

Т.О. Перцева¹,
К.О. Белослудцева^{1*},
Л.І. Конопкіна¹,
М.А. Крихтіна¹,
О.В. Мироненко¹,
Л.А. Ботвінікова¹,
О.Ф. Мойсеєнко²

НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ, АСОЦІЙОВАНА З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ (COVID-19): ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЗА КЛІНІЧНИМИ ТА ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

Дніпровський державний медичний університет¹
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
КНП «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради²
вул. Батумська, 13, Дніпро, 49074, Україна
Dnipro State Medical University¹
V. Vernadskiyi str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
MNI "City Clinical Hospital #6" of Dnipro City Council²
Batumska str., 13, Dnipro, 49074, Ukraine
*e-mail: ukrxenia@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 1. С. 24-33

Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(1):24-33

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, вірусна пневмонія, коронавірусна хвороба, COVID-19, діагностика, предиктори прогресування, фактори ризику обтяження, D-димер, фібриноген, коагулограма

Ключевые слова: внебольничная пневмония, вирусная пневмония, коронавирусная болезнь, COVID-19, диагностика, предикторы прогрессирования, факторы риска утяжеления, D-димер, фибриноген, коагулограмма

Key words: community-acquired pneumonia, viral pneumonia, coronavirus disease, COVID-19, diagnosis, predictors of progression, risk factors for burden, D-dimer, fibrinogen, coagulogram

Реферат. Внебольничная пневмония, ассоциированная с коронавирусной болезнью (COVID-19): определение предикторов прогрессирования патологического процесса по клиническим и гемостазиологическим показателям. Перцева Т.А., Белослудцева К.О., Конопкина Л.И., Крихтина М.А., Мироненко Е.В., Ботвинникова Л.А., Мойсеенко Е.Ф. Поиск клинических и лабораторных маркеров обтяжения течения COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии (ВП) является актуальной проблемой современности. Целью нашего исследования было определение факторов риска обтяжения патологического процесса путем установления диагностической и прогностической значимости клинических и гемостазиологических показателей на госпитальном этапе ведения пациентов с ВП на фоне коронавирусной болезни (COVID-19). В наблюдение в рамках исследования вошло 53 человека основной группы. Все больные были обследованы дважды: в первый день госпитализации (визит 1) и в динамике (на 7–10 сутки после госпитализации (визит 2)). У 30 (83,3%) больных подгруппы 1, несмотря на адекватное лечение, наблюдалось увеличение частоты дыхания (ЧД) и снижение сатурации до тяжелого (менее 92%) или критического (менее 85%) уровня (в 28 и 2 случаях соответственно). В подгруппе 2 прогрессирование ДН до критического уровня наблюдалось у 5 из 12 (41,7%) больных. Выводы: на этапе госпитализации больных COVID-19-ассоциированной ВП наиболее чувствительным клиническим предиктором утяжеления состояния пациента является тахипноэ 20 и более; лабораторным – уровень D-димера 200 нг/мл, что повышает риск прогрессирования патологического процесса в 16 раз.

Abstract. Community-acquired pneumonia associated with coronavirus disease (COVID-19): determination of pathological process progression predictors by clinical and hemocoagulation parameters. Pertseva T.O., Bielosludtseva K.O., Konopkina L.I., Krykhtina M.A., Myronenko O.V., Botvinikova L.A., Moiseienko O.F. The search for clinical and laboratory markers of COVID-19-associated CAP progression is an urgent problem of today. The aim of our study was to determine the risk factors for the burden of the pathological process by establishing the diagnostic and prognostic significance of clinical and hemocoagulation parameters in the hospital stage of management of patients with CAP on the background of coronavirus disease (COVID-19). The study included 53 individuals of the main group. All patients were examined twice: on the first day of hospitalization (visit 1) and in the

dynamics (7-10 days after hospitalization (visit 2)). In 30 (83.3%) patients of subgroup 1, despite adequate treatment, there was an increase in breathing rate and a decrease in saturation to severe (less than 92%) or critical (less than 85%) levels (in 28 and 2 cases respectively). In subgroup 2, the progression of respiratory failure to a critical level was observed in 5 of 12 (41.7%) patients. Conclusions: at the stage of hospitalization of patients with COVID-19-associated CAP the most sensitive clinical predictor of aggravation of the patient's condition is tachypnea of 20 or more; laboratory – the level of D-dimer 200 ng/ml, which increases the risk of progression of the pathological process by 16 times.

Незважаючи на цілий рік старанної боротьби з коронавірусною хворобою (COVID-19), сотні тисяч хворих у світі щоденно потребують госпіталізації внаслідок ускладнення хвороби негоспітальною пневмонією (НП) і, на жаль, тисячі з них помирають на етапі стаціонарного лікування [8]. Під час клінічного спостереження за госпіталізованими хворими на COVID-19-асоційовану НП виявляється, що в багатьох з них відбувається прогресуюче погіршення стану, що може бути пов'язано з вірусним навантаженням, особливостями автоімунної відповіді та супутньою патологією [3, 7, 14].

На сьогодні науковцями всього світу ведеться пошук клінічних та лабораторних маркерів обтяження перебігу COVID-19-асоційованої НП [4, 12]. Ураховуючи той факт, що одним з найбільш небезпечних ускладнень цього стану є тромбоемболія, яке спостерігається приблизно у 20% випадків COVID-19 [9], перспективним є пошук клінічних та гемокоагуляційних показників, за якими можна було б спрогнозувати подальший перебіг хвороби.

Уже визначено, що при пошкодженні судин або тканин різними ендогенними та екзогенними факторами або антитілами в організмі запускається процес інтенсифікації згортання крові, що призводить до утворення тромбів [5, 10]. Такі ускладнення описувались нами при тяжких бактеріальних негоспітальних пневмоніях [10], утім при пневмонії на тлі COVID-19 це питання потребує подальшого вивчення.

Легеневий ендотромбоз може мати субклінічний перебіг, коли погіршення стану відбувається поволі: щоденно прогресує задишка, знижується сатурація, неефективною стає киснева терапія. Діагностика немасивних тромбозів є вкрай утрудненою. Найчастіше скринінг включає визначення рівнів таких коагуляційних показників, як міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), протромбін за Квіком, протромбіновий час (ПЧ), фібриноген, D-димер.

МНВ є стандартним коагуляційним показником для осіб, які приймають пероральні антикоагулянти для профілактики та лікування тромбозу глибоких вен або тромбоемболії [13].

Протромбін за Квіком визначається відношенням тимчасової активності протромбінового

білка до зразка контролю. Виражається у відсотках, норма становить 80-120%, характеризує протромбіноутворення, що відображає першу фазу плазмового гемостазу [13].

ПЧ характеризує першу (протромбіноутворення) і другу (тромбіноутворення) фази плазмового гемостазу й відображає активність протромбінового комплексу (факторів VII, V, X і власне протромбіну – фактора II) [13].

Фібриноген – центральний білок системи згортання крові та розчинний попередник полімерного фібрину, який формує фібриновий каркас тромбу. При взаємодії з тромбоцитами він сприяє їх агрегації, що є першим етапом утворення тромбу. Саме тому визначення рівня цього маркера є досить перспективним стосовно пошуку прогностичного показника обтяженого та ускладненого перебігу пневмонії на тлі COVID-19 [13].

D-димер утворюється внаслідок розпаду волокон фібрину. На відміну від кінцевих продуктів розпаду фібриногену, що представлені у вигляді окремих фрагментів D та E, при розщепленні зшитих фактором XIIIa волокон фібрину утворюються більші фрагменти – D-димери, тримери D-E-D, оскільки плазмін не спроможний розщепити ковалентний зв'язок між D-димерами. Підвищення рівня D-димеру в крові здебільшого відбувається при тромбозі, тромбоемболії легеневої артерії та синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ). У нормі в плазмі крові D-димери відсутні, а з'являються переважно при активації системи згортання крові [13, 15]. Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 06.04.2021 р. № 638 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», на сьогодні не рекомендується призначати антикоагулянтну терапію згідно з рівнем цього показника, оскільки D-димер – це білковий фрагмент, що утворюється при розчиненні вже існуючого згустка крові і не відображає в повному обсязі ризик тромбоемболії [2].

Незважаючи на широке використання вищезазначених показників у клінічній практиці, роль цих маркерів при COVID-19-асоційованій НП ще не встановлена.

Таким чином, метою нашого дослідження було визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу шляхом встановлення діагностичної та прогностичної значущості клінічних і гемокоагуляційних показників на госпітальному етапі ведення пацієнтів з НП на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 60 хворих, які звернулись за медичною допомогою до приймального відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради з травня до грудня 2020 року у зв'язку з підозрою на коронавірусну хворобу (COVID-19) та пов'язану з нею НП. При клінічному огляді пацієнтів проводився аналіз скарг, даних анамнезу та об'єктивного статусу.

Критеріями включення пацієнтів до скринінгу були:

1) скарги, анамнестичні дані та клінічні ознаки гострого інфікування верхніх дихальних шляхів;

2) скарги та клінічні ознаки інфікування нижніх дихальних шляхів, які могли б вказувати на розвиток НП;

3) надання згоди на проведення тестування щодо COVID-19;

4) вік – понад 18 років.

Критеріями виключення пацієнтів зі скринінгу були:

1) наявність підтвердженого альтернативного діагнозу (туберкульоз легень, хронічна тромбоемболія легеневої артерії тощо), при якому клінічні ознаки могли б імітувати прояви НП;

2) наявність раніше підтвердженої ВІЛ-інфекції;

3) декомпенсація хронічних супутніх захворювань, яка могла б впливати на результати досліджень;

4) наявність раніше діагностованої онкологічної патології.

Верифікація коронавірусної хвороби (COVID-19) проводилась шляхом ПЛР-тестування для визначення РНК коронавірусу SARS-CoV-2 при заборі слизу з дихальних шляхів або визначення антитіл (імуноглобуліну класу М (IgM)) до спайкового (S) білка SARS-CoV-2. Усім хворим проводився загальний аналіз крові та виконувались методи візуалізації (рентгенограма або комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки (ОГК)), а також визначався ВІЛ-статус шляхом експрес-тестування крові за допомогою «СІТО TEST HIV ½» («Фармаско», Україна).

По завершенню скринінгового етапу з дослідження було виключено 7 хворих: 1 – з пози-

тивним результатом ВІЛ-тесту, 1 – з підозрою на туберкульоз легень, 1 – з підозрою на новоутворення, 2 – з відсутністю лабораторного підтвердження COVID-19 (за результатами ПЛР-тесту та серологічного тесту на IgM), 2 – з відсутністю рентгенологічного підтвердження наявності НП (за даними і рентгенографії, і КТ ОГК). Таким чином, до подальшого спостереження в рамках дослідження увійшло 53 особи, які й склали основну групу.

Формулювання клінічних діагнозів коронавірусної хвороби та НП на її тлі проводились згідно з національними рекомендаціями [1, 2].

Для уточнення ступеня тяжкості коронавірусної хвороби були використані критерії, наведені в Протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 6 квітня 2021 р. [2]. Захворювання тяжкого перебігу верифікувалось за наявності одного й більше з таких критеріїв: 1) ЧДР ≥ 30 за 1 хвилину; 2) $SpO_2 \leq 93\%$ або співвідношення $PaO_2/FiO_2 < 300$; 3) площа інфільтративних уражень легень понад 50%. Захворювання критичного перебігу діагностувалось за наявності одного й більше з таких критеріїв: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), сепсис, змінена свідомість, поліорганна недостатність. За умов відсутності жодного з перелічених критеріїв діагностувалось захворювання середнього ступеня тяжкості.

З огляду на те, що в реальній клінічній практиці відстежити динаміку інфільтративних змін на КТ ОГК досить проблематично, розподіл хворих на підгрупи проводився здебільшого за клінічними даними з урахуванням ЧДР та рівня SpO_2 при надходженні до стаціонару. Таким чином, за тяжкістю коронавірусної хвороби на момент госпіталізації усі хворі основної групи були розподілені на 3 підгрупи: до підгрупи 1 увійшло 36 осіб з COVID-19 середнього ступеня тяжкості, у яких при госпіталізації ЧДР була нижчою за 30, рівень SpO_2 був вищим за 93%, а клінічна симптоматика залишалась стабільною, що, найбільш імовірно, вказувало на відсутність пролонгації патологічного процесу в легенях; до підгрупи 2 – 12 осіб з COVID-19 тяжкого перебігу, у яких при госпіталізації ЧДР також була нижчою за 30, втім рівень SpO_2 становив 93% і менше, що потребувало проведення допоміжної оксигенотерапії (показів до проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) не відмічалось); до підгрупи 3 – 5 осіб з COVID-19 критичного перебігу, у яких на етапі госпіталізації в клінічній симптоматиці превалювали ознаки дихальної недостатності (ЧДР була вище 23, а рівень SpO_2

був 89 і нижче), причому десатурація була стійкою та не коригувалась допоміжною низькопоточною кисневою терапією), що вказувало на розвиток ГРДС та необхідність проведення ШВЛ.

Правильність розподілу хворих за підгрупами підтверджувалась різницею між середніми показниками ЧДР та SpO₂ у підгрупах. Так, середній рівень ЧДР у підгрупі 1 був найнижчим і становив 18 (16; 21), у підгрупі 2 був вже значно вищим і становив 20 (20; 21), а найвищим (24 (23; 27)) – у підгрупі 3 ($p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,001$). Рівень SpO₂ також суттєво відрізнявся між підгрупами хворих і становив 94,0 (93,0; 96,0) у підгрупі 1, 90,0 (80,0; 91,0) – у підгрупі 2 і 79,0 (70,0; 88,0) – у підгрупі 3 ($p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,049$).

Усі хворі були обстежені двічі: у перший день госпіталізації (візит 1) та в динаміці (на 7-10 добу після госпіталізації (візит 2)).

На візиті 1 усім хворим основної групи були проведені загальноклінічні методи досліджень та визначені рівні коагуляційних показників (МНВ, протромбіну за Квіком, ПЧ, фібриногену, D-димеру). Забір венозної крові виконувався до призначення антикоагулянтних препаратів. Рівень фібриногену визначався за Клаусоном, D-димеру – за допомогою імунотурбодиметрії [13, 15]. Результати показників оцінювались порівняно з референтними лабораторними значеннями [13].

На візиті 2 проводилась оцінка клінічного стану хворого та реєструвалась наявність прогресування клінічної симптоматики (при наростанні задишки та збільшенні ЧДР більше ніж на 5 рухів та/або зниженні SpO₂ більше ніж на 4% порівняно з вихідними даними) чи стабілізації перебігу хвороби з поступовим покращенням стану.

Лікування хворих проводилось згідно з національними рекомендаціями [1, 2]. Хворі підгрупи 1 отримували антикоагулянтну терапію (підшкірне введення еноксапарину або аналогів у профілактичних дозах), протизапальну (нестероїдні препарати (аспірин, парацетамол, ібупрофен) і низькі дози стероїдних засобів (дексаметазон, метилпреднізолон)) та антибактеріальну терапію бета-лактамами (захищені пеніциліни (амоксцилін/клавуланат) або цефалоспорины II чи III покоління (цефуроксим, цефтріаксон)). Хворі підгрупи 2 приймали антикоагулянтну терапію (підшкірне введення еноксапарину або аналогів у високих профілактичних дозах), протизапальну (нестероїдні препарати (аспірин, парацетамол, ібупрофен) та низькі або середні дози стероїдних засобів (дексаметазон, метилпреднізолон)), антибактеріальну терапію (комбінація бета-лактаму (захищені пеніциліни (амок-

сцилін/клавуланат) або цефалоспорины II чи III покоління (цефуроксим, цефтріаксон)) з макролідом (азитроміцин, кларитроміцин), при неефективності – респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин)), а також оксигенотерапію. Хворі підгрупи 3 отримували антикоагулянтну терапію (підшкірне введення еноксапарину або аналогів у високих профілактичних дозах, а при підтверженому тромбозі – у терапевтичних), протизапальну (нестероїдні (аспірин, парацетамол, ібупрофен) та середні або високі дози стероїдних (дексаметазон, метилпреднізолон) препаратів), антибактеріальну терапію (бета-лактамами або респіраторними фторхінолонами), при неефективності додавались резервні препарати (лінезолід або меропенем), а також оксигенотерапію.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», також схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ. Усі хворі надали інформовану згоду на проведення необхідних методів досліджень.

Статистична обробка отриманих результатів була виконана з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програми «STATISTICA 6.0» (№ 31415926535897) та MedCalc [6, 11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні демографічні та клінічні показники 53 осіб (середній вік – 59 (52; 65) років, чоловіків – 22 (41,5 %)), госпіталізованих з НП на тлі лабораторно підтвердженої коронавірусної хвороби COVID-19, які склали основну групу, представлені в таблиці 1.

При аналізі демографічних показників привернув увагу той факт, що пацієнти з критичним перебігом хвороби були наймолодшими; за гендерним розподілом підгрупи були ідентичними (табл. 1). Більшість пацієнтів звернулись за медичною допомогою та, відповідно, були госпіталізовані на 6-14 добу захворювання.

У переважної більшості хворих характерними клінічними ознаками при госпіталізації були лихоманка, задишка та зниження сатурації (табл. 1). Хворі підгрупи 3 частіше мали ожиріння (ІМТ >30).

Щодо коагуляційних показників, рівні МНВ та протромбіну за Квіком були однаковими в підгрупах хворих і не відрізнялись від референтних значень (табл. 2). Утім відомо, що при тромботичних ускладненнях, гіперкоагуляції, масивному надходженні тканинного тромбoplastину в

кровотік відбувається зниження рівня протромбіну за Квіком, у зв'язку з чим був проведений індивідуальний аналіз. Останній показав, що рівень

протромбіну нижче за нижню межу референтного значення спостерігався в 4 хворих, які мали критичний перебіг (табл. 2).

Таблиця 1

Демографічні, анамнестичні та клінічні показники в обстежених хворих, Ме (25%; 75%)

Показник	Підгрупи хворих			p
	1 (n=36)	2 (n=12)	3 (n=5)	
Середній вік, роки	60 (52; 65)	63 (52; 68)	47 (45; 56)	p ₁₋₂ =0,453 p ₁₋₃ =0,008 p ₂₋₃ =0,102
Розподіл за статтю, абс. (% у підгрупі):				
чоловіків	12 (33,3)	8 (66,7)	2 (40)	p ₁₋₂₋₃ =0,127
жінок	24 (66,7)	4 (33,3)	3 (60)	
День хвороби при госпіталізації	8,0 (6; 10)	9,0 (3; 12)	10,0 (5; 14)	p ₁₋₂ =0,602 p ₁₋₃ =0,077 p ₂₋₃ =0,386
Температура тіла, °C	38,5 (38,0; 39,0)	39,0 (37,0; 39,0)	38,0 (37,5; 38,0)	p ₁₋₂ =0,951 p ₁₋₃ =0,582 p ₂₋₃ =0,744
Індекс маси тіла (ІМТ)	30,1 (26,3; 33,3)	27,8 (25,1; 35,9)	35,3 (33,0; 37,0)	p ₁₋₂ =0,933 p ₁₋₃ =0,018 p ₂₋₃ =0,493

Збільшення протромбінового часу спостерігалось у чотирьох хворих (2 – з критичним перебігом, 2 – з перебігом середнього ступеня тяжкості).

Рівень фібриногену був вищим за референтні значення більше ніж у половини обстежених хворих (29 (54,7%)). При цьому середній показник суттєво відрізнявся між підгрупами, а максимальні його значення спостерігались у хворих з кри-

тичним перебігом (у трьох з них (60 %) рівень показника перевищив діагностичний максимум (7,5 г/л)) (табл. 2). Розподіл рівнів фібриногену у хворих на COVID-19-асоційовану НП залежно від тяжкості перебігу хвороби та обраних нами градацій (за результатами аналізу гістограм відносних частот досліджуваної вибірки) представлено на рисунку 1.

Таблиця 2

Рівні коагуляційних показників в обстежених хворих при госпіталізації, Ме (25%; 75%)

Показник	Підгрупи хворих			Референтні значення	p
	1 (n=36)	2 (n=12)	3 (n=5)		
МНО, сек	1,06 (0,95; 1,2)	1,05 (1,0; 1,1)	1,1 (1,01; 1,2)	0,8–1,2	p ₁₋₂ =0,910 p ₁₋₃ =0,480 p ₂₋₃ =0,386
Протромбін за Квіком, %	94,1 (80,9; 104,6)	94,5 (76,2; 103,1)	81,4 (72,0; 90,0)	80–120	p ₁₋₂ =0,900 p ₁₋₃ =0,197 p ₂₋₃ =0,102
Протромбіновий час, сек	13,5 (12,2; 14,5)	13,6 (12,1; 14,1)	15,2 (13,1; 16,5)	11–15	p ₁₋₂ =0,830 p ₁₋₃ =0,183 p ₂₋₃ =0,342
Фібриноген, г/л	3,7 (3,0; 4,7)	4,2 (3,7; 4,9)	7,0 (6,5; 7,5)	2–4	p ₁₋₂ =0,044 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,015
D-димер, нг/мл	679,9 (118,1; 170,0)	1103,1 (188,9; 1803,5)	5720,0 (4800,0; 7500,0)	0–285	p ₁₋₂ =0,149 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,009

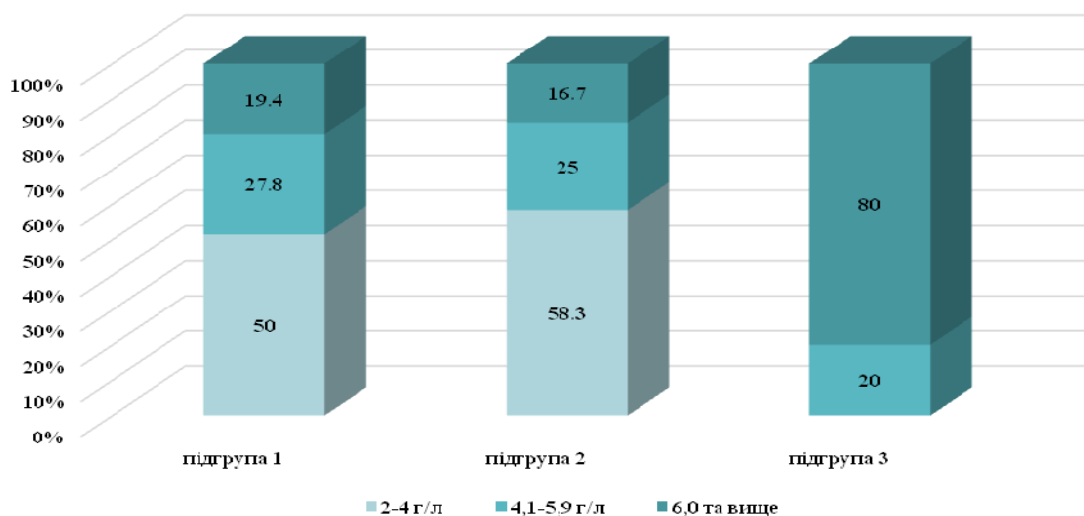


Рис. 1. Розподіл рівнів фібриногену в підгрупах хворих

Рівень D-димеру був достовірно підвищеним в обстежених хворих та корелював з тяжкістю перебігу хвороби. При цьому у всіх хворих підгрупи 3 він перевищував 2000 нг/мл, а у двох осіб був навіть вищим за діагностичний максимум (7500 нг/мл), у зв'язку з чим визначити його

істинний рівень технічно було неможливо. Розподіл рівнів D-димеру у хворих на COVID-19-асоційовану НП залежно від тяжкості перебігу хвороби та обраних нами градацій (за результатами аналізу гістограм відносних частот досліджуваної вибірки) представлено на рисунку 2.

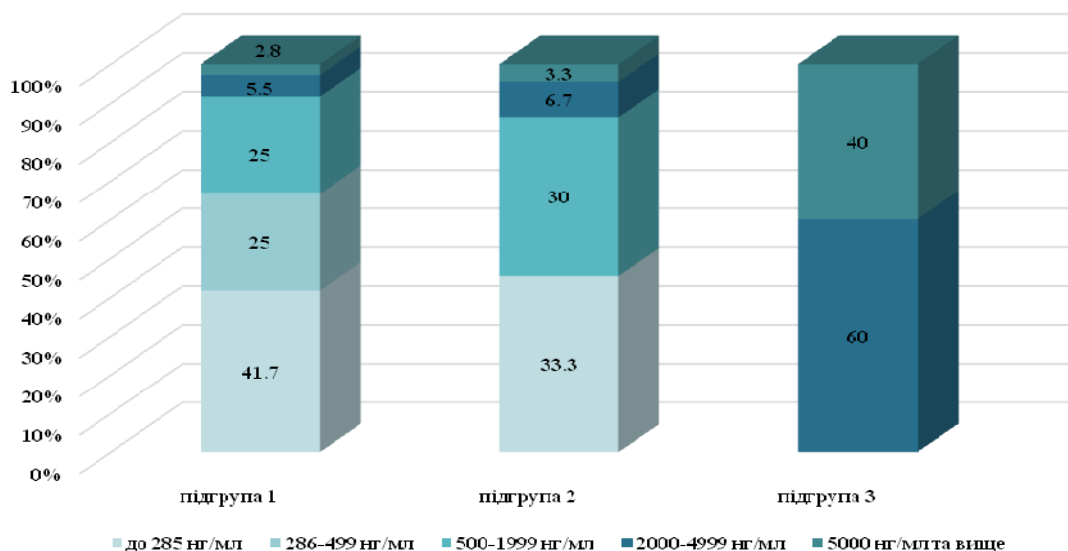


Рис. 2. Розподіл рівнів D-димеру в підгрупах хворих

На візиті 2, незважаючи на призначене лікування відповідно до тяжкості перебігу хвороби, у певної частки пацієнтів спостерігалось прогресивне погіршення стану, що, в основному, характеризувалось наростанням дихальної недостатності (ДН): посиленням задишки, зниженням рівня сатурації, наростанням тахіпное. Так, лише

в 6 з 36 (16,7%) хворих підгрупи 1 не відбувалось погіршення клінічної симптоматики, тоді як у 30 (83,3%) хворих, незважаючи на адекватне лікування, спостерігалось збільшення ЧДР та зниження сатурації до важкого (менше 92%) або критичного (менше 85%) рівня (у 28 та 2 випадках відповідно). У підгрупі 2 прогресування

ДН до критичного рівня спостерігалось у 5 з 12 (41,7%) хворих; 7 інших осіб мали стабільний перебіг з поступовим покращенням клінічного стану. Таким чином, на візиті 2 було встановлено, що із 48 хворих на НП середнього та тяжкого перебігу на тлі COVID-19 у 35 випадках (72,9%) відбулось прогресування патологічного процесу.

Для визначення факторів, які могли б бути визнані маркерами ризику прогресування COVID-19-асоційованої НП, нами був проведений ROC-аналіз. У якості змінних були обрані клінічні (рівні ЧДР, SpO₂, ІМТ, температури тіла) та лабораторні (рівні МНО, протромбіну за Квіком, протромбінового часу, D-димеру, фібриногену) показники при надходженні хворих до стаціонару, а в якості

класифікаційної групуючої – факт прогресування патології. Аналіз показав, що з обраних нами клінічних показників чутливим та специфічним фактором, пов'язаним з прогресуванням клінічного перебігу, є лише ЧДР на етапі госпіталізації (рис. 3А), причому критерієм відсікання є рівень ЧДР, що становить 20 за 1 хвилину (рис. 3Б). Рівні коагуляційних показників на етапі госпіталізації хворих до стаціонару виявились неінформативними щодо прогнозування ризику прогресування патологічного процесу (рис. 4А). Рівень D-димеру визнаний високочутливим та високоспецифічним фактором, при цьому критерієм відсікання був рівень показника, що становить 200 нг/мл (рис. 4Б).

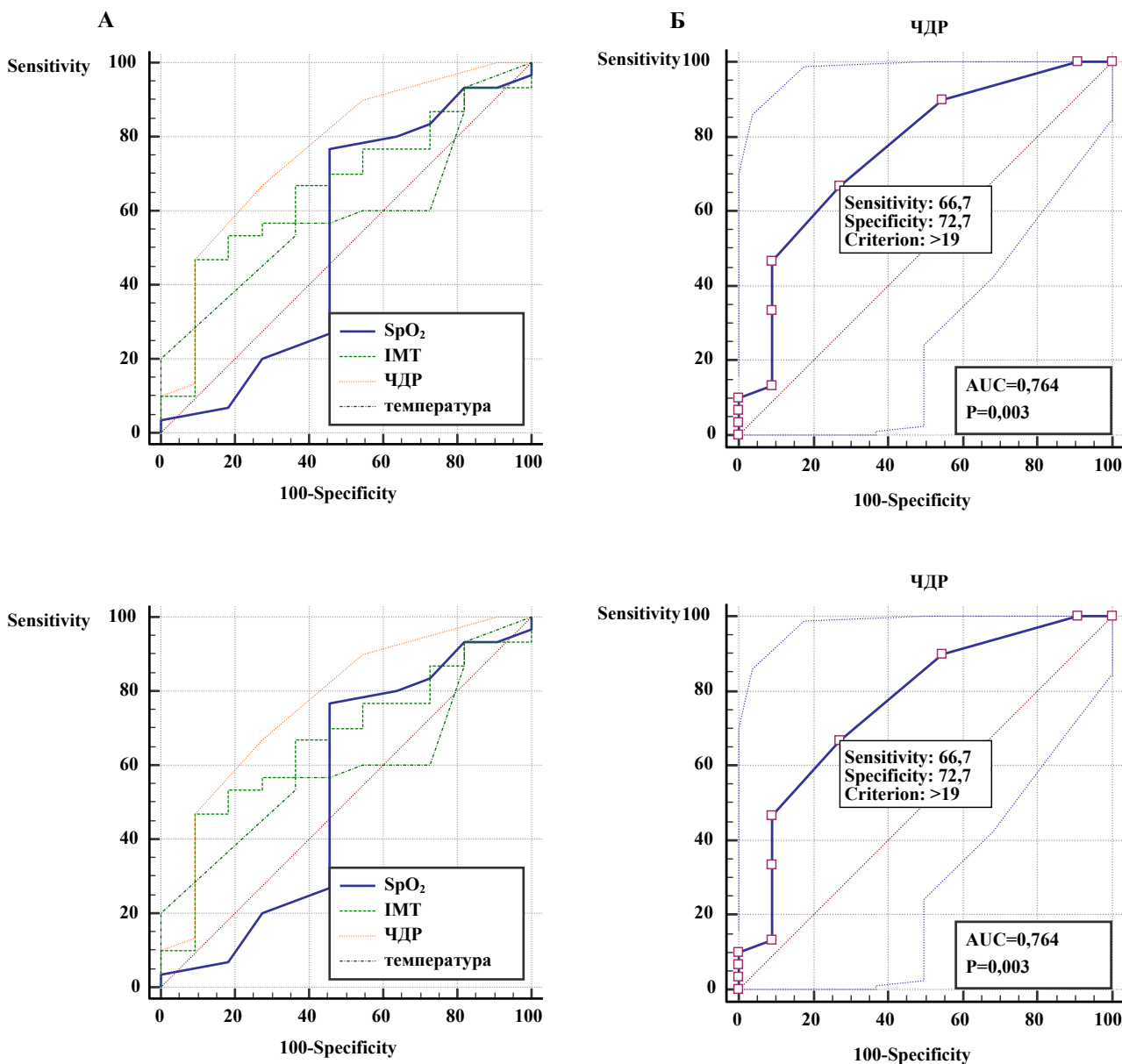


Рис. 3. ROC-криві клінічних показників (А – ЧДР, SpO₂, ІМТ, температури; Б – ЧДР) передбачення ризику прогресування НП, асоційованої з COVID-19

Гіпотеза стосовно того, що при рівні D-димеру понад 199 нг/мл при госпіталізації хворих на НП на тлі COVID-19 підвищується ризик прогресування патологічного процесу, потребувала перевірки. Було визначено, що при надходженні хворих на COVID-19-асоційовану НП рівень D-димеру понад 199 нг/мл спостерігався у 32 хворих, що належали до підгруп 1 і 2, а прогресування патологічного процесу відбулось у 29 з них; рівень D-димеру 199 нг/мл і нижче спостерігався в 16 хворих підгруп 1 і 2, а прогресування патологічного процесу відбулось у 6 з них

(рис. 5). Отримані дані було оброблено шляхом медичного тестування з пошуком діагностичного відношення шансів (*англ. odds ratio (OR)*). Установлено, що діагностичне відношення шансів перевищує 16 ($OR=16,1$), довірчий інтервал не включає одиниці і становить $[3,38; 76,7]$, а похибка є меншою за 0,05 ($p=0,0005$), що означає достовірність того факту, що у хворих на НП на тлі COVID-19 рівень D-димеру понад 199 нг/мл на етапі госпіталізації підвищує ризик прогресування патологічного процесу в 16 разів.

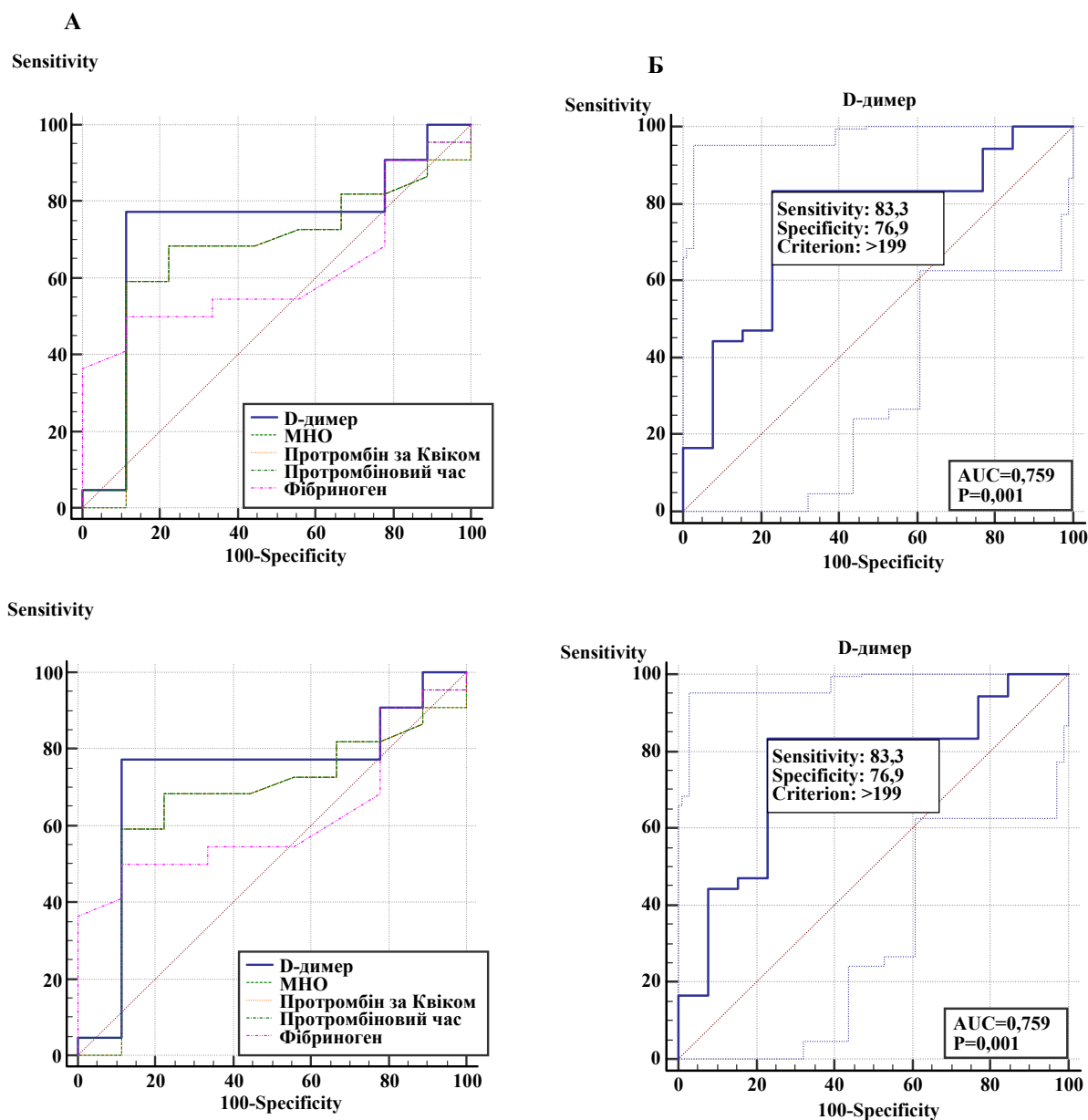


Рис. 4. ROC-криві лабораторних показників (А – D-димеру, МНВ, протромбіну за Квіком, протромбінового часу, фібриногену; Б – D-димеру) передбачення ризику прогресування НП, асоційованої з COVID-19

Слід звернути увагу на те, що на сьогодні верхня межа референтних значень D-димеру в більшості лабораторій України сягає 250–285 нг/мл. Отримані ж нами нові дані свідчать про те, що рівень показника, який формально є

нормою, але становить 200 нг/мл і більше, слід вважати достовірним фактором ризику прогресування патологічного процесу та обтяження стану пацієнта з НП на тлі COVID-19.

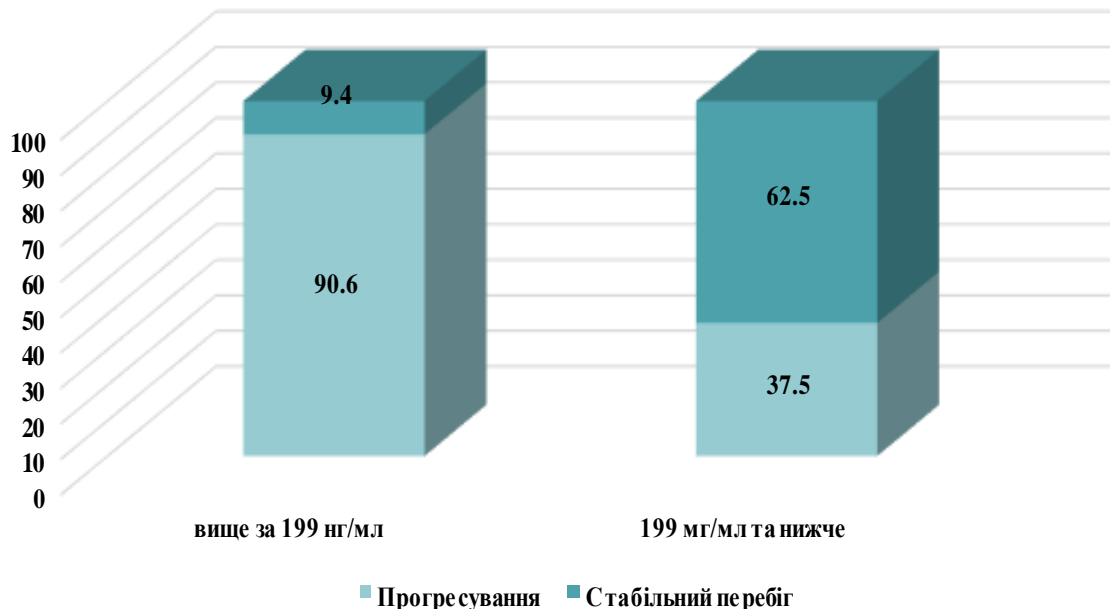


Рис. 5. Розподіл хворих на НП залежно від рівнів D-димеру при надходженні до стаціонару та прогресування патологічного процесу під час стаціонарного лікування

ВИСНОВКИ

1. На етапі госпіталізації хворих на COVID-19-асоційований з негоспітальною пневмонією найбільш чутливим клінічним предиктором обтяження стану пацієнта є тахіпное 20 і більше.

2. На етапі госпіталізації хворих на COVID-19-асоційований з негоспітальною пневмонією найбільш чутливим лабораторним предиктором обтяження стану пацієнта є рівень D-димеру 200 нг/мл, що підвищує ризик прогресування патологічного процесу в 16 разів.

Внески авторів:

Т.О. Перцева – концептуалізація, ведення, адміністрування проекту;

К.О. Белослудцева – дослідження, ресурси, курація даних, написання (початковий проект), написання (рецензування та редагування), візуалізація, перевірка;

Л.І. Конопкіна – методологія, написання (рецензування та редагування);

М.А. Крихтіна – формальний аналіз;

О.В. Мироненко – ресурси;

Л.А. Ботвінікова – ресурси;

О.Ф. Мойсеєнко – ресурси.

Фінансування. Роботу виконано в межах ініціативної НДР «Оптимізація діагностики та лікування респіраторних захворювань і їх ускладнень, розробка сучасних підходів до корекції та профілактики» (ІН.04.19, № 0219U004631) за рахунок власних коштів дослідників, а також за підтримки наукової діяльності здобувачів Дніпровським державним медичним університетом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Feschenko YuI, Belosludtseva KO, Golubovska OA, Gumenyuk MI, et al. [Adapted evidence-based clinical guideline "Nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention"]. Vidannya ofitsiine. Kyiv: Natsionalna akademiya medichnih nauk; 2019. p. 94. Ukrainian.

2. [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 06.04.2021 No. 638 "Amendments to the Standards of Medical Care" Coronavirus Disease (COVID19)", approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 02, 2020 No. 762]. (2020). Ukrainian.

3. Feshhenko YI, Dzyublik YO, Dzyublik OY [Nosocomial pneumonia associated with COVID-19: a look

at treatment]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2020;2:5-12. Ukrainian.

doi: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12>

4. Pertseva TO, Bielosludseva KO, Kiricieva TV, Konopkina LI, Krykhtina MA et al. [Nosocomial pneumonia on the background of coronavirus disease (COVID-19): principles of diagnosis and determination of risk factors for the burden of the pathological process]. *Medicni perspektivi*, 2020;25(3):50-61. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214807>

5. Pertseva TO, Konopkina LI, Yakovlieva VH. [Condition of coagulation hemostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease with severe disease]. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2015;22(2):74-77. Ukrainian. Available from:

http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILEA=&2_S21STR=glv_2015_22_2_25

6. Fetisov VS. [STATISTICA statistical data analysis package]. Nizhyn: NDU im. M. Gogolya; 2018. p. 114. Ukrainian.

7. Tsai P, Wei-Yi L, Yi-Ying L, Yung-Hung L, Yi-Tsung L, Hsiao-Kang C, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *JCMA*. 2021;84(1):3-8.

doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000463>

8. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update of World Health Organization: [Internet]. Available from:

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200817-weekly-epi-update-1.pdf?sfvrsn=b6d49a76_4

9. Hill JB, Garcia D, Crowther M, Savage B, Perress S, Chang K, et al. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thrombosis and hemostasis*. 2020;4(21):5373-7. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003083>

10. Krykhitna MA, Bielosludtseva KO, Botvinkova LA, Matykina NN. Lung vessels thrombosis in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: role of endothelial function, hemostasis, fibrinolysis and inflammation on different phases of treatment. *Wiadomosci lekarskie*, 2019;72:1463-5.

doi: <https://doi.org/10.36740/WLek201908108>

11. MedCalc's Free statistical calculators. [Internet]. Available from: <https://www.medcalc.org/calc/>

12. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19. *CHEST Guideline and Expert Panel Report*. 2020;158(3):1143-63.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>

13. Sanjeev P, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014;58(8):515-23.

doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>

14. Vahey GM, Marshall KE, McDonald E, Martin SW, Tate JE, Midgley CM, et al. Symptom Profiles and Progression in Hospitalized and Nonhospitalized Patients with Coronavirus Disease. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;27(2):385-95

doi: <https://dx.doi.org/10.3201/eid2702.203729>

15. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1830. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81300-w>

Стаття надійшла до редакції
22.06.2021

