальності у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Конгрес анестезіологів України «КАН-2022» (м. Київ, 25 листопада 2022 року) (*Форма участі*: усна доповідь).
2. Середа СО. COVID-19. Нові підходи щодо лікування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії». Конгрес анестезіологів України – «КАН-2024» (м. Київ, 20-21 вересня 2024 року) (*Форма участі*: усна доповідь).
3. Sereda S, Dubrov S, Cherniaiev S, Denysiuk M, Zaikin Y, Kotliar A. Retrospective analysis of the causes of mortality in patients with severe COVID-19. The European Anaesthesiology Congress “Euroanaesthesia-2022” (Milan, 2022 June 04-06) (*Форма участі*: усна доповідь та публікація тез).
4. Середа СО. Клінічні аспекти тяжкого та критичного перебігу COVID-19 та прогностичні маркери стаціонарної смертності. Конгрес анестезіологів України «КАН-2025» (м. Київ, 25-27 вересня 2025 року) (*Форма участі*: усна доповідь та публікація статті).

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційного дослідження у наукову і практичну діяльність

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Київська міська клінічна лікарня №17"

Т.В.Барановська



«15.09» 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** покращення ефективності лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою, які перебувають на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії в тяжкому та критичному стані щодо доцільності антибіотикопрофілактики у пацієнтів, які перебувають на ШВЛ.

2. **Установа-розробник:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ, пров. Лабораторний, будинок 14,16,18,20.

3. **Джерело інформації:** Котляр А.О., Дубров С.О., Серeda С.О., Понятовська Г.Б., 2021. Вплив нераціонального застосування антибактеріальної терапії на прогноз лікування та виживання у пацієнтів з COVID-19. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*. 4(97) (Лис 2021), 69–74. DOI:[https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(97\).2021.248405](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(97).2021.248405).

4. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП "Київська міська клінічна лікарня №17" м. Київ, Лабораторний провулок, будинок 14,16,18,20.

5. **Термін впровадження:** 2023-2024 р.р.

6. **Результати застосування методу:**

Позитивні (кількість спостережень) – 200.

Невизначені (кількість спостережень) – 14.

Заперечні (кількість спостережень) – 0.

7. **Ефективність впровадження:** покращено результати лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою, відмічено зменшення терміну перебування у стаціонарі, летальності.

8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділенням анестезіології та інтенсивної терапії,

КНП «Київська міська клінічна лікарня №17»

 Г.Г.Суслов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Київська міська клінічна лікарня №17"

Т.В.Барановська

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: покращення ефективності лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою, які перебувають на лікуванні у відділенні реанімації в тяжкому та критичному стані зі стійкою лімфопенією.

2. Установа-розробник: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ, пров. Лабораторний, будинок 14,16,18,20.

3. Джерело інформації: Дубров С.О., Серeda С.О., Борисова В.І., Славута Г.Б., Заїкін Ю.М. і Черняев С.В. 2021. Використання внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Серія клінічних випадків. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 1 (94) (Бер2021), 78–84. DOI:[https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(94\).2021.230620](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(94).2021.230620).

4. Установа, в якій проведено впровадження: КНП "Київська міська клінічна лікарня №17" м. Київ, Лабораторний провулок, будинок 14,16,18,20.

5. Термін впровадження: 2023-2024 р.р.

6. Результати застосування методу:

Позитивні (кількість спостережень) – 10.

Невизначені (кількість спостережень) – 2.

Заперечні (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність впровадження: покращено результати лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою. Летальність пацієнтів, які отримували ВВІГ додатково до базової терапії відповідно до Протоколу лікування, була суттєво нижчою в порівнянні з пацієнтами, які отримували лише базову терапію, 37,5% та 48,4% відповідно.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділенням анестезіології та інтенсивної терапії,

КНП «Київська міська клінічна лікарня №17»

Г.Г.Суслов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора
КНП "Київська міська клінічна лікарня №17"

2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** покращення ефективності лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою, які перебувають на лікуванні у блоці інтенсивної терапії в тяжкому та критичному стані та мають високий ризик венозного тромбоемболізу.
 2. **Установа-розробник:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ, пров. Лабораторний, будинок 14,16,18,20.
 3. **Джерело інформації:** Серeda, С., Дубров, С., Денисюк, М., Котляр, А., Черняєв, С., Заїкін, Ю., Барановська, Т., Гавриленко, О., Борисова, В. і Понятовська, Г. 2021. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНОСТІ У ХВОРИХ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ COVID-19. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*. 4(97) (Лис 2021), 62-68. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(97\)2021.248401](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(97)2021.248401).
 4. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП "Київська міська клінічна лікарня №17" м. Київ, Лабораторний провулок, будинок 14,16,18,20.
 5. **Термін впровадження:** 2021-2024 р.р.
 6. **Загальна кількість спостережень** - 1311.
 7. **Результати застосування методу з 01.09.2021-01.09.2024:**
Позитивні (кількість спостережень) – 1191.
Невизначені (кількість спостережень) – 120.
Заперечні (кількість спостережень) – 0.
 8. **Ефективність впровадження:** покращено результати лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою. Встановлено, що пацієнти, які перебувають в блоці інтенсивної терапії мають високий ризик розвитку венозного тромбоемболізму оцінені за шкалою PADUA та потребують призначення антикоагулянтної терапії в лікувальних дозах, що знизило відсоток ускладнення, як тромбоемболія легеневої артерії, що є однією з основних причин летальності у пацієнтів з COVID-19.
 9. **Зауваження, пропозиції:** немає
- Відповідальний за впровадження:**
Завідуючий відділенням анестезіології та інтенсивної терапії та невідкладних станів
КНП «Київська міська клінічна лікарня №17»

Г.Г. Суслов

Шкала SOFA [279]

1. PaO₂/FiO₂ (респіраторний індекс Карріко):

- ≥ 400 мм рт.ст. – 0 балів;
- 300-399 мм рт.ст. – 1 бал;
- 200-299 мм рт.ст. – 2 бали;
- 100-199 мм рт.ст. і ШВЛ – 3 бали;
- < 100 мм рт.ст. і ШВЛ – 4 бали.

2. Тромбоцити:

- $\geq 150 \cdot 10^9/\text{л}$ – 0 балів;
- $100-149 \cdot 10^9/\text{л}$ – 1 бал;
- $50-99 \cdot 10^9/\text{л}$ – 2 бали;
- $20-49 \cdot 10^9/\text{л}$ – 3 бали;
- $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$ – 4 бали.

Шкала коми Глазго:

- 13-14 – 1 бал;
- 10-12 – 2 бали;
- 6-9 – 3 бали;
- $< 6-4$ бали.

4. Білірубін:

- $> 20-32$ мкмоль/л – 1 бал;
- $33-101$ мкмоль/л – 2 бали;
- $102-204$ мкмоль/л – 3 бали;
- > 204 мкмоль/л – 4 бали.

5. Середній артеріальний тиск або потреба у вазопресорах:

- Відсутність гіпотензії – 0 балів;
- < 70 мм. рт. ст – 1 бал;
- Вазопресори, дофамін ≤ 5 мкг/кг/хв або добутамін в будь-якій дозі – 2 бали;
- Вазопресори, дофамін > 5 мкг/кг/хв або епі- норепінефрин ≤ 0.1 мкг/кг/хв – 3 бали;
- Вазопресори, дофамін > 15 мкг/кг/хв або епі- норепінефрин > 0.1 мкг/кг/хв – 4 бали.

6. Креатинін або добовий діурез:

- < 110 мкмоль/л – 0 балів;

- 110-170 мкмоль/л – 1 бал;
- 171-299 мкмоль/л – 2 бали;
- 300-440 мкмоль/л (або добовий діурез 200-499 мл) – 3 бали;
- >440 мкмоль/л (або добовий діурез <200 мл) – 4 бали.

Шкала RIFLE [268]
(Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease)

Стадія	Сироватковий креатинін / Кліренс	Діурез
R (Risk)	↑ креатинін у 1,5 рази або ↓ GFR > 25%	< 0,5 мл/кг/год ≥ 6 год
I (Injury)	↑ креатинін у 2 рази або ↓ GFR > 50%	< 0,5 мл/кг/год ≥ 12 год
F (Failure)	↑ креатинін у 3 рази, або ≥ 4 мг/дл (із гострим ↑ ≥ 0,5 мг/дл) або ↓ GFR > 75%	< 0,3 мл/кг/год ≥ 24 год або анурія ≥ 12 год
L (Loss)	Повна втрата функції нирок > 4 тижнів	—
E (ESKD)	Тривала ниркова недостатність > 3 місяців	—

Шкала KDIGO [120]
(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

Стадія	Креатинін	Діурез
1	↑ ≥ 0,3 мг/дл за 48 год або ↑ у 1,5-1,9 рази від початкового рівня	< 0,5 мл/кг/год ≥ 6 год
2	↑ у 2,0-2,9 рази	< 0,5 мл/кг/год ≥ 12 год
3	↑ у ≥ 3 рази або ≥ 4,0 мг/дл або потреба в діалізі	< 0,3 мл/кг/год ≥ 24 год або анурія ≥ 12 год

Шкала Padua (Padua Prediction Score) [131]

Клінічний фактор	Бали
Активне онкологічне захворювання	3
Попередня венозна тромбоемболія (ТГВ або ТЕЛА, окрім випадків катетера)	3
Обмежена рухливість (≥ 3 дні)	3
Тромбофілія (встановлена лабораторно)	3
Нещодавна (≤ 1 місяць) травма або велика операція	2
Вік ≥ 70 років	1
Серцева або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
Гостра інфекція та/або ревматологічне захворювання	1
ІМТ ≥ 30 кг/м ² (ожиріння)	1
Постійне гормональне лікування (наприклад, ГКС)	1

Інтерпретація результатів:

- ≥ 4 бали $\rightarrow$ **Високий ризик ВТЕ** $\rightarrow$ рекомендована фармакологічна профілактика (за відсутності протипоказань).
- < 4 балів $\rightarrow$ **Низький ризик** $\rightarrow$ профілактика не обов'язкова або можлива лише механічна (наприклад, компресійні панчохи).

Примітки:

- Шкала **Padua** застосовується для **терапевтичних пацієнтів**, які госпіталізовані та знаходяться у ліжку.
- Не призначена для хірургічних хворих (для них існують інші шкали, наприклад, Caprini).

Шкала SMART-COP (англійською та адаптована українською)

Компонент	Критерій	Бали
S (Systolic BP)	Систолічний АТ < 90 мм рт. ст.	2
M (Multilobar infiltrates)	Мультилобарна інфільтрація за даними рентгенографії	1
A (Albumin)	Альбумін < 35 г/л	1

Компонент	Критерій	Бали
R (Respiratory rate)	$\geq 25/\text{хв}$ (≤ 50 р.) або $\geq 30/\text{хв}$ (> 50 р.)	1
T (Tachycardia)	ЧСС $\geq 125/\text{хв}$	1
C (Confusion)	Нове сплутання свідомості	1
O (Oxygenation)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 333$ (≤ 50 р.) або < 250 (> 50 р.) або $\text{SpO}_2 \leq 93\%/\leq 90\%$ залежно від віку	2
P (pH)	Артеріальний pH $< 7,35$	2

Інтерпретація результатів [261]

Загальний бал	Ризик потреби IRVS*	Коментар
0-2	Низький	Мінімальна ймовірність
3-4	Помірний ($\approx 12\%$)	1 з 8 потребує IRVS
5-6	Високий ($\approx 33\%$)	1 з 3 потребує IRVS
≥ 7	Дуже високий ($\approx 66\%$)	2 з 3 потребують IRVS

**IRVS - інтенсивна респіраторна або вазопресорна підтримка*

Критерії Берлінської класифікації ARDS (2012)

Критерій	Опис
Часовий критерій	Виникнення симптомів ≤ 7 днів від початку клінічного стану або нові/прогресуючі респіраторні симптоми.
Зміни на КТ/рентгені	Двобічні інфільтрати (на КТ чи рентгені ОГК), не пов'язані лише з випотом, колапсом або пухлиною.
Респіраторна недостатність	Не пояснюється повністю серцевою недостатністю або перевантаженням об'ємом (необхідне ехокардіографічне виключення кардіогенного набряку легень за потреби).
Гіпоксемія ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ з PEEP ≥ 5 см H_2O)	Класифікація за ступенем тяжкості:

Ступені тяжкості ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, при PEEP ≥ 5 см H_2O) [156]

Ступінь	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (мм рт. ст.)	PEEP (см H_2O)
Легкий	201-300	≥ 5
Помірний	101-200	≥ 5
Тяжкий	≤ 100	≥ 5

*ГРДС вимагає респіраторної підтримки. У COVID-19 ГРДС часто розвивається поступово й може мати **атипову форму** (іноді з відносно збереженим комплаєнсом легень у ранні стадії).*

Респіраторний ланцюг: поетапна стратегія респіраторної підтримки при тяжкому COVID-19

(Власні напрацювання під час написання дисертаційної роботи)

Мета: забезпечення ефективної респіраторної підтримки залежно від клінічної динаміки пацієнта.

1. Початкова оксигенотерапія

Стартова оксигенотерапія:

Показання:

1. Помірна гіпоксемія ($SpO_2 < 92\%$).
2. Частота дихання $> 20/\text{хв}$.

Назальні канюлі з потоком кисню 5 л/хв, **лицева маска** з потоком кисню 10-12 л/хв.)

Показання для ескалації:

1. $SpO_2 < 95\%$ у стані спокою,
2. частота дихання $> 20/\text{хв}$,
3. лабораторні ознаки дихальної недостатності.
4. наростання дихальної недостатності при фізичному навантаженні.

Високопотокова назальна оксигенація (ВПТК)

Показання:

1. Помірна гіпоксемія ($SpO_2 < 92-94\%$ на стандартній оксигенотерапії)
2. Потреба у підвищеному потоці кисню (понад 5 л/хв)
3. Частота дихання $> 24/\text{хв}$

Потік кисню до 60 л/хв, FiO_2 регулюється для підтримки $SpO_2 \geq 92-95\%$

Протипокази:

1. Гострий респіраторний ацидоз ($pH < 7,3$)
2. Виражена гіперкапнія з порушенням свідомості.
3. Гемодинамічна нестабільність.
4. Порушення прохідності дихальних шляхів.

Показання для ескалації:

1. $SpO_2 < 95\%$,
2. частота дихання $> 20/\text{хв}$,
3. клінічні ознаки дихальної недостатності.

Ескалаційна терапія після стартової оксигенотерапії:

Проміжна оксигенотерапія:

Маска з резервуаром (non-rebreather mask)

1. Використовується при недостатній ефективності звичайної лицевої маски.
2. Потік кисню: 10-15 л/хв.
3. Ціль: підтримання $SpO_2 \geq 94-95\%$.

Перехід до ескалації:

1. Виражена гіпоксемія.
2. Виражена гіперкапінія.
3. Лабораторні ознаки дихальної недостатності.
4. Наростання дихальної недостатності.

Проміжний етап - неінвазивна штучна вентиляція легень (НІВ).**Показання:**

1. Неефективність **non-rebreather mask** або ВПТК.
2. Збережений контроль над спонтанним диханням
3. Гіпоксемія або гіперкапінія без порушення свідомості та зміни КОС крові.
4. Відсутність показань до інвазивної штучної вентиляції легень.

Протипокази:

1. Гостра дихальна недостатність із вираженою гіпоксемією та розвитком дихального ацидозу.
2. Порушення свідомості або неспроможність співпрацювати з респіратором.
3. Високий ризик аспірації.
4. Гемодинамічна нестабільність.
5. Травми обличчя або верхніх дихальних шляхів, що унеможливають надійне прилягання маски.

Використання медикаментозної седації зменшує глибину вдиху та порушення вентиляції, що є абсолютним протипоказом під час використання НІВ!

Ескалаційна терапія після проміжної оксигенотерапії:**Інвазивна вентиляція легень (ШВЛ)**

Показання:

1. Тяжка гіпоксемія, яка не піддається корекції ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт.ст.) на тлі неефективної неінвазивної підтримки.
2. Тяжка гіперкапнія, яка не піддається корекції.
3. Виражений респіраторний ацидоз.
4. Виснаження, респіраторна втома, неспроможність підтримувати адекватне дихання
5. Нестабільна гемодинаміка.
6. порушення свідомості.

Параметри вентиляції: легенево-протективна стратегія (V_t 4-8 мл/кг ІМТ, РЕЕР, FiO_2 згідно з рекомендації щодо ведення пацієнтів з ГРДС), контроль $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Тривала ІШВЛ вентиляція – трахеостомія

Якщо інвазивна штучна вентиляцій триває > 7 діб – розглядається трахеостомія, в окремих випадках розгляньте її раніше, щоб уникнути небажаних ускладнень.

Мета: зниження ризику ускладнень, полегшення відлучення від вентиляції.

Деескалаційна терапія:

Рекомендовано поетапне зниження респіраторної підтримки у пацієнтів на ІШВЛ: спершу переведення на спонтанне дихання через трахеостому з потоком кисню, остаточно – повне припинення кисневої терапії за умови стабільного рівня SpO_2 та відсутності наростання ознак дихальної недостатності під час фізичного навантаження.

Примітка:

На кожному етапі оцінюється:

1. Клінічний моніторинг (SpO_2 , ЧД, робота дихання, залучення додаткової мускулатури),
2. Лабораторні показники (газовий склад крові),
3. Наявність протипоказань та показів до переходу на наступну сходинку.

Респіраторний ланцюг: поетапна стратегія респіраторної підтримки при тяжкому COVID-19

Етап	Метод респіраторної підтримки	Показання	Протипокази	Покази для переходу на наступний етап
1	Початкова оксигенотерапія (назальні канюлі, лицева маска)	SpO ₂ < 95%, ЧД > 20/хв, ознаки дихальної недостатності	-	Відсутність покращення SpO ₂ або клінічної динаміки
2	Високопоточкова назальна оксигенація (ВПНО)	Помірна гіпоксемія (SpO ₂ < 92–94%), потреба у високому потоці кисню (>5 л/хв), ЧД > 20/хв	Респіраторний ацидоз (pH < 7,3), втрата свідомості, гемодинамічна нестабільність	Відсутність покращення, наростання респіраторної втоми
3	Неінвазивна штучна вентиляція легень (НІВ)	Помірна гостра дихальна недостатність, збережений контроль дихання	Виражена гіпоксемія/ацидоз, порушення свідомості, ризик аспірації, травми обличчя	Погіршення стану, неефективність НІВ
4	Маска з резервуаром (non-rebreather mask)	Недостатня ефективність звичайної маски, потреба у FiO ₂ 0.6–0.9	—	SpO ₂ < 94–95%, прогресування респіраторної втоми
5	Інвазивна вентиляція легень (ШВЛ)	Тяжка гіпоксемія (PaO ₂ /FiO ₂ < 150), виражений ацидоз (pH < 7,25), порушення свідомості, гемодинамічна нестабільність	Індивідуальний ризик	Тривалість ШВЛ > 7 днів – розгляд трахеостомії
6	Деескалація підтримки	Стабілізація стану, поліпшення газообміну	—	Поетапне зменшення підтримки згідно пунктів 4,2,1 /3 алгоритму(за потреби

Алгоритм сформовано на матеріалах дисертаційної роботи.

Демографічна характеристика пацієнтів, включених до дослідження

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
1	51	Ж	74
2	991	М	63
3	1246	Ж	63
4	1305	М	64
5	90	М	46
6	456	М	69
7	312	Ж	68
8	546	М	73
9	564	Ж	65
10	657	М	78
11	176	М	63
12	67	Ж	56
13	901	Ж	49
14	56	М	70
15	921	Ж	81
16	1006	Ж	75
17	835	Ж	62
18	475	М	68
19	1304	Ж	81
20	75	Ж	72
21	39	Ж	59
22	98	М	81
23	52	Ж	45
24	629	М	68

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
25	670	Ж	82
26	28	Ж	40
27	195	М	66
28	719	Ж	45
29	113	Ж	57
30	814	М	64
31	218	Ж	50
32	837	М	64
33	920	М	83
34	902	М	61
35	76	М	59
36	202	Ж	83
37	68	М	81
38	29	М	64
39	481	М	76
40	12	М	56
41	723	Ж	41
42	18	М	67
43	280	М	61
44	682	М	76
45	57	Ж	38
46	2	Ж	64
47	34	Ж	42
48	58	М	82
49	400	М	75
50	405	М	65

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
51	282	Ж	63
52	287	Ж	43
53	702	М	54
54	163	Ж	67
55	365	Ж	73
56	36	М	59
57	704	М	67
58	63	М	64
59	674	М	69
60	263	Ж	42
61	19	Ж	43
62	339	М	65
63	27	Ж	60
64	40	М	74
65	22	Ж	74
66	25	М	63
67	587	М	56
68	942	М	62
69	483	Ж	38
70	855	Ж	60
71	714	Ж	31
72	183	Ж	60
73	291	М	66
74	123	Ж	81
75	79	Ж	38
76	23	М	62

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
77	71	М	63
78	352	М	57
79	982	Ж	73
80	396	Ж	78
81	69	Ж	70
82	470	М	74
83	82	М	62
84	581	М	59
85	652	М	65
86	593	Ж	52
87	237	М	69
88	1042	Ж	78
89	141	Ж	65
90	992	Ж	70
91	259	М	67
92	709	Ж	31
93	211	Ж	43
94	252	М	64
95	61	Ж	65
96	1023	Ж	65
97	137	Ж	58
98	608	Ж	65
99	718	Ж	74
100	122	М	78
101	92	Ж	59
102	956	Ж	52

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
103	46	М	75
104	706	М	72
105	621	Ж	52
106	476	М	75
107	759	Ж	31
108	132	Ж	67
109	744	М	66
110	99	Ж	43
111	802	Ж	51
112	419	Ж	42
113	418	Ж	64
114	1192	Ж	47
115	232	Ж	53
116	591	Ж	69
117	370	М	65
118	335	Ж	71
119	316	М	68
120	420	М	60
121	739	Ж	72
122	728	Ж	47
123	1271	Ж	64
124	856	Ж	71
125	198	Ж	62
126	705	Ж	70
127	174	М	68
128	246	М	61

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
129	1089	М	68
130	342	М	65
131	243	М	67
132	1016	М	78
133	326	Ж	54
134	788	М	59
135	467	Ж	38
136	1011	М	71
137	1091	Ж	38
138	904	Ж	59
139	724	М	66
140	1149	М	65
141	222	Ж	60
142	557	Ж	52
143	798	М	66
144	439	М	67
145	206	Ж	65
146	694	М	68
147	569	М	66
148	238	Ж	75
149	665	Ж	67
150	112	М	67
151	1007	Ж	72
152	268	Ж	65
153	667	М	70
154	88	Ж	72

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
155	76	М	78
156	527	Ж	61
157	126	М	50
158	94	Ж	72
159	31	Ж	61
160	563	М	65
161	205	Ж	57
162	37	Ж	50
163	275	М	38
164	10	М	78
165	623	Ж	82
166	14	М	66
167	256	Ж	72
168	433	Ж	31
169	4	Ж	79
170	65	М	66
171	922	Ж	68
172	400	М	78
173	515	Ж	43
174	106	М	73
175	189	М	60
176	503	Ж	71
177	664	Ж	61
178	906	Ж	59
179	412	М	65
180	599	Ж	80

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
181	771	Ж	38
182	55	Ж	60
183	64	Ж	47
184	789	М	66
185	157	М	58
186	302	Ж	65
187	149	М	72
188	511	М	74
189	93	М	62
190	480	Ж	71
191	42	Ж	80
192	305	Ж	49
193	299	М	81
194	1250	Ж	68
195	712	Ж	30
196	735	Ж	55
197	923	М	67
198	380	М	41
199	943	Ж	63
200	251	Ж	39
201	1320	М	61
202	755	М	65
203	601	М	69
204	52	М	59
205	300	М	75
206	21	М	63

№ п/п	№ історії	Стать	Вік
207	218	М	82
208	50	М	80
209	198	Ж	69
210	255	М	77
211	177	М	50
212	215	Ж	56
213	540	Ж	83
214	213	М	67
215	120	М	65
216	245	М	66
217	238	М	81
218	100	М	73
219	180	Ж	63
220	490	Ж	42
221	200	М	52