

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 Медицина

(шифр та назва спеціальності)

на тему: **Особливості клінічного перебігу пневмонії у хворих, що перенесли**
коронавірусну хворобу

Виконала: здобувач вищої освіти 6 курсу, групи 19

Медичний факультет, 222 Медицина

(факультет, спеціальність, форма здобуття вищої освіти)

Декальчук С.В.

(прізвище та ініціали)

Керівник завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ, д.мед.н.,

професор Хухліна О.С.

(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Рецензент завідувач кафедри інфекційних хвороб
та епідеміології БДМУ, д.мед.н., професор Москалюк В.Д.

(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Рецензент професор кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб БДМУ, д.мед.н., професор Ступницька Г.Я.

(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1 НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ, АСОЦІЙОВАНА З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, КОМОРБІДНІ СТАНИ, УСКЛАДНЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	9
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	25
2.2. Методи дослідження.....	28
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ.....	31
3.1. Вікові та гендерні особливості захворювання на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології.....	31
3.2 Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, та негоспітальної пневмонії іншої вірусно-бактеріальної етіології.....	33
3.3 Структура коморбідних станів у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології.....	42
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	47
ВИСНОВКИ	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА– бронхіальна астма

ЖЄЛ– життєва ємність легень

МАСХП– метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки

НПВБ– негоспітальна пневмонія вірусно-бактеріальної етіології

НПС– негоспітальна пневмонія, асоційована з коронавірусною хворобою

ОФВ₁– об'єм форсованого видиху за першу секунду

ПЗО – практично здорові особи

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ– триацилгліцероли

УСГ – ультрасонографічне дослідження

ФЖЄЛ– форсована життєва ємність легень

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ХНХ– хронічний некаменевий холецистит

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХП– хронічний панкреатит

ЧСС– частота серцевих скорочень

COVID-19 – коронавірусна хвороба

SARS-CoV-2– коронавірус

Sp O₂– сатурація кисню

ВСТУП

Актуальність теми зумовлена значним поширенням коронавірусної хвороби (COVID-19) у світі та в Україні, починаючи з 2020 року, а також високим рівнем смертності внаслідок ускладненого перебігу захворювання. Основним клінічним проявом COVID-19 з боку нижніх дихальних шляхів є вірусна пневмонія або рання пневмонія вірусно-бактеріальної етіології. Наразі спостерігається зниження показників захворюваності на негоспітальну пневмонію (НП) у популяції, її асоціація з інфікуванням SARS-CoV-2, що виникає на тлі вірусної інфекції або відразу після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (первинна вірусно-бактеріальна або вторинна бактеріальна пневмонія) [1, 3, 4], а також значна частота тяжкого перебігу НП на тлі коморбідних станів: ожиріння, цукрового діабету, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок (ХХН) та захворювань печінки [12, 30, 106].

Епідемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, розпочалася у грудні 2019 року в місті Ухань, провінція Хубей, Китайська Народна Республіка, та була оголошена пандемією Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) 11 березня 2020 року. 30 грудня 2019 року повідомлення про випадки «пневмонії невідомого походження» було опубліковано Медичною адміністрацією Китаю та медичною адміністрацією муніципального комітету охорони здоров'я Уханя. 9 січня 2020 року ВООЗ підтвердила, що новий коронавірус був ізольований від одного з госпіталізованих пацієнтів [66, 75]. Того ж дня Європейський центр профілактики та контролю захворювань опублікував свою першу оцінку ризику [4, 19, 22].

За час пандемії у світі було зареєстровано 704,75 млн випадків захворювання [18, 104], понад 7 млн осіб померли. За даними МОЗ та РНБО, станом на 13 квітня 2024 року в Україні підтверджено 5 557 995 випадків інфікування SARS-CoV-2 (13,5 %), з яких 112 418 осіб померли (2,0 %), 5 445 577 — одужали (98,0 %) [4]. На піку епідемії загальний рівень смертності від COVID-19 становив близько 2 %, а 5–20 % хворих потребували госпіталізації, з яких 10–30 % потребували інтенсивної терапії,

що створювало значне навантаження на систему охорони здоров'я [4, 18, 104]. У 35–40 % осіб, хворих на COVID-19, розвивалася НП легкого ступеня, у 15–28 % — НП середнього ступеня тяжкості, у 10–15 % — тяжка форма НП, яка потребувала інтенсивної терапії з кисневою підтримкою, а у 5 % — вкрай тяжкий перебіг з ускладненнями, такими як дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), сепсис і септичний шок, тромбоемболія та/або поліорганна недостатність, включаючи ураження нирок, печінки та міокарда [6, 23].

У травні 2023 року ВООЗ повідомила, що COVID-19 більше не є надзвичайною ситуацією у сфері громадського здоров'я міжнародного значення, однак визнала, що пандемія ще не завершилася [4, 104]. Тому рання діагностика НП, асоційованої з COVID-19, вивчення особливостей її клінічного перебігу з метою прогнозування тяжких форм захворювання та попередження ускладнень є важливим завданням у галузі охорони здоров'я та обґрунтовує доцільність проведення подальших наукових досліджень у цьому напрямку. Водночас, огляд наявних літературних джерел свідчить про обмежену кількість публікацій і досліджень, присвячених порівнянню клінічного перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з COVID-19, з пневмоніями іншої вірусно-бактеріальної етіології.

Метою роботи було встановлення гендерних і вікових особливостей захворюваності та клінічного перебігу вірусної негоспітальної пневмонії, зумовленої інфекцією SARS-CoV-2 (НПС), шляхом порівняння її з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НВБП) іншої етіології у жителів Чернівецької області.

Завдання дослідження:

- 1) Встановити гендерні та вікові особливості захворюваності на негоспітальну пневмонію середнього ступеня тяжкості, зумовлену інфекцією SARS-CoV-2, шляхом порівняння з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НВБП) іншої етіології у пацієнтів, госпіталізованих до інфекційного та пульмонологічного відділень ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

- 2) Вивчити інтенсивність та частоту клінічних симптомів НП середнього ступеня тяжкості, зумовленої інфекцією SARS-CoV-2, у порівнянні з НВБП іншої етіології.
- 3) Оцінити зміни функції зовнішнього дихання (на основі показників комп'ютерної спірографії), дослідити особливості рентгенологічних змін органів грудної клітки (ОГК), показників пульсоксиметрії у хворих на НП середнього ступеня тяжкості, зумовлену інфекцією SARS-CoV-2, у порівнянні з НВБП іншої етіології.
- 4) Вивчити зміни біохімічних показників запального процесу (ЗАК, СРП, фібриноген, феритин), показників ураження печінки й нирок, а також лабораторні результати (аналіз харкотиння, посів харкотиння з визначенням бактеріальної флори та її чутливості до антибіотиків) у хворих на НП, зумовлену інфекцією SARS-CoV-2, у порівнянні з НВБП іншої етіології.
- 5) Проаналізувати структуру коморбідної патології у хворих на НП середнього ступеня тяжкості, зумовлену інфекцією SARS-CoV-2, у порівнянні з НВБП іншої етіології.

Об'єкт дослідження: негоспітальна пневмонія, асоційована з коронавірусною хворобою середньої тяжкості, вірусно-бактеріальні пневмонії іншої етіології середньої тяжкості.

Предмет дослідження: гендерні та вікові особливості захворювання, клінічні особливості негоспітальної пневмонії залежно від етіології (в т.ч. SARS CoV-2), рентгенографічні, спірографічні, пульсоксиметричні зміни параметрів, функціональний стан печінки та нирок, інтенсивність запального процесу, етіологічна структура бактеріальних ко-інфекцій, структура коморбідних станів.

Методи дослідження: клінічні; лабораторні (клінічний аналіз крові, харкотиння, посів харкотиння на мікрофлору та чутливість до антибіотиків, біохімічні (активність у плазмі крові аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтрансферази (ГГТ), вміст у крові сечовини, креатиніну, білірубину, його фракцій, С-реактивного білку (СРБ), фіритину, фібриногену, інструментальні (рентгенографічні, спірографічні, пульсоксиметричні), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі вивчення епідеміології та клінічних особливостей перебігу негоспітальної пневмонії (НП), зумовленої інфекцією SARS-CoV-2 середнього ступеня тяжкості, у порівнянні з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НПВБ) іншої етіології у госпіталізованих хворих в інфекційне та пульмонологічне відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», встановлено, що на НП, зумовлену SARS-CoV-2 (НПС), частіше хворіли жінки, у яких переважало двобічне ураження легень із залученням плеври та подальшим розвитком дифузного пневмофіброзу, перебіг коронавірусної пневмонії характеризувався вищою частотою скарг на інтенсивний біль у грудній клітці при диханні та кашлі, лихоманку, аносмію, інтенсивний біль у горлі з одиофагією, наростаючу задишку, міалгії, астенію, інтенсивний головний біль у дебюті захворювання, короткі епізоди втрати свідомості, нудоту та діарею ($p < 0,05$), у таких пацієнтів достовірно частіше реєстрували тривале підвищення температури тіла вище $38,5^{\circ}\text{C}$, частоту серцевих скорочень понад 90 за хвилину, частоту дихання більше 25 за хвилину ($p < 0,05$), а також нижчі показники сатурації кисню в межах 90–92% ($p < 0,05$), серед лабораторних змін було виявлено вищу частоту лейкопенії, лімфопенії, тромбоцитопенії, підвищення ШОЕ ($p < 0,05$), рівень запалення був інтенсивнішим за рахунок гіперфібриногенемії, гіперферитинемії, підвищення вмісту С-реактивного білка понад 20 мг/л ($p < 0,05$), що перевищувало відповідні показники при НПВБ, у пацієнтів з COVID-19, ускладненим НП, частіше встановлювали гострий реактивний гепатит помірного ступеня активності, гостре вірусне ураження нирок та прогресування вже наявної хронічної хвороби нирок, при рентгенологічному обстеженні у хворих на НПС у 1,9 рази частіше відзначали двобічне ураження легень із переважним залученням нижніх і середніх сегментів, візуалізували ефект «матового скла» з посиленням ретикулярним малюнком, ділянки консолідації, дифузні фіброзні зміни у легеневій тканині та в 6,3 рази частіше – запальну реакцію плеври ($p < 0,05$), перебіг НПВБ частіше супроводжувався бронхообструктивним синдромом ($p < 0,05$), натомість у хворих на НПС реєструвались переважно рестриктивні зміни функції зовнішнього дихання, зумовлені двобічним інфільтративним ураженням легень і розвитком

пневмосклерозу, частота коінфекцій та суперінфекцій бактеріальними і грибовими збудниками при НПС була достовірно нижчою – 17,0% проти 52,0% при НПВБ, а виявлена палітра мікроорганізмів була різною ($p < 0,05$), серед пацієнтів із НПС частіше відзначалися чинники ризику тяжкого перебігу пневмонії, такі як надмірна вага тіла, ожиріння, гіпер- та дисліпідемії, а також значно вища поширеність супутньої патології, зокрема цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, гострого міокардиту, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок, метаболічного синдрому, гострого реактивного гепатиту, панкреатиту та синдрому порушення толерантності до глюкози, натомість у хворих на НПВБ частіше реєстрували куріння, бронхіальну астму (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів комплексного дослідження вікових, гендерних та клінічних особливостей НПС розширено уявлення про клінічні та патогенетичні особливості перебігу, механізми прогресування НПС, структуру коморбідної патології, що зумовило тяжчий перебіг НП. Упровадження результатів досліджень у практику розширило виявлення чинників ризику розвитку ускладненого перебігу НП на тлі коронавірусної хвороби.

Матеріали магістерської роботи використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці).

Особистий внесок магістранта. Автором разом із науковим керівником розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи. Магістрантом самостійно проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми, ретроспективний аналіз медичної документації стаціонарних хворих на негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби, а також статистичну обробку отриманих результатів і науковий аналіз даних дослідження. Усі розділи магістерської роботи написано автором особисто. Висновки сформульовано спільно з науковим керівником. Підготовку матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і магістерської кваліфікаційної роботи здійснено самостійно.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення, висновки роботи доповідалися та обговорювалися на Міжнародній науково-практичній конференції «Scientific achievements of contemporary society» (29-31.05.2025, London, UK);

V Міжнародній науковій конференції (11.04.2025 м. Черкаси);

85 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації- 2025» (15-16.05.2025, м. Запоріжжя);

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Медична симуляція-погляд у майбутнє» (20-21.02.2025, м.Чернівці).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 4 наукові праці, в т.ч. 2 статтю, 2 тези доповідей – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертаційної роботи. Магістерська робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, розділу власних досліджень (3 підрозділи), аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, списку використаних літературних джерел. Магістерська робота викладена на 80 сторінках, її основний текст займає 58 сторінок. Робота ілюстрована 12 таблицями, 18 рисунками. Показчик літератури містить 120 джерел (14 – кирилицею та 106 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ, АСОЦІЙОВАНА З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ: ЕТІОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Упродовж п'яти років людська популяція зазнає впливу коронавірусної інфекції, збудником якої є вірус тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірус-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2), що був ідентифікований за допомогою технології секвенування генома. Захворювання, яке спричиняє SARS-CoV-2, отримало назву коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) і досі залишається значною медико-соціальною проблемою. Упродовж 2019–2023 років COVID-19 набув статусу пандемії у світі [3,19,22,30,66,75].

Тяжкий, ускладнений перебіг COVID-19 продовжує створювати значне навантаження та соціально-економічний тягар на систему охорони здоров'я. Інфекція призвела до понад 7 мільйонів смертей. За час пандемії у світі захворіло 704,75 млн осіб [18].

За даними МОЗ (Центр громадського здоров'я України) та РНБО, станом на 13 квітня 2024 року в Україні було підтверджено 5 557 995 випадків інфікування SARS-CoV-2 (13,5 % населення), з яких 112 418 осіб померли (2,0 %), а 5 445 577 одужали (98,0 %). На піку епідемії загальний рівень смертності від COVID-19 становив близько 2 %, при цьому 5–20 % хворих потребували госпіталізації, з яких 10–30 % — інтенсивної терапії, що створювало значне навантаження на системи охорони здоров'я [4].

У 35–40 % осіб з COVID-19 розвивається пневмонія легкого ступеня, у 15–28 % — середнього ступеня тяжкості, а в 10–15 % — тяжка пневмонія, що потребує інтенсивної терапії з кисневою підтримкою. У 5 % спостерігається вкрай тяжкий перебіг із ускладненнями: дихальною недостатністю, гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), сепсисом, септичним шоком, тромбоемболією та поліорганною недостатністю (ураження нирок, печінки, міокарда) [3,6,21,38,52,120].

У травні 2023 року ВООЗ оголосила, що COVID-19 більше не є надзвичайною ситуацією в галузі громадського здоров'я міжнародного значення, хоча пандемія ще не завершена [4,29]. ВООЗ продовжує ретроспективні дослідження з метою оновлення статистичних даних щодо захворюваності та смертності [4,18,29]. У світі зберігається висока смертність від пневмоній, спричинених COVID-19, яка, за даними ВООЗ, перевищує 9,6 % (zareєстровано в 29 країнах) [92].

SARS-CoV-2 належить до великої родини РНК-вірусів Coronaviridae, здатних інфікувати як тварин, так і людей [20,34]. За серологічним та філогенетичним аналізом, коронавіруси поділяються на чотири роди: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus та Deltacoronavirus [6,8,19,29,36]. До 2019 року було відомо лише шість коронавірусів, здатних інфікувати людину, чотири з яких (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1) зазвичай спричиняють легкі інфекції верхніх дихальних шляхів, хоча в окремих випадках можуть викликати тяжкі ураження у дітей, немовлят та осіб похилого віку [5,36]. SARS-CoV і MERS-CoV, що мають зоонозне походження, спричиняють тяжкі респіраторні захворювання в осіб будь-якого віку [1,29,36].

Новий коронавірус SARS-CoV-2 було вперше виявлено у грудні 2019 року в Ухані (Китай) під час спалаху пневмонії невідомої етіології [23,36,73]. Штам має 99,8–99,9 % гомології нуклеотидної послідовності з бета-коронавірусами кажанів [36] та демонструє генетичну подібність: 50 % із MERS-CoV і 80 % із SARS-CoV [39]. Він кодує структурні білки (мембранний білок, білок нуклеокапсиду, оболонковий білок та спайковий глікопротеїн) і неструктурні білки [44,79,82].

Спайковий білок складається з двох субодиниць: S1, що зв'язується з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту-2, та S2, яка забезпечує злиття мембран [44,79,82]. Вірус потрапляє до клітин епітелію носоглотки, трахеї або нюхової слизової, після чого ініціює синтез білків реплікази, формуючи осередки реплікації [15,90,103].

Інтерферони стимулюють противірусний стан клітини через інтерферон-стимульовані гени. Цитокіни активують В- та Т-клітини, сприяючи очищенню організму від вірусу. Якщо вірус не нейтралізується, він поширюється в нижні

дихальні шляхи, спричиняючи ураження альвеол [1,3,16,25,118]. У легенях вірус інфікує переважно клітини альвеолярного типу 2, що продукують сурфактант, необхідний для зменшення поверхневого натягу в альвеолах.

SARS-CoV-2 може викликати ГРДС, десквамацію альвеолярного епітелію, набряк, кровотечі та дихальну недостатність [23,58,60]. Зменшення кількості сурфактанту сприяє колапсу легень. За прогресування інфекції спостерігається порушення газообміну й наростаюча гіпоксія, що може призвести до летального наслідку [65,116].

ГРДС характеризується запаленням, ураженням судин і втратою аерації легень [32,33]. Пацієнти з тяжким COVID-19 мають ознаки системного запалення з підвищенням рівнів цитокінів IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- λ , IFN- β , CXCL-10, MCP-1, MIP-1 α [22,27,31]. Активація імунної відповіді призводить до ураження легеневої тканини [31,35].

Високий рівень IL-6, IL-8, TNF, С-реактивного білка, феритину та D-димеру на момент госпіталізації є предикторами важкого перебігу хвороби [27,31,41,47]. COVID-19 також викликає ураження шлунково-кишкового тракту, серця, нирок, печінки, аритмії, коагулопатії, сепсис та шок [26,35,40,46].

Тяжкість COVID-19 зумовлюється віком, наявністю серцево-судинних захворювань, діабету, ожиріння та іншими факторами ризику [9,12,13,36]. Нещодавні дослідження виявили зв'язок між поліморфізмом A1166C гена *at1r* та тяжкістю перебігу хвороби в українській популяції. У носіїв алеля 1166C частіше спостерігаються тяжчий перебіг та киснева залежність [52].

Клініка, діагностика та лікування.

Інкубаційний період COVID-19 зазвичай становить 5–6 днів, але може тривати до 14 днів [11]. Захворювання варіюється від безсимптомного перебігу до тяжкого з розвитком ГРДС та поліорганної недостатності [26,35,40,46]. За даними ВОЗ, найпоширеніші симптоми: лихоманка (83–99 %), кашель (59–82 %), стомлюваність (44–70 %), задишка (31–40 %), міалгія (11–35 %) [5,9,21,26]. До неспецифічних симптомів належить біль у грудній клітці, закладеність носа, головний біль, діарея, нудота, блювання, втрата нюху (ансомія), втрата смаку (агевзія), що передують

появі респіраторних симптомів, а також можливі неврологічні прояви: запаморочення, збудження, слабкість [5,9,21,30,57].

Інше дослідження продемонструвало наступні клінічні прояви коронавірусної пневмонії на початку захворювання: гарячку (83,7 %), кашель (81,4 %), задишку (59,9 %) і шлунково-кишкові розлади (41,9 %) [112,113,115]. Пневмонія, викликана SARS-CoV-2, має ще одну особливість: хвороба може не давати симптомів на початковій стадії. Саме в цьому полягає основна небезпека, адже людина може довгий час не відчувати нездужання, її самопочуття не змінюється, а ураження легень прогресує [100,107]. COVID-19 викликає недостатність легеневого сурфактанту, що спричинює ГРДС [1,8,50]. Через 5–7 днів від початку захворювання виникає атипова пневмонія: полісегментарна, яка швидко перетворюється на зливну часткову [108,115]. Відрізняються і терміни лікування: 8–10 днів у стаціонарі при некоронавірусній пневмонії, 15 – при коронавірусній. Через відсутність симптоматики та її схожість із ГРВІ боротьба з коронавірусом утруднюється [117–119].

Пневмонію зазвичай діагностували на 7–8 день від клінічного початку маніфестації [102]. Двобічна пневмонія була більш поширеною, ніж одnobічна (73,3%; 26,7%). Пацієнти з одnobічною пневмонією мали вищий показник пульсоксиметрії (96% проти 94%, $p < 0,001$) [17,28,54]. Встановлено відмінності між односторонніми та двосторонніми випадками за показником С-реактивного білка (у 2,3 раза, $p < 0,001$) та за кількістю лімфоцитів (у 1,4 раза, $p < 0,001$) [39]. Для вірусного ураження легень характерним вважається сухий кашель, при приєднанні бактеріальної інфекції при SARS-CoV-2 кашель стає продуктивним [49,68]. Однак, за даними деяких досліджень, до 29% хворих, які мали лише вірусне ураження легень, мали кашель із виділенням харкотиння [58]. Слід зазначити, що поява у хворого, інфікованого SARS-CoV-2, гнійного харкотиння збільшує ймовірність приєднання бактеріальної інфекції [68,70].

При об'єктивному обстеженні зміни в легенях при бактеріальній пневмонії можуть бути різноманітними: притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або

крепітація [9,11]. При вірусних пневмоніях фізикальні зміни незначні й часто відсутні, що пов'язано з переважним ураженням інтерстиціальних тканин легень. У той же час відомо, що при бактеріальних пневмоніях, викликаних *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* та іншими атиповими збудниками, фізикальні зміни в легенях також можуть бути відсутніми [11,49]. Таким чином, клінічні ознаки не дозволяють чітко провести диференціальну діагностику вірусного і бактеріального ураження легень при SARS-CoV-2.

У більшості пацієнтів з коронавірусною хворобою спостерігається нормальна кількість лейкоцитів, у третини пацієнтів – лейкопенія [14]. Для бактеріальної пневмонії характерним є лейкоцитоз $> 10\text{--}12 \cdot 10^9/\text{л}$ та/або паличкоядерний зсув ліворуч $> 10\%$ [11,37,39]. Для пневмоній, викликаних атиповими збудниками, зокрема *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, характерна відсутність лейкоцитозу [58]. Водночас лейкопенія часто трапляється при бактеріальних пневмоніях у хворих з імунodefіцитом і вважається фактором ризику несприятливого перебігу захворювання [2,14].

СРБ є типовим маркером запалення та ураження [95]. При вірусній пневмонії, особливо в перші дні захворювання, рівень СРБ може бути низьким, а при бактеріальній пневмонії зазвичай підвищується [7,8,95]. У той же час цей показник збільшується і в імунopatологічну стадію коронавірусної хвороби (на 5–7 день захворювання) і, таким чином, СРБ не може мати діагностичне значення для оцінки бактеріальної ко-інфекції у цей період [49]. Концентрація СРБ у крові корелює з тяжкістю перебігу та прогнозом при пневмонії, викликаній SARS-CoV-2 [47,95]. Однак рівень СРБ як гострофазового показника підвищується при всіх запальних станах, у тому числі при вірусній інфекції. У зв'язку з цим рівень СРБ не повинен використовуватися для обґрунтування призначення антибіотиків, бо пацієнти з інфекцією SARS-CoV-2 можуть мати високий рівень СРБ без наявності бактеріальної ко-інфекції [9,37,47,101].

У дослідженнях доведено, що підвищення прокальцитоніну в крові відбувається під дією ендотоксинів бактерій і корелює зі ступенем тяжкості інфекції. При вірусній інфекції або небактеріальному запаленні рівень

прокальцитоніну зазвичай не підвищується або підвищується незначно [60,101]. У зв'язку з цим визначення рівня прокальцитоніну в крові є доцільним для діагностики бактеріальної ко-інфекції у хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію [49,64]. Значне підвищення прокальцитоніну в крові істотно підвищує ймовірність приєднання бактеріальної інфекції та вважається найбільш специфічним маркером [11,14]. Однак слід врахувати, що в деяких дослідженнях показано, що підвищення концентрації прокальцитоніну може спостерігатися й без приєднання бактеріальної інфекції, особливо у хворих із серцевою недостатністю та нирковою дисфункцією [101]. Крім того, наразі не встановлено найбільш прийнятної мінімальної концентрації прокальцитоніну для диференціальної діагностики бактеріальної та вірусної інфекції [101]. Тому прокальцитонін, як і будь-який інший діагностичний показник, слід використовувати для виявлення бактеріальної інфекції у комплексі з іншими клінічними критеріями.

Діагноз пневмонії завжди передбачає наявність локальних інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної клітки [11,17]. Для COVID-19-асоційованої пневмонії на рентгенограмі характерні множинні двобічні вогнища ущільнення легеневої тканини з нечіткими та нерівними контурами, які переважно локалізуються у базальних і бічних субплевральних відділах [21,28]. Інформативність рентгенографії ОГК зростає зі збільшенням тривалості захворювання [67]. При розгорнутій клінічній картині рентгенологічне дослідження дає змогу отримати інформацію про локалізацію та об'єм пневмонії, але диференціальна діагностика її етіології практично неможлива [86].

Іноді рентгенологічні зміни у вигляді двобічних вогнищ інфільтрації можуть спостерігатися у пацієнтів після перенесеної COVID-19. За відсутності клінічних ознак активного запального процесу та за наявності анамнестичних даних про нещодавно перенесене запалення такі зміни слід розглядати як залишкові, що потребують динамічного спостереження, а не антибіотикотерапії [10]. Часто при пневмонії, викликаній SARS-CoV-2, спостерігається сповільнений регрес інфільтрації або навіть парадоксальне збільшення її об'єму на тлі покращення клінічного стану. Це іноді трактується лікарями як негативна динаміка, що

призводить до зміни антибактеріальної терапії [2]. Проте існує думка, що такий перебіг є проявом організуючої пневмонії, яку нині вважають моделлю нормального відновлення легеневої тканини [2,11].

На жаль, стандартна рентгенографія органів грудної клітки має низьку чутливість у виявленні ранніх змін при COVID-19 і не підходить для ранньої діагностики легеневого ураження [2].

КТ ОГК має найвищу чутливість та специфічність у виявленні запальних змін у легеневій тканині, характерних для COVID-19-асоційованих пневмоній; її інформативність становить близько 93 % [17]. Характерними змінами на КТ при пневмоніях, викликаних SARS-CoV-2, є двобічні інфільтрати у вигляді «матового скла» (інтерстиціальний тип) та консолідація легеневої тканини (альвеолярний тип), що розташовані переважно по периферії у середніх і нижніх зонах легень [11,17]. Симптом «матового скла» означає знижену прозорість паренхіми легені при збереженому бронхосудинному малюнку. Він характерний для вірусного ураження та свідчить про залучення інтерстицію. Проте цей симптом неспецифічний і може спостерігатися при інших вірусних пневмоніях або неінфекційних захворюваннях, як-от ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт [17]. Його неможливо виявити на звичайній рентгенограмі [28]. Якщо у хворого з COVID-19 виявлено лише зміни типу «матового скла», це свідчить про ізольоване вірусне ураження і не потребує антибіотикотерапії [87,92]. Консолідація легеневої тканини (альвеолярна інфільтрація) зазвичай є проявом бактеріальної пневмонії [78,92]. Проте вона може виникати і без приєднання бактеріальної ко-інфекції на фоні прогресування COVID-19 [93,94]. Отже, зміни, виявлені за допомогою КТ, не є абсолютно специфічними й не дозволяють визначити етіологію ураження без урахування епідеміологічного контексту [2].

Як видно з наведених даних, диференціальна діагностика бактеріального та вірусного ураження легень при COVID-19 є складною. Сучасні рекомендації [2,3,11] передбачають комплексну оцінку клінічних, лабораторних та інструментальних даних.

Можливі ускладнення COVID-19: зменшення об'єму легень [11]; фіброз легеневої тканини, що майже не піддається лікуванню [30,66]; ішемія мозкових ділянок; неврологічні порушення (втома, запаморочення, дезорієнтація); розвиток вторинного імунodefіциту; тромбоз; порушення функцій ШКТ (зокрема, постінфекційний синдром подразненої товстої кишки); бронхіт; міокардит; стеатоз печінки тощо [20,30,80,81]. Ускладнення пневмонії, асоційованої з COVID-19: тромбоемболія легеневої артерії (лише при двобічній пневмонії – 5,6 %); летальність — 2,2 % при однобічній проти 7,9 % при двобічній пневмонії [20,38,42,52].

Призначення антибіотиків при COVID-19-пневмонії доцільне лише за наявності достовірних ознак бактеріальної ко-інфекції [3]. Такими ознаками є: перехід сухого кашлю на продуктивний з гнійним мокротинням у пацієнта з підтвердженою SARS-CoV-2 інфекцією; суттєве підвищення рівня прокальцитоніну; лейкоцитоз $> 10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ та/або зсув лейкоцитарної формули вліво $> 10\%$; наявність консолідації паренхіми на КТ [2,3,10,64]. Хворі з тяжким перебігом COVID-19 і госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) мають вищу ймовірність приєднання бактеріальної ко-інфекції, тому емпірична антибіотикотерапія у цих хворих виправдана [2, 63, 64]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, допустимо проведення емпіричної антибіотикотерапії у хворих похилого віку, особливо проживаючих у будинках престарілих, і дітям у віці до 5 років [2, 10]. Абсолютними показами для призначення антибіотиків при COVID-19-асоційованих пневмоніях є лише підтверджена наявність бактеріальної інфекції, тобто позитивний результат мікробіологічного дослідження харкотиння або крові [2, 10]. Однак існує багато перешкод для втілення цього підходу до призначення антибіотиків у практиці. Так, при мікробіологічному дослідженні харкотиння позитивні результати не перевищують 30–50% [64]. Досить важко розрізнити етіологічно значущих мікроорганізмів від сапрофітів, присутніх у носоглотці, при дослідженні харкотиння [10]. Для одержання результатів мікробіологічного дослідження потрібно 3–5 діб. Тому у реальних клінічних умовах у більшості випадків антибактеріальну терапію призначають емпірично [2, 3, 10]. Емпірична антибактеріальна терапія НП вірусно-бактеріальної етіології проводиться з урахуванням найбільш ймовірних збудників

НП у хворого залежно від важкості стану, наявності супутньої патології і ризику участі резистентних мікроорганізмів в її розвитку [10]. Найчастішими збудниками при грипозній – бактеріальній пневмонії є *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* [2]. За даними CDC, вагітні жінки, хворі на грип А (H1N1) у 2009 р. мали підвищений ризик виникнення вторинної бактеріальної НП, етіологічним чинником якої була *Klebsiella spp.*, із негативними клінічними наслідками та високою летальністю (до 30%) [2]. У хворих, що перебували на ШВЛ, існує ризик виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії, яка найчастіше при останній пандемії грипу спричинялася *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, метицилін-резистентними штамами *S. aureus* (MRSA) [2, 22, 104].

Існуючі на сьогоднішній день дані про найчастіші бактеріальні ко-інфекції при коронавірусній хворобі небагаточисельні і суперечливі. У низці досліджень найбільш частими ко-інфекціями при коронавірусній хворобі були *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae* [49, 64]. Chong WH і співавт. (2021) провели огляд досліджень, у яких було описано підтверджені культуральним методом випадки вторинних бактеріальних і грибкових НП, які виникли упродовж 48 год після надходження пацієнта з COVID-19 у стаціонар [27]. Метааналіз 14-ти досліджень вказує на частоту вторинних бактеріальних інфекцій серед госпіталізованих пацієнтів, яка становила 16% і коливалася в межах 4,8–42,8%. Частота вторинних грибкових інфекцій становила 6,3% і коливалася в межах 0,9–33,3% – у 18 обсерваційних дослідженнях. Переважна більшість пацієнтів, у яких розвинулася вторинна бактеріальна чи грибкова НП, мали тяжкий перебіг COVID-19 і потребували штучної вентиляції легень і лікування в умовах відділення інтенсивної терапії [27]. За даними 24 обсерваційних досліджень, у посівах із верхніх дихальних шляхів у хворих на коронавірусну НП найчастіше виділяли такі бактеріальні збудники: *Pseudomonas aeruginosa* – 21,1%, *Klebsiella species* – 17,2%, *Staphylococcus aureus* – 13,5%, *Escherichia coli* – 10,4%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 3,1%. Грибкові мікроорганізми були здебільшого представлені родом *Aspergillus*; у всіх дослідженнях найчастіше виявляли *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. calidoustus*, *A.*

citrinoterreus, *A. niger*, *A. terreus*, *A. versicolor* [22, 57, 63, 64, 90, 104, 109]. В обсерваційному дослідженні у посівах із верхніх дихальних шляхів пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 виявлено гриби роду *Mucor*, а також *Fusarium proliferatum* [57, 109].

Середній час встановлення діагнозу вторинної бактеріальної та грибкової інфекції від моменту госпіталізації дорівнював 10 (від 2 до 21) та 9 (від 4 до 18) діб відповідно. Емпірична антибіотикотерапія застосовувалася в 60–100% випадків [10]. У більшості обсерваційних досліджень відсутні дані щодо антибіотикорезистентності виявлених патогенів; однак у деяких публікаціях було описано виявлення в культурах верхніх дихальних шляхів і крові критичних хворих на COVID-19 таких мультирезистентних мікроорганізмів, як *Klebsiella pneumoniae*, що виробляє β -лактамазу розширеного спектра (ESBL); ESBL *E. coli*; мультирезистентна *P. aeruginosa*; резистентна до карбапенемів *K. pneumoniae*; а також резистентні до метициліну *S. aureus* (MRSA) [10, 109]. Сукупна частота коінфекцій становила 19% (95% ДІ: 14–25%), суперінфекцій – 24% (95% ДІ: 19–30%). Щодо типів патогенів, то вони розподілилися так: вірусні коінфекції – 10% (95% ДІ: 6–14%), вірусні суперінфекції – 4% (95% ДІ: 0–10%), бактеріальні коінфекції – 8% (95% ДІ: 5–11%), бактеріальні суперінфекції – 20% (95% ДІ: 13–28%), грибкові коінфекції – 4% (95% ДІ: 2–7%), грибкові суперінфекції – 8% (95% ДІ: 4–13%) [57, 109].

У інших дослідженнях наведені дані про специфічні мікроорганізми, асоційовані з ко- та суперінфекціями у хворих на COVID-19 [63, 64, 90, 104]. Трьома найчастішими патогенними бактеріями серед пацієнтів із коінфекціями були *K. pneumoniae* (9,9%), *Streptococcus pneumoniae* (8,2%) та *S. aureus* (7,7%); найчастішими грибками, що спричиняли коінфекції, були представники роду *Aspergillus*. Серед пацієнтів із суперінфекціями найчастіше виділяли такі бактерії, як *Acinetobacter spp.* (22,0%), *Pseudomonas* (10,8%), *E. coli* (6,9%), а також грибки роду *Candida* (18,8%) [22, 57, 104, 109].

При виникненні бактеріальної суперінфекції у хворих з середньотяжким, тяжким чи вкрай тяжким перебігом позалікарняної пневмонії коронавірусної

етіології емпірична антибактеріальна терапія проводиться відповідно з існуючими національними рекомендаціями [2]. В Україні емпірична антибіотикотерапія негоспітальної пневмонії регламентована положеннями Адаптованої клінічної настанови, що затверджена Національною академією медичних наук у 2019 році [2]. Згідно з цими рекомендаціями, для госпіталізованих хворих препаратами вибору є комбінація бета-лактамних антибіотиків (амінопеніциліни, переважно захищені, чи цефалоспорини III покоління: цефтріаксон, цефотаксим) з макролідами (азітроміцин, кларитроміцин). Альтернативними антибіотиками є респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксіфлоксацин), що призначаються або в режимі монотерапії, або у комбінації з бета-лактамними антибіотиками [2]. Тривалість антибактеріальної терапії при позалікарняній пневмонії, як правило, складає не менше 7 днів. В останній час з'явилися дані, які аргументують зменшення тривалості лікування антибіотиками при наявності досягнення клінічного ефекту від початкової терапії [2, 10]. Супутні патології в стадії декомпенсації: декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної системи, тяжка хронічна патологія серцево-судинної системи, імуносупресивні стани, ниркова недостатність - також слід враховувати наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу: ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію [2, 12, 20, 49]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, прийнятими в 2022 році, тяжкість захворювання на COVID-19 класифікується як: не тяжке - відсутність ознак важкого або критичного перебігу, тяжке - $SpO_2 < 90\%$, ознаки пневмонії та/або ознаки важкого респіраторного дистресу, а також критичний стан, який може супроводжуватися ознаками ГРДС, сепсису, септичного шоку [3].

Згідно з останньою клінічною настановою України 2022 року тяжкість захворювання на COVID-19 поділяється на: легкий перебіг – без визначених ознак вірусної пневмонії або гіпоксії; помірний (середній) перебіг захворювання – з визначеними клінічними ознаками пневмонії (задишка, лихоманка, кашель), але відсутні ознаки важкої пневмонії, включаючи $SpO_2 \geq 90\%$ у провітрюваному приміщенні [3,52]. Тяжкий перебіг характеризується ознаками пневмонії, які

протікають із підвищенням частоти дихання > 30 дихальних рухів /хв, важким респіраторним дистресом, та/або $SpO_2 < 90\%$ у провітрюваному приміщенні [51]. Також, згідно з останнім клінічним протоколом, виділяють патологічні стани, які відповідають класифікації ВООЗ [3]. Приблизно у 80% інфікованих пацієнтів COVID-19 ураження обмежене верхніми та провідними дихальними шляхами. Проте, майже у 20% пацієнтів хвороба прогресує до відділів газообміну легень і призводить до виникнення гіпоксії, пневмонії за типом помутніння матовим склом [3,51,52].

Основним діагностичним алгоритмом, за рекомендацією ВООЗ, для пацієнта з ГРВІ, який перебував у контакті з підтвердженим або ймовірним випадком COVID-19, це – своєчасне проведення ПЛР-тестування [39]. Для симптоматичних хворих з високою клінічною підозрою пневмонії, якщо ПЛР-тестування неможливе, або результат можливий із затримкою, рекомендоване проведення рентгенологічного дослідження ОГК [3,17,28]. Для визначення COVID-19 пневмоній та їх ускладнень, окрім рентгенографії легень, можливе проведення комп'ютерної томографії легень (КТ), ультразвукове дослідження легень і плевральних порожнин (УЗД) [2,3]. З лабораторної діагностики – проведення загального аналізу крові, визначення СРБ. При тяжкому перебігу захворювання обов'язкове визначення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), креатинфосфокінази (КФК), лактатдегідрогенази (ЛДГ), рівня D-димеру (>1 мкг/мл), тропонінів Т, І, феритину крові [2,3,34].

Лікування при COVID-19 пневмонії має залежати від тяжкості захворювання і ризику погіршення, враховуючи супутні захворювання пацієнта, домашнє середовище та соціальну підтримку [3,24,25]. Більшості пацієнтам із легким перебігом хвороби (симптомами без пневмонії чи гіпоксії або безсимптомними/пресимптомними з позитивним ПЛР-тестом на SARS-CoV-2) може не знадобитися екстрене втручання чи госпіталізація [3,24]. Доцільним може бути самолікування вдома з порадами щодо підтримки гідратації, використання простих анальгетиків і жарознижуючих засобів. Рекомендації ВООЗ стверджують, що пацієнти та будь-які члени родини повинні залишатися в ізоляції вдома протягом

щонайменше 10 днів після появи симптомів (або після позитивного результату тесту на COVID-19, якщо хвороба протікає безсимптомно), плюс три додаткові дні без лихоманки та респіраторних симптомів [3].

Вибір антибіотика проводиться при середньому або тяжкому перебігу пневмонії. За даними дослідження Langford B.J. і колег, бактеріальна супутня інфекція (при зверненні) і вторинна інфекція (після звернення) відносно низька у пацієнтів із пневмонією COVID-19 [63]. Незважаючи на це, три чверті (74,6%) госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 отримують антибіотики [10,11,64]. За даними ВООЗ, призначення антибіотикотерапії при середньотяжкій формі захворювання показано при встановленні клінічного діагнозу пневмонія/сепсис, оцінці індивідуального ризику бактеріальної ко-інфекції, у хворих похилого віку [83]. Необхідно враховувати комплекс клінічних та лабораторних досліджень: загального аналізу крові, прокальцитоніну, бактеріологічного дослідження [3]. Згідно з рекомендаціями останньої клінічної настанови України, при середньому або тяжкому перебігу пневмонії перевагу вибору надається антибіотикам: амоксицилін/клавуланат, можливе поєднання з макролідами. Також рекомендують використовувати пероральні і внутрішньовенні цефалоспарини II – III покоління, респіраторні фторхінолони [2,3].

Пацієнтам із дихальною недостатністю слід призначати додатковий кисень. Згідно з рекомендаціями Національної служби охорони здоров'я Великобританії (NHS England), рекомендовано підтримувати SpO₂ на рівні 92–96% (88–92% - у пацієнтів із відомою гіперкапнічною дихальною недостатністю або з ризиком розвитку гіперкапнічної дихальної недостатності) [3]. За даними рекомендаціями клінічної настанови України, дорослим із загрозливими симптомами проводять невідкладні заходи із відновлення прохідності дихальних шляхів та оксигенотерапію для досягнення цільового значення SpO₂ $\geq$ 94% [3]. Забезпечення потрібної швидкості потоку кисню досягають за допомогою використання назальної канюлі, для швидкості потоку до 5л/хв, маску Вентурі, для швидкості потоку 6-10 л/хв і маску з дихальним мішком для швидкості потоку 10-15л/хв [104-106]. Також, за рекомендаціями ВООЗ, можливе застосування моноклональних антитіл у хворих з

неускладненою пневмонією, які належать до групи ризику щодо госпіталізації: невакциновані, пацієнти старше 60 років і/або з наявністю супутніх захворювань [3].

Представлені дослідження Horby P. і авторів показали, що застосування дексаметазону 6 мг один раз на день протягом 10 днів (порівняно зі звичайним лікуванням) знизило 28-денну смертність від усіх причин у пацієнтів, які отримували інвазивну штучну вентиляцію легенів (29,3% проти 41,4%) або лише кисень (23,3% проти 26,2%), але не було повідомлено про користь лікування у пацієнтів, які не отримували додаткового кисню [46].

У джерелах літератури наведено результати досліджень ефективності ремдесивіру, який є аденозиннуклеотидом і метаболізується внутрішньоклітинно в активний субстрат ремдесивіру трифосфат [41]. У своїй активній формі він здатний пригнічувати реплікацію вірусу шляхом зв'язування з вірусною РНК-залежною РНК-полімеразою. Раніше він продемонстрував *in vitro* активність проти SARS-CoV і MERS-CoV, а останні дані *in vitro* підтверджують його активність проти SARS-CoV-2. Але, жодне дослідження ще не продемонструвало суттєвої клінічної користі та жодного значного впливу на виживання серед пацієнтів [41-43]. Отримані позитивні експериментальні результати з використання інгібітора рецепторів IL-6 тоцілізумабу [105], а також ефективність застосування антигіпоксантів на прикладі етилметилгідроксипіридину сукцинату [14] однак переконливих клінічних даних при COVID-19, що підтверджують доцільність їх використання, ще не достатньо.

Таким чином, епідеміологія, вікові, гендерні та клінічні особливості перебігу НП, асоційованої з коронавірусною хворобою, структура коморбідної патології вивчені не достатньо, що і спонукає нас до проведення досліджень у цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Оснoву дослідження складає ретроспективний аналіз 200 медичних карт стаціонарних хворих на негоспітальну пневмонію середнього ступеня важкості, які лікувалися в інфекційному та пульмонологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2020-2022 рр. Залежно від етіологічного чинника НП хворих було поділено на 2 групи. 1 групу склали 100 медичних карт хворих на НПС. 2 групу склали 100 медичних карт осіб, що хворіли на НП іншої вірусно-бактеріальної етіології (грип, парагрип, РСВ із бактеріальними чинниками). У хворих були встановлені НП середньої важкості, третьої групи за низкою класичних суб'єктивних та об'єктивних клінічних симптомів, показниками рентгенологічного дослідження ОГК або КТ ОГК (інтерстиційні та інфільтративні зміни сегментарного, полісегментарного, часткового зливного характеру).

Вік хворих на НП склав склав від 35 до 73 років (середній вік 54,2±5,6 роки). У 1 групі було 38,0 % чоловіків та 62,0 % жінок. У 2 групі було 47,0 % чоловіків та 53,0 % жінок. Тривалість захворювання становила від 7 днів з початку появи симптомів COVID-19.

Діагностику та лікування НП здійснювали згідно з рекомендаціями Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика», 2019).

Критерії включення в дослідження – стаціонарні пацієнти інфекційного та пульмонологічного відділень; вік від 18 до 90 років; діагноз негоспітальна пневмонія коронавірусної та вірусно-бактеріальної етіології середньої важкості; підписана форма інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення з дослідження: діагноз негоспітальна пневмонія коронавірусної та вірусно-бактеріальної етіології тяжкого ступеня, психічні захворювання; вагітність, лактація.

У таблиці 2.1 наведено розподіл випадків НП за віком та статтю. Згідно з отриманими даними, і на НПС, і на НПВБ переважно хворіли жінки (відповідно 62,0 % та 53,0 %), а чоловіки частіше хворіли на НПВБ (47,0 % проти 38,0 %).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих на НП за статтю та віком

Групи обстежених	НПС, n=100		НП ВБ, n=100	
	n	%	N	%
Чоловіки	38	38,0	47	47,0
Жінки	62	62,0	53	53,0
Вік <50	27	27,0	41	41,0
Вік 51-75	51	51,0	35	35,0
Вік >75	22	22,0	24	24,0

Згідно з віковим розподілом на НПС частіше хворіли особи від 51 до 75 років (51,0 %), а на НПВБ частіше хворіли молоді особи (41,0 %).

У дослідження не включалися хворі на НП тяжкого ступеня, вагітні жінки.

Для візуалізації вікових відмінностей нижче подано гістограму, яка ілюструє частоту захворюваності в різних вікових категоріях серед пацієнтів з НПС і НПВБ.

Віковий та гендерний розподіл

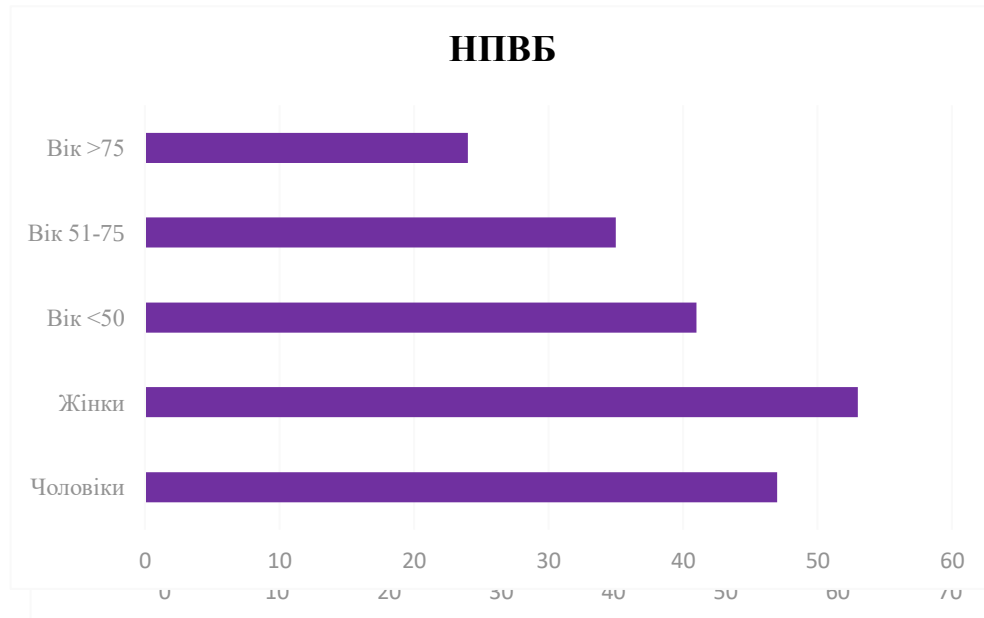


Рисунок 2.1 – Віковий та гендерний розподіл хворих на коронавірусну пневмонію, %

Рисунок 2.2 – Віковий та гендерний розподіл хворих на пневмонію вірусно-бактеріальної етіології, %

Характеристика основних скарг та даних об'єктивного обстеження наведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Частота виявлених скарг в обстежених осіб, хворих на НП

Клінічні симптоми	НПС, %	НПВБ, %
Біль в грудній клітці	84,0	42,0
Кашель	92,0	83,0
Харкотиння	87,0	81,0
Задишка	81,0	46,0
Лихоманка	98,0	57,0
Головний біль	59,0	27,0
Втрата свідомості	28	3
Аносмія	62,0	11,0
Загальна слабкість	98,0	27,0
Міалгія	74,0	15,0

Біль в горлі з одиофагією	26,0	1,0
Нудота, блювання	59,0	27,0
Діарея	43,0	5,0

Характеристика основних скарг та даних об'єктивного обстеження

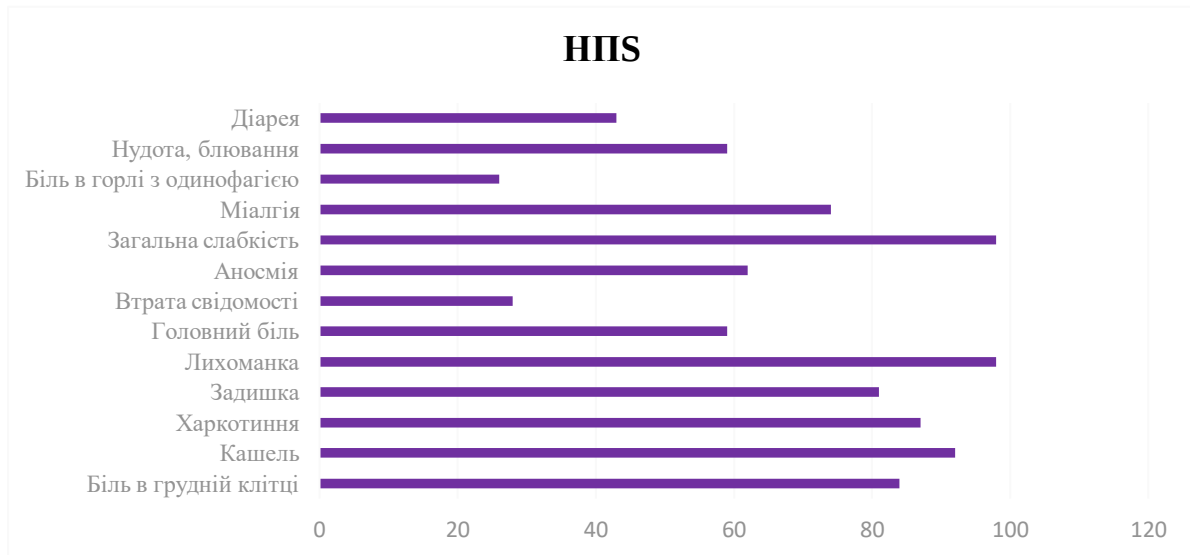


Рисунок 2.3 – Характеристика основних скарг та даних об'єктивного обстеження хворих на коронавірусну інфекцію, %

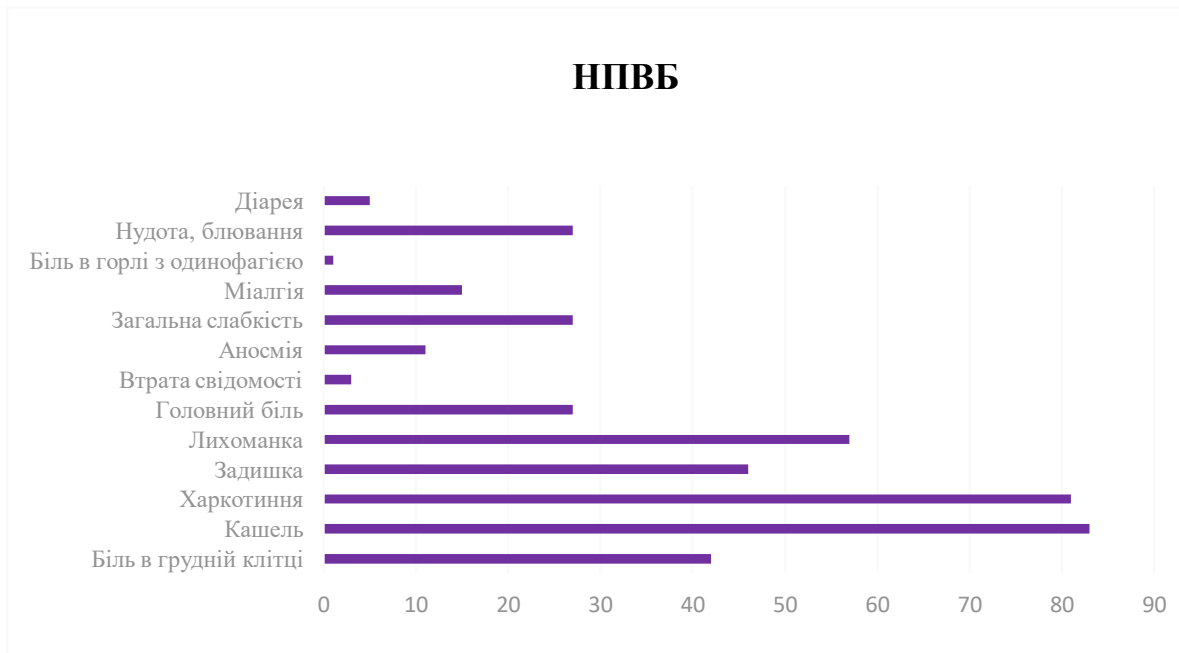


Рисунок 2.4 – Характеристика основних скарг та даних об'єктивного обстеження хворих на пневмонію вірусно-бактеріальної етіології, %

Розподіл хворих на НП за поширеністю уражень наведено у табл. 2.3

Таблиця 2.3

Частота одно- та двобічної пневмонії, реактивного плевриту в обстежених осіб, хворих на НП

Клінічні симптоми	НПС, %	НПВБ, %	OR
Однобічна	31,0	69,0	0,44* ДІ [0,27-0,75]
Двобічна	66,0	34,0	1,94* ДІ [1,18-3,19]
Плеврит	57,0	9,0	6,33* ДІ [2,98-13,48]

Розподіл хворих за поширеністю уражень

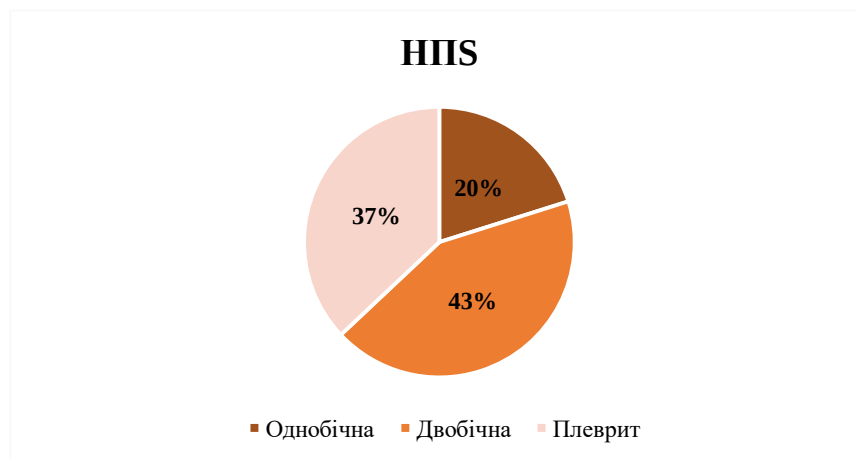


Рисунок 2.5 – Частота поширеності уражень у хворих на коронавірусну інфекцію, %

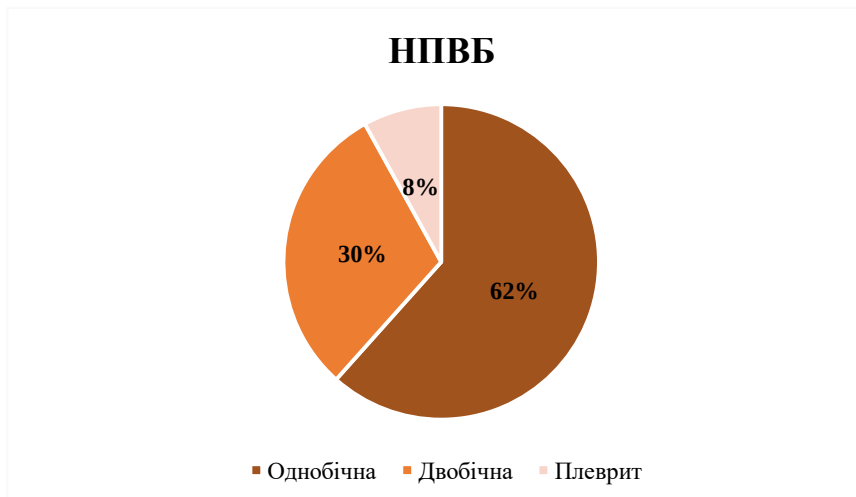


Рисунок 2.6 – Частота поширеності уражень у хворих на пневмонію вірусно-бактеріальної етіології, %

2.2 Методи дослідження

З відібраних медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих вилучено дані опитування, результати фізичного обстеження, загальноклінічні, біохімічні та

інструментальні дослідження. Аналізувалися скарги, дані анамнезу, велике значення надавалося способу життя, характеру фізичної активності з урахуванням професії, занять спортом.

Обсяг лабораторних досліджень включав: загальний клінічний аналіз крові та сечі, прискорена реакція на сифіліс (ПРС), вміст у крові глюкози, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження крові (протеїнограма, коагулограма, ліпідний спектр крові, активність амілази крові, іонограма, вміст у крові сечовини, креатиніну, сечової кислоти, біохімічні маркери функціонального стану печінки та нирок, інтенсивності запалення (СРБ), які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Клінічний розгорнутий аналіз крові виконували на гемоаналізаторі із обчисленням наступних показників: середнього об'єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC), гематокриту (HCT).

Діагностику інфекції SARS-CoV-2 здійснювали за допомогою дослідження на рибонуклеїнові кислоти вірусу за допомогою тест-системи для молекулярної діагностики, яка призначена для якісного виявлення РНК, специфічної для коронавірусу 2019 nCoV з детекцією таргетних генів N, E, RdRP у клінічних зразках (мазок носоглотки, ротоглотки) з організму пацієнта. Процедура виявлення здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі (RT), з подальшою детекцією амплікона за допомогою флуоресцентної мітки у лабораторіях ДІЛА, Ескулаб, Сінево, вірусологічній лабораторії Обласної санітарно-епідеміологічної станції (Чернівці).

Посів харкотиння на мікрофлору та чутливість до антибіотиків здійснювали за допомогою збору харкотиння після глибокого відкашлювання пацієнта перший раз до призначення антибактеріальних препаратів, у подальшому ще 2 рази. Після ідентифікації етіологічного агенту (у кількості більше $\times 10^6$ КУО/мл) визначали його чутливість до антибіотиків. Мікроорганізми, що виділяли з харкотиння культуральним методом: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, Коагулазонегативні стафілококки,

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Candida spp., Corynebacterium spp., Neisseria spp, Aspergillus, Candida.

З інструментальних методів дослідження пацієнтам проводили оглядову рентгенографію або комп'ютерну томографію органів грудної клітки, ЕКГ, ультрасонографію (УСГ) органів черевної порожнини (печінки, селезінки, жовчного міхура, підшлункової залози), ЕКГ, пульсоксиметрію, комп'ютерну спірометрію.

Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографа “BTL-08 SpiroPro” (Великобританія). ФЗД вивчали у ранкові години або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням. Дані оцінювали з урахуванням атмосферного тиску, відносної вологості повітря та температури навколишнього середовища. Пацієнт робив 3 спроби, з яких оцінювали найвищі значення. Визначали такі показники, що характеризують вентиляційну здатність легень та бронхіальну прохідність: ЖЄЛ – життєву ємність легень, ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду, ФЖЕЛ – форсовану ЖЕЛ, співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ.

Для оцінки функціонального стану печінки проводились біохімічні тести: загальний білірубін, уміст кон'югованого та некон'югованого білірубіну, тимолова проба, протеїнограма, коагулограма, ліпідний спектр крові, активність ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансферази (γ -ГТ), уміст у крові сечовини, креатиніну, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Тяжкість захворювання на НП визначали за шкалою CRB-65.

У шкалі CRB-65 передбачена оцінка 4 параметрів – порушення свідомості, частоти дихання, рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску, віку хворого.

Симптоми і ознаки: (1 бал за наявність кожного з наведених симптомів та ознак):

- порушення свідомості (Confusion)
- частота дихання ≥ 30 /хв (Respiratory rate)
- систолічний АТ < 90 або діастолічний АТ ≤ 60 мм рт. ст. (Blood pressure)
- вік > 65 років (65).

Сума балів 0 - легкий перебіг (летальність 1,2 %)

Сума балів 1-2 - перебіг середньої тяжкості (летальність 8,15 %)

Сума балів 3-4 - перебіг тяжкий (летальність 31,0 %)

Усі обстежені хворі мали середній ступінь тяжкості пневмонії.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Порівнюючи групи за якісними ознаками користувались методом визначення ступеня відношення шансів (BII – OR, odds ratio) та відносного ризику (RR, relative risk) за довірчого інтервалу 95% (CI, confidence interval). Відношення шансів вважали достовірним при $p < 0,05$. Для його підрахунку користувалися ліцензійною програмою Past3. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США), 99 Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

При виконанні роботи керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами:

- основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996);
- конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997);
- Гельсінською декларацією світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004);
- Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of medical Sciences - CIOMS);

- МОЗ України за №281 від 01.11.2000р., №66 від 13.02.2006р. та №142 від 22.03.2007р.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

3.1. Вікові та гендерні особливості захворювання на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології

Усі випадки НП середньої тяжкості були госпіталізовані за скеруванням сімейних лікарів у стаціонар у зв'язку з належністю до 3 групи НП.

Аналіз захворюваності на НП встановлено, що частіше з приводу НПС лікувались жінки (62,0 %) проти 38,0 % чоловіків ($p < 0,05$). Водночас, у хворих на НВБП – співвідношення жінки/чоловіки було наступним 53,0 % проти 47,0 % ($p > 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота розвитку НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології залежно від статі та віку хворих (n, %)

Групи обстежених / показник	НПС, n=100		НП ВБ, n=100		OR, %
	N	%	N	%	
Чоловіки	38	38,0	47	47,0	0,81 ДІ [0,48-1,36]
Жінки	62	62,0	53	53,0	1,17* ДІ [0,74-1,85]
Вік <50	27	27,0	51	51,0	1,89* ДІ [1,09-3,25]
Вік 51-75	49	49,0	25	25,0	1,96* ДІ [1,12-3,42]
Вік >75	24	24,0	24	24,0	1,0 ДІ [0,53-1,88]

Частота розвитку НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології залежно від статі та віку хворих

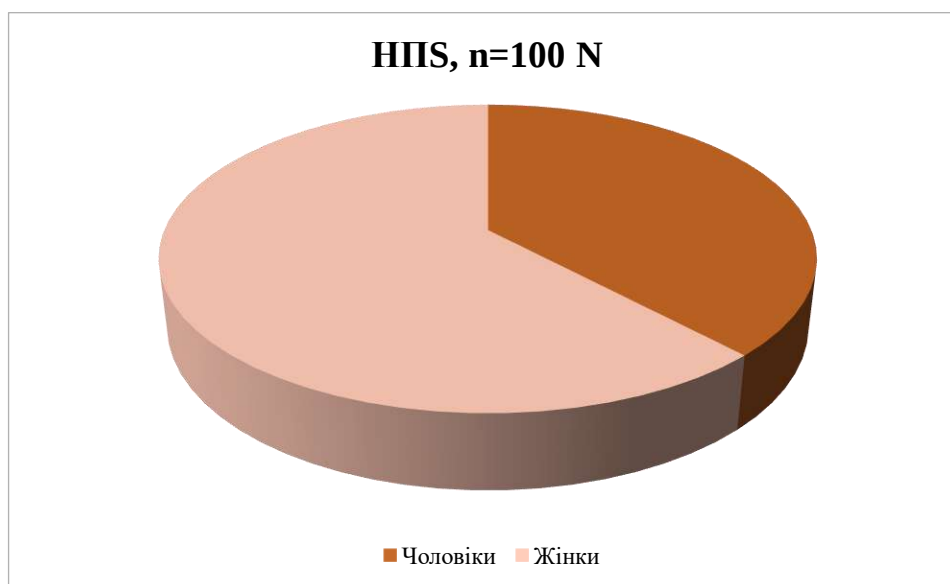


Рисунок 3.1 – Частота розвитку НП, асоційовану з коронавірусною інфекцією залежно від статті, %

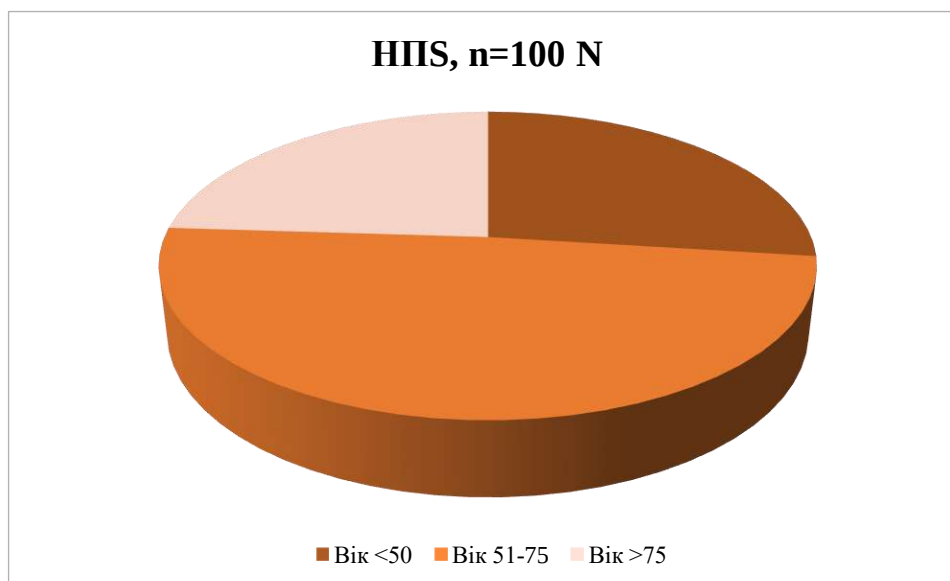


Рисунок 3.2 – Частота розвитку НП, асоційовану з коронавірусною інфекцією залежно від віку, %

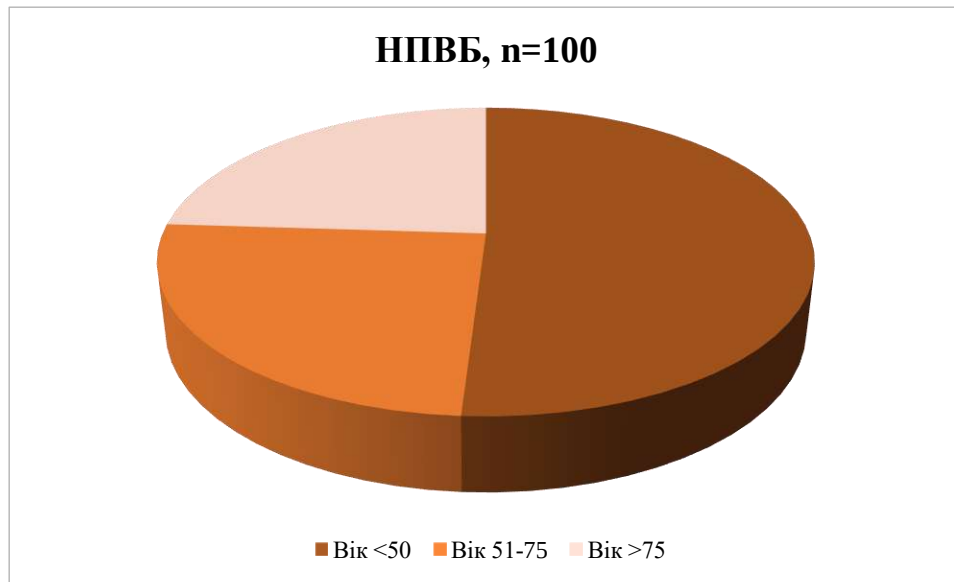


Рисунок 3.3 – Частота розвитку НП, іншої вірусно- бактеріальної етіології залежно від віку, %

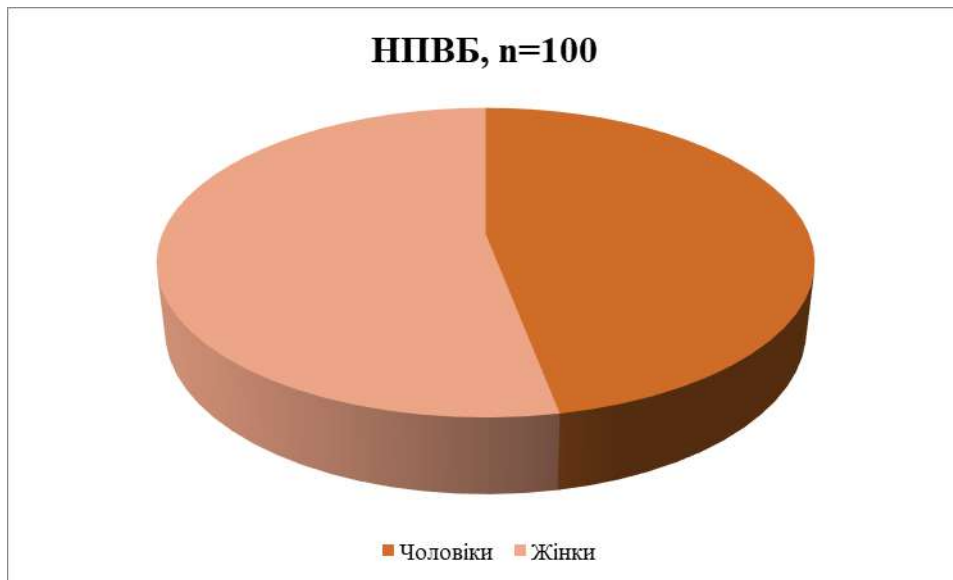


Рисунок 3.4 – Частота розвитку НП, іншої вірусно- бактеріальної етіології залежно від статті, %

Згідно з віковим розподілом, на НПБ частіше хворіли особи від 51 до 75 років (49,0 %) (OR=1,96 ДІ [1,12-3,42]) ($p<0,05$), а на НПБ частіше хворіли молоді особи <50 років (51,0 %) (OR=1,89 ДІ [1,09-3,25]) ($p<0,05$). Вікова категорія осіб >75 років хворіла на НПБ та НПБ однаково (OR=1,0 ДІ [0,53-1,88]) ($p>0,05$).

3.2 Особливості клінічного перебігу негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології

Аналізуючи частоту проявів симптомів НП встановлено статистично значущу різницю за наступними показниками: інтенсивний біль в грудній клітці при диханні та кашлі у 2,0 рази частіше турбував хворих на НПС у порівнянні з НПВБ (OR = 2,0 ДІ [1,26-3,18]) ($p < 0,05$); лихоманка була частіше у 1,7 рази (OR = 1,72 ДІ [1,12-2,63]) ($p < 0,05$) (табл. 3.2). Аносмія турбувала хворих на НПС у порівнянні з НПВБ у 5,6 рази частіше (OR = 5,64 ДІ [2,80-11,33]) ($p < 0,05$) (табл. 3.2). Кашель у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ турбував з однаковою частотою (OR = 1,11 ДІ [0,73-1,66]) ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2

Частота виявлених скарг в обстежених осіб, хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології, (n, %)

Клінічні симптоми	НПС, n=100	НПВБ, n=100	OR
Біль в грудній клітці	84	42	2,0* ДІ [1,26-3,18]
Кашель	92	83	1,11 ДІ [1,26-3,18]
Харкотиння	87	81	1,20 ДІ [0,45-1,69]
Задишка	81	46	1,76* ДІ [1,12-2,78]
Лихоманка	98	57	1,72* ДІ [1,12-2,63]
Головний біль	59	27	2,19* ДІ [1,28-3,72]
Втрата свідомості	28	3	9,33* ДІ [2,75-31,69]
Аносмія	62	11	5,64* ДІ [2,80-11,33]
Загальна слабкість	98	27	3,63* ДІ [2,18-6,03]
Міалгія	74	15	4,93* ДІ [1,65-9,17]
Біль в горлі з одинофагією	26	1	26,0* ДІ [3,46-195,30]
Нудота, блювання	59	27	2,19* ДІ [1,28-3,72]
Діарея	43	5	8,60* ДІ [3,27-22,61]

Частота виявлених скарг в обстежених осіб, хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології

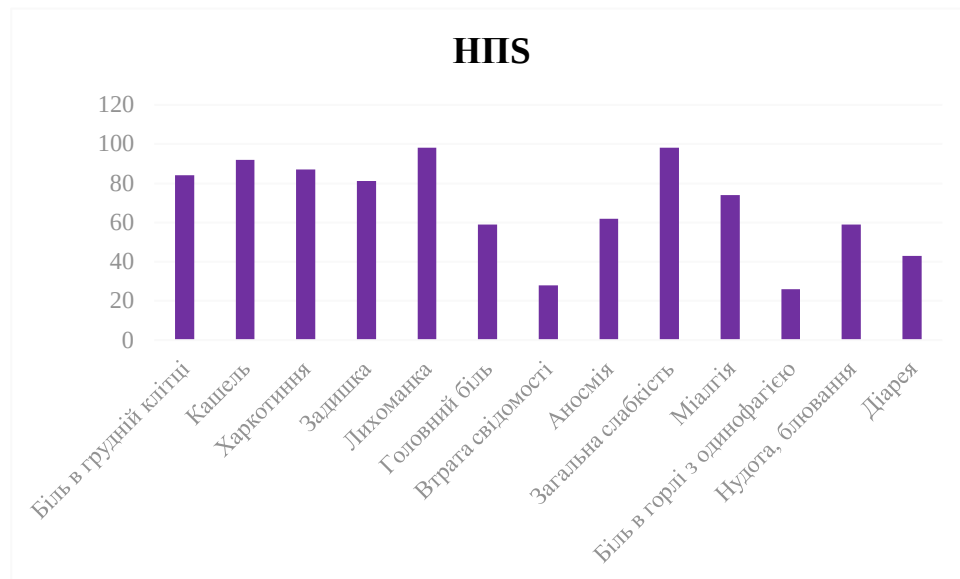


Рисунок 3.5 – Частота виявлення скарг у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною інфекцією, %

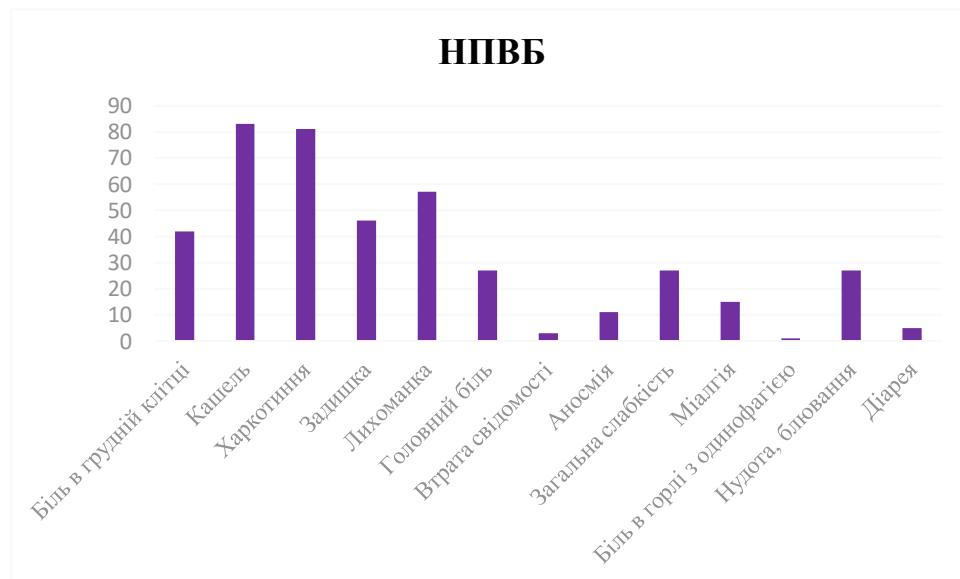


Рисунок 3.6 – Частота виявлення скарг у хворих на НП, асоційовану іншої вірусно-бактеріальної етіології, %

Частота задишки, що наростала за інтенсивністю, спостерігалася в 1,7 рази частіше у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ (OR = 1,76 ДІ [1,12-2,78]) ($p < 0,05$); міалгії виникали у 4,9 рази частіше (OR = 4,93 ДІ [2,65-9,17]) ($p < 0,05$). Виражену

загальну кваліть з наступною тривалою астеною реєстрували у 3,6 рази частіше у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ (OR = 3,63 ДІ [2,18-6,03]) ($p < 0,05$). Інтенсивний головний біль в дебюті захворювання реєстрували у 2,2 рази частіше у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ (OR = 2,19 ДІ [1,28-3,72]) ($p < 0,05$); короткі епізоди втрати свідомості спостерігали у 9,3 рази частіше при НПС (OR = 9,33 ДІ [2,75-31,69]) ($p < 0,05$); інтенсивний біль у горлі із одиофагією реєстрували у 26,0 разів частіше при НПС (OR = 26,0 ДІ [3,46-195,30]) ($p < 0,05$); нудота виникала у 2,2 рази частіше при НПС (OR = 2,19 ДІ [1,28-3,72]) ($p < 0,05$); діарея виникала частіше у 8,6 рази у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ (OR = 8,6 ДІ [3,27-22,61]) ($p < 0,05$) (див. табл. 3.2).

При аналізі об'єктивного статусу та лабораторних показників пацієнта встановлено статистично значущу різницю за наступними показниками (табл. 3.3): більша кількість хворих на НПС у порівнянні з НПВБ мали підвищення температури тіла вище 38,5 C (OR = 2,38 ДІ [1,44-3,91]) ($p < 0,05$); частоти серцевих скорочень вище 90 за 1 хв. (OR = 2,6 ДІ [1,57-4,30]) ($p < 0,05$); частоти дихання більше 25 за 1 хв (OR = 2,86 ДІ [1,64-5,01]) ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3

**Частота виявлених об'єктивних клінічних симптомів у хворих на НП,
асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої
вірусно-бактеріальної етіології, (n, %)**

Клінічні симптоми	НПС, n=100	НПВБ, n=100	OR
Підвищення температури тіла вище 38,0 C	76	32	2,38* ДІ [1,44-3,91]
ЧСС >90 з 1 хв	78	30	2,60* ДІ [1,57-4,30]
Частота дихання >25 за 1 хв	63	22	2,86* ДІ [1,64-5,01]
Sp O2 90-92 %	85	49	1,73* ДІ [1,11-2,71]

Частота виявлених об'єктивних клінічних симптомів у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології

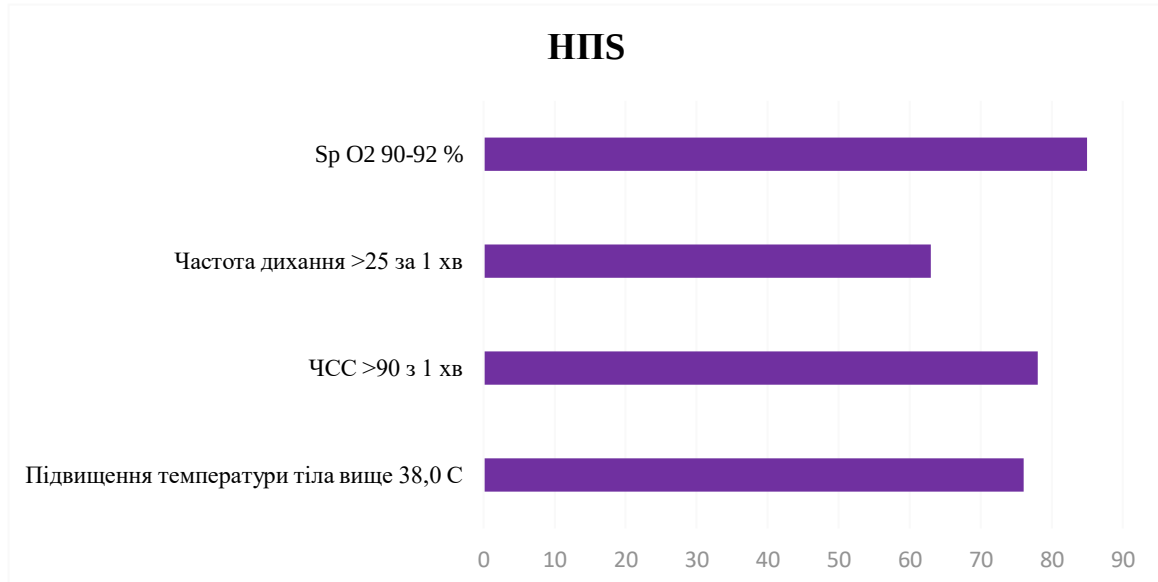


Рисунок 3.7 – Частота виявлення об'єктивних клінічних симптомів у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, %

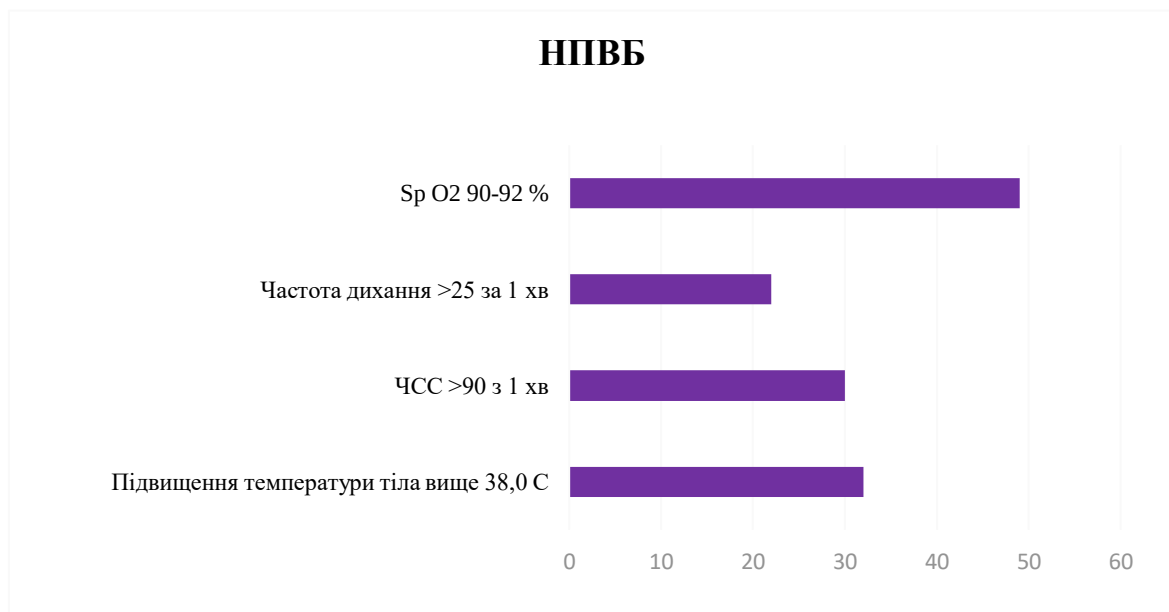


Рисунок 3.8 – Частота виявлення об'єктивних клінічних симптомів у хворих на НП, іншої вірусно-бактеріальної етіології, %

У хворих на НПС у порівнянні з НПВБ було зареєстровано вищу частоту зниженого показника сатурації кисню в межах 90-92 % у 1,7 рази (OR = 1,73 ДІ [1,11-2,71]) ($p < 0,05$) (див. табл. 3.3).

Аналіз частоти виявлення показників клінічного аналізу крові у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології вказує на істотну пошкоджувальну дію SARS-CoV-2 на лейкоцити, лімфоцити, тромбоцити. Так, у 65,0 % хворих на НПС була виявлена лейкоцитопенія нижче 4,0 Г/л проти 32,0 % у хворих на НПВБ (OR = 2,03 ДІ [1,23-3,37]) ($p < 0,05$) (табл. 3.4). Водночас, у 87,0 % хворих на НПС встановлено лімфоцитопенію різного ступеня важкості проти 27,0 % у групі НПВБ (OR = 3,22 ДІ [1,93-5,38]) ($p < 0,05$).

При НПС була виявлена також тромбоцитопенія у 69,0 % хворих проти 31,0 % у хворих на НПВБ (OR = 2,23 ДІ [1,34-3,69]) ($p < 0,05$) (див. табл. 3.4).

Аналіз біохімічних показників, які вказують на інтенсивність запалення, наведених у таблиці 3.4, вказує на вищу частоту гіперфібриногенемії (OR = 2,66 ДІ [1,62-4,34]) при НПС ($p < 0,05$), гіперферитинемії (OR = 3,72* ДІ [2,06-6,71]) ($p < 0,05$) (див. табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Частота виявлених лабораторних та біохімічних маркерів запалення у хворих на
НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію
іншої вірусно-бактеріальної етіології, (n, %)**

Клінічні симптоми	НПС, n=100	НПВБ, n=100	OR
Лейкоцити < 4,0 Г/л	65	32	2,03* ДІ [1,23-3,37]
Лімфоцити < 0,9 Г/л	87	27	3,22* ДІ [1,93-5,38]
Тромбоцити < 1,2 Г/л	69	31	2,23* ДІ [1,34-3,69]
Фібриноген > 5,0 г/л	85	32	2,66* ДІ [1,62-4,34]
СРП > 20,0 мг/л	95	37	2,57* ДІ [1,60-4,11]
ШОЕ > 20 мм/год	54	28	1,93* ДІ [1,13-3,29]
Феритин > 300,0 мкг/л	67	18	3,72* ДІ [2,06-6,71]

У хворих на НПС встановлено вищу частоту підвищеного вмісту в крові с-реактивного протеїну (СРП) вище 20 мг/л у 2,6 рази ($OR = 2,57$ ДІ [2,76-52,13]) ($p < 0,05$), а також вищу частоту підвищення ШОЕ вище 15 мм/год у 1,9 рази ($OR = 1,93$ ДІ [1,13-3,29]) ($p < 0,05$) (див. табл. 3.4). Вище наведені дані вказують на те, що коронавірусна хвороба викликає системну запальну відповідь значної інтенсивності, що істотно перевищує запалення при НПВБ.

Аналіз показників біохімічного дослідження маркерів функціонального стану печінки та нирок у хворих на НП, виявив наступні зміни (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Показники функціонального стану печінки та нирок у хворих на НП,
асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої
вірусно-бактеріальної етіології та ПЗО**

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих		
		НПС, n=100	НПВБ, n=100	P
Білірубін заг., мкмоль/л	18,15±1,25	35,27±1,14	22,51±1,33	P1<0,05 P3<0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,41± 0,18	7,31±0,21	4,78±0,35	P1<0,05 P3<0,05
Білірубін непрямий мкмоль/л	13,86±0,47	27,96±1,09	17,73±1,12	P1<0,05 P3<0,05
АсАТ, мкмоль/год×л	0,38± 0,01	1,12±0,01	0,52±0,02	P1,2<0,05 P3<0,05
АлАТ, мкмоль/год×л	0,37± 0,01	1,29±0,02	0,65±0,03	P1,2<0,05 P3<0,05
Коеф. де Рітиса	1,03± 0,01	0,87±0,01	0,80±0,01	P1,2<0,05 P3<0,05
γГТ, ммоль/год×л	5,18± 0,12	6,54±0,12	5,46±0,15	P1<0,05 P3<0,05
ЛФ, ммоль/год×л	1,21±0,01	1,63±0,01	1,33±0,01	P1<0,05

				P3<0,05
Тимолова проба, у.о.	2,55± 0,17	4,72±0,13	3,25±0,15	P1,2<0,05 P3<0,05
Фібриноген, г/л	3,23± 0,11	7,37±0,15	3,45±0,16	P1<0,05 P3<0,05
Феритин, мкг/л	53,41±4,15	470,23±6,29	217,36±5,34	P1,2<0,05 P3<0,05
СРП, мг/л	3,02± 0,31	65,28± 4,33	17,31± 1,25	P1,2<0,05 P3<0,05
Креатинін, мкмоль/л	68,14± 3,22	137,53± 2,57	84,25± 2,29	P1,2<0,05 P3<0,05
Сечовина, ммоль/л	4,15± 0,35	9,81± 0,54	6,42± 0,31	P1,2<0,05 P3<0,05
Примітки: 1.P1 - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб хворих 1 групи; 2.P2 - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб хворих 2 групи; 3. P3 - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НПС.				

Аналіз показників пігментного обміну встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубіну у хворих 1 групи – у 1,9 рази, 2-ї групи - у 1,2 рази ($p<0,05$) у порівнянні з групою ПЗО, що вказує на гепатотропні властивості SARS-CoV-2 із здатністю уражати гепатоцити. Аналіз співвідношення фракцій загального білірубіну вказує на збільшення вмісту кон'югованої фракції у хворих 1 групи – у 1,7 рази ($p<0,05$), а некон'югованої - у 2,0 рази ($p<0,05$) (див. табл. 3.5). Таким чином, порушення обміну білірубіну у хворих на НПС вказує на патогенетичну гепатотропність вірусу, що зумовлює тяжкість стану хворого.

Активність АлАТ у хворих 1 групи перевищувала показник у ПЗО у 3,5 рази ($p<0,05$), а активність АсАТ – у 2,9 рази ($p<0,05$), що вказує на присутність синдрому цитолізу гепатоцитів у групі хворих на НПС і свідчить про реактивний

гепатит помірної активності. У хворих 1 групи виявлено зниження коефіцієнта де Рітіса (АсАТ/АлАТ) у 1,2 рази ($p < 0,05$), що вказує на присутність гепатиту вірусного походження.

У хворих 2 групи активність цитолітичного синдрому була вірогідно нижчою у порівнянні з хворими 1 групи. Так, активність АлАТ у хворих 2 групи перевищила показник у ПЗО у 1,8 рази ($p < 0,05$), а активність АсАТ – у 1,4 рази ($p < 0,05$), і вірогідно відрізнялися від показників у 1 групі ($p < 0,05$). За цих умов коефіцієнт де Рітіса (АсАТ/АлАТ) був нижчим від показника ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,05$) і вказував на розвиток запального захворювання печінки ймовірно вірусного походження.

На присутність синдрому мезенхімального запалення вказувало збільшення показника тимолової проби в обох групах порівняння, яка у хворих 1 групи перевищила показник у ПЗО у 1,9 рази, а в 2 групі – у 1,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 3.5). Вміст в крові фібриногену у 1 групі був вірогідно вищий від показника у ПЗО відповідно в 2,3 рази ($p < 0,05$), а феритину – у 8,9 рази проти збільшення у 4,1 рази в хворих 2 групи, а вміст СРП перевищував показник у ПЗО – у 24,9 рази проти 5,7 рази у хворих 2 групи (див. табл. 3.5).

У хворих на НПС було встановлено синдром холестазу. Підвищення активності ЛФ у 1,3 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, а також паралельне зростання активності γ -ГТ - відповідно у 1,3 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО свідчить про наявність холестатичного синдрому ($p < 0,05$).

Таким чином, коронавірусна інфекція, ускладнена НП, супроводжувалась істотним ушкодження паренхіми печінки із розвитком цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів помірного ступеня активності.

Водночас, було встановлено підвищення вмісту в крові креатиніну в 1 групі – у 2,0 рази ($p < 0,05$) проти 1,2 рази у хворих 2 групи ($p < 0,05$), що свідчить про нефротропну активність SARS-CoV-2. Також встановлено зростання вмісту в крові сечовини в обох групах хворих: в 1 групі – у 2,4 рази ($p < 0,05$) проти 1,5 рази у 2 групі ($p < 0,05$) (див. табл. 3.5). Отже, коронавірусна інфекція, ускладнена НП, супроводжувалась істотним ушкодження паренхіми нирок із розвитком в окремих

випадках гострого пошкодження нирок, а в інших – прогресуванням наявної коморбідної ХХН на тлі COVID-19.

У результаті проведеного аналізу R-нологічних досліджень ОГК хворих на НПС частіше відмічалась двобічна локалізація НП 66,0 % проти 34,5 при НПВБ, що було у 1,9 рази частіше при НПС (OR = 1,94 ДІ [1,18-3,19]) ($p < 0,05$), а також запальна реакція плеври у 6,3 рази частіше спостерігалася при НПС – відповідно у 57,0 % та 9,0 % (OR = 6,33 ДІ [2,98-13,48]) ($p < 0,05$) (табл. 3.6).

Типовими КТ ознаками коронавірусної НП були множинні часточкові затемнення за типом «матового скла» і субсегментарні зони консолідації легень, що передбачає гомогенне підвищення інтенсивності легеневої паренхіми з затемненням підлеглих судин; матове помутніння – підвищене згасання без затемнення легеневи́х судин свідчить про набряк і потовщення міжчасткової перегородки; матове помутніння плюс ретикулярний малюнок – ретикулярна тінь на тлі матового помутніння та потовщення легень, вказує на потовщення міжчасткової перегородки в результаті матового помутніння, яка з часом перетворилася на субплевральну лінію; ознака мікросудинної дилатації (розширені дрібні судини в ураженні), яка характеризується посиленням кровопостачання запалених ділянок; фіброзні смуги (нерегулярна смужка тіні), що свідчить про місцеву запальну абсорбцію та залишковий фіброз; субплевральна лінія (дугоподібна лінійна тінь 2-5 см в довжині, яка виглядає паралельно грудній стінці) або субплевральна прозора лінія (тонка, прозора лінія, що лежить між вогнищами ураження та вісцеральним шаром плеври).

Було класифіковано ураження легень, що в більшості охоплювало периферійну зону (одна третя легені), центральну зону (дві треті легені) та змішана-периферійна і центральна. Зміни бронхів були двох видів: повітряна бронхограма (заповнене повітрям зображення бронха при ураженні легень) і деформація бронха, що вказує на місцеве запалення та втягнення бронха всередину. Зміни плеври класифікували за категоріями: ознаки ретракції плеври (ураження, розташовані поблизу вісцеральної плеври, що спричиняють її втягнення) або плевральний випіт. Частота зазначених змін плеври була вищою в 1 групі, а зміни бронхів – у 2 групі порівняння.

Таблиця 3.6

Частота розвитку одно- та двобічної пневмонії, реактивного плевриту в обстежених хворих на НПС, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології, (n, %)

Клінічні симптоми	НПС, %	НПВБ, %	OR
Однобічна	31,0	69,0	0,44* ДІ [0,27-0,75]
Двобічна	66,0	34,0	1,94* ДІ [1,18-3,19]
Плеврит	57,0	9,0	6,33* ДІ [2,98-13,48]

Таким чином, при НПС частіше виникали двобічні полісегментарні ураження легень, ніж однобічні, що супроводжувались реактивним запаленням плеври. У більшості хворих 1 групи було виявлено ураження нижніх та середніх сегментів легень. Найпоширенішими легневими змінами були фіброзні зміни, матове скло з ретикулярним малюнком, консолидація. У бронхіальних змінах була поширена повітряна бронхограма, а деформація брохів зустрічалась рідше. Плевральні зміни найбільше включали ознаку плевральної ретракції та потовщення плеври.

Аналіз результатів дослідження ФЗД у хворих на НПВБ середньої тяжкості у порівнянні з хворими на НПС показали інтенсивніші, статистично значущі зниження швидкісних показників ФЗД (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Зміни показників функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології, (n, %)

Показник, %	Групи обстежених			
	ПЗО, n=20	НПС, n=100	НПВБ, n=100	P
ЖЄЛ, %	90,23±1,25	75,35±1,32	87,87±1,27	P1<0,05 P3<0,05

ОФВ1	91,75±1,93	86,28±1,21	75,12±1,44	P2<0,05 P3<0,05
ОФВ1 після ІС, %	98,23±1,54	90,45±1,23	79,30±1,36	P1,2<0,05 P3<0,05
ФЖЄЛ, %	83,31 ± 2,56	85,75±2,15	73,28±2,47	P2<0,05 P3<0,05
ОФВ1 /ФЖЄЛ, %	110,13 ±2,42	100,62±2,48	102,51±2,55	P1,2,3>0,05
Примітки: 1.P1 - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб хворих 1 групи; 2.P2 - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб хворих 2 групи; 3. P3 - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НПС.				

Зміни показників функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології

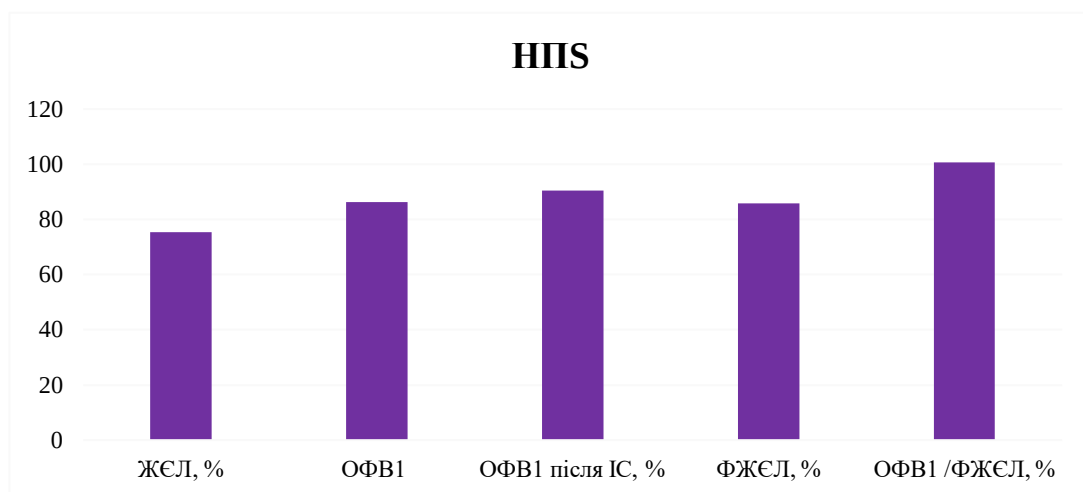


Рисунок 3.9 – Зміни показників функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, %

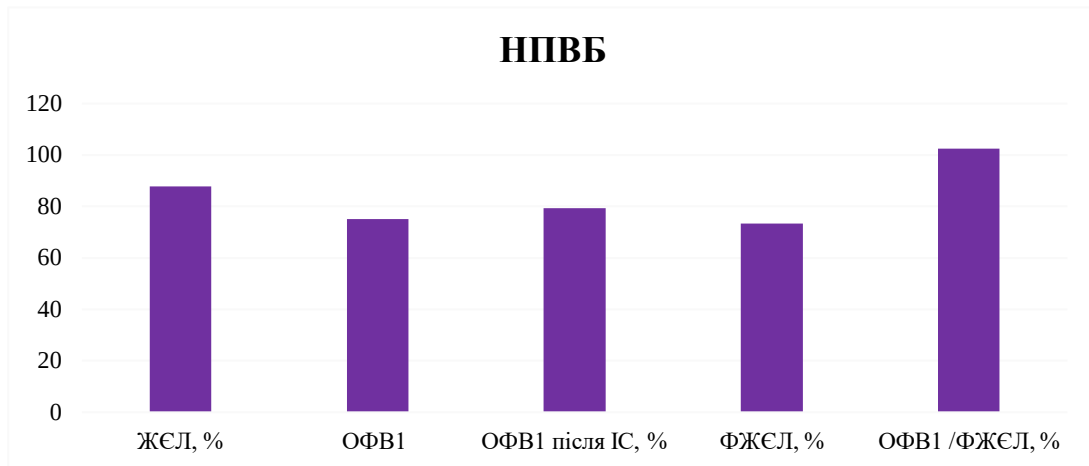


Рисунок 3.10 – Зміни показників функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану іншої вірусно-бактеріальної етіології, %

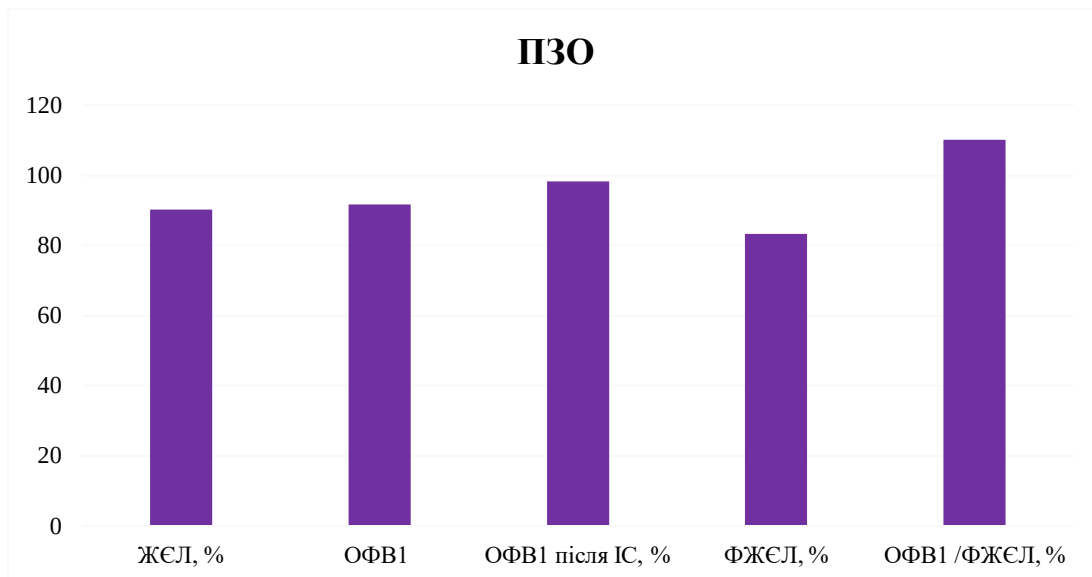


Рисунок 3.11 – Зміни показників функції зовнішнього дихання ПЗО, %

Зокрема, у хворих 2 групи ОФВ1 до інгаляції сальбутамолу був вірогідно нижчим на 18,1 % від показника у ПЗО ($p < 0,05$) (таб. 3.7). Однак, середні показники ОФВ1 після інгаляції β -адреноміметика були нижчі від показника у ПЗО на 19,3 % ($p < 0,05$). Приріст показника ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу у хворих на 2 групи склав 5,6 %, що вказує на незворотній бронхообструктивний синдром (таб. 3.7). У хворих 1 групи швидкісні показники від ПЗО вірогідно відрізнялися лише після інгаляції сальбутамолу – ОФВ1 був нижчий на 7,9 % ($p < 0,05$). ФЖЄЛ вірогідно змінювалась лише в 2 групі – була нижче показника у ПЗО на 12,0 % ($p < 0,05$). Зміни у хворих 1 групи були невірогідні.

Водночас, у хворих 1 групи встановлено вірогідне зниження показника ЖЄЛ у 1,2 рази ($p < 0,05$), що свідчить про рестриктивні зміни в легенях у зв'язку з пневмонією (див. табл. 3.7).

Таким чином, ми дійшли висновку, що перебіг НПВБ супроводжується БОС, що зумовлений впливом вірусно-бактеріальної інфекції на бронхоальвеолярний апарат і сенсibiliзацією організму до патогенів та їх продуктів метаболізму. Зниження ступеня зворотності БОС може бути зумовлено також і коморбідним ХОЗЛ у даної групи пацієнтів ($p < 0,05$).

Водночас, у хворих на НПС встановлено вірогідні рестриктивні зміни у зв'язку з переважанням двобічного інфільтративного ураження легень внаслідок пневмонії.

Аналіз результатів посіву харкотиння у хворих на НПВБ, що виникли на тлі грипу, парагрипу, РСВ в епідсезоні 2023-2024 рр, вказує на невелике різноманіття виділених збудників бактеріальної флори, які супроводжували перебіг вірусних пневмоній в якості коінфекції або суперінфекції. Так, перелік збудників, які найчастіше висівалися з харкотиння або БАЛ у хворих 2 групи в діагностично значимих титрах, і мали етіологічне значення при грипозно – бактеріальній пневмонії наведені у табл 3.8. Найбільш частими збудниками цієї пневмонії є *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* (37,0 %), *S. pyogenes* (22,0 %), *S. aureus* (21,0 %), *H. influenzae* (35,0 %), *M. catarrhalis* (17,0 %), які істотно перевищували частоту їх виявлення при НПС ($p < 0,05$) (див. табл 3.8). Таким чином, НП на тлі грипу, парагрипу, РСВ завдяки доведеній значній коінфекції та суперінфекції мають змішану, вірусно-бактеріальну природу, і відрізняються за перебігом від НП коронавірусної етіології.

Таблиця 3.8

Частота виявлення бактеріальних та грибкових коінфекцій та суперінфекцій у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології, (n, %)

Клінічні симптоми	НПС, n=100	НПВБ, n=100	OR
<i>K. pneumoniae</i>	10	31	3,10* ДІ [1,44-6,66]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11	37	3,36* ДІ [1,62-6,96]

<i>S. aureus</i>	8	21	2,63* ДІ [1,11-6,21]
<i>H. influenzae</i>	7	35	5,0* ДІ [2,12-11,79]
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	9	1	9,0* ДІ [1,12-72,37]
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	1	4,0 ДІ [0,43-36,242]
<i>Escherichia coli</i>	4	13	3,25* ДІ [1,03-10,31]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1	3,0 ДІ [0,31-29,33]
<i>Chlamydia pneumonia</i>	2	8	4,0 ДІ [0,83-19,31]
<i>M. catarrhalis</i>	2	17	8,5*ДІ [1,91-37,76]
<i>Bordetella</i>	1	1	1,0 ДІ [0,06-16,21]
<i>S. pyogenes</i>	1	22	22,0* ДІ [2,91-166,4]
<i>Aspergillus</i>	8	1	8,0 ДІ [0,98-65,15]
<i>Candida</i>	2	4	2,0 ДІ [0,36-11,17]

Водночас, індекс ко- та суперінфекцій бактеріальними та грибовими збудниками при НПС середньої важкості був невисоким – у межах 17,0 % , у той час, як при НПВБ – індекс ко- та суперінфікування склав 52,0 %. Специфічними мікроорганізмами, які найчастіше були асоційовані з COVID-19 (див. табл. 3.8) були *Streptococcus pneumonia* (11,0%), *K.pneumonia* (10,0%), *S. aureus* (8,0 %); *Mycoplasma pneumoniae* (9,0 %), *H. influenzae* (7,0 %), інші бактерії висівалися у межах 1,0 % - 4,0 %. Найчастішими грибами, що спричиняли коінфекції при НПС, були представники роду *Aspergillus* (8,0 %), грибки роду *Candida* (2,0%). Для наочного представлення отриманих результатів нижче наведено гістограму, яка ілюструє порівняння частоти основних клінічних проявів і рентгенологічних змін у пацієнтів з НПС та НПВБ. Такий візуальний аналіз дозволяє краще усвідомити характер відмінностей між двома групами та підкреслити клінічну значущість виявлених тенденцій.

Частота виявлення бактеріальних та грибкових коінфекцій та суперінфекцій у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології

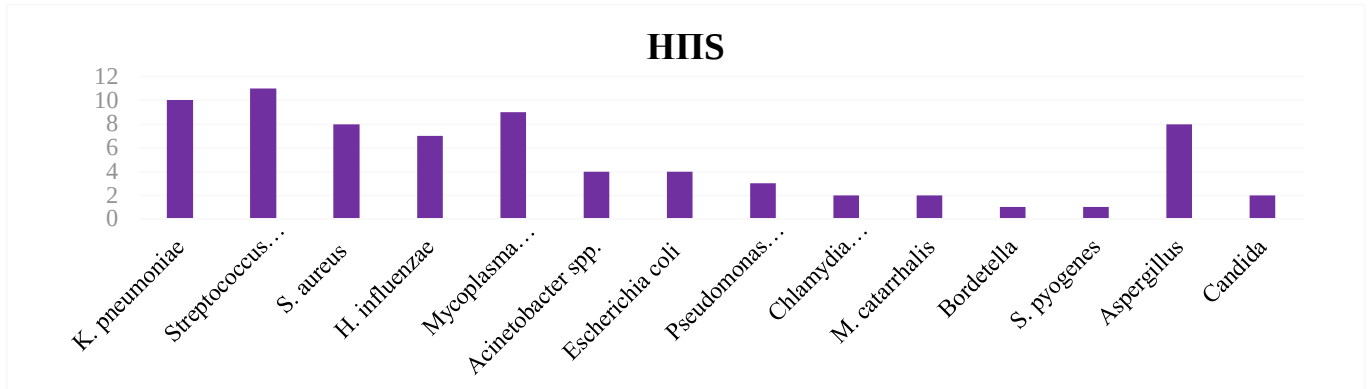


Рисунок 3.12 – Частота виявлення бактеріальних та грибкових коінфекцій та суперінфекцій у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, %

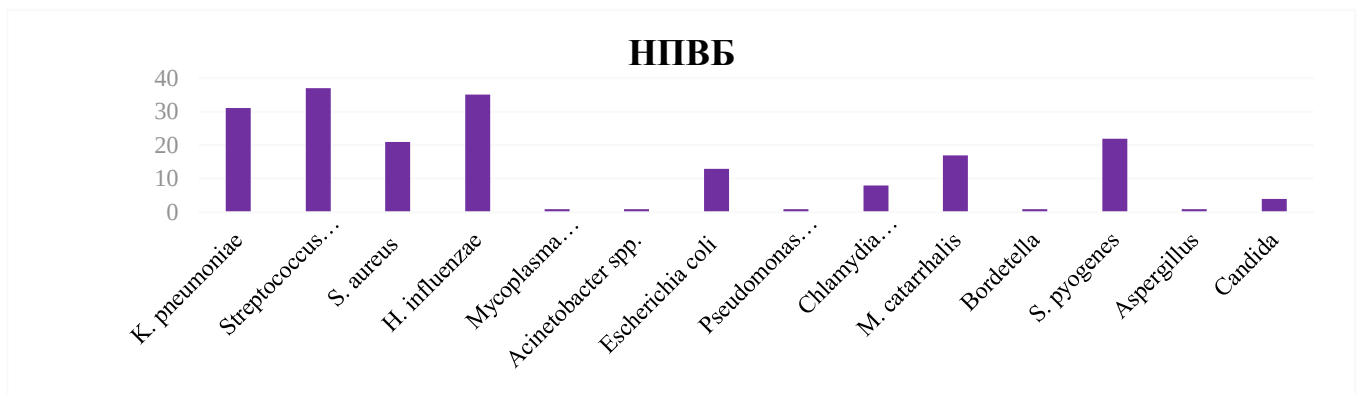


Рисунок 3.13 – Частота виявлення бактеріальних та грибкових коінфекцій та суперінфекцій у хворих на НП, асоційовану іншою вірусно-бактеріальної етіології, %

3.3 Структура коморбідних станів у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології

Аналіз коморбідних станів показав, що хворі на НП мали низку модифікуючих факторів та чинників ризику тяжкого перебігу НП у зв'язку з наявною коморбідною патологією. Так, у 2,0 рази більша кількість хворих (42,0 %) 1 групи мали надлишкову вагу проти 21,0 % у 2 групі (OR = 2,0 ДІ [1,11-3,62]) (p<0,05) (табл. 3.9). Водночас , у

4,3 рази більше (13,0%) хворих цієї ж групи мали ожиріння (проти 3,0 % у 2 групі) (OR = 4,33 ДІ [1,19-15,67]) ($p < 0,05$). Особи з надлишковою масою тіла та ожирінням мають знижений протиінфекційний імунітет, тому зазначена коморбідність є чинником ризику тяжкого перебігу НП. Слід також вказати на вищу частоту фонового ЦД типу 2 у хворих 1 групи в порівнянні з 2 групою (у 2,7 рази) (OR = 2,71 ДІ [1,09-6,74]) ($p < 0,05$). Значна кількість хворих 1 групи (49,0 %) мала гіпер- та дисліпідемію – модифікований чинник ризику розвитку атеросклерозу, яка в 2 групі спостерігалася із у 2,9 рази меншою частотою (12,0 %) (OR = 2,88 ДІ [1,56-5,34]) ($p < 0,05$) (див. табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Частота виявлених чинників ризику тяжкого перебігу НП та коморбідних станів у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології, (n, %)

Клінічні симптоми	НПС, n=100	НПВБ, n=100	OR
Куріння	13	31	2,38* ДІ [1,18-4,82]
ІМТ 25-29,9 кг/м ²	42	21	2,0* ДІ [1,11-3,62]
ІМТ >30 кг/м ²	13	3	4,33* ДІ [1,19-15,67]
АГ	49	12	4,08* ДІ [2,05-8,14]
ЦД2	19	7	2,71* ДІ [1,09-6,74]
Гіпер-, дисліпідемія	49	17	2,88* ДІ [1,56-5,34]
БА	9	18	2,0 ДІ [0,86-4,66]
ХОЗЛ	8	24	3,0* ДІ [1,29-6,99]
ІХС	31	8	3,88* ДІ [1,69-8,84]
Міокардит	34	5	6,80* ДІ [2,55-18,10]
Аритмія	7	5	1,4 ДІ [0,43-4,56]
СН	24	9	2,67* ДІ [1,18-6,02]
ХХН	28	6	4,67* ДІ [1,85-11,76]
Ревматичні хвороби	12	7	1,71 ДІ [0,65-4,53]

Онкологічні захворювання	5	7	1,4 ДІ [0,43-4,56]
Гепатит	41	6	6,80* ДІ [2,78-16,81]
МАСХП	63	27	2,33* ДІ [1,37-3,96]
Хронічний панкреатит	32	5	6,40* ДІ [2,39-17,09]
СПТК	52	11	4,73* ДІ [2,33-9,58]

У хворих 1 групи встановлено низку серцево-судинних захворювань, які могли сприяти ускладненому перебігу коронавірусної хвороби (див. табл. 3.9). Так, 49,0 % хворих мали фонову артеріальну гіпертензію, що у 4,1 рази перевищувало кількість пацієнтів з АГ в 2 групі (12,0 %) (OR = 4,08 ДІ [2,05-8,14]) ($p < 0,05$). 31,0 % хворих у 1 групі страждали на різні форми ІХС проти 8,0 % у 2 групі, що відрізняється у 3,9 рази (OR = 3,88 ДІ [1,69-8,84]) ($p < 0,05$). Майже однакова частота аритмій була встановлена в групах порівняння (7,0% та 5,0 % відповідно у 1 та 2 групах), які передбачали екстрасистолічну аритмію, постійну форму фібриляції передсердь. У хворих 1 групи у 6,8 рази частіше на тлі коронавірусної інфекції розвивався гострий міокардит (OR = 6,80 ДІ [2,55-18,10]) у порівнянні з хворими 2 групи ($p < 0,05$). Вірогідно частіше (у 2,7 рази) у хворих 1 групи реєстрували ознаки серцевої недостатності за лівошлуночковим типом у порівнянні з 2 групою хворих (OR = 2,67 ДІ [1,18-6,02]) ($p < 0,05$). Практично однакова частота іншої ревматологічної патології була встановлена в групах порівняння (12,0% та 7,0 % відповідно у 1 та 2 групах), яка передбачала ревматичну хворобу серця, остеоартрит великих суглобів, суглобову форму псоріазу.

Поряд із цим, у хворих 1 групи було встановлено у 4,7 рази вищу частоту (28,0 % проти 6,0 %) хронічної хвороби нирок I-II стадії, яка прогресувала під впливом коронавірусної інфекції (OR = 4,67 ДІ [1,85-11,76]) ($p < 0,05$) і обтяжувала перебіг НП. Водночас, було зареєстровано вищу частоту гострого реактивного гепатиту у 1 групі хворих (41,0 % проти 6,0 %) (OR = 6,80* ДІ [2,78-16,81]) ($p < 0,05$), а також вищу частоту (32,0 % проти 5,0 % (у 6,4 рази)) реєстрації хронічного панкреатиту в фазі

загострення (OR = 6,40 ДІ [2,39-17,09]) ($p < 0,05$) та метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки OR = 2,33 ДІ [1,37-3,96]) ($p < 0,05$) (див. табл. 3.9). Під час коронавірусної хвороби було зареєстровано клінічні прояви синдрому подразненої товстої кишки у 52,0 % пацієнтів 1 групи проти 11,0 % випадків у 2 групі (OR = 4,73 ДІ [2,33-9,57]) ($p < 0,05$) (див. табл. 3.9). Слід підкреслити, що прояви СПТК з діарейним синдромом у половини хворих залишалися під час виписки зі стаціонару.

Водночас, у хворих 2 групи було встановлено вищу частоту фоновієї пульмонологічної патології у порівнянні з 1 групою хворих (див. табл. 3.9). Так, частота БА в 2 групі перевищила частоту у 1 групі у 2,0 рази (OR = 2,0 ДІ [0,86-4,66]) ($p > 0,05$). Частота ХОЗЛ у 2 групі вірогідно перевищила частоту ХОЗЛ у 1 групі в 3,0 рази (OR = 3,0 ДІ [1,29-6,99]) ($p < 0,05$), що свідчить про здатність збудників НПВБ викликати сенсibiliзацію і сприяти запальному набряку стінки бронха із розвитком БОС de novo або викликати загострення ХОЗЛ та БА. Цьому також сприяла наявність шкідливої звички паління тютюну у 13,0 % у 1 групі і у 31,0 % хворих 2 групи, що було частіше у 2,4 рази (OR = 2,38 ДІ [1,18-4,82]) ($p < 0,05$) і сприяло розвитку бронхо-пульмональних ускладнень у 2 групі хворих.

Таким чином, фонові загальносоматична патологія, яка сприяла ускладненому перебігу коронавірусної хвороби у хворих 1 групи передбачала вищу частоту надлишкової маси тіла та коморбідного ожиріння, частоту гіпер- та дисліпідемій, вищої захворюваності на ЦД2, АГ, ІХС, гострий міокардит, СН, ХХН, МА СПХ, гострий реактивний гепатит, панкреатит та СПТК. У хворих 2 групи зареєстрована вища частота куріння, захворювання на БА та ХОЗЛ.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Істотне зростання захворюваності на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, в останнє десятиліття сприяло підвищенню уваги науковців до вивчення цієї тематики і визначенню клінічних особливостей її перебігу.

Актуальність теми полягає в значній поширеності коронавірусної хвороби (COVID-19), у світі та в Україні починаючи з 2020 року, високій смертності від ускладненого перебігу захворювання. Основним клінічним проявом COVID-19 щодо ураження нижніх дихальних шляхів є вірусна пневмонія, або рання пневмонія вірусно-бактеріальної етіології. Наразі спостерігається зниження показників захворюваності на негоспітальну пневмонію (НП) в популяції, її асоціація з інфікуванням SARS CoV2, що виникає на тлі (вірусна) або відразу після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID 19) (первинна вірусно-бактеріальна, вторинна бактеріальна) [1,3,4], значною частотою тяжкого перебігу НП на тлі коморбідних станів: ожиріння, цукрового діабету, серцевої недостатності, ХХН та захворювань печінки [12,30,106].

Епідемія коронавірусної хвороби-2019, спричинена SARS-CoV-2, розпочалася у грудні 2019 року у м. Ухань, Хубей, КНР, та визнана ВООЗ пандемією 11 березня 2020 року. 30 грудня 2019 року повідомлення про виникнення «пневмонії невідомого походження» опубліковано Медичною адміністрацією Китаю та медичною адміністрацією муніципального комітету охорони здоров'я Уханя. 9 січня 2020 року ВООЗ підтвердила, що новий коронавірус було виділено від однієї людини, яку госпіталізували [66,75]. Того ж дня Європейський центр профілактики та контролю захворювань опублікував свою першу оцінку ризику [4,19,22].

За час пандемії у світі захворіло 704,75 млн осіб [18, 104]. Понад 7,0 млн померли. За даними МОЗ та РНБО станом на 13 квітня 2024 року в Україні підтверджено 5557995 випадків інфікування SARS-CoV-2 (13,5 %), з них 112 418 осіб померли (2,0 %), 5 445577 одужали (98,0 %) [4]. На піку епідемії загальний рівень смертності від COVID-19 становив близько 2%, а 5–20% хворих на COVID-19 потребували госпіталізації, серед яких до 10–30% осіб потребували інтенсивної терапії, створюючи значне навантаження на системи охорони здоров'я [4,18,104]. У

35-40% осіб, хворих на COVID-19, розвивається НП легкого ступеня, а в 15-28% випадків НП середнього ступеня тяжкості, у 10-15% можливий розвиток тяжкої НП, яка вимагає інтенсивної терапії із залученням кисневої підтримки, а у 5% осіб спостерігається вкрай тяжкий перебіг НП з такими ускладненнями, як дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (некардіогенний набряк легень), сепсис та септичний шок, тромбоемболія та/або поліорганна недостатність, включаючи ураження нирок, печінки і міокарду [6,23].

У травні 2023 року ВООЗ повідомила, що COVID-19 вже не є глобальною надзвичайною ситуацією в галузі громадського здоров'я міжнародного значення, але визнала, що епідемія ще не закінчилася [4,104]. Тому рання діагностика НП, асоційованих з COVID-19, вивчення особливостей її клінічного перебігу з передбаченням тяжкого, ускладненого перебігу НП, та попередження цих ускладнень є важливим завданням в галузі охорони здоров'я, і зумовлюють доцільність проведення наукових досліджень в даному напрямку. Водночас, при огляді даних літератури – проведених досліджень та публікацій щодо особливостей клінічного перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з COVID-19, у порівнянні з негоспітальними пневмоніями іншої вірусно-бактеріальної етіології досить обмежена кількість.

Метою роботи було встановити встановити гендерні та вікові особливості захворюваності, клінічні особливості перебігу вірусної негоспітальної пневмонії, зумовленої інфекцією SARS CoV-2 (НПС), при порівнянні її з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НВБП) іншої етіології у жителів Чернівецької області.

Завдання дослідження:

1) встановити гендерні та вікові особливості захворюваності на негоспітальну пневмонію, зумовлену інфекцією SARS CoV-2, середньої тяжкості при порівнянні її з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НВБП) іншої етіології у госпіталізованих в інфекційне та пульмонологічне відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»;

- 2) вивчити інтенсивність та частоту клінічних симптомів НП, зумовлену інфекцією SARS CoV-2, середньої тяжкості при порівнянні її з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НВБП) іншої етіології;
- 3) оцінити особливості змін функції зовнішнього дихання (на підставі показників комп'ютерної спірографії), дослідити особливості рентгенологічних змін ОГК, показників пульсоксиметрії у хворих на НП, зумовлену інфекцією SARS CoV-2, середньої тяжкості при порівнянні її з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НВБП) іншої етіології;
- 4) вивчити зміни біохімічних параметрів інтенсивності запалення (ЗАК, СРП, фібриноген, феритин), ураження печінки та нирок, лабораторних показників (аналіз харкотиння, посів харкотиння на наявність бактеріальної флори та її чутливість до антибіотиків) у хворих на НП, зумовлену інфекцією SARS CoV-2, середньої тяжкості при порівнянні її з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НВБП) іншої етіології;
- 5) проаналізувати та вивчити структуру коморбідної патології у хворих на НП зумовлену інфекцією SARS CoV-2, середньої тяжкості при порівнянні її з перебігом негоспітальних вірусно-бактеріальних пневмоній (НВБП) іншої етіології.

Усі випадки НП середньої тяжкості були госпіталізовані за скеруванням сімейних лікарів у стаціонар у зв'язку з належністю до 3 групи НП.

Аналіз захворюваності на НП показав, що частіше з приводу НПС лікувались жінки (62,0 %) проти 38,0 % чоловіків ($p < 0,05$). Водночас, у хворих на НВБП – співвідношення жінки/чоловіки було наступним 53,0 % проти 47,0 % ($p > 0,05$).

Згідно з віковим розподілом, на НПС частіше хворіли особи від 51 до 75 років (49,0 %) ($OR = 1,96$ ДІ [1,12-3,42]) ($p < 0,05$), а на НПВБ частіше хворіли молоді особи <50 років (51,0 %) ($OR = 1,89$ ДІ [1,09-3,25]) ($p < 0,05$). Вікова категорія осіб >75 років хворіла на НПС та НПВБ однаково ($OR = 1,0$ ДІ [0,53-1,88]) ($p > 0,05$). Ці дані співзвучні даним низки дослідників, які вказують на аналогічну тенденцію [4,18]

Аналізуючи частоту проявів симптомів НП встановлено статистично значущу різницю за наступними показниками: інтенсивний біль в грудній клітці при диханні та кашлі у 2,0 рази частіше турбував хворих на НПС у порівнянні з НПВБ ($OR = 2,0$

ДІ [1,26-3,18]) ($p < 0,05$); лихоманка була частіше у 1,7 рази ($OR = 1,72$ ДІ [1,12-2,63]) ($p < 0,05$). Аносмія турбувала хворих на НПС у порівнянні з НПВБ у 5,6 рази частіше ($OR = 5,64$ ДІ [2,80-11,33]) ($p < 0,05$). Кашель у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ турбував з однаковою частотою ($OR = 1,11$ ДІ [0,73-1,66]) ($p > 0,05$).

Частота задишки, що наростала за інтенсивністю, спостерігалася в 1,7 рази частіше у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ ($OR = 1,76$ ДІ [1,12-2,78]) ($p < 0,05$); міалгії виникали у 4,9 рази частіше ($OR = 4,93$ ДІ [2,65-9,17]) ($p < 0,05$). Виражену загальну кволість з наступною тривалою астеною реєстрували у 3,6 рази частіше у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ ($OR = 3,63$ ДІ [2,18-6,03]) ($p < 0,05$). Інтенсивний головний біль в дебюті захворювання реєстрували у 2,2 рази частіше у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ ($OR = 2,19$ ДІ [1,28-3,72]) ($p < 0,05$); короткі епізоди втрати свідомості спостерігали у 9,3 рази частіше при НПС ($OR = 9,33$ ДІ [2,75-31,69]) ($p < 0,05$); інтенсивний біль у горлі із одиофагією реєстрували у 26,0 разів частіше при НПС ($OR = 26,0$ ДІ [3,46-195,30]) ($p < 0,05$); нудота виникала у 2,2 рази частіше при НПС ($OR = 2,19$ ДІ [1,28-3,72]) ($p < 0,05$); діарея виникала частіше у 8,6 рази у хворих на НПС у порівнянні з НПВБ ($OR = 8,6$ ДІ [3,27-22,61]) ($p < 0,05$).

При аналізі об'єктивного статусу та лабораторних показників пацієнта встановлено статистично значущу різницю за наступними показниками: більша кількість хворих на НПС у порівнянні з НПВБ мали підвищення температури тіла вище $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($OR = 2,38$ ДІ [1,44-3,91]) ($p < 0,05$); частоти серцевих скорочень вище 90 за 1 хв. ($OR = 2,6$ ДІ [1,57-4,30]) ($p < 0,05$); частоти дихання більше 25 за 1 хв ($OR = 2,86$ ДІ [1,64-5,01]) ($p < 0,05$).

У хворих на НПС у порівнянні з НПВБ було зареєстровано вищу частоту зниженого показника сатурації кисню в межах 90-92 % у 1,7 рази ($OR = 1,73$ ДІ [1,11-2,71]) ($p < 0,05$).

Зазначені клінічні особливості можна пояснити особливостями поширення SARS CoV-2 по дихальних шляхах із захопленням як верхніх, так і нижніх відділів респіраторного тракту, які передбачають цитопатогенетичну дію SARS CoV-2 як на епітелій рото- та носоглотки, епітелій трахеї та бронхів, але найголовніший вплив

SARS CoV-2 був прослідкований на альвеолярний епітелій 2 типу із гальмуванням секреції легеневого сурфактанту [6,8].

Аналіз частоти виявлення показників клінічного аналізу крові у хворих на НП, асоційовану з коронавірусною хворобою, та негоспітальну пневмонію іншої вірусно-бактеріальної етіології вказує на істотну пошкоджувальну дію SARS-CoV-2 на лейкоцити, лімфоцити, тромбоцити [39]. Так, у 65,0 % хворих на НПС була виявлена лейкоцитопенія нижче 4,0 Г/л проти 32,0 % у хворих на НПВБ (OR = 2,03 ДІ [1,23-3,37]) ($p < 0,05$). Водночас, у 87,0 % хворих на НПС встановлено лімфоцитопенію різного ступеня важкості проти 27,0 % у групі НПВБ (OR = 3,22 ДІ [1,93-5,38]) ($p < 0,05$).

При НПС була виявлена також тромбоцитопенія у 69,0 % хворих проти 31,0 % у хворих на НПВБ (OR = 2,23 ДІ [1,34-3,69]) ($p < 0,05$).

Аналіз біохімічних показників, які вказують на інтенсивність запалення вказує на вищу частоту гіперфібриногенемії (OR = 2,66 ДІ [1,62-4,34]) при НПС ($p < 0,05$), гіперферитинемії (OR = 3,72 ДІ [2,06-6,71]) ($p < 0,05$).

У хворих на НПС встановлено вищу частоту підвищеного вмісту в крові с-реактивного протеїну вище 20 мг/л у 2,6 рази (OR = 2,57 ДІ [2,76-52,13]) ($p < 0,05$), а також вищу частоту підвищення ШОЕ вище 15 мм/год у 1,9 рази (OR = 1,93 ДІ [1,13-3,29]) ($p < 0,05$). Вище наведені дані вказують на те, що коронавірусна хвороба викликає системну запальну відповідь значної інтенсивності, що істотно перевищує запалення при НПВБ, що співпадає з даними низки проведених досліджень [54,115].

Аналіз показників пігментного обміну встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубіну у хворих 1 групи – у 1,9 рази, 2-ї групи - у 1,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО, що вказує на гепатотропні властивості SARS-CoV-2 із здатністю уражати гепатоцити [1,6]. Аналіз співвідношення фракцій загального білірубіну вказує на збільшення вмісту кон'югованої фракції у хворих 1 групи – у 1,7 рази ($p < 0,05$), а некон'югованої - у 2,0 рази ($p < 0,05$). Таким чином, порушення обміну білірубіну у хворих на НПС вказує на патогенетичну гепатотропність вірусу, що зумовлює тяжкість стану хворого [81].

Активність АлАТ у хворих 1 групи перевищувала показник у ПЗО у 3,5 рази ($p<0,05$), а активність АсАТ – у 2,9 рази ($p<0,05$), що вказує на присутність синдрому цитолізу гепатоцитів у групі хворих на НПС і свідчить про реактивний гепатит помірної активності. У хворих 1 групи виявлено зниження коефіцієнта де Рітіса (АсАТ/АлАТ) у 1,2 рази ($p<0,05$), що вказує на присутність гепатиту вірусного походження.

У хворих 2 групи активність цитолітичного синдрому була вірогідно нижчою у порівнянні з хворими 1 групи. Так, активність АлАТ у хворих 2 групи перевищила показник у ПЗО у 1,8 рази ($p<0,05$), а активність АсАТ – у 1,4 рази ($p<0,05$), і вірогідно відрізнялися від показників у 1 групі ($p<0,05$). За цих умов коефіцієнт де Рітіса (АсАТ/АлАТ) був нижчим від показника ПЗО у 1,3 рази ($p<0,05$) і вказував на розвиток запального захворювання печінки ймовірно вірусного походження.

На присутність синдрому мезенхімального запалення вказувало збільшення показника тимолової проби в обох групах порівняння, яка у хворих 1 групи перевищила показник у ПЗО у 1,9 рази, а в 2 групі – у 1,3 рази ($p<0,05$). Вміст в крові фібриногену у 1 групі був вірогідно вищий від показника у ПЗО відповідно в 2,3 рази ($p<0,05$), а феритину – у 8,9 рази проти збільшення у 4,1 рази в хворих 2 групи, а вміст СРП перевищував показник у ПЗО – у 24,9 рази проти 5,7 рази у хворих 2 групи.

У хворих на НПС було встановлено синдром холестазу. Підвищення активності ЛФ у 1,3 рази ($p<0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, а також паралельне зростання активності γ -ГТ - відповідно у 1,3 рази ($p<0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО свідчить про наявність холестатичного синдрому ($p<0,05$).

Таким чином, коронавірусна інфекція, ускладнена НП, супроводжувалась істотним ушкодження паренхіми печінки із розвитком цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів помірного ступеня активності, що співпадає з роботами низки дослідників [20,81].

Водночас, було встановлено підвищення вмісту в крові креатиніну в 1 групі – у 2,0 рази ($p<0,05$) проти 1,2 рази у хворих 2 групи ($p<0,05$), що свідчить про нефротропну активність SARS-CoV-2. Також встановлено зростання вмісту в крові

сечовини в обох групах хворих: в 1 групі – у 2,4 рази ($p < 0,05$) проти 1,5 рази у 2 групі ($p < 0,05$). Отже, коронавірусна інфекція, ускладнена НП, супроводжувалась істотним ушкодження паренхіми нирок із розвитком в окремих випадках гострого пошкодження нирок, а в інших – прогресуванням наявної коморбідної ХХН на тлі COVID-19. Ряд авторів підтверджує нефротропний вплив SARS-CoV-2 [20, 58].

У результаті проведеного аналізу R-нологічних досліджень ОГК хворих на НПС частіше відмічалась двобічна локалізація НП 66,0 % проти 34,5 при НПВБ, що було у 1,9 рази частіше при НПС ($OR = 1,94$ ДІ [1,18-3,19]) ($p < 0,05$), а також запальна реакція плеври у 6,3 рази частіше спостерігалася при НПС – відповідно у 57,0 % та 9,0 % ($OR = 6,33$ ДІ [2,98-13,48]) ($p < 0,05$). Типовими КТ ознаками коронавірусної НП були множинні часточкові затемнення за типом «матового скла» і субсегментарні зони консолідації легень, що передбачає гомогенне підвищення інтенсивності легеневої паренхіми з затемненням підлеглих судин; матове помутніння – підвищене згасання без затемнення легневих судин свідчить про набряк і потовщення міжчасткової перегородки; матове помутніння плюс ретикулярний малюнок – ретикулярна тінь на тлі матового помутніння та потовщення легень, вказує на потовщення міжчасткової перегородки в результаті матового помутніння, яка з часом перетворилася на субплевральну лінію; ознака мікросудинної дилатації (розширені дрібні судини в ураженні), яка характеризується посиленням кровопостачанням запалених ділянки; фіброзні смуги (нерегулярна смужка тіні), що свідчить про місцеву запальну абсорбцію та залишковий фіброз; субплевральна лінія (дугоподібна лінійна тінь 2-5 см в довжині, яка виглядає паралельно грудній стінці) або субплевральна прозора лінія (тонка, прозора лінія, що лежить між вогнищами ураження та вісцеральним шаром плеври). Було класифіковано ураження легень, що в більшості охоплювало периферійну зону (одна третя легені), центральну зону (дві треті легені) та змішана- периферійна і центральна. Зміни бронхів були двох видів: повітряна бронхограма (заповнене повітрям зображення бронха при ураженні легень) і деформація бронха, що вказує на місцеве запалення та втягнення бронха всередину. Зміни плеври класифікували за категоріями: ознаки ретракції плеври (ураження, розташовані поблизу вісцеральної

плеври, що спричиняють її втягнення) або плевральний випіт. Частота зазначених змін плеври була вищою в 1 групі, а зміни бронхів – у 2 групі порівняння.

Таким чином, при НПС частіше виникали двобічні полісегментарні ураження легень, ніж одnobічні, що супроводжувались реактивним запаленням плеври. У більшості хворих 1 групи було виявлено ураження нижніх та середніх сегментів легень. Найпоширенішими легeneвими змінами були фіброзні зміни, матове скло з ретикулярним малюнком, консолідація. У бронхіальних змінах була поширена повітряна бронхограма, а деформація бронхів зустрічалась рідше. Плевральні зміни найбільше включали ознаку плевральної ретракції та потовщення плеври. Отримані дані співпадають з дослідженнями низка авторів щодо особливостей рентгенологічних та томографічних змін легеневої тканини при коронавірусній пневмонії [11,28,67, 92,108].

Аналіз результатів дослідження ФЗД у хворих на НПВБ середньої тяжкості у порівнянні з хворими на НПС показали інтенсивніші, статистично значущі зниження швидкісних показників ФЗД. У хворих 2 групи ОФВ1 до інгаляції сальбутамолу був вірогідно нижчим на 18,1 % від показника у ПЗО ($p<0,05$). Однак, середні показники ОФВ1 після інгаляції β -адреноміметика були нижчі від показника у ПЗО на 19,3 % ($p<0,05$). Приріст показника ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу у хворих на 2 групи склав 5,6 %, що вказує на незворотній бронхообструктивний синдром. У хворих 1 групи швидкісні показники від ПЗО вірогідно відрізнялися лише після інгаляції сальбутамолу – ОФВ1 був нижчий на 7,9 % ($p<0,05$). ФЖЄЛ вірогідно змінювалась лише в 2 групі – була нижче показника у ПЗО на 12,0 % ($p<0,05$). Зміни у хворих 1 групи були невірогідні. Водночас, у хворих 1 групи встановлено вірогідне зниження показника ЖЄЛ у 1,2 рази ($p<0,05$), що свідчить про рестриктивні зміни в легенях у зв'язку з пневмонією. Таким чином, ми дійшли висновку, що перебіг НПВБ супроводжується БОС, що зумовлений впливом вірусно-бактеріальної інфекції на бронхоальвеолярний апарат і сенсibiliзацією організму до патогенів та їх продуктів метаболізму. Зниження ступеня зворотності БОС може бути зумовлено також і коморбідним ХОЗЛ у даної групи пацієнтів ($p<0,05$). Водночас, у хворих на НПС

встановлено вірогідні рестриктивні зміни у зв'язку з переважанням двобічного інфільтративного ураження легень внаслідок пневмонії.

Аналіз результатів посіву харкотиння у хворих на НПВБ, що виникли на тлі грипу, парагрипу, РСВ в епідсезоні 2023-2024 рр, вказує на наступне різноманіття виділених збудників бактеріальної флори, які супроводжували перебіг вірусних пневмоній в якості коінфекції або суперінфекції. Так, найбільш частими збудниками цієї пневмонії є *K. pneumoniae* (31,0 %), *S. pneumoniae* (37,0 %), *S. pyogenes* (22,0 %), *S. aureus* (21,0 %), *H. influenzae* (35,0 %), *M. catarrhalis* (17,0 %), які істотно перевищували частоту їх виявлення при НПС ($p < 0,05$). Таким чином, НП на тлі грипу, парагрипу, РСВ завдяки доведеній значній коінфекції та суперінфекції мають змішану, вірусно-бактеріальну природу, і відрізняються за перебігом від НП коронавірусної етіології.

Обчислений індекс ко- та суперінфекцій бактеріальними та грибковими збудниками при НПС середньої важкості був невисоким – у межах 17,0 % , у той час, як при НПВБ – індекс ко- та суперінфікування склав 52,0 %. Специфічними мікроорганізмами, які найчастіше були асоційовані з COVID-19 були *Streptococcus pneumoniae* (11,0%), *K.pneumoniae* (10,0%), *S. aureus* (8,0 %); *Mycoplasma pneumoniae* (9,0 %), *H. influenzae* (7,0 %), інші бактерії висівалися у межах 1,0 % - 4,0 %. Найчастішими грибками, що спричиняли коінфекції при НПС, були представники роду *Aspergillus* (8,0 %), грибки роду *Candida* (2,0%). Одержані в ході дослідження дані співзвучні з даними низки дослідників [10,57,87,88,109].

Аналіз коморбідних станів показав, що хворі на НП мали низку модифікуючих факторів та чинників ризику тяжкого перебігу НП у зв'язку з наявною коморбідною патологією. Так, у 2,0 рази більша кількість хворих (42,0 %) 1 групи мали надлишкову вагу проти 21,0 % у 2 групі (OR = 2,0 ДІ [1,11-3,62]) ($p < 0,05$). Водночас , у 4,3 рази більше (13,0%) хворих цієї ж групи мали ожиріння (проти 3,0 % у 2 групі) (OR = 4,33 ДІ [1,19-15,67]) ($p < 0,05$). Особи з надлишковою масою тіла та ожирінням мають знижений протинфекційний імунітет, тому зазначена коморбідність є чинником ризику тяжкого перебігу НП [81]. Слід також вказати на вищу частоту фонового ЦД типу 2 у хворих 1 групи в порівнянні з 2 групою (у 2,7 рази) (OR = 2,71 ДІ [1,09-

6,74]) ($p < 0,05$). Значна кількість хворих 1 групи (49,0 %) мала гіпер- та дисліпідемію – модифікований чинник ризику розвитку атеросклерозу, яка в 2 групі спостерігалася із у 2,9 рази меншою частотою (12,0 %) ($OR = 2,88$ ДІ [1,56-5,34]) ($p < 0,05$).

У хворих 1 групи встановлено низку серцево-судинних захворювань, які могли сприяти ускладненому перебігу коронавірусної хвороби. Так, 49,0 % хворих мали фонову артеріальну гіпертензію, що у 4,1 рази перевищувало кількість пацієнтів з АГ в 2 групі (12,0 %) ($OR = 4,08$ ДІ [2,05-8,14]) ($p < 0,05$). 31,0 % хворих у 1 групі страждали на різні форми ІХС проти 8,0 % у 2 групі, що відрізняється у 3,9 рази ($OR = 3,88$ ДІ [1,69-8,84]) ($p < 0,05$). Майже однакова частота аритмій була встановлена в групах порівняння (7,0% та 5,0 % відповідно у 1 та 2 групах), які передбачали екстрасистолічну аритмію, постійну форму фібриляції передсердь. У хворих 1 групи у 6,8 рази частіше на тлі коронавірусної інфекції розвивався гострий міокардит ($OR = 6,80$ ДІ [2,55-18,10]) у порівнянні з хворими 2 групи ($p < 0,05$). Вірогідно частіше (у 2,7 рази) у хворих 1 групи реєстрували ознаки серцевої недостатності за лівошлуночковим типом у порівнянні з 2 групою хворих ($OR = 2,67$ ДІ [1,18-6,02]) ($p < 0,05$). Практично однакова частота іншої ревматологічної патології була встановлена в групах порівняння (12,0% та 7,0 % відповідно у 1 та 2 групах), яка передбачала ревматичну хворобу серця, остеоартрит великих суглобів, суглобову форму псоріазу.

Поряд із цим, у хворих 1 групи було встановлено у 4,7 рази вищу частоту (28,0 % проти 6,0 %) хронічної хвороби нирок I-II стадії, яка прогресувала під впливом коронавірусної інфекції ($OR = 4,67$ ДІ [1,85-11,76]) ($p < 0,05$) і обтяжувала перебіг НП. Водночас, було зареєстровано вищу частоту гострого реактивного гепатиту у 1 групі хворих (41,0 % проти 6,0 %) ($OR = 6,80$ ДІ [2,78-16,81]) ($p < 0,05$), а також вищу частоту (32,0 % проти 5,0 % (у 6,4 рази)) реєстрації хронічного панкреатиту в фазі загострення ($OR = 6,40$ ДІ [2,39-17,09]) ($p < 0,05$) та метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки $OR = 2,33$ ДІ [1,37-3,96]) ($p < 0,05$). Під час коронавірусної хвороби було зареєстровано клінічні прояви синдрому подразненої товстої кишки у 52,0 % пацієнтів 1 групи проти 11,0 % випадків у 2 групі ($OR = 4,73$

ДІ [2,33-9,57]) ($p < 0,05$). Слід підкреслити, що прояви СПТК з діарейним синдромом у половини хворих залишалися під час виписки зі стаціонару. Отримані дані частково співпадають з результатами наукових досліджень щодо коморбідних станів у хворих на коронавірусну хворобу [20,81,90,93], частково отримані нами дані є новітніми.

Водночас, у хворих 2 групи було встановлено вищу частоту фоновієї пульмонологічної патології у порівнянні з 1 групою хворих. Так, частота БА в 2 групі перевищила частоту у 1 групі у 2,0 рази ($OR = 2,0$ ДІ [0,86-4,66]) ($p > 0,05$). Частота ХОЗЛ у 2 групі вірогідно перевищила частоту ХОЗЛ у 1 групі в 3,0 рази ($OR = 3,0$ ДІ [1,29-6,99]) ($p < 0,05$), що свідчить про здатність збудників НПВБ викликати сенсibiliзацію і сприяти запальному набряку стінки бронха із розвитком БОС *de novo* або викликати загострення ХОЗЛ та БА. Цьому також сприяла наявність шкідливої звички паління тютюну у 13,0 % у 1 групі і у 31,0 % хворих 2 групи, що було частіше у 2,4 рази ($OR = 2,38$ ДІ [1,18-4,82]) ($p < 0,05$) і сприяло розвитку бронхо-пульмональних ускладнень у 2 групі хворих.

Таким чином, фоновіа загальносоматична патологія, яка сприяла ускладненому перебігу коронавірусної хвороби у хворих 1 групи передбачала вищу частоту надлишкової маси тіла та коморбідного ожиріння, частоту гіпер- та дисліпідемій, вищої захворюваності на ЦД2, АГ, ІХС, гострий міокардит, СН, ХХН, МА СПХ, гострий реактивний гепатит, панкреатит та СПТК. У хворих 2 групи зареєстрована вища частота куріння, захворювання на БА та ХОЗЛ.

Перспективою подальших наукових досліджень у зазначеному напрямку є дослідження ефективності терапевтичних підходів до ведення пацієнтів, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, у хворих із коморбідними станами зі сторони серцево-судинної системи, бронхо-легеневого апарату, шлунково-кишкового тракту, гепато-біліарної патології та нирок.

ВИСНОВКИ

1. Гендерний розподіл осіб, що лікувалися з приводу негоспітальної пневмонії середньої тяжкості, асоційованої з COVID-19, показав істотне переважання жінок (62,0 %) над чоловіками (38,0 %) ($p < 0,05$). У хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології співвідношення жінки/чоловіки склало 53,0 % проти 47,0 % ($p > 0,05$). Згідно з віковим розподілом, на негоспітальну пневмонію середньої тяжкості, асоційовану з COVID-19, частіше хворіли особи від 51 до 75 років (49,0 %) ($p < 0,05$), а на НПВБ частіше хворіли молоді особи < 50 років (51,0 %) ($p < 0,05$). Вікова категорія осіб > 75 років хворіла на НПС та НПВБ однаково ($p > 0,05$).
2. Клінічними особливостями перебігу коронавірусної пневмонії на противагу вірусно-бактеріальної НП були вища частота скарг на інтенсивний біль в грудній клітці при диханні та кашлі (у 2,0 рази), лихоманку (у 1,7 рази), аносмію (у 5,6 рази) , інтенсивний біль у горлі із одиофагією (у 26,0 разів), інспіраторну задишку, що наростала за інтенсивністю (в 1,7 рази), міалгії (у 4,9 рази), астенію (у 3,6 рази), інтенсивний головний біль в дебюті захворювання (у 2,2 рази), короткі епізоди втрати свідомості (у 9,3 рази), нудоту (у 2,2 рази), діарею (у 8,6 рази) ($p < 0,05$). У хворих на НПС встановлено вірогідно вищу частоту підвищення температури тіла вище 38,5 C (у 2,4 рази), частоти серцевих скорочень вище 90 за 1 хв. (у 2,6 рази), частоти дихання більше 25 за 1 хв (у 2,9 рази) ($p < 0,05$), вищу частоту показника сатурації кисню в межах 90-92 % (у 1,7 рази) ($p < 0,05$).
3. У 65,0 % хворих на НПС була виявлена лейкоцитопенія (проти 32,0 % у хворих на НПВБ), у 87,0 % випадків встановлено лімфоцитопенію (проти 27,0 %), у 69,0 % хворих – тромбоцитопенію (проти 31,0 % при НПВБ), а також вищу частоту підвищення ШОЕ (у 1,9 рази) ($p < 0,05$). Для перебігу НПС була характерна вища інтенсивність запалення за вищою частотою

- гіперфібриногенемії (у 2,7 рази) ($p<0,05$), гіперферитинемії (у 3,7 рази), підвищенням вмісту в крові с-реактивного протеїну вище 20 мг/л (у 2,6 рази) ($p<0,05$), що істотно перевищує системне запалення при НПВБ.
4. Коронавірусна хвороба, ускладнена НП середньої важкості, супроводжувалась ушкодженням паренхіми печінки із розвитком гострого реактивного гепатиту з маніфестацією цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів м'якого/помірного ступеня активності, а також зростання вмісту в крові креатиніну та сечовини ($p<0,05$) із розвитком в окремих випадках гострого пошкодження нирок, а в інших – прогресуванням наявної коморбідної ХХН на тлі COVID-19.
 5. У хворих на НПС рентгенологічно частіше відмічалась двобічна локалізація НП (66,0 % проти 34,5 при НПВБ), що було у 1,9 рази частіше при НПС, із переважним ураженням нижніх та середніх сегментів легень, формування ефекту «матового скла» з посиленням ретикулярним малюнком, консолідації, дифузних фіброзних змін легень ($p<0,05$), а також запальної реакції плеври (у 6,3 рази) – відповідно у 57,0 % проти 9,0 % ($p<0,05$). Перебіг НПВБ частіше супроводжувався бронхообструктивним синдромом ($p<0,05$), а у хворих на НПС встановлено вірогідні рестриктивні зміни ФЗД у зв'язку з переважанням двобічного інфільтративного ураження легень та пневмосклерозу.
 6. Індекс коінфекції та суперінфекцій бактеріальними та грибовими збудниками при НПС середньої важкості був у межах 17,0 %, а при НПВБ – 52,0 %. Найбільш частими збудниками НПВБ етіології були *K. pneumoniae* (31,0 %), *S. pneumoniae* (37,0 %), *S. pyogenes* (22,0 %), *S. aureus* (21,0 %), *H. influenzae* (35,0 %), *M. catarrhalis* (17,0 %), які істотно перевищували частоту їх виявлення при НПС ($p<0,05$). Патогенними мікроорганізмами, які найчастіше були асоційовані з COVID-19 були *Streptococcus pneumoniae* (11,0%), *K. pneumoniae* (10,0%), *S. aureus* (8,0 %); *Mycoplasma pneumoniae* (9,0 %), *H. influenzae* (7,0 %), інші бактерії висівалися у межах 1,0 – 4,0 %. Найчастішими грибами, що спричиняли коінфекції при НПС, були представники роду *Aspergillus* (8,0 %), грибки роду *Candida* (2,0%).

7. У хворих на коронавірусну пневмонію у порівнянні з НПВБ переважали чинники ризику розвитку тяжкого перебігу НП, які передбачали вищу частоту надлишкової маси тіла та коморбідного ожиріння, частоту гіпер- та дисліпідемій, та вищу частоту коморбідної загальносоматичної патології: ЦД2, АГ, ІХС, гострого міокардиту, СН, ХХН, МА СПХ, гострого реактивного гепатиту, панкреатиту та СПТК з діарейним синдромом ($p < 0,05$). У хворих на НПВБ зареєстрована вища частота куріння, коморбідних захворювань на БА та ХОЗЛ ($p < 0,05$).

СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров АЕ, Агафонова ЕА, Кривуша ЕЛ. та ін. Патогенез COVID-19. Здоров'я дитини. 2020;15(2):133–144.
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» / Фещенко ЮІ, Белослудцева КО, Голубовська ОА та ін. Київ, 2019. 94 с.
3. ЖИВА Клінічна настанова «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19»; 2022. 165 р. <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19>.
4. Коронавірусна інфекція COVID-19. Аналітична панель щодо захворюваності на COVID-19 у розрізі районів та міських рад. Центр громадського здоров'я МОЗ України. [Ел. ресурс]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/koronavirusna-infekciya-covid-19>
5. Колоскова ОК, Крамарьов СО, Білоус ТМ, Іванова ЛА, Камінська ТМ, Незгода П, та ін. Особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей України. Актуальна інфектологія. 2021;9(2):10-18. http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2021_9_2_4.
6. Комісаренко СВ. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. Вісн. НАН України. 2020;8:29–71.
7. Копча ВС, Бондаренко АМ, Сай ІВ. Патогенетична терапія коронавірусної пневмонії при COVID-19. Клін. імунол. Алергол. Інфект. 2020;6(127):5–13.
8. Малий ВП, Асоян ІМ, Сай ІВ, Андрусович ІВ. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. Інфекційні хвороби, 2020;3:73–83. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>.
9. Перцева ТО, Белослудцева КО, Кіреєва ТВ, Конопкіна ЛІ, Крихтіна МА, Басіна БО та ін. Негоспітальна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): принципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу. Медичні перспективи. 2020; 25 (3): 50-61.

- 10.Савченко ОО, Подсевахіна СЛ, Ткаченко ОВ, Мирний ДП, Кацюба ЮВ, Мирна АІ. Проблеми антибіотикотерапії при КОВІД-асоційованих позалікарняних пневмоніях. Сучасні медичні технології, 2022; 2: 30-35.
- 11.Фещенко ЮІ, Голубовська ОА, Дзюблик ОЯ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ЯО, Ліскіна ІВ. Особливості ураження легень при COVID-19. Укр. пульмонол. журнал. 2021;1:5-14.
- 12.Хухліна О, Рачинська І, Мандрик О, Ткач Є. Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, за коморбідності з негоспітальною пневмонією середньої важкості. Експериментальна і клінічна медицина, 2024. 93(1): 46-55.
<https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.krm>
- 13.Шумаков ОВ, Пархоменко О.М., Голубовська ОА Модель для передбачення тяжкості перебігу COVID-19 у госпіталізованих хворих за даними кардіоваскулярного анамнезу та початкового клінічного стану. Український кардіологічний журнал, 2023; 30(1–2):48–56.
- 14.Чурсіна ТЯ, Міхалєв КО. Особливості ведення хворих на негоспітальну пневмонію із супутньою патологією: обґрунтування доцільності використання антигіпоксантів на прикладі етилметилгідроксипіридину сукцинату. Медицина невідкладних станів. 2020;16(7-8):33-41.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2020_16_7-8_6.
- 15.Ahn JH, Kim J, Hong SP, Choi SY, Yang MJ, Ju YS, et al. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. J Clin Invest. 2021 Jul 1;131(13):e148517. doi: 10.1172/JCI148517. PMID: 34003804.
- 16.Ahuja V, Bowe T, Warnock G, Pitman C, Dwyer DE. Trends in SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values from nucleic acid testing predict the trajectory of COVID-19 waves. Pathology. 2024 Aug;56(5):710-716. doi: 10.1016/j.pathol.2024.02.004.
- 17.Al-Momani H. A Literature Review on the Relative Diagnostic Accuracy of Chest CT Scans versus RT-PCR Testing for COVID-19 Diagnosis. Tomography. 2024 Jun 14;10(6):935-948. doi: 10.3390/tomography10060071.

18. Anzalone AJ, Beasley WH, Murray K, Hillegass WB, Schissel M, Vest MT, et al; National COVID Cohort Collaborative (N3C) Consortium. Associations between COVID-19 therapies and outcomes in rural and urban America: A multisite, temporal analysis from the Alpha to Omicron SARS-CoV-2 variants. *J Rural Health*. 2025 Jan;41(1):e12857. doi: 10.1111/jrh.12857.
19. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcp2009575.
20. Blum D, Agrawal N, Callahan A. A Clearer Picture of Covid's Lasting Effects on the Body/ [El.res.] <https://www.nytimes.com/2025/03/10/well/covid-long-term-health-damage.html>
21. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med*. 2020 Mar 13;27(2):taaa008. doi: 10.1093/jtm/taaa008. PMID: 31943059
22. Bretagne S, Sitbon K, Botterel F, Delli  re S, Letscher-Bru V, Chouaki T, et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, Fungemia, and Pneumocystosis in the Intensive Care Unit: a Retrospective Multicenter Observational Cohort during the First French Pandemic Wave. *Microbiol Spectr*. 2021 Oct 31;9(2):e0113821. doi: 10.1128/Spectrum.01138-21.
23. Budinger GRS, Misharin AV, Ridge KM, Singer BD, Wunderink RG. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021 Jul 15;131(14):e149412. doi: 10.1172/JCI149412.
24. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Aug 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 32150360.
25. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

26. Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, et al. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Infect Dis*. 2020 Aug 4;222(5):746-754. doi: 10.1093/infdis/jiaa363.
27. Chong WH, Saha BK, Chopra A. Does COVID-19 pneumonia signify secondary organizing pneumonia?: A narrative review comparing the similarities between these two distinct entities. *Heart Lung*. 2021 Sep-Oct;50(5):667-674. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.04.009.
28. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020 Apr;295(1):202-207. doi: 10.1148/radiol.2020200230.
29. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
30. Chowdhury MR, Mas-ud MA, Ali MR, Fatamatuazzohora, Shimu AS, Haq A, et al. Harmful Effects of COVID-19 on Major Human Body Organs: A Review. *J Pure Appl Microbiol*. 2021;15(2)500-511. doi.org/10.22207/JPAM.15.2.14
31. 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 Oct;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
32. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3.
33. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020 May 7;55(5):2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020. Erratum in: *Eur Respir J*. 2020 Sep 24;56(3):2050524. doi: 10.1183/13993003.50524-2020.
34. Duncan G, Christensen WF, Handley C. COVID-19 hotspot detection in a university setting. *PLoS One*. 2024 May 16;19(5):e0289254. doi: 10.1371/journal.pone.0289254.

- 35.Emami Zeydi A, Ghazanfari MJ, Ashrafi S, Maroufizadeh S, Mashhadban M, Khaleghdoost Mohammadi T et al. Respiratory Support and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients with COVID-19 in Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *Tanaffos*. 2022 Apr;21(4):487-495.
- 36.Emami Zeydi A, Ghazanfari MJ, Sanandaj FS, Panahi R, Mortazavi H, Karimifar K, Karkhah S, Osuji J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Literature Review from a Nursing Perspective. *Biomedicine (Taipei)*. 2021 Sep 1;11(3):5-14. doi: 10.37796/2211-8039.1154.
- 37.Elhechmi YZ, Mrad M, Gdoura M, Nouri A, Ben Saad H, Ghrairi N, Triki H. High performance COVID-19 screening using machine learning. *Tunis Med*. 2025 Jan 5;103(1):10-17. English. doi: 10.62438/tunismed.v103i1.5401.
- 38.Fess LJ, Fell A, O'Toole S, D'Heilly P, Holzbauer S, Kollmann L, et al. COVID-19 Death Determination Methods, Minnesota, USA, 2020-20221. *Emerg Infect Dis*. 2024 Jul;30(7):1352-1360. doi: 10.3201/eid3007.231522.
- 39.Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(7):791–6. Available from: [https:// onlin elibrary. wiley. com/ doi/ abs/ 10. 1002/ jmv. 25770](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25770).
- 40.Godaert L, Cofais C, Hequet F, Proye E, Kanagaratnam L, Césaire R, Najioullah F, Dramé M. Adaptation of WHO Definitions of Clinical Forms of Chikungunya Virus Infection for the Elderly. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Jan;104(1):106-109. doi: 10.4269/ajtmh.20-0761.
- 41.Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
- 42.Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in

- China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
43. Gupta RK, Harrison EM, Ho A, Docherty AB, Knight SR, van Smeden M et al. ISARIC4C Investigators. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr;9(4):349-359. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30559-2.
 44. Hekman RM, Hume AJ, Goel RK, Abo KM, Huang J, Blum BC et al. Actionable Cytopathogenic Host Responses of Human Alveolar Type 2 Cells to SARS-CoV-2. *Mol Cell.* 2021 Jan 7;81(1):212. doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.028. Erratum for: *Mol Cell.* 2020 Dec 17;80(6):1104-1122.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.11.028.
 45. 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 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 46. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
 47. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
 48. 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 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 49. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.

50. Iftimie S, Lopez-Azcona AF, Vallverdu I, Hernandez-Flix S, De Febrer G, Parra S, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: a comparative study in hospitalized patients in reus, Spain. *PLoS One*. (2021) 16(3):e0248029. doi: 10.1371/journal.pone.0248029
51. Israel A, Schäffer AA, Merzon E, Green I, Magen E, Golan-Cohen A et al. Calculator for COVID-19 Severity Prediction Based on Patient Risk Factors and Number of Vaccines Received. *Microorganisms*. 2022 Jun 16;10(6):1238. doi: 10.3390/microorganisms10061238.
52. Izmailova O, Shlykova O, Vatsenko A, Ivashchenko D, Dudchenko M, Koval T, Kaidashev I. Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infect Genet Evol*. 2022 Mar;98:105227. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105227.
53. Junejo Y, Ozaslan M, Safdar M, Khailany RA, Rehman S, Yousaf W, Khan MA. Novel SARS-CoV-2/COVID-19: Origin, pathogenesis, genes and genetic variations, immune responses and phylogenetic analysis. *Gene Rep*. 2020 Sep;20:100752. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100752.
54. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, Welte T, Busse R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):e47-e48. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00101-6.
55. Karkhah S, Ghazanfari MJ, Shamshirian A, Panahi L, Molai M, Zeydi AE. Clinical Features of Patients with Probable 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Rasht, Iran: A Retrospective Case Series. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2020 May 10 [cited 2025 Mar. 31];8(T1):16-22. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/4755>
56. Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K. et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*. 2021 Nov 24;184(24):5932-5949.e15. doi: 10.1016/j.cell.2021.10.027.

- 57.Khatriwada S, Subedi A Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications, *Human Microbiome Journal*. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.humic.2020.100073>.
- 58.Kouhsari E, Azizian K, Sholeh M, Shayestehpour M, Hashemian M, Karamollahi S. et al. Clinical, epidemiological, laboratory, and radiological characteristics of novel Coronavirus (2019-nCoV) in retrospective studies: A systemic review and meta-analysis. *Indian J Med Microbiol*. 2021 Jan;39(1):104-115. doi: 10.1016/j.ijmmb.2020.10.004.
- 59.Kunkel D, Stuenkel M, Sivaraj LB, Colenda CC, Pekarek L, Rennert L. Predictive value of clinical symptoms for COVID-19 diagnosis in young adults. *J Am Coll Health*. 2024 May-Jun;72(4):1006-1009. doi: 10.1080/07448481.2022.2068963.
- 60.Kumar A, Karn E, Trivedi K, Kumar P, Chauhan G, Kumari A, et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Sep 9;17(9):e0272840. doi: 10.1371/journal.pone.0272840.
- 61.Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- 62.Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):270-284. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
- 63.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 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
- 64.Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- 65.Leidman E, Doocy S, Heymsfield G, Sebushishe A, Mbong EN, Majer J; IMC-CDC COVID-19 Research Team; Bollemeijer I. Risk factors for hospitalisation and death from COVID-19: a prospective cohort study in South Sudan and Eastern

- Democratic Republic of the Congo. *BMJ Open*. 2022 May 18;12(5):e060639. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060639.
- 66.Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, Buzoianu M, Petre AC, Tiliscan C, et al. Surviving COVID-19 and Battling Fibrosis: A Retrospective Cohort Study Across Three Pandemic Waves. *Diagnostics*. 2024; 14(24):2811. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14242811>
 - 67.Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jun;214(6):1280-1286. doi: 10.2214/AJR.20.22954.
 - 68.Li X, Xu Z, Wang T, Xu X, Li H, Sun Q. et al. Clinical laboratory characteristics of severe patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021 Jan-Mar;9:184-190. doi: 10.1016/j.cegh.2020.08.012.
 - 69.Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):401-402. doi: 10.1002/jmv.25678.
 - 70.Lytton SD, Ghosh AK. SARS-CoV-2 Variants and COVID-19 in Bangladesh- Lessons Learned. *Viruses*. 2024 Jul 4;16(7):1077. doi: 10.3390/v16071077.
 - 71.Mahajan S, Caraballo C, Li SX, Dong Y, Chen L, Huston SK, et al. SARS-CoV-2 Infection Hospitalization Rate and Infection Fatality Rate Among the Non-Congregate Population in Connecticut. *Am J Med*. 2021 Jun;134(6):812-816.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.01.020.
 - 72.Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, Lanzman M, Stone Z, Mahungu T et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Apr 13;76(5):1323-1331. doi: 10.1093/jac/dkaa563.
 - 73.Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.

74. Mellos E, Paparrigopoulos T. Substance use during the COVID-19 pandemic: What is really happening? *Psychiatriki*. 2022 Mar 28;33(1):17-20. English, Greek, Modern. doi: 10.22365/jpsych.2022.072.
75. Mobayen M, Torabi H, Bagheri Toolaroud P, Tolouei M, Dehnadi Moghadam A, Saadatmand M et al. Acute burns during the COVID-19 pandemic: A one-year retrospective study of 611 patients at a referral burn centre in northern Iran. *Int Wound J*. 2023 Oct;20(8):3204-3211. doi: 10.1111/iwj.14199. Epub 2023 Apr 24. Retraction in: *Int Wound J*. 2025 Mar;22(3):e70254. doi: 10.1111/iwj.70254.
76. Molani S, Hernandez PV, Roper RT, Duvvuri VR, Baumgartner AM, Goldman JD et al. Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults. *Sci Rep*. 2022 Apr 28;12(1):6568. doi: 10.1038/s41598-022-10344-3.
77. Muzaffer Onur Turan, Sebnem Karasu, Atilla Hikmet Cilengir Differences and characteristics of COVID-19 and atypical pneumonia. *European Respiratory Journal* 2021;58(suppl 65):PA529; doi:<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA529>
78. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*. 2020;97(5):824-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
79. Pairo-Castineira E, Rawlik K, Bretherick AD, Qi T, Wu Y, Nassiri I, et al. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19. *Nature*. 2023 May;617(7962):764-768. doi: 10.1038/s41586-023-06034-3. Epub 2023 May 17. Erratum in: *Nature*. 2023 Jul;619(7971):E61. doi: 10.1038/s41586-023-06383-z.
80. Pecetta S, Rappuoli R. The evolving landscape of live attenuated COVID-19 vaccines. *Nat Microbiol*. 2024 Aug;9(8):1911-1913. doi: 10.1038/s41564-024-01770-2.
81. Rachynska IV, Khukhlina OS, Mandryk OYe. An influence of acute coronavirus disease on hepatic tissue (literature review). *Scientific and practical journal [Internet]*. 2023 Jul. 25; 26(2):234-7. DOI:<https://doi.org/10.21802/artm.2023.2.26.234>

- 82.Redondo N, Zaldívar-López S, Garrido JJ, Montoya M. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. *Front Immunol.* 2021 Jul 7;12:708264. doi: 10.3389/fimmu.2021.708264.
- 83.Rehman SU, Shafique L, Ihsan A, Liu Q. Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens.* 2020 Mar 23;9(3):240. doi: 10.3390/pathogens9030240.
- 84.Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5;133(9):1015-1024. doi: 10.1097/CM9.0000000000000722.
- 85.Rihan FA. COVID-19 Epidemic Model Including Unreported Cases and Stochastic Noise. *EPiC Series in Computing*,2024;101:11-24. 10.29007/gxgq
- 86.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 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098. doi: 10.1001/jama.2020.7681.
- 87.Rizvi AH, Zafar MN, Adil A, Dodani S, Haidri FR, Lal J et al. COVID-19 Pneumonia: Epidemiology, Clinical Characteristics and Outcomes from a Developing Country a Single Center Experience from Pakistan. *International Journal of Virology & Infectious Diseases*, 2022 Apr 05;7(1): 016-026.
- 88.Roser LP, Samanapally H, Ali T, Xu Q, Han Y, Salunkhe V, et al. Different clinical characteristics and outcomes of adult hospitalized SARS-CoV-2 pneumonia patients complicated by cardiovascular events during the first, delta and omicron waves of COVID-19. *Front Epidemiol.* 2024 Apr 18;4:1342917. doi: 10.3389/fepid.2024.1342917.
- 89.Rotondo JC, Martini F, Maritati M, Mazziotta C, Di Mauro G, Lanzillotti C, et al. SARS-CoV-2 Infection: New Molecular, Phylogenetic, and Pathogenetic Insights. Efficacy of Current Vaccines and the Potential Risk of Variants. *Viruses.* 2021 Aug 25;13(9):1687. doi: 10.3390/v13091687.

90. Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med* 29, 334–343 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02156-9>
91. Shukla N, Shamim U, Agarwal P, Pandey R, Narayan J. From bench to bedside: potential of translational research in COVID-19 and beyond. *Brief Funct Genomics*. 2024 Jul 19;23(4):349-362. doi: 10.1093/bfpg/elad051.
92. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):210-217. doi: 10.1148/radiol.2020200274. Epub 2020 Feb 6. Erratum in: *Radiology*. 2020 Dec;297(3):E346. doi: 10.1148/radiol.2020209021.
93. Silaghi-Dumitrescu R, Patrascu I, Lehene M, Bercea I. Comorbidities of COVID-19 Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 29;59(8):1393. doi: 10.3390/medicina59081393.
94. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):612-617. doi: 10.1002/jmv.25735.
95. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):856-862. doi: 10.1002/jmv.25871.
96. Tchakerian S, Besnard N, Brunot V, Moulairé V, Benchabane N, Platon L. et al. Epidemiology, clinical and biological characteristics, and prognosis of critically ill COVID 19 patients: a single-center experience through 4 successive waves. *Pneumonia (Nathan)*. 2024 Nov 5;16(1):27. doi: 10.1186/s41479-024-00144-w.
97. Thirkell P, Griffiths M, Waller MD. Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2022:342–9. doi: 10.1016/B978-0-08-102723-3.00187-6.
98. Vaughn VM. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; Dec; 26 (12): 1622–1629.
99. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-

- 6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30250-6.
100. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
 101. Williams A, Repetto E, Lebbie I, Khalife M, Jensen TO. Are C-reactive protein and procalcitonin safe and useful for antimicrobial stewardship purposes in patients with COVID-19? A scoping review. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2024 Sep 12;4(1):e129. doi: 10.1017/ash.2024.372. PMID: 39290622; PMCID: PMC11406566.
 102. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med*. 2020 Jun 3;12(546):eabc1931. doi: 10.1126/scitranslmed.abc1931.
 103. Wong LR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses - are we our own worst enemy? *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan;22(1):47-56. doi: 10.1038/s41577-021-00656-2. Epub 2021 Nov 26. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2022 Mar;22(3):200. doi: 10.1038/s41577-021-00673-1.
 104. Weaver D, Gago S, Bassetti M, Giacobbe DR, Prattes J, Hoenigl M, et al. Mycobiome analyses of critically ill COVID-19 patients. *Microbiol Spectr*. 2025.13:e04110-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04110-23>
 105. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2022 [updated 2022 July 14, cited 2022 Okt 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>.
 106. Writing Committee Members, Bozkurt B, Das SR, Addison D, Gupta A, Jneid H, et al. 2022 AHA/ACC key data elements and definitions for cardiovascular and noncardiovascular complications of COVID-19: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical data standards. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(4):388–465. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.355.

107. 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 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
108. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020 Apr;80(4):394-400. doi: 10.1016/j.jinf.2020. 02.017.
109. Xie L, Chen L, Li X, Zhou J, Tian H, Zhao J, Li Z, Li Y. Analysis of Lung Microbiome in COVID-19 Patients during Time of Hospitalization. *Pathogens*. 2023; 12(7):944. <https://doi.org/10.3390/pathogens12070944>
110. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May; 94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
111. Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):555-557. doi: 10.1038/s41423-020-0407-x.
112. Yasmin S, Ansari MY. A detailed examination of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Covering past and future perspectives. *Microb Pathog*. 2025 Jun;203:107398. doi: 10.1016/j.micpath.2025.107398.
113. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 May;214(5):1072-1077. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
114. Zhao Y, Pan M, Shang W, Qiao J, Song W, Meng X. Progress of the Detection Methods for SARS-CoV-2. *Clin Lab*. 2024 Aug 1;70(8). doi: 10.7754/Clin.Lab.2024.231148.
115. Zhdan V, Babanina M, Boriak K, Kiriyan E, Tkachenko M. Особливості патогенезу, перебігу і терапії пневмонії при COVID-19. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2022. 22(3-4), 220-225. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.220>

116. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
117. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
118. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jun;214(6):1287-1294. doi: 10.2214/AJR.20.22975.
119. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
120. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.